



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111107849 A

(43)申请公布日 2020.05.05

(21)申请号 201880048261.7

(74)专利代理机构 北京领科知识产权代理事务所(特殊普通合伙) 11690

(22)申请日 2018.07.19

代理人 张丹

(30)优先权数据

US62/534907 2017.07.20 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/485(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.01.20

A61K 47/54(2017.01)

A61K 47/61(2017.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/042880 2018.07.19

A61K 47/64(2017.01)

A61K 47/59(2017.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2019/018638 EN 2019.01.24

A61K 47/60(2017.01)

A61P 25/04(2006.01)

A61P 25/36(2006.01)

(71)申请人 苏州润鑫达泰生物医药有限公司

地址 215000 江苏省苏州市苏州工业园区  
星湖街218号B6-2F,R2002

C07D 489/02(2006.01)

(72)发明人 欧阳晖 仇勇

权利要求书5页 说明书60页 附图3页

(54)发明名称

抗滥用长效释放阿片样前药

(57)摘要

本发明提供了具有增强的物理和化学稳定性以抵抗篡改并制备长效释放制剂的阿片样物质和其他管制物质的前药,及其药学上可接受的盐和溶剂化物。还提供了使用所公开的化合物作为阻止滥用的产品的方法。

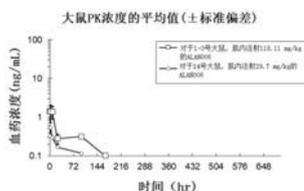


图 1A

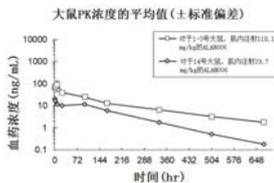
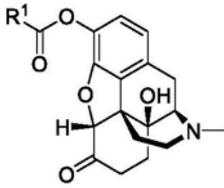


图 1B

1. 一种式1的化合物,或其药学上可接受的盐,



式 1

其中R<sup>1</sup>为R<sup>10</sup>、-OR<sup>10</sup>或-NHR<sup>10</sup>,其中R<sup>10</sup>为碳总数为7-30的任选经取代的直链或支链的烷基、烯基或炔基链。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>10</sup>是具有7-30个碳的未取代的直链或支链烷基链。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>是具有式CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-的未取代的直链烷基链,其中n为8-24的整数(例如,10-24)。

4. 根据权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>选自CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-、CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-、CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-和CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-。

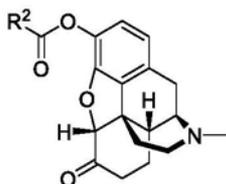
5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述烷基、烯基或炔基链任选地被独立地选自以下的一个或多个基团取代:卤素、任选经取代的C<sub>1-6</sub>烷基、具有1个或2个独立地选自氧和氮的杂原子的任选经取代的C<sub>1-6</sub>杂烷基、任选经取代的C<sub>2-6</sub>烯基、任选经取代的C<sub>2-6</sub>炔基、任选经取代的C<sub>3-6</sub>环烷基、任选经取代的C<sub>6-14</sub>芳基、任选经取代的5-8元杂环烷基、任选经取代的5-10元杂芳基、短肽、-NR<sup>100</sup>R<sup>101</sup>、-C(=O)NR<sup>100</sup>R<sup>101</sup>、-COOR<sup>102</sup>,以及-OR<sup>102</sup>,

其中R<sup>100</sup>、R<sup>101</sup>和R<sup>102</sup>各自独立地为氢、任选经取代的C<sub>1-6</sub>烷基、具有1个或2个独立地选自氧和氮的杂原子的任选经取代的C<sub>1-6</sub>杂烷基、任选经取代的C<sub>3-6</sub>环烷基、任选经取代的C<sub>6-14</sub>芳基、任选经取代的5-8元杂环烷基,任选经取代的5-10元杂芳基,

其中所述任选经取代的基团中的每一者独立地任选地被选自以下的一个或多个(例如,1-3个)取代基取代:氧代、卤素、羟基、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)(C<sub>1-4</sub>烷基)、任选地被1-3个氟取代的C<sub>1-4</sub>烷基、任选地被1-3个氟取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、任选地被1-3个氟或1-2个C<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基,以及任选地被1-3个氟或1-2个C<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>3-6</sub>环烷氧基,

其中所述短肽是衍生自选自以下的α-氨基酸(例如,D-氨基酸或L-氨基酸)的单肽、二肽、三肽或四肽:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、缬氨酸,苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、精氨酸、组氨酸、赖氨酸、甘氨酸和脯氨酸。

6. 一种式2的化合物,或其药学上可接受的盐,



式 2

其中 $R^2$ 为 $R^{20}$ 、 $-OR^{20}$ 或 $-NHR^{20}$ ，其中 $R^{20}$ 为碳总数为7-30的任选经取代的直链或支链的烷基、烯基或炔基链。

7. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 $R^{20}$ 是具有7-30个碳的未取代的直链或支链烷基链。

8. 根据权利要求6或7所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 $R^2$ 是具有式 $CH_3(CH_2)_n-$ 的未取代的直链烷基链，其中 $n$ 为8-24的整数(例如，10-24)。

9. 根据权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 $R^2$ 选自 $CH_3(CH_2)_{10}-$ 、 $CH_3(CH_2)_{12}-$ 、 $CH_3(CH_2)_{14}-$ 和 $CH_3(CH_2)_{16}-$ 。

10. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述烷基、烯基或炔基链任选地被独立地选自以下的一个或多个基团取代：卤素、任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基、具有1个或2个独立地选自氧和氮的杂原子的任选经取代的 $C_{1-6}$ 杂烷基、任选经取代的 $C_{2-6}$ 烯基、任选经取代的 $C_{2-6}$ 炔基、任选经取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选经取代的 $C_{6-14}$ 芳基、任选经取代的5-8元杂环烷基、任选经取代的5-10元杂芳基、短肽、 $-NR^{100}R^{101}$ 、 $-C(=O)NR^{100}R^{101}$ 、 $-COOR^{102}$ ，以及 $-OR^{102}$ ，

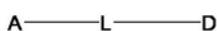
其中 $R^{100}$ 、 $R^{101}$ 和 $R^{102}$ 各自独立地为氢、任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基、具有1个或2个独立地选自氧和氮的杂原子的任选经取代的 $C_{1-6}$ 杂烷基、任选经取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选经取代的 $C_{6-14}$ 芳基、任选经取代的5-8元杂环烷基，任选经取代的5-10元杂芳基，

其中所述任选经取代的基团中的每一者独立地任选地被选自以下的一个或多个(例如，1-3个)取代基取代：氧代、卤素、羟基、 $NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-N(C_{1-4}烷基)$ 、 $(C_{1-4}烷基)$ 、任选地被1-3个氟取代的 $C_{1-4}$ 烷基、任选地被1-3个氟取代的 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、任选地被1-3个氟或1-2个 $C_{1-4}$ 烷基取代的 $C_{3-6}$ 环烷基，以及任选地被1-3个氟或1-2个 $C_{1-4}$ 烷基取代的 $C_{3-6}$ 环烷氧基，

其中所述短肽是衍生自选自以下的 $\alpha$ -氨基酸(例如，D-氨基酸或L-氨基酸)的单肽、二肽、三肽或四肽：丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、缬氨酸，苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、精氨酸、组氨酸、赖氨酸、甘氨酸和脯氨酸。

11. 一种药物组合物，其包含根据权利要求1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂或载体。

12. 一种药物组合物，其包含式I-X的化合物或其药学上可接受的盐，

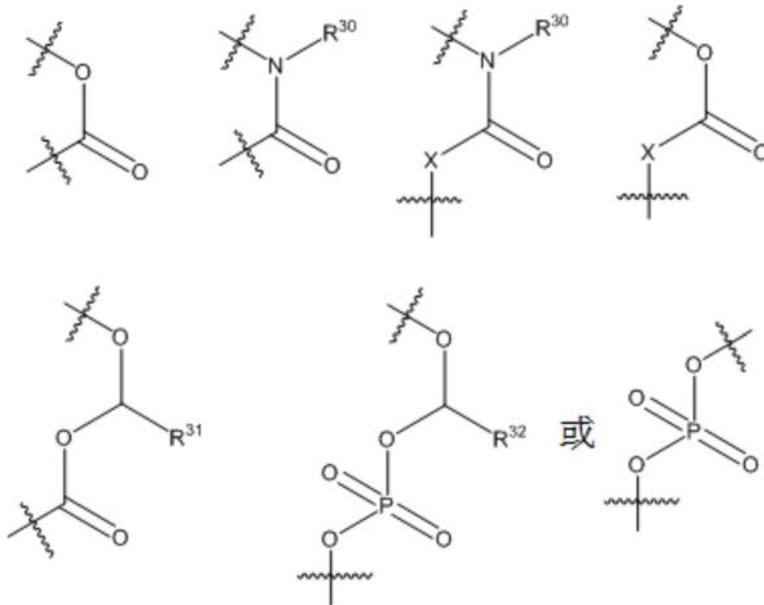


式 I-X

其中

A是脂质或经取代的脂质、天然的可生物降解聚合物或合成的可生物降解聚合物的残基；

L是以下连接基



其中X为O或NR<sup>33</sup>，其中R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>和R<sup>33</sup>各自独立地为氢、烷基、经取代的烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的杂环烷基、任选经取代的芳基，或任选经取代的杂芳基，或者当所述管制物质的环状-NH-官能团形成所述连接基L的一部分时，R<sup>30</sup>或R<sup>33</sup>可为附接到D的键；并且

D是管制物质的残基；

其中所述药物组合物是阻止滥用的。

13. 根据权利要求12所述的药物组合物，其对在约1-3（例如，约1.6或约2.4）的pH下的酸催化水解条件，或在约8-9（例如，约8.3）的pH下的碱催化水解条件为基本上稳定的。

14. 根据权利要求12或13所述的药物组合物，其经配制用于注射（例如，肌内或皮下注射）。

15. 根据权利要求14所述的药物组合物，其包括包含所述式I-X的化合物或其药学上可接受的盐的胶束。

16. 根据权利要求12-15中任一项所述的药物组合物，其中D是选自表1的管制物质的残基。

17. 根据权利要求12-15中任一项所述的药物组合物，其中D是具有羟基、-NH-基团或-NH<sub>2</sub>基团或羧酸基团的阿片样物质的残基，或其前体，例如，酚类阿片样物质的残基。

18. 根据权利要求17所述的药物组合物，其中D是吗啡、羟吗啡酮、氢吗啡酮、左啡诺或羟考酮的残基。

19. 根据权利要求12-18中任一项所述的药物组合物，其中A是选自以下的脂质的残基：具有8-24个碳的任选经取代的饱和或不饱和、直链或支链脂肪酸；胆汁酸；角鲨烯；维生素E及其衍生物，诸如维生素E TPGS；胆固醇；以及视黄酸。

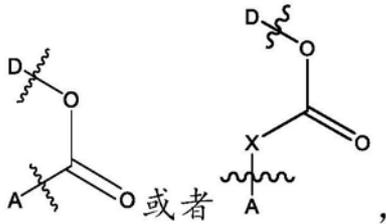
20. 根据权利要求12-18中任一项所述的药物组合物，其中A是具有12-20个碳的直链饱

和或不饱和脂肪酸的残基,例如具有12-20个碳的未取代的直链饱和或不饱和脂肪酸的残基。

21. 根据权利要求12-18中任一项所述的药物组合物,其中A是选自以下的可生物降解的聚合物的残基:藻酸盐、壳聚糖、衍生的纤维素、淀粉、透明质酸、葡聚糖、肽、聚酯、聚醚、聚氨酯、聚磷嗪、聚碳酸酯,以及聚酯酰胺。

22. 根据权利要求12-18中任一项所述的药物组合物,其中A是选自以下的聚合物的残基:聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚己内酯(PCL)、其共聚物,例如聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA);以及聚乙二醇(PEG)及其衍生物。

23. 根据权利要求12-22中任一项所述的药物组合物,其中L是



其中X是O或NR<sup>33</sup>,其中R<sup>33</sup>是氢或任选地被1-3个取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基,所述1-3个取代基各自独立地为氧代、F、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基。

24. 根据权利要求12-23中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物在施用后,例如在至少3天的时段内,在受试使用者体内释放所述管制物质或其代谢产物。

25. 根据权利要求12-24中任一项所述的药物组合物,其中所述管制物质是镇痛药。

26. 一种治疗有需要的受试者的疼痛的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1-10中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求25所述的药物组合物。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中所述施用是经由皮下或肌内途径进行的。

28. 一种减少管制物质滥用的可能性的方法,所述方法包括提供所述管制物质的前药,其中所述前药是如在权利要求12-23中任一项中所定义的式I-X的化合物,或其药学上可接受的盐,其中式I-X中的D是所述管制物质的残基,并且将所述前药配制成长效释放的阻止滥用的制剂。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述阻止滥用的制剂是一种皮下或肌内可注射制剂。

30. 根据权利要求28或29所述的方法,其还包括将所述阻止滥用的制剂的施用限制在医院环境中,从而限制患者使用所述前药并减少所述管制物质滥用的可能性。

31. 根据权利要求28-30中任一项所述的方法,其中所述管制物质是表1中所列的任何一种,例如,表1中所列的任何阿片样物质或酚类阿片样物质。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述前药是式1或式2的化合物,或其药学上可接受的盐。

33. 根据权利要求28-32中任一项所述的方法,其中所述管制物质是吗啡、羟吗啡酮、氢吗啡酮、左啡诺、或羟考酮。

34. 根据权利要求28-33中任一项所述的方法,其中所述阻止滥用的制剂的特征在于对在约1-3(例如,约1.6或约2.4)的pH下的酸催化水解条件,或在约8-9(例如,约8.3)的pH下

的碱催化水解条件为基本上稳定的。

35. 根据权利要求28-34中任一项所述的方法,其中所述阻止滥用的制剂的特征在于包括包含式I-X的化合物或其药学上可接受的盐的胶束。

## 抗滥用长效释放阿片样前药

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年7月20日提交的美国临时申请号62/534,907的权益,该美国临时申请的全部内容以引用方式并入本文。

### 技术领域

[0003] 在各种实施方案中,本发明总体上涉及用于对抗处方药物滥用的抗滥用产品。例如,在一些实施方案中,本发明涉及抗滥用长效释放阿片样产品的制备和应用。

### 背景技术

[0004] 在美国,处方阿片样药物的滥用是“极为盛行的”。从1990年到2000年的十年间,阿片样物质滥用率翻了两番(参见例如Passik SD等人,疼痛临床杂志22(2):173-181(2006))。疾病控制与预防中心发布的统计数据表明,在2000年与2010年之间,阿片样物质新使用者的数量增加了104%。在2010年,美国有240万阿片样物质滥用者(Lembke A N英格兰医学杂志367:1580-1(2012))。到2007年,美国人使用了80%的全世界所有阿片样物质供应和99%的氢可酮(Manchikanti,疼痛医生10:399-424(2007))。

[0005] 处方阿片样药物的滥用与沉重的社会和经济成本有关。处方阿片样药物过量造成的死亡比可卡因和海洛因造成的总和还多(Jones CM等人,美国医学会杂志309:657-9(2013))。自2003年以来,与处方阿片样药物有关的死亡数逐年增加,仅在2010年就增加到超过16,000人(Volkow ND等人,新英格兰医学杂志370(22):2063-2066(2014))。除了造成明显的发病率和死亡率外,处方阿片样药物的滥用还给医疗保障制度带来了沉重负担。阿片样滥用者的平均直接医疗保健成本是非滥用者的平均值的八倍高。处方药滥用的经济影响据估计仅在医疗保健成本上每年就达725亿美元。

[0006] 尽管沉重的社会和经济成本与处方阿片样药物滥用相关,但是阿片样物质对于改善美国1亿患有慢性疼痛的成年人的护理和疗效至关重要。据估计,与慢性疼痛相关的药物治疗和生产损失的成本为每年5600-6350亿美元(医学研究所,参见[http://www.nap.edu/openbook.php?record\\_id=13172](http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=13172)(2011))。阿片样物质被广泛接受用于治疗癌症患者的严重急性疼痛和慢性疼痛。根据美国疼痛协会的“在慢性非癌性疼痛中使用慢性阿片样疗法的临床指南”,如果病症为‘对功能或生活质量具有不利影响,并且潜在的治疗益处大于或可能大于潜在的危害’,则还建议将阿片样物质用于中度或重度慢性非癌性疼痛。慢性阿片样治疗的主要风险因素是滥用、成瘾和分散注意力(Chou R等人,疼痛杂志10(2):113-30(2009))。

[0007] 缓释(ER)阿片样制剂在降低慢性疼痛治疗期间的药物滥用风险方面取得的成功有限。药物滥用者试图通过产生“倾倒”效应来实现欣快,即口服过量的药丸,或嗅吸、以烟方式吸入或注射改变的制剂。该效应导致在更短的时间段( $T_{最大}$ )内高得多的峰值血药浓度( $C_{最大}$ )。滥用者的期望欣快“奖励”可以通过滥用商数( $AQ=C_{最大}/T_{最大}$ )来测量(Raffa RB等人,药物70(13):1657-1675(2010))。ER制剂似乎是通过提高 $T_{最大}$ 和降低 $C_{最大}$ 来减少处方药滥用

商数的理想解决方案。ER制剂还为慢性疼痛管理提供了长效效应的便利性。FDA已批准了许多ER阿片样产品,诸如硫酸吗啡、盐酸二氢吗啡酮、吗啡五水硫酸盐、美施康定、他喷他多、奥帕纳和奥斯康定。所有这些产品都采用了各种阻止滥用的制剂技术来阻止药物滥用。然而,当仔细检查时,ER制剂由于每剂量药物水平较高而与速释(IR)制剂相比对滥用者具有更大的吸引力。滥用者总是可以压碎、切割、破碎、咀嚼和提取ER制剂。改变的制剂通常会在更短的时间段内产生较高的起始血药浓度(Webster L.疼痛医学10(S2):S124-S133(2009))。

[0008] 在阿片样药物制剂中添加阻遏性化学物质并未成功减少潜在的阿片样药物滥用。一个示例是添加阿片受体拮抗剂纳洛酮或纳曲酮,以降低使用者改变制剂时该使用者对药物效应的响应。另一个示例是在阿片样制剂中添加烟酸或对乙酰氨基酚,以当使用者改变制剂时引起不舒适的副作用。在这些产品中,赛宝松仍在市场上出售,尽管起着很小的作用。其他产品,诸如盐酸纳曲酮、含超低剂量纳曲酮的羟考酮、羟考酮盐酸盐和盐酸羟考酮+对乙酰氨基酚,没有迹象显示减少药物滥用潜力,或者在产品开发过程中遇到了问题(Webster LR调研药物专家评论16(8):1277-1283(2007);Webster LR等人,疼痛杂志7(12):937-946(2006);Largent-Milnes TM等人,疼痛杂志9(8):700-713(2008))。

[0009] 前药策略提供了制备抗滥用阿片样产品的潜力。生物MD技术涉及肽与阿片样物质的缀合(Jenkins TE等人,美国公布号2011/0262,355A1)。在小肠中,阿片样物质上的肽膜被胰蛋白酶分解而释放出阿片样物质。在施用后非活性阿片样缀合物在全身循环中稳定,并且对化学操纵具有抵抗力,直到其在小肠中转化为活性阿片样物质为止。生物MD技术仍处于发展阶段。

[0010] 总而言之,制剂技术在开发阻止滥用的阿片样产品方面取得的成功有限。前药技术为对抗处方阿片样药物滥用提供了有希望的替代方案。

## 发明内容

[0011] 在各种实施方案中,本发明提供了用于管制物质的前药,诸如阿片样前药,所述前药可以具有抵抗/阻止药物篡改和/或在体内实现长效释放特性的物理、化学和生物学活性。长效释放特性使医生可以仅在医院或医生诊所使用阿片样产品,从而限制患者在诊所外使用阿片样物质并完全避免阿片样物质滥用的可能性。

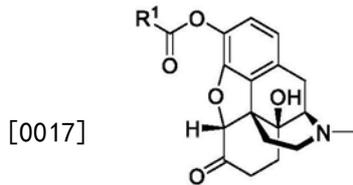
[0012] 本公开的一些实施方案涉及例如如本文所述的管制物质的新型前药。在一些实施方案中,前药是式IX的化合物或其药学上可接受的盐,

[0013] A-L-D

[0014] 式I-X

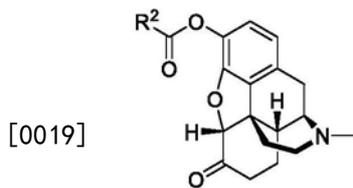
[0015] 其中A、L和D在本文中定义。在一些实施方案中,A是脂质、取代的脂质、天然的可生物降解聚合物或合成的可生物降解聚合物的残基。在一些实施方案中,D为管制物质(例如,表1中的任何化合物,诸如本文所述的阿片样物质,诸如羟吗啡酮、氢吗啡酮、吗啡、左啡诺或羟考酮)的残基。L通常是连接基,诸如酯连接基。通常,施用式I-X的化合物可例如通过连接基L的水解而导致管制物质或其体内代谢产物的释放。

[0016] 在一些特定的实施方案中,新型前药是羟吗啡酮的前药。在一些实施方案中,前药是式1的化合物或其药学上可接受的盐:



(式 1)

[0018] 其中 $R^1$ 在本文中定义。在一些实施方案中, $R^1$ 是具有7-30个碳的未取代的直链烷基链。在一些实施方案中, $R^1$ 是具有7-30个碳的未取代的支链烷基链。在一些实施方案中, $R^1$ 是碳总数为7-30的经取代或未取代的直链或支链烷基链。在一些实施方案中, $R^1$ 为具有式 $CH_3(CH_2)_n$ -的未取代的直链烷基链,其中 $n$ 为8-24的整数(例如,10-24)。在一些具体实施方式中, $R^1$ 选自 $CH_3(CH_2)_{10}$ -、 $CH_3(CH_2)_{12}$ -、 $CH_3(CH_2)_{14}$ -、以及 $CH_3(CH_2)_{16}$ -。在一些实施方案中,新型前药是氢吗啡酮的前药。在一些实施方案中,前药为式2或其药学上可接受的盐:



(式 2)

[0020] 其中 $R^2$ 在本文中定义。在一些实施方案中, $R^2$ 是具有7-30个碳的未取代的直链烷基链。在一些实施方案中, $R^2$ 是具有7-30个碳的未取代的支链烷基链。在一些实施方案中, $R^2$ 是碳总数为7-30的经取代或未取代的直链或支链烷基链。在一些实施方案中, $R^2$ 为具有式 $CH_3(CH_2)_n$ -的未取代的直链烷基链,其中 $n$ 为8-24的整数(例如,10-24)。在一些具体实施方式中, $R^2$ 选自 $CH_3(CH_2)_{10}$ -、 $CH_3(CH_2)_{12}$ -、 $CH_3(CH_2)_{14}$ -、以及 $CH_3(CH_2)_{16}$ -。

[0021] 本公开的某些实施方案涉及一种包含本文中的前药的药物组合物。在一些实施方案中,所述药物组合物是阻止滥用的制剂。在一些实施方案中,所述药物组合物可包含式I-X的化合物或其药学上可接受的盐,

[0022] A-L-D

[0023] 式I-X

[0024] 其中A、L和D在本文中定义。在一些实施方案中,药物组合物可以经配制用于注射,诸如皮下注射或肌肉注射。在一些实施方案中,所述药物组合物可以抵抗常见的篡改条件(例如,在常见的篡改条件下为基本上稳定的),所述常见的篡改条件为诸如分别在约8.3或2.4的pH下小苏打或醋介导的水解,或在约1.6的pH下柠檬酸介导的水解。在一些实施方案中,包含式I-X的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以提供管制物质(例如,羟吗啡酮或氢吗啡酮)的长效释放。在一些实施方案中,所述药物组合物可以在施用后在延长的时间段(诸如至少3天)内在受试使用者中释放管制物质或其代谢产物。在一些实施方案中,所述药物组合物包含式I-X的化合物或其药学上可接受的盐,其中D是吗啡、羟吗啡酮、氢吗啡酮、左啡诺或羟考酮的残基。在一些实施方案中,所述药物组合物包含式1或2的化合物(例如,化合物编号1-8中的任一种),或其药学上可接受的盐。

[0025] 本文中的前药可以是镇痛药(例如,羟吗啡酮或氢吗啡酮)的前药。因此,本公开的

某些实施方案还涉及治疗疼痛(例如,慢性疼痛)的方法。在一些实施方案中,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的镇痛药(例如,羟吗啡酮或氢吗啡酮)的前药或其药学上可接受的盐,或包含所述镇痛药的前药或其药学上可接受的盐的药物组合物(例如,可注射制剂)。在一些实施方案中,施用可以是注射,诸如皮下或肌肉注射。在一些实施方案中,前药是式I-X的化合物或其药学上可接受的盐,其中D是表1中列出的为镇痛药的管制物质(例如表1中列出的任何阿片样物质或酚类阿片样物质)的残基。在一些实施方案中,D是吗啡、羟吗啡酮、氢吗啡酮、左啡诺或羟考酮的残基。在一些实施方案中,前药可以是式1或2的化合物(例如,化合物编号1-8中的任何一种),或其药学上可接受的盐。

[0026] 在一些实施方案中,本公开还提供了减少管制物质滥用的可能性的方法。在一些实施方案中,该方法包括提供管制物质的前药,其中该前药为式I-X的化合物(如本文所定义)或其药学上可接受的盐,其中式I-X中的D为管制物质的残基,并且将所述前药配制成阻止滥用的制剂。在一些实施方案中,阻止滥用的制剂是可注射制剂,诸如皮下或肌肉可注射制剂。在一些实施方案中,阻止滥用的制剂抵抗常见的篡改条件(例如,在常见的篡改条件下为基本上稳定的),所述常见的篡改条件为诸如分别在约8.3或2.4的pH下小苏打或醋介导的水解,或在约1.6的pH下柠檬酸介导的水解。在一些实施方案中,阻止滥用的制剂包括包含前药的胶束。在一些实施方案中,该方法还包括将阻止滥用的制剂的施用限制在医院环境中。在一些实施方案中,阻止滥用的制剂还提供了管制物质的长效释放。例如,阻止滥用的制剂可以在施用后在延长的时间段(诸如至少3天)内在受试使用者中释放管制物质或其代谢产物。在一些实施方案中,前药是式I-X的化合物或其药学上可接受的盐,其中D是表1中列出的管制物质(例如表1中列出的任何阿片样物质或酚类阿片样物质)的残基。在一些实施方案中,D是吗啡、羟吗啡酮、氢吗啡酮、左啡诺或羟考酮的残基。在一些实施方案中,前药可以是式1或2的化合物(例如,化合物编号1-8中的任何一种),或其药学上可接受的盐。

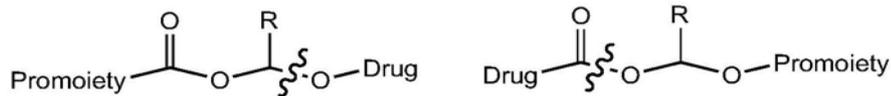
[0027] 在一个方面中,本发明提供了一种具有式(I)结构的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



I



I(a) 羧基酯

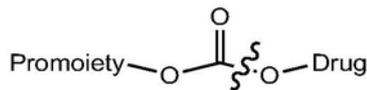


I(b) 羧基烷氧基酯

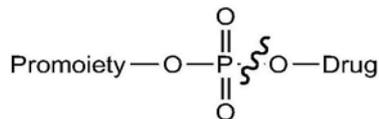


[0028]

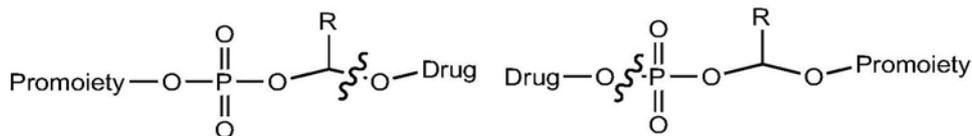
I(c) 氨基甲酸酯



I(d) 碳酸酯



I(e) 磷酸酯



I(f) 磷酸羧基烷氧基酯

[0029] 式I的化合物涉及通过式I所示的酯连接基与前药部分(定义为“前药部分promoiety”)相连的阿片样物质和其它管制物质(统一定义为“药物drug”)。关于酯连接基,其可以为式I(a)的羧基酯;式I(b)的羧基烷氧基酯;式I(c)的氨基甲酸酯;式I(d)的碳酸酯;式I(e)的磷酸酯;以及式I(f)的磷酸羧基烷氧基酯。前药部分可以是脂质,或天然的可生物降解聚合物,或合成聚合物。药物可以选自计划II、III或IV类管制物质,所述受控物质的羟基、仲胺或羧基团经由所述羟基、仲胺或羧基团的O、N或CO附接到式I中的前药部分。R是氢、烷基或取代的烷基。如本文所用,术语“阿片样物质”是指但不限于本领域中通常已知的阿片样物质类似物。如表1中所示的具有游离羟基、仲胺或羧基团的任何计划II、III或IV类管制物质都可以制成式(I)中所述的前药。。

[0030] 在另一方面中,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含式(I)的化合物和药学

上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物经配制用于注射,诸如皮下注射或肌肉注射。

[0031] 在另一方面中,提供了一种抵抗药物(例如,阿片样药物)篡改的方法。在一些实施方案中,该方法包括以阻止滥用形式配制有效量的式(I)的化合物,从而防止药物滥用。在一些实施方案中,式(I)的化合物也可以经配制以在体内实现长效释放特性。长效释放特性使医生可以仅在医院或医生诊所使用阿片样产品,从而限制患者在诊所外使用阿片样物质并完全避免阿片样物质滥用的可能性。

### 附图说明

[0032] 图1A和图1B分别给出了示出在大鼠药代动力学(PK)研究中在化合物2施用后约30天的过程中化合物2和羟吗啡酮的血浆浓度特性的曲线图。图表基于根据平均值( $\pm$ 标准偏差)的数据点。

[0033] 图2A和图2B分别给出了示出在大鼠PK研究中在化合物3施用后约30天的过程中化合物3和羟吗啡酮的血浆浓度特性的曲线图。图表基于根据平均值( $\pm$ 标准偏差)的数据点。

[0034] 图3A和图3B分别给出了示出在大鼠PK研究中在化合物7施用后约30天的过程中化合物7和氢吗啡酮的血浆浓度特性的曲线图。图表基于根据平均值( $\pm$ 标准偏差)的数据点。

### 具体实施方式

[0035] I. 定义

[0036] 本文使用的缩写具有它们在化学和生物学领域中的常规含义。

[0037] 在各部分由其从左至右书写的常规化学式指定时,它们同样涵盖从右至左书写结构所产生的化学上相同的部分,例如, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

[0038] 这还意味着应当理解,本文的可变部分的具体实施方案可以与具有相同标识符的另一个具体实施方案相同或不同。

[0039] 除非另有说明,否则术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分,是指可以是完全饱和、单不饱和或多不饱和并且可以包括二价和多价基团的具有指定碳原子数(即, $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ 表示一至十个碳)的直链(即非支链)或支链、或环状烷基,或其组合。饱和烷基的示例包括但不限于诸如以下基团:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基,其同系物和异构体,例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。不饱和烷基是具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的示例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基和3-丙炔基、3-丁炔基,以及更高级的同系物和异构体。

[0040] 术语“取代的烷基”是指在与官能团连接的任何位置具有碳的烷基。所述官能团可以是但不限于烷氧基、烷基氨基、烷硫基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、卤素、芳基、杂烷基、杂原子环杂原子、或杂芳基。

[0041] 术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指衍生自烷基的二价基团,例如但不限于 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。通常,烷基(或亚烷基)将具有1至24个碳原子,包括具有10个或更少碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是通常具有八个或更少个碳原子的较短链烷基或亚烷基。

[0042] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)以它们的常规含义使用,并且分别是指通过氧原子、氨基或硫原子附接至分子的其余部分的那些烷基。

[0043] 除非另有说明,否则术语“杂烷基”本身或与另一术语组合是指由所述数目的碳原子和选自O、N、P、Si和S的杂原子组成的稳定的直链或支链或环状烷基,或其组合,并且其中氮原子和硫原子可任选地被氧化并且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子O、N、P和S和Si可位于杂烷基的任何内部位置处或位于烷基与分子的其余部分附接的位置处。示例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,以及 $-\text{CN}$ 。至多两个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。类似地,术语“杂亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指衍生自杂烷基的二价基团,例如但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。对于杂亚烷基,杂原子也可以占据链末端中的一个或两个(例如,亚烷氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。更进一步,对于亚烷基和杂亚烷基连接基团,该连接基团的化学式的书写方向不暗示该连接基团的取向。例如,式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 表示 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 和 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2$ 两者。如上所述,如本文所用的杂烷基基团包括通过杂原子附接至分子其余部分的那些基团,诸如 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ ,和/或 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 。当叙述“杂烷基”,随后叙述特定的杂烷基基团,诸如 $-\text{NR}'\text{R}''$ 等时,应理解术语杂烷基和 $-\text{NR}'\text{R}''$ 不是冗余的或互斥的。相反,叙述特定的杂烷基以增加明晰度。因此,术语“杂烷基”在本文中不应解释为排除特定的杂烷基,诸如 $-\text{NR}'\text{R}''$ 等。

[0044] 除非另有说明,否则术语“环烷基”和“杂环烷基”本身或与其他术语组合,分别表示“烷基”和“杂烷基”的环状形式。另外,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环附接至分子其余部分的位置。环烷基的示例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的示例包括但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。

[0045] 除非另外说明,否则术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。另外,诸如“卤代烷基”等术语是指包括单卤代烷基和多卤代烷基。

[0046] 除非另有说明,否则术语“芳基”是指多不饱和的芳族烃取代基,其可以是单环或稠合在一起或共价连接的多环(优选1至3个环)。术语“杂芳基”是指含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的芳基(或环),其中氮和硫原子任选地被氧化,并且氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过碳或杂原子附接至分子的其余部分。芳基和杂芳基的非限制性示例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡咯基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基,以及6-喹啉基。上述芳基和杂芳基环体系中的每一者的取代基部分可以选自下述可接受的取代基部分。

[0047] 为简便起见,术语“芳基”当与其他术语(例如,芳氧基、芳基硫基、芳基烷基)组合使用时,包括如上定义的芳基和杂芳基环两者。因此,术语“芳基烷基”是指包括其中芳基附

接至烷基的那些基团(例如,苄基、苯乙基、吡啶基甲基等),包括其中碳原子(例如,亚甲基)已被例如氧原子取代的那些烷基(例如,苯氧基甲基,2-吡啶基氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基等)。

[0048] 如本文所用的术语“氧代”是指与碳原子双键键合的氧。

[0049] 上述术语中的每一个(例如,“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”)是指包括所指示基团的取代和未取代形式两者。下面提供了每种类型的基团的优选取代基部分。

[0050] 烷基和杂烷基(包括通常称为亚烷基、烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基部分可以是数量范围为从零到 $(2m'+1)$ 的选自但不限于以下的多种基团中的一个或多个: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR''$ 、 $-SR'$ 、-卤代、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR''$ 、 $-OC(O)NR''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''C(O)NR''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ ,其中 $m'$ 是此类基团中碳原子的总数。 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 各自优选独立地指氢、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基(例如,被1-3个卤素取代的芳基)、取代或未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基,或芳基烷基。例如,当本发明的化合物包括多于一个R基团时,当存在多于一个R基团时,每个R基团各自独立地选择为 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 基团。当 $R'$ 和 $R''$ 与相同的氮原子衔接时,它们可以与氮原子结合以形成4元环、5元环、6元环或7元环。例如, $-NR'R''$ 是指包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。根据上述对取代基部分的讨论,本领域的技术人员应理解,术语“烷基”是指包括与除氢基团以外的基团结合的碳原子的基团,诸如卤代烷基(例如, $-CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$ )和酰基(例如, $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 等)。

[0051] 类似于针对烷基基团所述的取代基部分,芳基和杂芳基的取代基部分是变化的并且可以选自例如数量范围为零至芳族环体系上的开放价总数的以下基团:卤素、 $-OR'$ 、 $-NR''$ 、 $-SR'$ 、-卤代、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR''$ 、 $-OC(O)NR''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''C(O)NR''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、氟代( $C_1-C_4$ )烷氧基和氟代( $C_1-C_4$ )烷基;并且其中 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 优选独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,以及取代或未取代的杂芳基。例如,当本发明的化合物包括多于一个R基团时,当存在多于一个R基团时,每个R基团各自独立地选择为 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 和 $R''''$ 基团。

[0052] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基部分可任选地形成式 $-Q'-C(O)-(CRR')_q-Q''$ 的环,其中 $Q'$ 和 $Q''$ 独立地为 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 或单键,并且 $q$ 为0到3的整数。可选地,在芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基部分可任选地被式 $-A-(CH_2)_r-B-$ 的取代基取代,其中 $A$ 和 $B$ 独立为 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 或单键,并且 $r$ 为1到4的整数。如此形成的新环的单键之一可以任选地被双键取代。可选地,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基部分可以任选地被式 $-(CRR')_s-X'-(C''R'')_d-$ 的取代基取代,其中 $s$ 和 $d$ 独立地为0到3的整数,并且 $X'$ 是 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'-$ 。取代基部分 $R$ 、 $R'$ 、 $R''$ 和 $R'''$ 优选独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,以及取代或未取代的杂芳基。

[0053] 如本文所用,术语“杂原子”或“环杂原子”是指包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和

硅(Si)。

[0054] 除非从上下文中可以明显看出,否则如本文所用的术语“管制物质”是指美国管制物质法21 U.S.C.§802中定义的任何物质,并且包括如在21 U.S.C.§812中列出的计划I、II、III、IV和V类药物中的任一种。另请参阅21 C.F.R.§§1308.11-15了解管制物质的列表,该列表的全部内容以引用方式并入。如本文所用的术语“管制物质”还包括可在体外或体内转化为美国管制物质法21 U.S.C.§802中定义的任何物质的任何化合物。示例性的管制物质列于本公开的表1中。

[0055] 术语“药学上可接受的盐”是指包括用相对无毒的酸或碱制备的所述化合物的盐,具体取决于本文所述化合物上发现的特定取代基部分。当本公开的前药包含相对酸性的官能性时,可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的纯净或在合适的惰性溶剂中的所需碱接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的示例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨盐或镁盐,或类似的盐。当本公开的前药包含相对碱性的官能性时,可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的纯净或在合适的惰性溶剂中的所需酸接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的示例包括衍生自无机酸的那些酸加成盐,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等,以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,所述相对无毒的有机酸为例如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸的盐,诸如精氨酸盐等,以及如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等有机酸的盐(参见例如,Berge等人,1977)。本公开的某些特定前药含有碱性和酸性官能性两者,所述碱性和酸性官能性允许将化合物转化为碱加成盐或酸加成盐。

[0056] 优选通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来使化合物的中性形式再生。化合物的母体形式在某些物理性质(诸如在极性溶剂中的溶解度)方面与各种盐形式不同。

[0057] 如本文所用,术语“本公开的一种或多种前药”是指本文根据式I、I-X、1或2所述的任何化合物,或化合物编号1-8中的任何一种,其经同位素标记的化合物,其可能的立体异构体(包括非对映异构体、对映异构体和外消旋混合物)、其互变异构体、其构象异构体,和/或其药学上可接受的盐(例如,诸如盐酸盐等酸加成盐或诸如钠盐等碱加成盐)。本公开的前药的水合物和溶剂化物被认为是本公开的组合物,其中前药分别与水或溶剂缔合。本公开的一些前药也可以以各种多晶型形式或无定形形式存在。本文所述的前药包括这样的化合物,所述化合物在生理条件下容易发生化学变化以提供活性化合物,即阿片样物质或其他管制物质。另外,前药可以在离体环境中通过化学或生化方法转化。例如,当将前药与合适的酶或化学试剂一起置于透皮贴剂贮库中时,前药可以缓慢地转化为活性化合物。

[0058] 阿片样物质是缓解疼痛的药物。它们降低到达大脑的疼痛信号的强度并影响控制情绪的大脑区域,这减轻了疼痛刺激的效应。属于此类的药物包括氢可酮(例如,维柯丁)、羟考酮(例如,奥斯康定、扑热息痛)、吗啡(例如,吗啡五水硫酸盐、硫酸吗啡)、氢吗啡酮(例如,盐酸二氢吗啡酮、氢吗啡酮)、可待因,以及相关药物。氢可酮产品最常见地被开处方用于各种疼痛病症,包括牙痛和与损伤有关的疼痛。吗啡常用于外科手术前后,以减轻严重疼痛。另一方面,可待因通常被开处方用于轻度疼痛。除了缓解疼痛的特性外,这些药物中的一些一例如可待因和地芬诺酯(止泻宁)一还可用于缓解咳嗽和严重腹泻。

[0059] 本公开的某些前药具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋体、非对映异构体、互变异构体、几何异构体和单独异构体都包括在本发明的范围内。本公开的前药不包括本领域中已知的不稳定以至于无法合成和/或分离的那些前药。

[0060] 本公开的前药还可在构成此类化合物的原子中的一个或多个原子上包含非自然比例的原子同位素。例如,本公开的前药可以用诸如氚( $^3\text{H}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )或碳-14( $^{14}\text{C}$ )等放射性同位素进行放射性标记。本公开的前药的所有同位素变体,无论是否具有放射性,均涵盖在本发明的范围内。

[0061] 实心和虚线楔形键表示本领域中常规的立体化学。

[0062] II. 化合物

[0063] 在各种实施方案中,本公开提供了管制物质的新型前药,包含所述前药的药物组合物,以及制备包含所述前药的阻止滥用的制剂的方法,以及使用所述前药或所述药物组合物、阻止滥用的制剂中的任一者例如用于治疗疼痛(诸如,慢性疼痛)的方法。

[0064] 本公开的前药通常将管制物质附接到脂质或聚合物,诸如天然的可生物降解聚合物或合成的可生物降解聚合物。在一些实施方案中,前药可以是式I-X的化合物或其药学上可接受的盐:

[0065] A-L-D

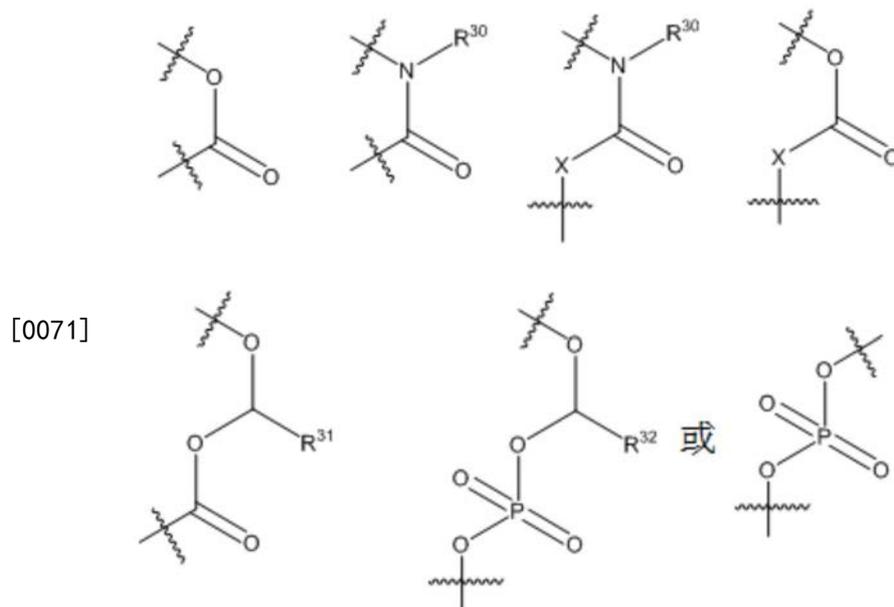
[0066] 式I-X

[0067] 其中

[0068] A是脂质、取代的脂质、天然的可生物降解聚合物或合成的可生物降解聚合物的残基;

[0069] D为管制物质(例如,表1中的任何化合物,诸如本文所述的阿片样物质,诸如羟吗啡酮、氢吗啡酮、吗啡、左啡诺或羟考酮)的残基;并且

[0070] L是以下连接基

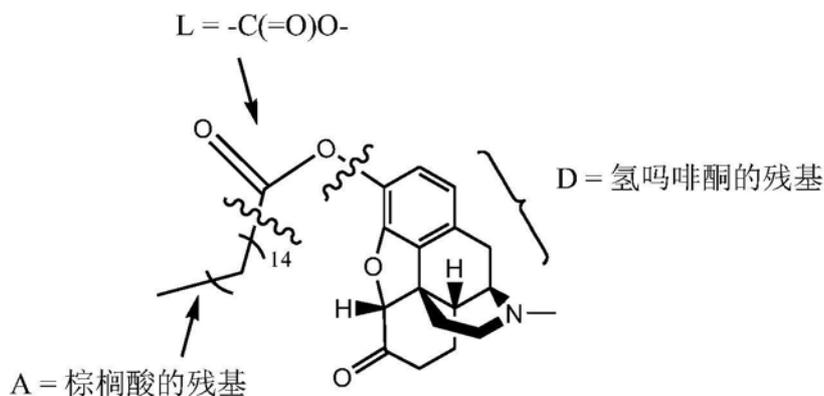


[0072] 其中X为O或 $\text{NR}^{33}$ ,其中 $\text{R}^{30}$ 、 $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{32}$ 和 $\text{R}^{33}$ 各自独立地为氢、烷基、经取代的烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的杂环烷基、任选经取代的芳基,或任

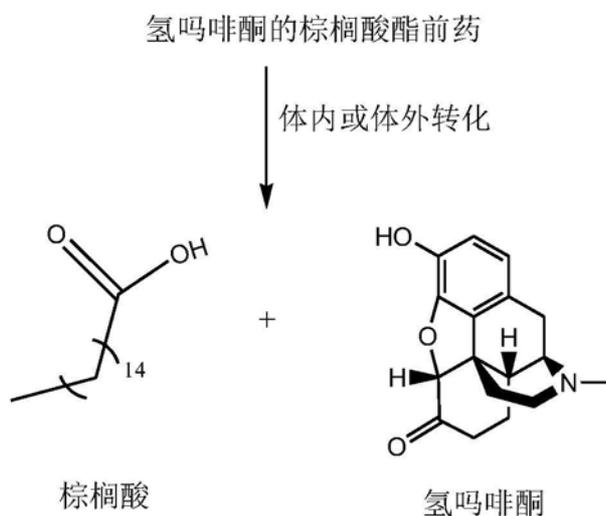
选经取代的杂芳基,或者当所述管制物质的环状-NH-官能团形成所述连接基L的一部分时, $R^{30}$ 或 $R^{33}$ 可为附接到D的键。连接基L通常衍生自(但不一定)来自管制物质和脂质、取代的脂质,可生物降解的聚合物或合成聚合物的原子/基团,具有或不具有来自另一种试剂的原子/基团。在一些实施方案中,管制物质和脂质、取代的脂质、可生物降解的聚合物或合成聚合物能够在有或没有另一种试剂的情况下形成连接基L。

[0073] 如本文所用,管制物质的“残基”应理解为管制物质的没有可衍生出连接基的一部分的原子/基团的剩余部分。例如,方案1显示了氢吗啡酮的前药,其中酚氧附接至羰基,这表示连接基L为 $-C(=O)O-$ 。同样,在该前药中,D是氢吗啡酮的残基,如方案1中所示,其是氢吗啡酮的不含酚羟基的剩余部分。脂质、可生物降解的聚合物或合成聚合物的“残基”应类似地理解。例如,同样如方案1中所示,在氢吗啡酮的前药中,A是棕榈酸的残基,其是棕榈酸的不含 $COOH$ 基团的剩余部分。通常,式I-X的化合物(诸如方案1中氢吗啡酮的前药)可以在体外或体内或以其他方式(例如,通过连接基L的水解)转化为管制物质。

[0074] 方案1



[0075]



[0076] 式I-X中的变量D可以是各种管制物质的残基。例如,在一些实施方案中,D可以是计划II、III或IV类管制物质(例如表1中所述的那些管制物质)的残基。在一些实施方案中,D可以是表1中的任何管制物质的残基,其具有羟基、-NH-或-NH<sub>2</sub>或羧酸基团,或其前体,其中氧或氮原子、或管制物质的 $C(=O)$ 基团可形成式I-X中的连接基L的一部分。如本文所用的术语“前体”通常是指这样的基团或化合物,所述基团或化合物通常可以使用一次或两次化学转化而转化为所提及的基团或化合物。例如,羟基、-NH-或-NH<sub>2</sub>或羧酸基团的前体可以

是基团O-Pg、N-Pg, N(Pg) (Pg') 或C(=O)-Pg, 其中Pg和Pg'可以是保护基。在一些实施方案中,D可以是阿片样管制物质的残基,所述阿片样管制物质为诸如酚类阿片样物质(即,具有酚羟基的阿片样物质,例如表1中的任何酚类阿片样物质,诸如羟吗啡酮)。在一些实施方案中,D可以是酚类阿片样物质的残基,其中D表示酚类阿片样物质的不含酚羟基的剩余部分,参见例如方案1中所示的氢吗啡酮的残基。在一些实施方案中,D可以是具有羟基、-NH-或-NH<sub>2</sub>或羧酸基团或其前体的任何阿片样物质(例如,表1中的任何阿片样物质)的残基,其中式I-X中的连接基L的部分可以衍生自羟基、-NH-或-NH<sub>2</sub>或羧酸基团或其前体。例如,如本文所述,连接基可以包括氧原子或氮原子,或阿片样物质的C(=O)基团,例如以酯、酰胺键等形式。在一些实施方案中,D可以是吗啡、羟吗啡酮、氢吗啡酮、左啡诺或羟考酮的残基。在具有两个或更多个羟基、-NH-或-NH<sub>2</sub>或羧酸基团的管制物质中,连接基L可以衍生自任何此类基团。应当注意的是,在一些实施方案中,式I-X中的D也可以是这样的管制物质的残基,所述管制物质的羟基、-NH-或-NH<sub>2</sub>和/或羧酸基团、或其前体中的一者或多者通过连接基附接至独立选择的残基A。

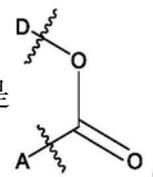
[0077] 各种脂质、取代的脂质、可生物降解的天然或合成聚合物的残基适合于式I-X的化合物。例如,在一些实施方案中,式I-X中的A可以是脂质的残基。在一些实施方案中,A可以是脂质的残基,所述脂质选自具有7-30个碳(不包括来自COOH的碳),例如8-24个碳,或10-24个碳的饱和或不饱和的直链或支链脂肪酸,所述脂肪酸可任选地被取代;胆汁酸;角鲨烯;维生素E及其衍生物,例如维生素E TPGS(聚乙二醇1000维生素E琥珀酸酯);胆固醇;以及视黄酸。除非另外指明或从上下文显而易见,否则本文所提及的残基A的碳数应理解为残基A的碳总数,包括支链碳和来自任选取代基的碳。在一些实施方案中,A可以是直链饱和或不饱和脂肪酸的残基,所述直链饱和或不饱和脂肪酸例如具有7-30个碳(不包括来自COOH的碳),诸如具有8-24个碳或具有12-20个碳,所述直链饱和或不饱和脂肪酸是任选经取代的。在一些实施方案中,脂肪酸链是未取代的。在一些实施方案中,脂肪酸链被独立地选自以下的一个或多个(例如,1个、2个、3个、4个、5个或6个)基团取代:卤素、任选经取代的烷基(例如,C<sub>1-6</sub>烷基)、任选经取代的杂烷基(例如,C<sub>1-6</sub>杂烷基,例如具有1或2个独立地选自氧和氮的杂原子)、任选经取代的烯基(例如,C<sub>2-6</sub>烯基)、任选经取代的炔基(例如,C<sub>2-6</sub>炔基)、任选经取代的环烷基(例如,C<sub>3-6</sub>环烷基)、任选经取代的芳基(例如,C<sub>6-14</sub>芳基)、任选经取代的杂环烷基(例如,5-8元杂环烷基)、任选经取代的杂芳基(例如,5-10元杂芳基)、短肽(例如,单肽、二肽、三肽或四肽)、-NR<sup>100</sup>R<sup>101</sup>、-C(=O)NR<sup>100</sup>R<sup>101</sup>、-COOR<sup>102</sup>和-OR<sup>102</sup>,其中R<sup>100</sup>、R<sup>101</sup>和R<sup>102</sup>各自独立地为氢,任选经取代的烷基(例如,C<sub>1-6</sub>烷基)、任选经取代的杂烷基(例如,C<sub>1-6</sub>杂烷基,例如具有具有1个或2个独立地选自氧和氮的杂原子)、任选经取代的环烷基(例如,C<sub>3-6</sub>环烷基)、任选经取代的芳基(例如,C<sub>6-14</sub>芳基)、任选经取代的杂环烷基(例如,5-8元杂环烷基)、任选经取代的杂芳基(例如,5-10元杂芳基),其中所述任选经取代的基团中的每一者独立地任选地被选自以下的一个或多个(例如,1-3个)取代基取代:氧代、卤素、羟基、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)(C<sub>1-4</sub>烷基)、任选地被1-3个氟取代的C<sub>1-4</sub>烷基、任选地被1-3个氟取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、任选被1-3个氟或1-2个C<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基,以及任选被1-3个氟或1-2个C<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>3-6</sub>环烷氧基。如本文所用,作为取代基的短肽可以通过N末端(例如,通过NH<sub>2</sub>,任选地具有的一个或两个氢被C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷酰基取代)或通过C末端(例如,通过-C(=O)、-OC(=O)、-NC(=O)等)键合至被取代的基团,例如脂肪酸

链,其中在N末端的情况下,非连接末端为NH<sub>2</sub>或其受保护的衍生物,诸如N-Pg(例如,NHC(=O)CH<sub>3</sub>),或者在C末端的情况下,非连接末端为CO<sub>2</sub>H、或酯(例如,C<sub>1-4</sub>烷基酯)或其酰胺衍生物。在一些实施方案中,作为取代基的短肽可以通过N末端键合至被取代的基团,例如脂肪酸链。在一些实施方案中,作为取代基的短肽可以通过C末端键合至被取代的基团,例如脂肪酸链。在一些实施方案中,短肽可以是分别具有1个、2个、3个或4个氨基酸单元的单肽、二肽、三肽或四肽,所述氨基酸可以衍生自选自以下的 $\alpha$ -氨基酸(例如,D-氨基酸或L-氨基酸):丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、精氨酸、组氨酸、赖氨酸、甘氨酸和脯氨酸。在一些实施方案中,脂肪酸链可以被一个或多个(例如,1个、2个、3个、4个、5个或6个)独立选择的疏水基团取代。如本文所用,术语“疏水基团”一般是指卤素或具有2个或更少的选自氧和氮原子的杂原子的含碳基团,所述疏水基团通常不包括OH基团或NH基团并且不包括碱性氮原子。疏水基团的示例包括卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烷氧基、芳基、非碱性杂环和杂芳基等。在一些实施方案中,脂肪酸链被一个或多个(例如,1个、2个、3个、4个、5个或6个)独立地选自卤素、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷氧基的基团取代。在一些实施方案中,式I-X中的A具有式CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,其中n可以是7-30的整数(例如,8-24或10-24)。在一些实施方案中,式I-X中的A可以是具有1-6个双键的脂肪酸的残基。

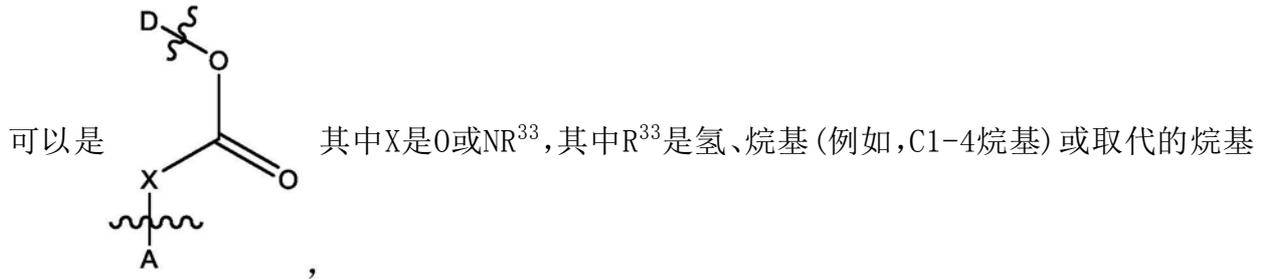
[0078] 在一些实施方案中,式I-X中的A也可以是天然可生物降解的聚合物的残基。例如,在一些实施方案中,式I-X中的A可以是选自藻酸盐、壳聚糖、衍生的纤维素、淀粉、透明质酸和葡聚糖的可生物降解的聚合物的残基。在一些实施方案中,式I-X中的A可以是选自肽、聚酯、聚醚、聚氨酯、聚磷腈、聚碳酸酯和聚酯酰胺的可生物降解的聚合物的残基。在一些实施方案中,式I-X中的A也可以是选自以下的聚合物的残基:聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚己内酯(PCL)、其共聚物(例如聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA));以及聚乙二醇(PEG)及其衍生物。可生物降解的聚合物中的OH基团、NH基团或COOH基团或其前体可以例如通过酯键或酰胺键等形成式I-X中的连接基L的一部分。还应注意的是,在一些实施方案中,式I-X中的A也可以是这样的脂质、天然或合成的可生物降解的聚合物的残基,所述脂质、天然或合成的可生物降解的聚合物的羟基、-NH-或-NH<sub>2</sub>和/或羧酸基团或其前体中的一个或多个通过连接基附接至独立选择的残基D。

[0079] 式I-X中的连接基L可取决于来自管制物质和脂质、可生物降解的天然或合成聚合物的附接原子/基团而变化。例如,L可以是酯连接基、酰胺连接基、氨基甲酸酯连接基、碳酸

酯连接基、磷酸酯连接基等。在一些实施方案中,L可以是



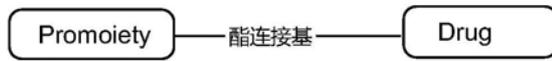
在一些实施方案中,L



(例如,任选地被1-3个取代基取代的C1-4烷基,该1-3个取代基各自独立地为氧代、F、羟基、C1-4烷基或C1-4烷氧基)。

[0080] 应当注意的是,本文所述的D、A或L的定义中的任一者可以与如本文所述的D、A和L中的其他的定义中的任一者进行组合。此类组合是特别预期的并且在本发明的范围内。

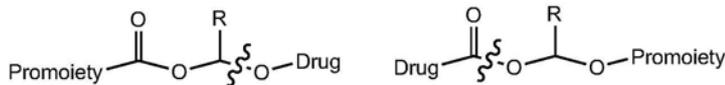
[0081] 在一些实施方案中,前药可以是具有式(I)结构的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



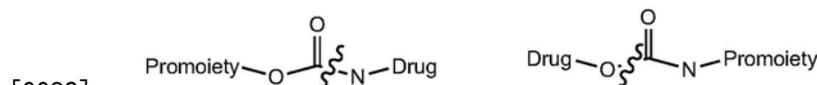
I



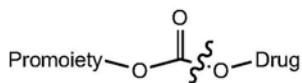
I(a) 羧基酯



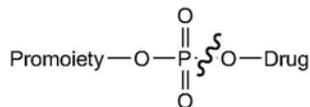
I(b) 羧基烷氧基酯



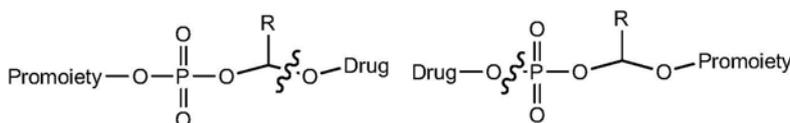
I(c) 氨基甲酸酯



I(d) 碳酸酯



I(e) 磷酸酯

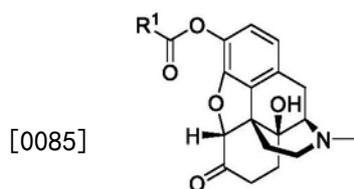


I(f) 磷酸烷氧基酯

[0083] 式I的化合物涉及通过式I所示的酯连接基与前药部分(定义为“前药部分”)相连

的阿片样物质和其它管制物质(统一定义为“药物”)。关于酯连接基,其可以是式I (a)的羧基酯;式I (b)的羧基烷氧基酯;式I (c)的氨基甲酸酯;式I (d)的碳酸酯;式I (e)的磷酸酯;以及式I (f)的磷酸羧基烷氧基酯。前药部分是脂质或天然可生物降解的聚合物或合成聚合物。药物选自计划II、III或IV类管制物质,所述管制物质的羟基、仲胺或羧酸基团经由所述羟基、仲胺或羧酸基团的O、N或CO附接到式I中的前药部分。R是氢、烷基或取代的烷基。如本文所用,术语“阿片样物质”是指但不限于本领域中通常已知的阿片样物质类似物。如表1中所示的具有游离羟基、仲胺或羧酸基团的任何计划II、III或IV管制物质都可以制成式(I)中所述的前药。

[0084] 在一些具体实施方案中,本公开还提供了羟吗啡酮的前药。在一些实施方案中,所述前药是式1的化合物,或其药学上可接受的盐

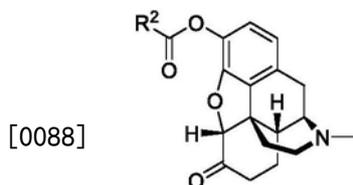


(式 1)

[0086] 其中R<sup>1</sup>为R<sup>10</sup>、-OR<sup>10</sup>或-NHR<sup>10</sup>,其中R<sup>10</sup>为具有总共7-30个碳的任选经取代的直链或支链烷基、烯基或炔基链。在一些实施方案中,烷基、烯基或炔基链任选地被一个或多个疏水基团(例如,本文所述的疏水基团)取代。在一些实施方案中,烷基、烯基或炔基链任选地被一个或多个(例如,1个、2个、3个、4个、5个或6个)独立地选自卤素、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷氧基的基团取代。在一些实施方案中,烷基、烯基或炔基链可以任选地被独立地选自以下的一个或多个(例如,1个、2个、3个、4个、5个或6个)基团取代:卤素、任选经取代的烷基(例如,C<sub>1-6</sub>烷基)、任选经取代的杂烷基(例如,C<sub>1-6</sub>杂烷基,例如具有1或2个独立地选自氧和氮的杂原子)、任选经取代的烯基(例如,C<sub>2-6</sub>烯基)、任选经取代的炔基(例如,C<sub>2-6</sub>炔基)、任选经取代的环烷基(例如,C<sub>3-6</sub>环烷基)、任选经取代的芳基(例如,C<sub>6-14</sub>芳基)、任选经取代的杂环烷基(例如,5-8元杂环烷基)、任选经取代的杂芳基(例如,5-10元杂芳基)、短肽(例如,单肽、二肽、三肽或四肽)、-NR<sup>100</sup>R<sup>101</sup>、-C(=O)NR<sup>100</sup>R<sup>101</sup>、-COOR<sup>102</sup>和-OR<sup>102</sup>,其中R<sup>100</sup>、R<sup>101</sup>和R<sup>102</sup>各自独立地为氢,任选经取代的烷基(例如,C<sub>1-6</sub>烷基)、任选经取代的杂烷基(例如,C<sub>1-6</sub>杂烷基,例如具有具有1个或2个独立地选自氧和氮的杂原子)、任选经取代的环烷基(例如,C<sub>3-6</sub>环烷基)、任选经取代的芳基(例如,C<sub>6-14</sub>芳基)、任选经取代的杂环烷基(例如,5-8元杂环烷基)、任选经取代的杂芳基(例如,5-10元杂芳基),其中所述任选经取代的基团中的每一者独立地任选地被选自以下的一个或多个(例如,1-3个)取代基取代:氧代、卤素、羟基、NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-N(C<sub>1-4</sub>烷基)(C<sub>1-4</sub>烷基)、任选地被1-3个氟取代的C<sub>1-4</sub>烷基、任选地被1-3个氟取代的C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、任选被1-3个氟或1-2个C<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>3-6</sub>环烷基,以及任选被1-3个氟或1-2个C<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>3-6</sub>环烷氧基。在一些实施方案中,短肽可以是单肽、二肽、三肽或四肽,所述短肽可以衍生自选自以下的α-氨基酸(例如,D-氨基酸或L-氨基酸)的单肽、二肽、三肽或四肽:丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、缬氨酸,苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、精氨酸、组氨酸、赖氨酸、甘氨酸和脯氨酸。在

一些实施方案中,  $R^1$  是具有7-30 (例如, 10-24) 个碳的未取代的直链烷基链。在一些实施方案中,  $R^1$  是具有7-30 (例如, 10-24) 个碳的未取代的支链烷基链。在一些实施方案中,  $R^1$  为具有式  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$ - 的未取代的直链烷基链, 其中  $n$  为8-24的整数 (例如, 10-24)。在一些具体实施方式中,  $R^1$  选自  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$ -、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}$ -、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$ -、以及  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}$ -。

[0087] 在一些实施方案中, 本公开还提供了氢吗啡酮的前药。在一些实施方案中, 所述前药是式2的化合物, 或其药学上可接受的盐



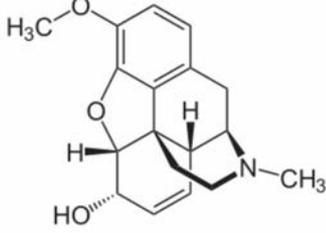
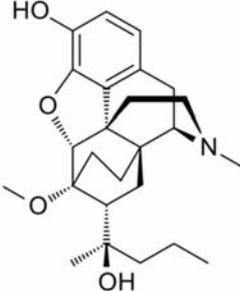
(式 2)

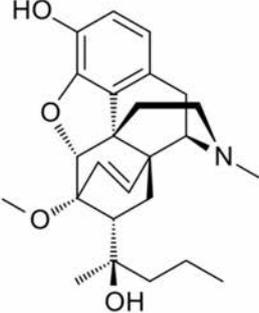
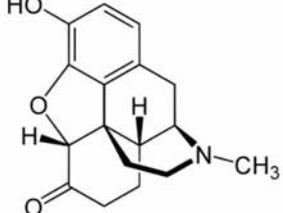
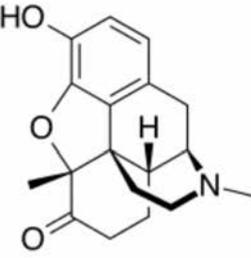
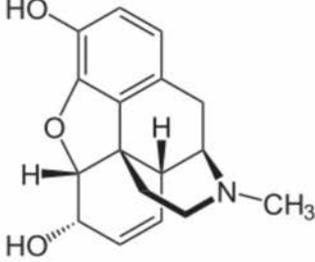
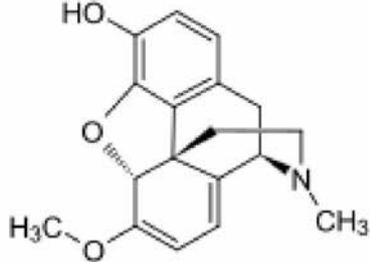
[0089] 其中  $R^2$  为  $R^{20}$ 、 $-\text{OR}^{20}$  或  $-\text{NHR}^{20}$ , 其中  $R^{20}$  为碳总数为7-30的任选经取代的直链或支链的烷基、烯基或炔基链。在一些实施方案中, 烷基、烯基或炔基链任选地被一个或多个疏水基团 (例如, 如本文所述的疏水基团) 取代。在一些实施方案中, 烷基、烯基或炔基链任选地被一个或多个 (例如, 1个、2个、3个、4个、5个或6个) 独立地选自卤素、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $\text{C}_{2-4}$ 炔基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和  $\text{C}_{3-6}$ 环烷氧基的基团取代。在一些实施方案中, 烷基、烯基或炔基链可以任选地被独立地选自以下的一个或多个 (例如, 1个、2个、3个、4个、5个或6个) 基团取代: 卤素、任选经取代的烷基 (例如,  $\text{C}_{1-6}$ 烷基)、任选经取代的杂烷基 (例如,  $\text{C}_{1-6}$ 杂烷基, 例如具有1或2个独立地选自氧和氮的杂原子)、任选经取代的烯基 (例如,  $\text{C}_{2-6}$ 烯基)、任选经取代的炔基 (例如,  $\text{C}_{2-6}$ 炔基)、任选经取代的环烷基 (例如,  $\text{C}_{3-6}$ 环烷基)、任选经取代的芳基 (例如,  $\text{C}_{6-14}$ 芳基)、任选经取代的杂环烷基 (例如, 5-8元杂环烷基)、任选经取代的杂芳基 (例如, 5-10元杂芳基)、短肽 (例如, 单肽、二肽、三肽或四肽)、 $-\text{NR}^{100}\text{R}^{101}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{100}\text{R}^{101}$ 、 $-\text{COOR}^{102}$  和  $-\text{OR}^{102}$ , 其中  $\text{R}^{100}$ 、 $\text{R}^{101}$  和  $\text{R}^{102}$  各自独立地为氢, 任选经取代的烷基 (例如,  $\text{C}_{1-6}$ 烷基)、任选经取代的杂烷基 (例如,  $\text{C}_{1-6}$ 杂烷基, 例如具有具有1个或2个独立地选自氧和氮的杂原子)、任选经取代的环烷基 (例如,  $\text{C}_{3-6}$ 环烷基)、任选经取代的芳基 (例如,  $\text{C}_{6-14}$ 芳基)、任选经取代的杂环烷基 (例如, 5-8元杂环烷基)、任选经取代的杂芳基 (例如, 5-10元杂芳基), 其中所述任选经取代的基团中的每一者独立地任选地被选自以下的一个或多个 (例如, 1-3个) 取代基取代: 氧代、卤素、羟基、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$  ( $\text{C}_{1-4}$ 烷基)、任选地被1-3个氟取代的  $\text{C}_{1-4}$ 烷基、任选地被1-3个氟取代的  $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $\text{C}_{2-4}$ 炔基、任选被1-3个氟或1-2个  $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代的  $\text{C}_{3-6}$ 环烷基, 以及任选被1-3个氟或1-2个  $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代的  $\text{C}_{3-6}$ 环烷氧基。在一些实施方案中, 短肽可以是单肽、二肽、三肽或四肽, 所述短肽可以衍生自选自以下的  $\alpha$ -氨基酸 (例如, D-氨基酸或L-氨基酸) 的单肽、二肽、三肽或四肽: 丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、缬氨酸, 苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、半胱氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、精氨酸、组氨酸、赖氨酸、甘氨酸和脯氨酸。在一些实施方案中,  $R^2$  是具有7-30 (例如, 10-24) 个碳的未取代的直链烷基链。在一些实施方案中,  $R^2$  是具有7-30 (例如, 10-24) 个碳的未取代的支链烷基链。在一些实施方案中,  $R^2$  为具有式  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$ - 的未取代的直链烷基链, 其中  $n$  为8-24的整数 (例如, 10-24)。在一些具体实施方式中,  $R^2$  选自  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$ -、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}$ -、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$ -、以及  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}$ -。

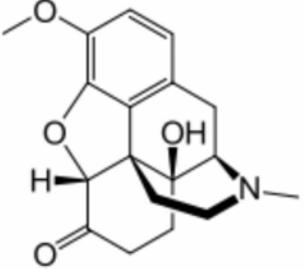
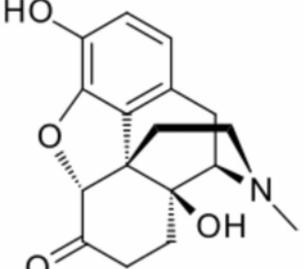
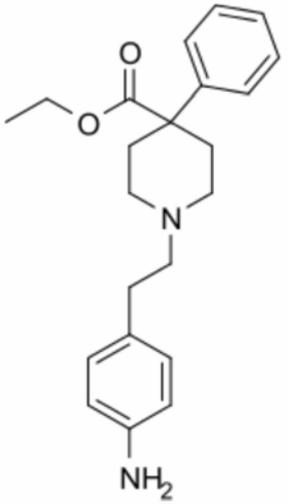
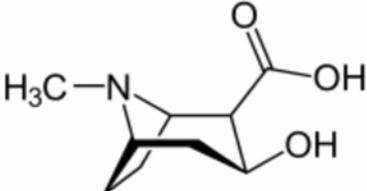
[0090] 在一些实施方案中,本公开还提供了特定的前药,所述特定的前药可以是化合物编号1-8(参见实施例部分)的任何一者或其药学上可接受的盐中。

[0091] 表1.如由美国管制物质法定义的示例性计划II、III和IV类管制物质的列表

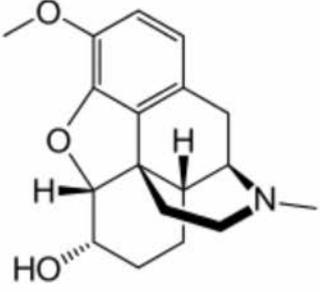
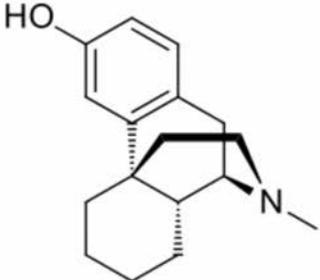
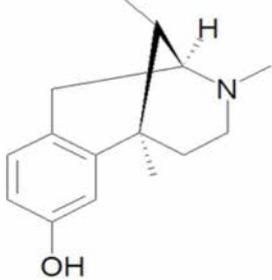
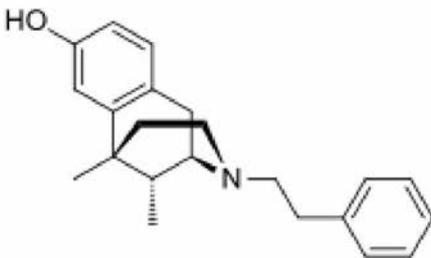
[0092]

ACSCN	类别	药物	化学结构
9050	阿片剂	可待因	
9334	阿片剂	二氢埃托啡	
9190	阿片剂	乙基吗啡	

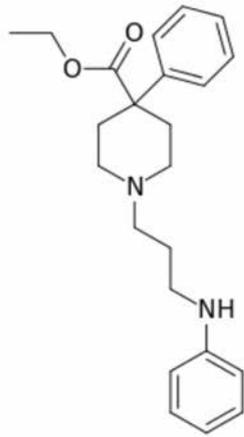
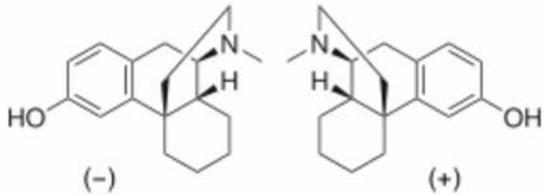
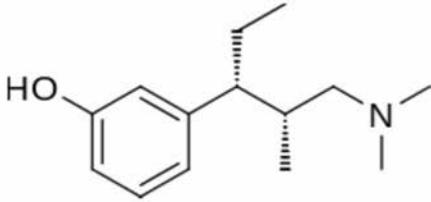
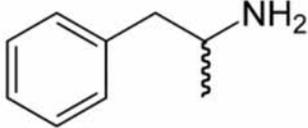
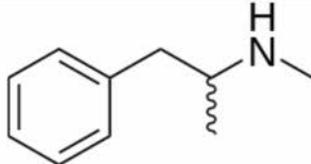
9059	阿片剂	盐酸埃托啡	 <p>The structure shows a pentacyclic morphine-like core. It features a 3-hydroxyphenyl group at the 6-position, a methoxy group at the 3-position, and a propyl group at the 4-position. The nitrogen atom is methylated.</p>
9150	阿片剂	氢吗啡酮	 <p>The structure shows a pentacyclic morphine-like core with a 3-hydroxyphenyl group at the 6-position and a methyl group on the nitrogen atom.</p>
[0093] 9260	阿片剂	美托酮	 <p>The structure shows a pentacyclic morphine-like core with a 3-hydroxyphenyl group at the 6-position, a methyl group at the 4-position, and a methyl group on the nitrogen atom.</p>
9300	阿片剂	吗啡	 <p>The structure shows the pentacyclic morphine-like core with a 3-hydroxyphenyl group at the 6-position, a hydroxyl group at the 3-position, and a methyl group on the nitrogen atom.</p>
9330	阿片剂	东罂粟碱	 <p>The structure shows a pentacyclic morphine-like core with a 3-hydroxyphenyl group at the 6-position, a methoxy group at the 3-position, and a methyl group on the nitrogen atom.</p>

9143	阿片剂	羟考酮	 <p>The structure shows a pentacyclic morphinan skeleton. It features a methoxy group (-OCH<sub>3</sub>) at the 3-position, a hydroxyl group (-OH) at the 6-position, and a methyl group (-CH<sub>3</sub>) on the nitrogen atom.</p>
9652	阿片剂	羟吗啡酮	 <p>The structure shows a pentacyclic morphinan skeleton. It features a hydroxyl group (-OH) at the 3-position, a hydroxyl group (-OH) at the 6-position, and a methyl group (-CH<sub>3</sub>) on the nitrogen atom.</p>
[0094] 9020	阿片剂	阿尼利定	 <p>The structure shows a piperidine ring substituted with a phenyl group and an ethyl ester group (-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) at the 4-position. A propyl chain connects the nitrogen atom to a para-aminophenyl group (-NH<sub>2</sub>).</p>
9180	兴奋剂	芽子碱	 <p>The structure shows a tropane bicyclic system (8-azabicyclo[3.2.1]octane). It is substituted with a methyl group (-CH<sub>3</sub>) on the nitrogen atom, a hydroxyl group (-OH) at the 2-position, and a carboxylic acid group (-COOH) at the 3-position.</p>

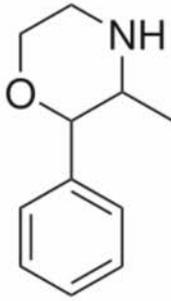
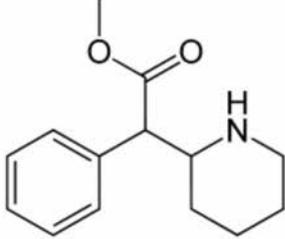
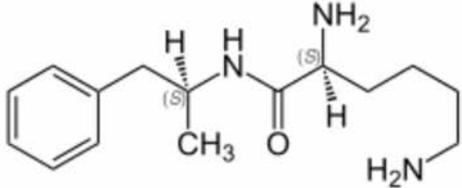
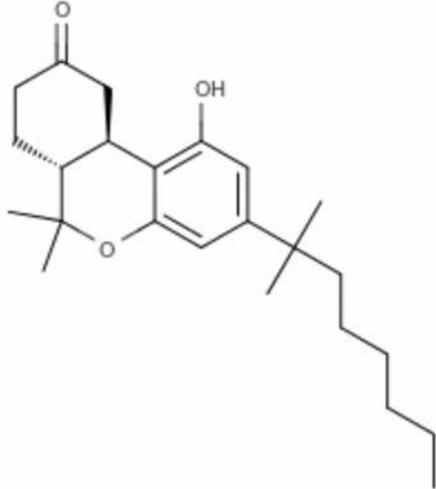
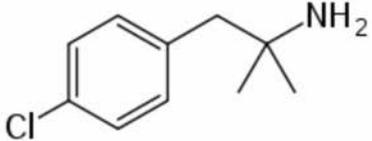
[0095]

9120	阿片剂	二氢可待因	 The structure shows a pentacyclic morphine skeleton. It features a methoxy group (-OCH <sub>3</sub> ) at the 3-position, a hydroxyl group (-OH) at the 6-position, and a methyl group on the nitrogen atom.
9220	阿片剂	左啡诺	 The structure shows a pentacyclic morphine skeleton. It features a hydroxyl group (-OH) at the 3-position and a methyl group on the nitrogen atom.
9240	阿片剂	美他佐辛	 The structure shows a pentacyclic morphine skeleton. It features a hydroxyl group (-OH) at the 3-position and a methyl group on the nitrogen atom.
9715	阿片剂	非那佐辛	 The structure shows a pentacyclic morphine skeleton. It features a hydroxyl group (-OH) at the 3-position and a propylphenyl group (-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) on the nitrogen atom.

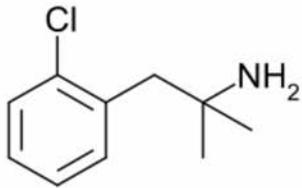
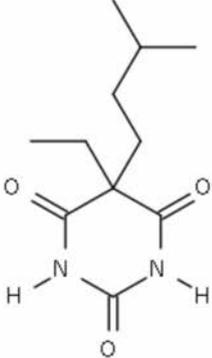
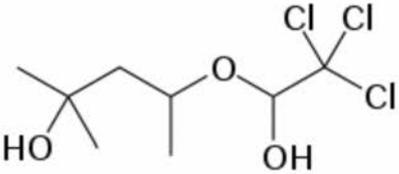
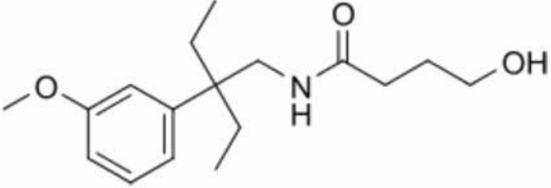
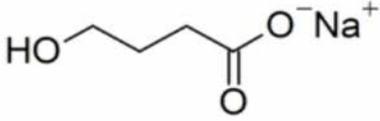
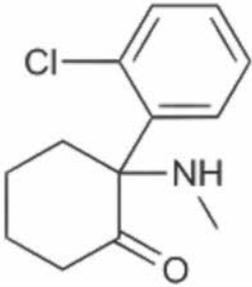
[0096]

9730	阿片剂	去痛定	
9733	阿片剂	消旋啡烷	
9780	阿片剂	他喷他多	
1100	兴奋剂	安非他命	
1105	兴奋剂	甲基苯丙胺	

[0097]

1631	兴奋剂	苯甲吗啉	
1724	兴奋剂	哌醋甲酯	
1205	兴奋剂	赖氨酸安非他命	
7379	致幻剂	大麻隆	
1645	兴奋剂	对氯苯丁胺	

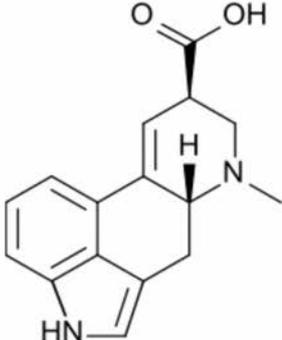
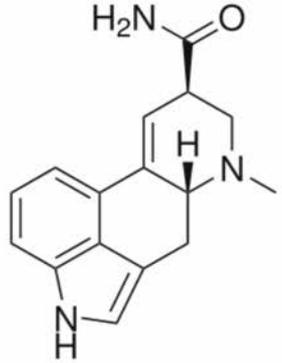
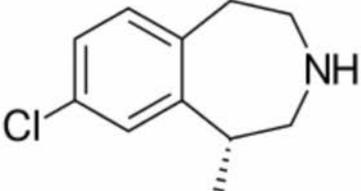
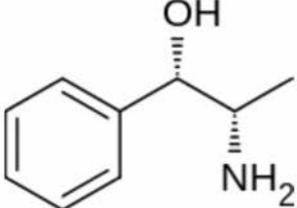
[0098]

1647	兴奋剂	氯特胺	
2126	镇静剂	异戊巴比妥	
2510	镇静剂	氯醛己醇	
2020	镇静剂	乙甲丁酰胺	
2012	镇静剂	羟丁酸钠	
7285	镇静剂	氯胺酮	

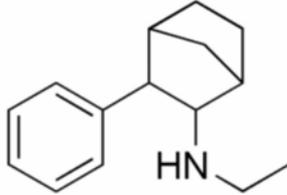
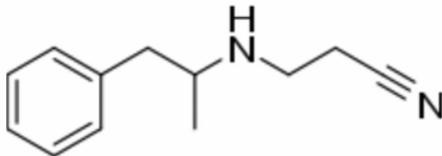
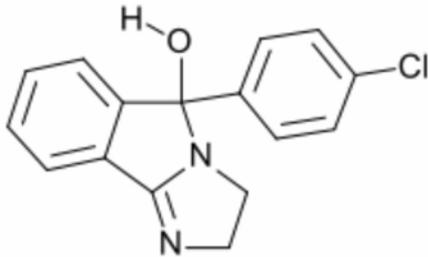
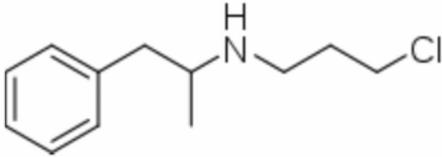
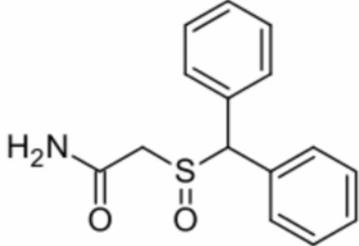
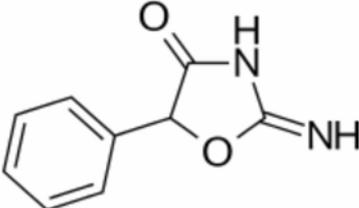
2575	镇静剂	甲乙哌酮	
7295	镇静剂	替来他明	
9400	阿片剂	烯丙吗啡	
9064	阿片剂	丁丙诺啡	

[0099]

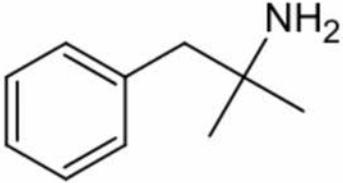
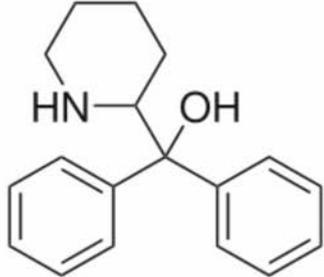
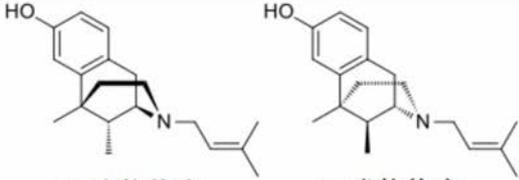
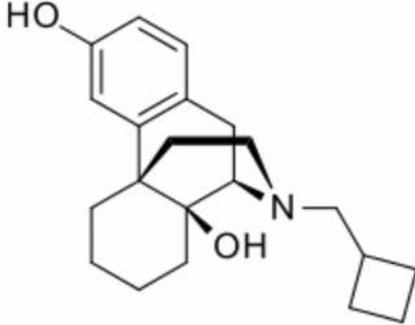
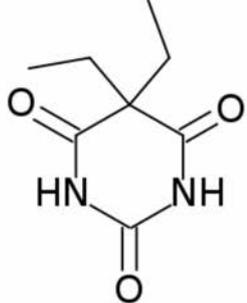
[0100]

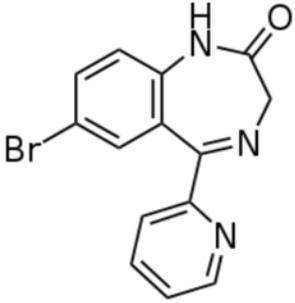
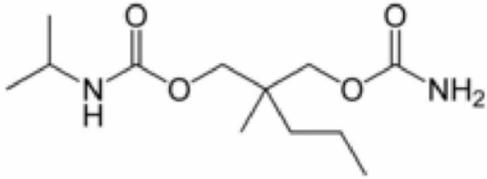
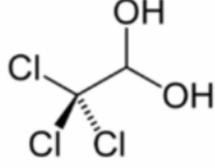
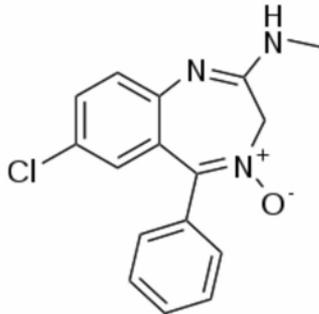
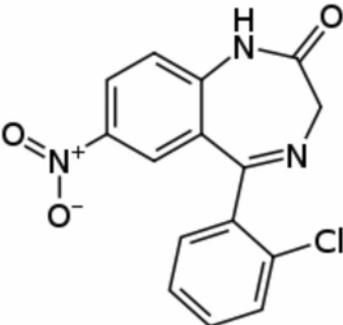
7300	致幻剂	麦角酸	
7310	致幻剂	麦角酰胺	
9752	阿片剂	曲马多	 <p>(1R,2R)-曲马多      (1S,2S)-曲马多</p>
1625		氯卡色林	
1230	兴奋剂	去甲伪麻黄碱	

[0101]

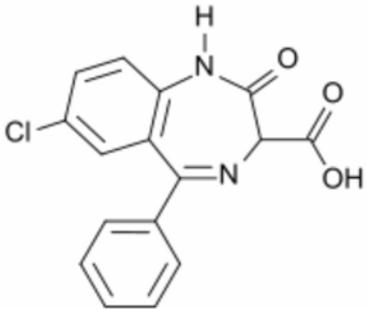
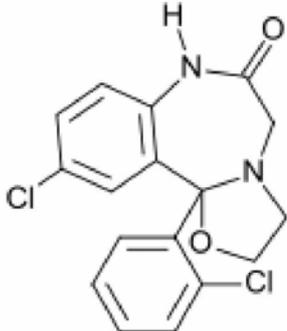
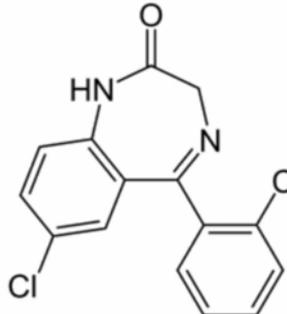
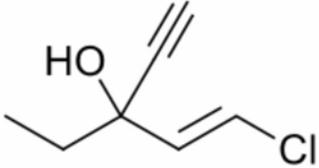
1760	兴奋剂	芬坎法明	
1575	兴奋剂	芬普雷司	
1605	兴奋剂	马咧咪	
1580	兴奋剂	美芬雷司	
1680	兴奋剂	莫达非尼和立体异构体阿莫非尼	
1530	兴奋剂	匹莫林	

[0102]

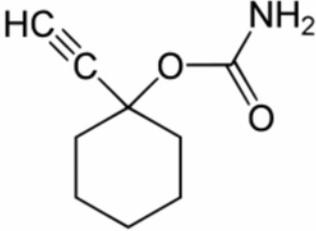
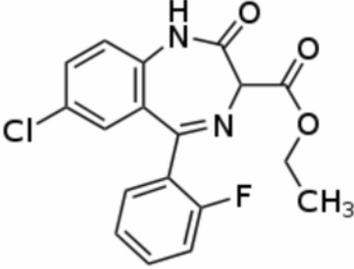
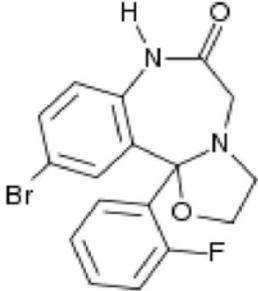
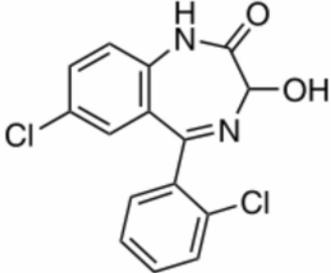
1640	兴奋剂	芬特明	
1750	兴奋剂	哌苯甲醇	
9709	阿片剂	喷他佐辛	 <i>(R)</i> 喷他佐辛 <i>(S)</i> 喷他佐辛
9720	阿片剂	布托啡诺	
2145	镇静剂	巴比妥	

2748	镇静剂	溴西洋	
8192	镇静剂	卡立普多	
2465	镇静剂	水合氯醛	
2744	镇静剂	氯氮卓	
2737	镇静剂	氯硝西洋	

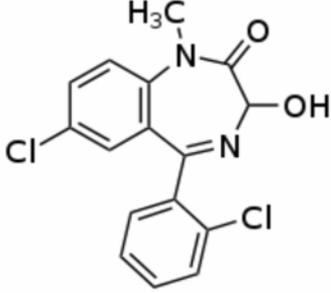
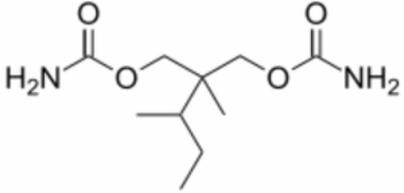
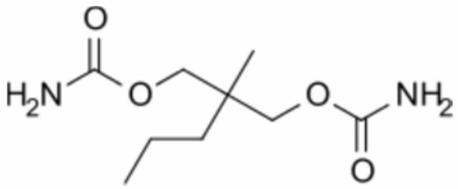
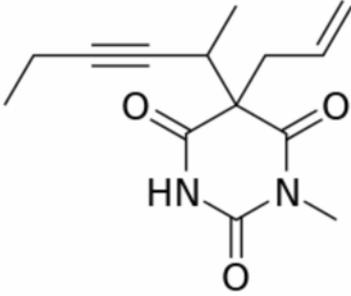
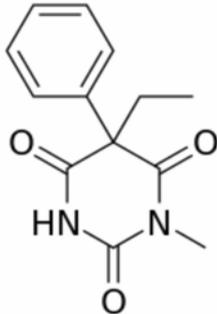
[0103]

2768	镇静剂	氯拉卓酸	
2753	镇静剂	氯噁唑仑	
2754	镇静剂	地洛西洋	
2540	镇静剂	乙氯维诺	

[0104]

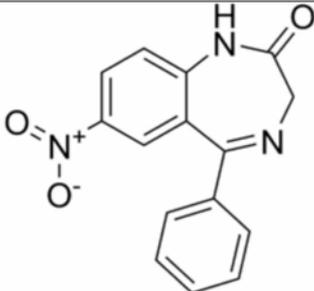
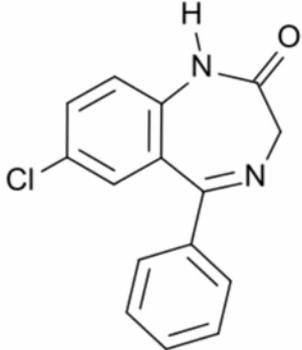
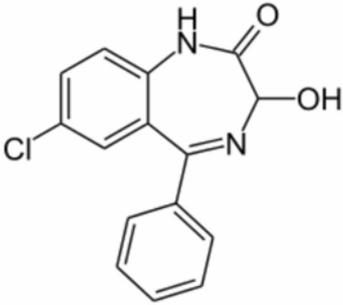
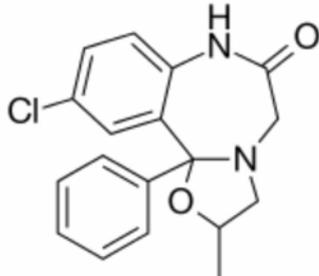
2545	镇静剂	炔己蚁胺	
2758	镇静剂	氯氟卓乙酯	
2771	镇静剂	卤沙唑仑	
2885	镇静剂	劳拉西洋	

[0105]

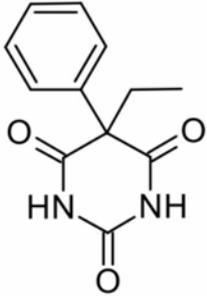
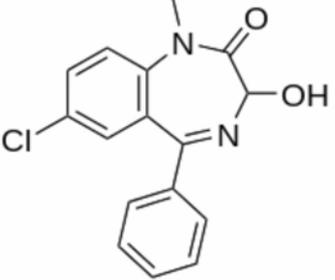
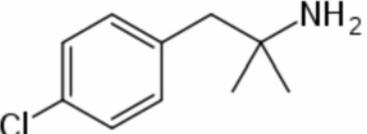
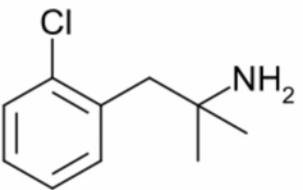
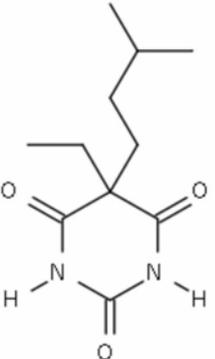
2774	镇静剂	氯甲西洋	
2800	镇静剂	美布氨酯	
2820	镇静剂	甲丙氨酯	
2264	镇静剂	美索比妥	
2250	镇静剂	甲基苯巴比妥 (甲苯比妥)	

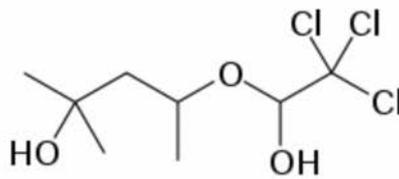
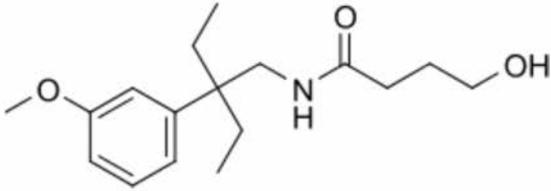
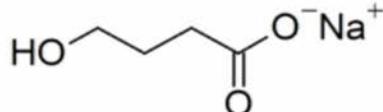
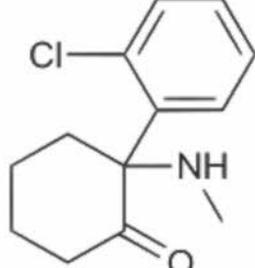
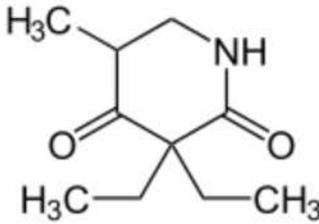
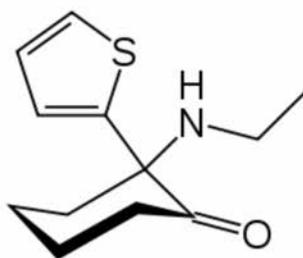
[0106]

[0107]

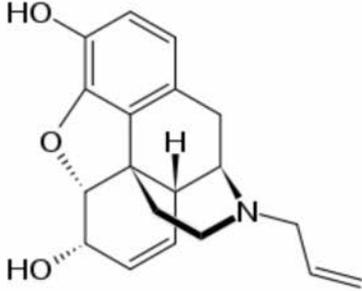
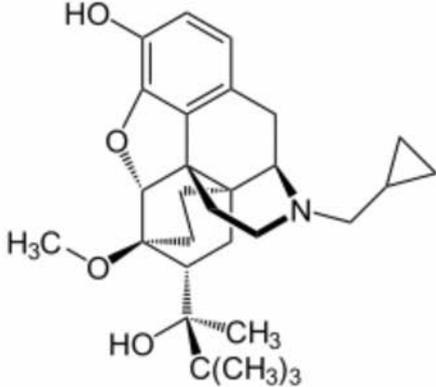
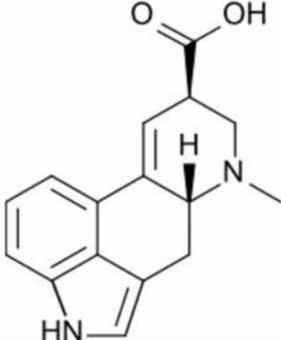
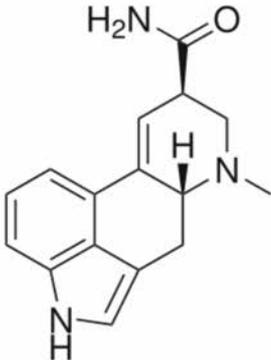
2834	镇静剂	硝西泮	
2838	镇静剂	去甲西泮	
2835	镇静剂	奥沙西泮	
2839	镇静剂	奥沙唑仑	

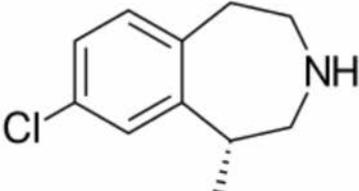
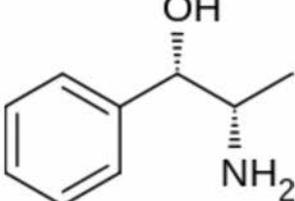
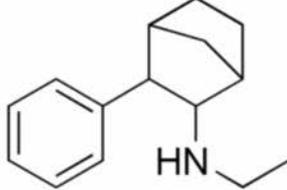
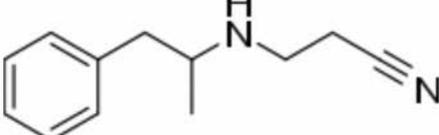
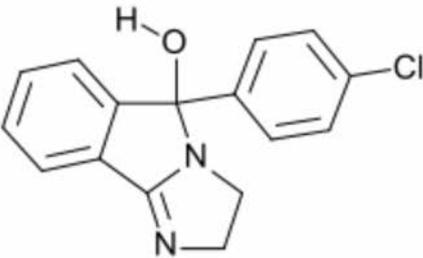
[0108]

2285	镇静剂	苯巴比妥	
2886	镇静剂	替马西洋	
1645	兴奋剂	对氯苯丁胺	
1647	兴奋剂	氯特胺	
2126	镇静剂	异戊巴比妥	

2510	镇静剂	氯醛己醇	
2020	镇静剂	乙甲丁酰胺	
2012	镇静剂	羟丁酸钠	
[0109] 7285	镇静剂	氯胺酮	
2575	镇静剂	甲乙哌酮	
7295	镇静剂	替来他明	

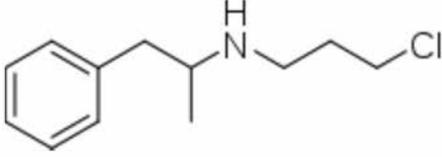
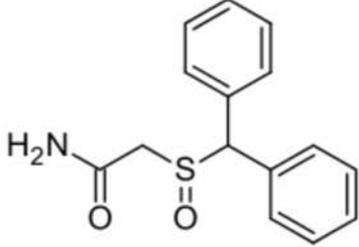
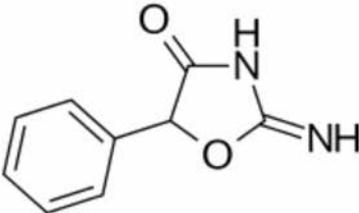
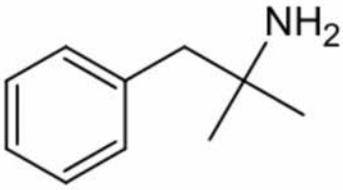
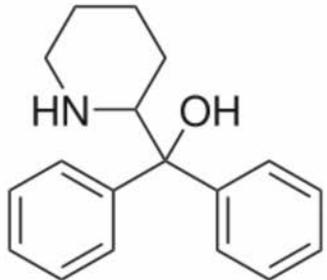
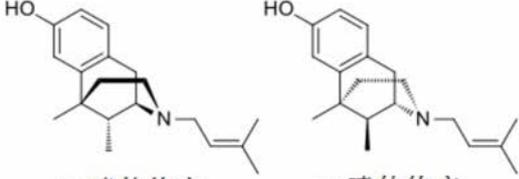
[0110]

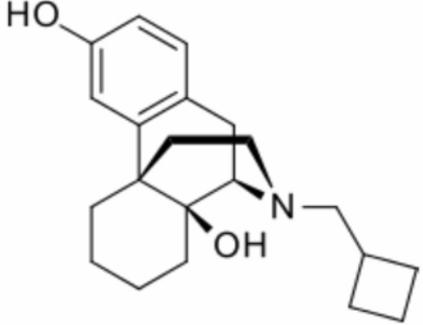
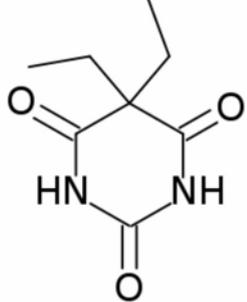
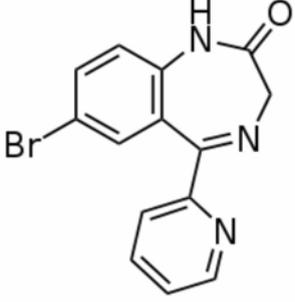
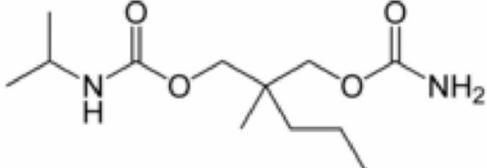
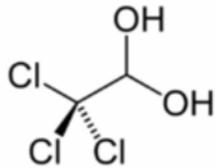
9400	阿片剂	烯丙吗啡	
9064	阿片剂	丁丙诺啡	
7300	致幻剂	麦角酸	
7310	致幻剂	麦角酰胺	

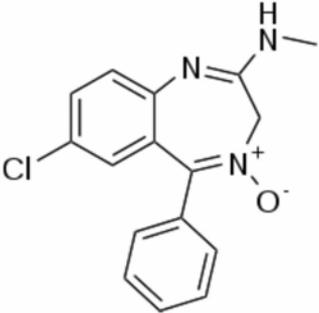
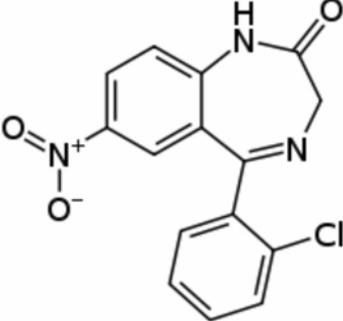
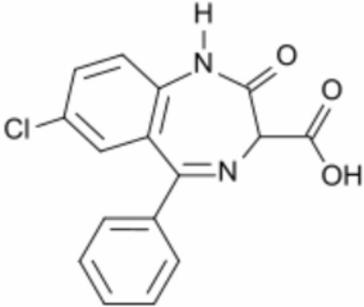
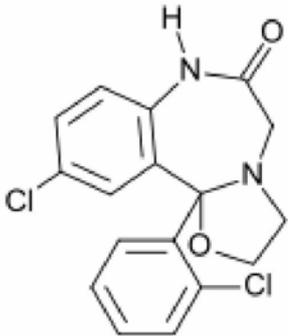
9752	阿片剂	曲马多	 <p>(1R,2R)-曲马多      (1S,2S)-曲马多</p>
1625		氯卡色林	
1230	兴奋剂	去甲伪麻黄碱	
1760	兴奋剂	芬坎法明	
1575	兴奋剂	芬普雷司	
1605	兴奋剂	马吲哚	

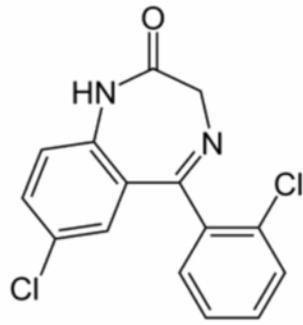
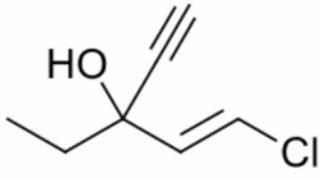
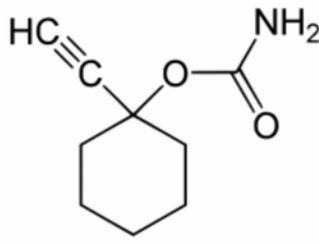
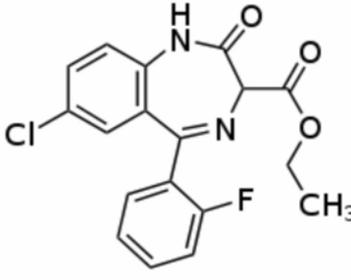
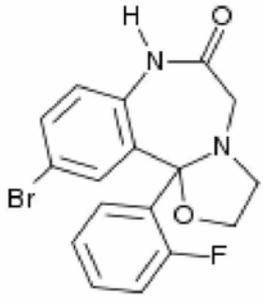
[0111]

[0112]

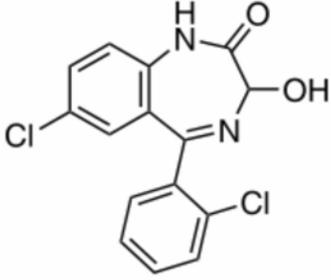
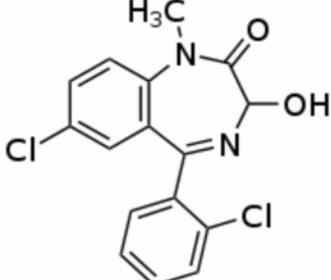
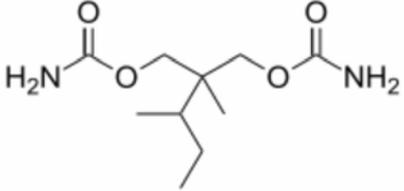
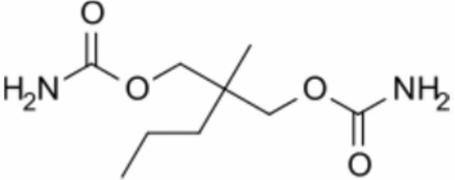
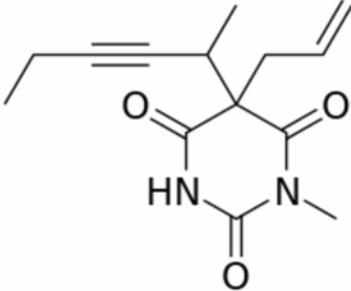
1580	兴奋剂	美芬雷司	
1680	兴奋剂	莫达非尼和立体异构体阿莫非尼	
1530	兴奋剂	匹莫林	
1640	兴奋剂	芬特明	
1750	兴奋剂	哌苯甲醇	
9709	阿片剂	喷他佐辛	 <i>(R)</i> -喷他佐辛 <i>(S)</i> -喷他佐辛

9720	阿片剂	布托啡诺	
2145	镇静剂	巴比妥	
[0113] 2748	镇静剂	溴西洋	
8192	镇静剂	卡立普多	
2465	镇静剂	水合氯醛	

2744	镇静剂	氯氮卓	
2737	镇静剂	氯硝西洋	
2768	镇静剂	氯拉卓酸	[0114] 
2753	镇静剂	氯噁唑仑	

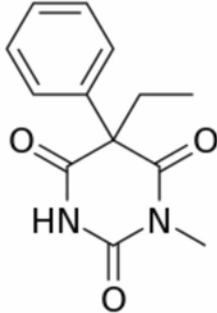
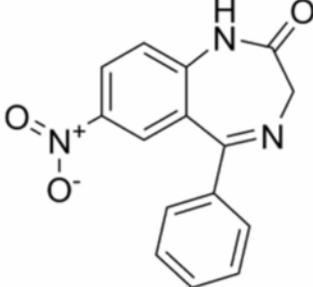
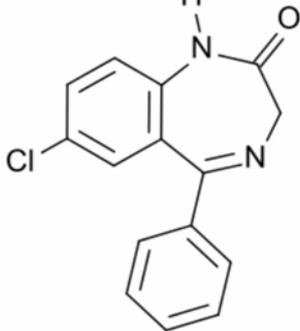
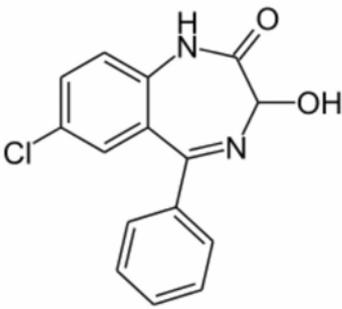
2754	镇静剂	地洛西洋	
2540	镇静剂	乙氯维诺	
2545	镇静剂	炔己蚁胺	
2758	镇静剂	氯氟卓乙酯	
2771	镇静剂	卤沙唑仑	

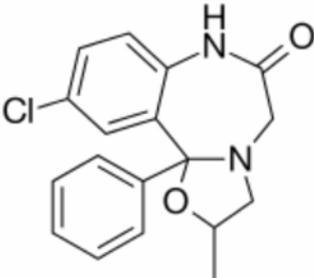
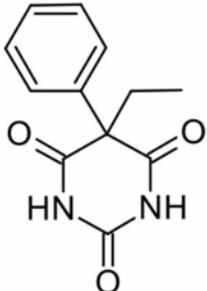
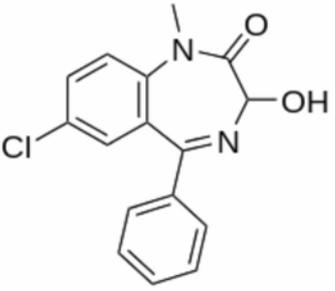
[0115]

2885	镇静剂	劳拉西洋	
2774	镇静剂	氯甲西洋	
2800	镇静剂	美布氨酯	
2820	镇静剂	甲丙氨酯	
2264	镇静剂	美索比妥	

[0116]

[0117]

2250	镇静剂	甲基苯巴比妥 (甲苯比妥)	
2834	镇静剂	硝西洋	
2838	镇静剂	去甲西洋	
2835	镇静剂	奥沙西洋	

	2839	镇静剂	奥沙唑仑 
[0118]	2285	镇静剂	苯巴比妥 
	2886	镇静剂	替马西洋 

[0119] 应当理解的是,本文所述的一些化合物可以作为立体异构形式存在,包括例如R形式,S形式和外消旋(RS-)形式。在化合物具有多于一个手性中心的情况下,本文考虑所有非对映异构体。当在附图中或以其他方式具体指定了化合物中的手性中心的立体化学时,应理解为该化合物主要以相对于手性中心的指定立体异构体形式存在,例如具有少于20%、少于15%、少于10%、少于5%、小于1%或不可检测水平的其他立体异构体。除非另外明确指明,否则本文考虑所有立体异构体形式。

[0120] 通常可以通过在适当的条件下将相应的管制物质与脂质、取代的脂质、可生物降解的天然或合成聚合物偶联来制备本公开的前药。在一些实施方案中,羰基供体试剂、磷酰基供体试剂等也可以用于将管制物质与脂质、可生物降解的天然或合成聚合物连接。各种偶联方法可用于本文中的前药的制备,所述各种偶联方法包括本领域中已知的那些偶联方法,以及还有在实施例部分中例示的偶联方法。

[0121] 例如,羟吗啡酮和氢吗啡酮的长链脂肪酸酯前药的合成可以分别使用实施例1和实施例2中所示的方法进行,其中使用诸如SOCl<sub>2</sub>等活化剂将长链脂肪酸转化为活化形式,诸如相应的酰氯。然后将得到的活化形式,诸如酰氯,与氢吗啡酮和羟吗啡酮的酚羟基偶联,以得到长链脂肪酸酯阿片样前药。鉴于本公开,本领域的技术人员可以容易地制备本公开的前药。

[0122] 在另一方面中,本公开还提供了本文公开的方法和新型中间体,所述方法和新型

中间体可用于制备本公开的前药。在其他方面中,提供了用于本公开的前药的合成、分析、分离、离析、纯化、表征和测试的方法。

[0123] 如对本领域的技术人员将显而易见的是,常规的保护基对于防止某些官能团经历不希望反应可能是必需的。用于各种官能团的合适的保护基以及用于对特定官能团进行保护和去保护的合适的条件是本领域中众所周知的。例如,在“有机合成中的保护基”,第4版,P.G.M.Wuts;T.W.Greene,约翰·威利,2007,以及其中所引用的参考文献中描述了许多保护基。用于本文所述的反应的试剂是通常已知的化合物,或者可以通过已知方法或其明显的改进形式来制备。例如,许多试剂可从诸如奥尔德里奇化学公司(密尔沃基,威斯康星州,美国)、西格玛(圣路易斯密苏里,美国)等商业供应商获得。其他试剂可以通过标准参考书中所述的方法或其明显的改进形式来制备,所述标准参考书为诸如用于有机合成的费瑟与费瑟氏试剂,第1-15卷(约翰·威利父子出版社,1991);罗德的碳化合物的化学,第1-5卷和增补(塞维尔科学出版社,1989);有机反应,第1-40卷(约翰·威利父子出版社,1991);March高等有机化学(威利,第7版);以及Larock综合有机转化(Wiley-VCH,1999)。

[0124] III. 使用方法

[0125] 本公开的前药可用于治疗施用母体药物(管制物质)为有用的任何疾病或病症。例如,在一些实施方案中,管制物质是镇痛药,并且此类管制物质的前药可以用于治疗疼痛(例如,慢性疼痛)的方法中。

[0126] 因此,在一些实施方案中,本公开提供了治疗疼痛(例如,慢性疼痛)的方法,该方法包括向需要疼痛治疗的受试者施用治疗有效量的本公开的前药(例如,式I、式I-X、式1或式2)或包含该前药的药物组合物,其中该前药是镇痛药(例如,阿片样物质,诸如酚类阿片样物质)的前药。在一些实施方案中,前药是式I-X的化合物或其药学上可接受的盐,其中D是表1中列出的为镇痛药的管制物质(例如表1中列出的任何阿片样物质或酚类阿片样物质)的残基。在一些实施方案中,D是吗啡、羟吗啡酮、氢吗啡酮、左啡诺或羟考酮的残基。在一些实施方案中,前药是式1或式2的化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,前药是化合物编号1-8中的任何一种或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,施用可以是注射,诸如皮下或肌肉注射。如实施例部分中所示,肌肉注射本公开的一些示例性前药显示为在体内缓慢释放相应的母体药物(例如,羟吗啡酮或氢吗啡酮),因此可以提供长效效应。该释放特性至少在以下方面可为有利的:其允许更低频率的施用和更好的患者依从性。此外,由于前药是通过注射施用的,因此该制剂可以限于医院使用,这由此可以大大降低滥用者获得大量前药以尝试提取(或以其他方式尝试篡改)管制物质的可能性。此外,由于管制物质或其代谢产物仅在施用后缓慢释放,所以滥用者的潜在欣快奖励可能无法通过简单地注射该制剂来实现。如此,也减少了滥用的可能性。

[0127] 在一些实施方案中,本公开的前药可用于制备阻止滥用的制剂。如本文所述,本发明人还设计了前药和包含所述前药的药物组合物,以有效抵抗药物滥用者常用的一些或全部化学和物理条件,包括咀嚼、压碎、注射和吸入,或用有机溶剂简单提取。术语“阻止滥用的”和“抗滥用”在本文中可互换使用,两者都不需要完全防止滥用。阻止滥用或抗滥用的特性/方法包括但不限于本文所述的可用于阻止药物滥用的任何特性/方法,诸如例如允许制剂抵抗潜在滥用者的常用水解条件的性质、限制潜在滥用者使用受控物质的方法等。术语“滥用”应理解有意地、非治疗性地使用药物产品或物质,即使是一次,以达到理想的心理或

生理效果。

[0128] 在一些实施方案中,本公开还提供了减少管制物质滥用的可能性的方法。在一些实施方案中,该方法包括提供管制物质的前药,其中该前药为式I-X的化合物(如本文所定义)或其药学上可接受的盐,其中式I-X中的D为管制物质的残基,并且将所述前药配制成阻止滥用的制剂。在一些实施方案中,该前药是式I、式I-X、式1或式2的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该前药是式I-X的化合物或其药学上可接受的盐,其中D是表1中列出的管制物质(例如表1中列出的任何阿片样物质或酚类阿片样物质)的残基。在一些实施方案中,D是吗啡、羟吗啡酮、氢吗啡酮、左啡诺或羟考酮的残基。在一些实施方案中,前药可以是式1或2的化合物(例如,化合物编号1-8中的任何一种),或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,阻止滥用的制剂是可注射制剂,诸如皮下或肌肉内可注射制剂。在一些实施方案中,阻止滥用的制剂抵抗常见的篡改条件(例如,在常见的篡改条件下为基本上稳定的),所述常见的篡改条件为诸如分别在约8.3或2.4的pH下小苏打或醋介导的水解,或在约1.6的pH下柠檬酸介导的水解。如本文所用,“基本上稳定的”应理解为在给定条件下小于30%、小于20%或小于5%的降解,例如在本文所述的常见篡改条件下的水解。因此,即使滥用者可以获得前药制剂,由于难以从前药制剂获得管制物质,所以也减少了药物滥用的可能性。在一些实施方案中,阻止滥用的制剂包括包含前药的胶束。不希望受理论束缚,据信胶束的形成可以进一步降低水解速率,由此提高制剂对尝试从前药制剂中回收管制物质的常见篡改条件的稳定性。在一些实施方案中,该方法还包括将阻止滥用的制剂的施用限制在医院环境中。因此,该方法限制了潜在滥用者使用前药制剂,这也降低了滥用的可能性。在一些实施方案中,阻止滥用的制剂还提供了管制物质的长效释放。例如,阻止滥用的制剂可以在施用后在延长的时间段(诸如至少3天)内在受试使用者中释放管制物质或其代谢产物。由于管制物质或其代谢产物仅在施用后缓慢释放,所以滥用者的潜在欣快奖励可能无法通过简单地注射该制剂来实现。如此,也减少了滥用的可能性。

[0129] 不希望受理论束缚,以下关于基于长链脂肪酸的示例性前药的基本原理进一步显示了本公开的前药和/或方法的优点,诸如通过使用本公开的前药或包含所述前药的药物组合物减少药物滥用的潜力。

[0130] 不希望受理论束缚,据信基于长链脂肪酸的前药在物理和化学条件下是稳定的,以抵抗篡改。酯前药通常在正常储存条件下是稳定的。已经设计了许多羧基酯前药以改善药物的渗透性并提高生物利用度(Williams FM,临床药代动力学.10(5):392-403(1985); Beaumont K等人,当今药物代谢.4(6):461-85(2003))。为了获得FDA的批准,这些市售的羧基酯前药必须在正常储存条件下具有足够的稳定性,通常在室温下18-24个月的保质期。羧基酯前药在常见的厨房化学篡改条件下也很稳定。据报道,酯键的pH稳定性分布为钟形曲线,即酯键在pH 3-6时最稳定,而在更酸性或更碱性的pH下较不稳定(Mabey W.理化参考数据杂志7:383(1978))。由诸如醋酸(1.0M时pH=2.4)、柠檬酸(1.0M时pH=1.57)和小苏打(1.0M时pH=8.3)等厨房化学品产生的弱酸性和碱性条件无法在数小时内水解羧基酯,即使在高温下也如此。

[0131] 长链脂肪酸酯在常见的篡改条件下提供了额外的稳定性。长脂肪酸链大大降低了前药的水溶性,这使得难以在水性介质中提取或操纵所述前药。例如,单体月桂酸酯的溶解度大于500 $\mu$ M,而单体肉豆蔻酯的溶解度为20-30 $\mu$ M。另一方面,棕榈酸酯、硬脂酸酯和油酸

酯溶液甚至在低于 $1\mu\text{M}$ 的浓度下也显示出聚集的趋势(Vorum H等人,生物化学与生物物理学报.22;1126(2):135-42(1992))。当溶解时,长链脂肪酸酯形成胶束并减慢在水性介质中酸或碱催化的水解。因此,长链脂肪酸酯前药提供了优异的抗篡改特性。

[0132] 不希望受理论束缚,还据信可以调节酶介导的从基于长链脂肪酸的前药中的管制物质释放。可控的水解速率可以防止酯前药在施用到人体内后立即释放活性母体药物。酯酶通常缺乏底物特异性。普遍认为,酯前药被所有组织中的各种酯酶水解。然而,最近有报道说,每种底物通常由一种羧酸酯酶主导,并且所述羧酸酯酶用作水解的主要途径。经受羧基酯水解的药物可能会在其本性方面发生临床上显著的改变(Laizure SC等人,药物治疗,33:210-22(2013))。

[0133] 根据国际生物化学联合会的酶委员会(EC)(Moss GP,2011),两类酶催化羧酸酯的水解:羧酸酯酶和脂肪酶。分类总结如下:

[0134] EC 3:水解酶

[0135] EC 3.1:酯水解酶

[0136] EC 3.1.1:羧基酯水解酶

[0137] EC 3.1.1.1:羧酸酯酶

[0138] EC 3.1.1.3:脂肪酶(也称为三酰基甘油水解酶)

[0139] 羧基酶和脂肪酶之间存在显著差异。

[0140] (1) 表达概况:在人类中,两种羧酸酯酶hCE1和hCE2是药物代谢的重要中介物。两者均在肝脏中表达,但hCE1的表达量大大超过hCE2。在肠中,仅存在hCE2并高度表达(Imai T等人,药物代谢与处置34:1734-41(2006);Zhang W等人,应用免疫组织化学与分子形态学10:374(2002))。羧酸酯脂肪酶主要在胰腺和泌乳的乳腺以及肝脏、巨噬细胞和血管壁中表达(Hui D等人,脂质研究杂志43:2017-30(2002));(2) 底物选择性:hCE1催化带有小醇基和大酰基的底物,而hCE2催化带有大醇基和小酰基的底物(Imai T.等人,药物代谢与处置34:1734-41(2006))。脂肪酶主要从三酰甘油水解长链脂肪酸。

[0141] (3) 底物性质:羧化酶催化溶液中短链脂肪酸酯的水解;脂肪酶对酯和三酰甘油的溶液具有活性,但是与羧基酯酶不同,它们都显示出对乳化底物的最大活性。

[0142] 期望的酶转化率可以通过选择如本文所述的合适的前药来实现。首先,长链脂肪酸酯的酶催化水解速率比短链脂肪酸酯的酶催化水解速率慢。通过选择较长的脂肪酸链,可以减慢酯前药的水解速率。Buchwald等人报道,在人体血液中,既不太短也不太长并且为约四个碳原子长的脂肪酸链可以实现最快的水解速率。(Buchwald P等人,药剂学.57(2):87-93(2002))。在以缓冲的胰脂肪酶水解对乙酰氨基酚的脂肪酸酯的研究中,Bauguess等人报告,酰基部分的链长与相应的水解速率之间存在负关系。在相同的体外条件下,较长链的酯、对乙酰氨基苯基棕榈酸酯和对乙酰氨基苯基硬脂酸酯比对乙酰氨基苯基癸酸酯、对乙酰氨基苯基月桂酸酯和对乙酰氨基苯基肉豆蔻酸酯慢得多地水解(Bauguess CT等人,制药科学杂志.64(1):117-120(1975))。因此,利用适当的脂肪酸链长度可以实现“延长的”释放特性。

[0143] 其次,通过利用酯酶与脂肪酶之间的差异,基于长链脂肪酸的前药可用于限制酶转化的位点。与可以被羧酸酯酶或其他酯酶水解的大多数市售短链脂肪酸酯前药不同,长链脂肪酸酯主要被羧基酯脂肪酶(CEL)水解(Lindstrom等人,生物化学与生物物理学报959

(2):178-84(1988))。主要的人CEL由胰腺分泌到消化系统中,并参与脂质的消化和吸收。其他人脂肪酶在血管壁中表达,并且可能是通过降低脉管系统中的溶血性磷脂酰胆碱水平来抵抗动脉粥样硬化的保护机制。这些CEL也可能参与脂蛋白代谢和动脉粥样硬化(Li等人,生物化学杂志329:675-679(1998))。由于羧基酯脂肪酶的主要功能是消化食物中的脂肪和脂质,因此血浆和血管中CEL的表达水平远低于消化道中(Hui等人,2002)。因此,血浆中长链脂肪酸酯类阿片样前药的转化率远慢于消化道中。前药还可以形成对于血浆中的羧基酯酶而言保持无活性的胶束。胶束逐渐被吸收并被内皮细胞壁和肝脏中的脂肪酶裂解,这也是一个太慢而无法产生药物滥用者所需的欣快的过程。因此,当吸入或嗅入时,长链脂肪酸酯阿片样前药在体循环中表现出“延长的”释放特性。

[0144] 此外,如在实施例部分中所示,本发明人已经确认,本公开的几种示例性的脂肪酸基前药可以被配制成可注射制剂(例如,肌内注射),在大鼠PK研究中所述可注射制剂提供了管制物质(例如,羟吗啡酮或氢吗啡酮)在延长的时间范围内的长效释放。进一步观察到,通过改变脂肪酸链的长度,可以观察到不同的PK特性。因此,本文中的不同脂肪酸酯前药可用于不同的应用。具体地,如实施例6中所示,在大鼠中肌内施用化合物2(其脂肪酸链长度为16,n=14)基本上不暴露循环中的前药,其中管制物质(该实施例中的羟吗啡酮)与前药的 $C_{\text{最大}}$ 平均比大于20(如表2B中所示对于两种不同剂量为21和63.7),并且AUC(在该实施例中的最后一个测量点)的平均比大于150(如表2B中所示对于两种不同剂量为151和161)。相比之下,当脂肪酸链长为20(n=18)时,观察到了不同的PK特性。也如实施例6中所示,在羟吗啡酮前药的情况下,在大鼠中肌内施用化合物3提供的管制物质(在该实施例中的羟吗啡酮)与前药的 $C_{\text{最大}}$ 平均比为约3(如表3B中对于所测试的剂量为3.22),并且AUC(在该实施例中的最后一个测量点)的平均比小于5(如表3B中对于所测试的剂量为4.44)。类似地,在氢吗啡酮前药的情况下,在大鼠中肌内施用化合物7提供的管制物质(在该实施例中的氢吗啡酮)与前药的 $C_{\text{最大}}$ 平均比小于1(如表4B中对于所测试的剂量为0.757),并且AUC(在该实施例中的最后一个测量点)的平均比小于2(如表4B中对于所测试的剂量为1.56)。

[0145] 同样不希望受理论束缚,据信可以调节本公开的前药以实现减少的CNS和吸入渗透。阿片样物质的酯前药的主要关注点是增强的CNS渗透性,这加剧了滥用问题。海洛因是典型的示例:当吗啡分子的羟基被酰基修饰时,所得化合物海洛因由于其改善的膜渗透性而显示出显著的CNS渗透性。如众所周知的,该化合物的logP值与其CNS分布之间的关系是钟形曲线。据报道CNS渗透的最佳logP值为2.8(Wager等人,美国化学学会化学神经科学1:420-434(2010))。吗啡分子的酰化使其logP值从0.89增大到1.58,从而增加了其CNS渗透性。然而,长链脂肪酸酯的logP值位于图的最高侧(即,logP>6),该长链脂肪酸酯不会渗透到CNS中。出于同样的原因,当以烟形式吸入或嗅入时,长链脂肪酸酯具有最低的穿过肺细胞膜的渗透率。

[0146] 此外,如本文所讨论的,据信本公开的前药可以被配制以提供管制物质的长效释放,这可以减少药物滥用的可能性并增加患者的依从性。例如,实施例部分中的大鼠PK数据显示,注射(例如肌内注射)长链脂肪酸酯前药(例如,羟吗啡酮或氢吗啡酮棕榈酸酯或花生酸酯)可以在很长一段时间内提供管制物质,其中羟吗啡酮或氢吗啡酮的相应 $T_{1/2}$ 大于100小时(参见例如,表2B、表3B和表4B)。不希望受理论束缚,据信对于中等水溶性的化合物,添加长链脂肪酸显著降低前药的溶解度。当通过肌内途径注射所得的亲脂性前药时,该前药

可在注射部位形成贮库,缓慢转化回母体药物,并逐渐释放到全身循环中。

[0147] 同样不希望受理论束缚,假设脂质化的化合物可以通过与白蛋白或血清脂蛋白结合而实现长效的效应。白蛋白是血浆中脂肪酸的载体 (Van der Vusse药物代谢与药代动力学24:300-307 (2009))。它具有长链脂肪酸的6至7个脂肪酸结合位点,具有的亲和力在纳摩尔解离常数范围内 (Bhattacharya等人,分子生物学杂志303:721-732 (2000); Spector等人,脂质研究杂志16:165-179 (1975))。与蛋白质结合使该化合物稳定,并延长了该化合物的循环半衰期。

[0148] 因此,本文的实施例表明,本公开的前药可用于缓慢释放潜在的管制物质。并且当每3-4周通过注射 (诸如肌肉注射) 施用前药 (该施用可通常限于医院使用) 时,可以减少药物滥用和管制物质转移的机会。此外,血浆中管制物质 (例如,羟吗啡酮或氢吗啡酮) 的持续24小时水平 (例如用于治疗慢性疼痛) 以及注射频率的降低也可以极大地改善患者的顺从性和依从性。如本文所讨论的,用于制备前药的化学方法是成本有效的和直接的。并且无数潜在的脂肪酸允许针对特定的特性来定制前药。

[0149] 如本领域技术人员应当理解的,尽管实施例部分描述了两种阿片样物质的示例,但是本公开的教导具有更广泛的应用,并且本公开的前药可用于开发除例示的阿片样物质以外的抗滥用产品。例如,所有具有游离羟基的阿片样物质或酮互变异构体都可以通过本文的该前药技术进行修饰。本发明还适用于任何具有滥用潜力的非阿片样药物,诸如如表1中提供的阿片衍生物、致幻物质或迷幻物质和兴奋剂。

[0150] IV. 药物组合物

[0151] 在另一方面中,本发明提供了药物组合物,其包含本公开的任何前药 (例如,式I、式I-X、式1或式2的化合物,或化合物编号1-8中的任何一种,或其药学上可接受的盐)。通常,药物组合物包含药学上可接受的赋形剂和本公开的前药 (例如式I、式I-X、式1或式2,或化合物编号1-8中的任何一种,或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,该前药是式I-X的化合物或其药学上可接受的盐,其中D是表1中列出的管制物质 (例如表1中列出的任何阿片样物质或酚类阿片样物质) 的残基。在一些实施方案中,D是吗啡、羟吗啡酮、氢吗啡酮、左啡诺或羟考酮的残基。在一些实施方案中,该前药可以是式1或2的化合物 (例如,化合物编号1-8中的任何一种),或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该药物组合物可以实现管制物质的长效释放。例如,在一些实施方案中,该药物组合物可以在施用后在延长的时间段 (诸如至少3天) 内在受试使用者中释放管制物质或其代谢产物。

[0152] 在一些实施方案中,本公开的药物组合物是阻止滥用的。如本文所述,本公开的药物组合物可以减少药物滥用的潜力。例如,在一些实施方案中,可以将药物组合物配制用于注射,诸如皮下或肌肉注射,所述注射可限于医院使用。由于这减少了潜在滥用者对该制剂的可获得性,因此也减少了对管制物质进行药物滥用的可能性。此外,由于该药物组合物通常在施用后缓慢释放管制物质或其代谢物,因此滥用者的潜在欣快奖励可能无法通过简单地施用 (例如通过注射) 所述药物组合物来实现。此外,本文的药物组合物还可以表征为抵抗常见的滥用条件 (例如,在常见的滥用条件下为基本上稳定的)。例如,在一些实施方案中,该药物组合物在酸或碱催化的水解条件 (例如在约1-3 (酸催化的) 或约8-9 (碱催化的) 的pH下,诸如醋或小苏打介导的在约2.4或约8.3的pH下的水解,或柠檬酸介导的在约1.6的pH下的水解) 下是基本上稳定的。在一些实施方案中,该药物组合物可以包含含有本公开的

前药的胶束。不希望受理论束缚,因为胶束通常对酸或碱催化的水解更稳定,所以包含前药胶束的药物组合物也可以是阻止滥用的。

[0153] 在一个示例性实施方案中,该药物组合物包含1 $\mu$ g至2000mg的本文公开的前药,例如1 $\mu$ g至1mg、1mg至10mg、1mg至100mg、1mg至1000mg、1mg至1500mg,或者甚至1mg至2000mg。

[0154] 本公开的前药可以以多种口服、肠胃外和局部剂型制备和施用。口服制剂包括适合于患者摄入的片剂、丸剂、粉剂、糖衣丸剂、胶囊剂、液体剂、锭剂、凝胶剂、糖浆剂、膏剂、混悬剂等。本公开的前药也可以通过注射施用,即静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内地施用。另外,本文所述的本公开的前药可以通过吸入(例如,鼻内地)施用。另外,本公开的前药可以经皮施用。本公开的前药也可以通过眼内、阴道内和直肠内途径施用,包括栓剂、吹入剂、粉剂和气雾剂制剂。本文所述的药物组合物可适用于口服施用。

[0155] 为了从本公开的前药制备药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是这样的一种或多种物质,所述一种或多种物质也可以用作稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂,或封装材料。在科学和专利文献中很好地描述了关于配制和施用技术的细节,参见例如最新版的雷明顿药物科学,马克出版公司,宾夕法尼亚州伊斯顿(“雷明顿”)。

[0156] 在粉剂中,载体是细碎的固体,其与细碎的活性组分混合。在片剂中,将活性组分与具有必要粘合特性的载体以合适的比例混合,并以所需的形状和大小压制。

[0157] 粉剂和片剂优选地含有5%至70%的活性化合物。合适的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”旨在包括以封装材料作为载体的活性化合物的制剂,从而提供胶囊,在所述胶囊中含有或不含有其他载体的活性组分被载体包围,由此与该载体缔合。类似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适合口服施用的固体剂型。

[0158] 合适的固体赋形剂是碳水化合物或蛋白质填充剂,包括但不限于:糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;来自玉米、小麦、稻、马铃薯或其他植物的淀粉;纤维素,诸如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、或羧甲基纤维素钠;以及树胶,包括阿拉伯胶和黄蓍胶;以及蛋白质,诸如明胶和胶原蛋白。如果需要的话,可以加入崩解剂或增溶剂,诸如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、藻酸,或其盐,诸如海藻酸钠。

[0159] 糖衣丸剂芯具有合适的包衣,诸如浓缩糖溶液,所述包衣还可以包含阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液,以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸剂包衣中以用于产品识别或表征活性化合物的量(即,剂量)。本发明的药物制剂还可以使用例如由明胶制成的推入配合胶囊以及由明胶和诸如甘油或山梨糖醇等包衣制成的软密封胶囊而口服地使用。推入配合胶囊可以包含与填充剂或粘合剂(诸如乳糖或淀粉)、润滑剂(诸如滑石或硬脂酸镁)以及任意的稳定剂混合的本公开的前药。在软胶囊中,本公开的前药可以溶解或悬浮在合适的液体(诸如脂肪油、液体石蜡,或具有或不具有稳定剂的液体聚乙二醇)中。

[0160] 为了制备栓剂,首先将低熔点蜡(诸如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物)熔融,然后如通过搅拌将活性组分均匀地分散在所述低熔点蜡中。然后将熔融的均匀混合物倒入具

有方便大小的模具中,使其冷却,并由此固化。

[0161] 液体形式的制剂包括溶液剂、混悬剂和乳液,例如水或水/丙二醇溶液。对于肠胃外注射,可以将液体制剂配制成聚乙二醇水溶液中的溶液。

[0162] 可以通过以下方式来制备适合于口服使用的水溶液:将活性组分溶解在水中,以及根据需要添加合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂。可以通过以下方式来制备适合于口服使用的水性悬浮液:将细碎的活性组分与粘性物质(诸如天然或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯树胶)和分散剂或润湿剂(诸如天然存在的磷脂(例如,卵磷脂)、环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如,十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇)、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯))在水中分散。水性悬浮液还可包含一种或多种防腐剂(诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂(诸如蔗糖、阿斯巴甜或糖精)。可以调节制剂的渗透压。

[0163] 还包括固体形式的制剂,所述固体形式的制剂旨在在临使用前转变成用于口服施用的液体形式的制剂。此类液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。除活性组分外,这些制剂还可包含着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0164] 油载体(诸如植物油(诸如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油),或矿物油(诸如液体石蜡);或这些油的混合物)也可用于配制本公开的前药,例如可注射制剂。在一些实施方案中,将油用作载体,并且将前药悬浮在该油载体中。在一些实施方案中,油悬浮液可包含增稠剂,诸如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加甜味剂以提供适口的口服制剂,诸如甘油、山梨糖醇或蔗糖。这些制剂也可以通过添加诸如抗坏血酸等抗氧化剂来保存。本发明的药物制剂也可以是水包油乳液的形式。油相可以是如上所述的植物油或矿物油,或它们的混合物。合适的乳化剂包括天然存在的树胶,诸如阿拉伯树胶和黄耆胶;天然存在的磷脂,诸如大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,诸如脱水山梨醇单油酸酯,以及这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物,诸如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。乳液也可以包含甜味剂和调味剂,如在糖浆剂和酞剂的制剂中。此类制剂还可以包含缓和剂、防腐剂,或着色剂。

[0165] 本公开的前药可以通过局部途径经皮递送,配制成敷药棒、溶液剂、混悬剂、乳剂、凝胶剂、乳膏剂、软膏剂、糊剂、凝胶剂、涂剂、粉末和气雾剂。

[0166] 本公开的前药也可以作为微球或植入物递送以在体内缓慢释放。例如,微球可以通过皮内注射含药物的微球来施用,该微球在皮下缓慢释放;作为可生物降解且可注射的凝胶制剂来施用;或者,作为用于口服施用的微球。经皮和皮内途径均提供数周或数月的持续递送。

[0167] 本公开的前药也可以作为可皮下(SC)或肌肉(IM)注射的原位贮库递送,以在体内缓慢释放。可以将前药在注射器中与有机溶剂混合,并保持液体形式。注射后,前药可以形成原位长效贮库,该原位长效贮库可以连续递送药物持续数周或数月。

[0168] 本公开的前药可以作为盐提供,所述盐可以使用许多不同类型的酸形成,所述酸包括但不限于盐酸、硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、琥珀酸等。与相应的游离碱形式相比,盐倾向于更溶于水或其他质子溶剂。在其他情况下,该制剂可以是pH范围为4.5至5.5的

在1mM-50mM组氨酸、0.1%-2%蔗糖、2%-7%甘露醇中的冻干粉末,该冻干粉末在使用前与缓冲液混合。

[0169] 在另一个实施方案中,本公开的前药可用于肠胃外施用,诸如静脉内(IV)施用或向体腔或器官内腔施用。用于施用的制剂将通常包含溶解在药学上可接受的载体中的化合物的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂是水和林格氏溶液,林格氏溶液是一种等渗氯化钠。另外,无菌不挥发性油通常可以用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何清淡的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,诸如油酸等脂肪酸同样可以用于注射剂的制备中。这些溶液是无菌的,并且通常不含不期望的物质。这些制剂可以通过众所周知的常规灭菌技术进行灭菌。所述制剂可包含接近生理条件所需的药学上可接受的辅助物质,诸如pH调节剂和缓冲剂、毒性调节剂,例如乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠等。这些制剂中的前药的浓度可以广泛地变化,并且将根据所选择的特定施用模式和患者的需要,而主要基于流体体积、粘度、体重等进行选择。对于静脉内(IV)施用,制剂可以是无菌可注射制剂,诸如可注射的无菌水性或油质悬浮液。该悬浮液可以根据已知技术,使用那些合适的分散剂或湿润剂以及悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,诸如1,3-丁二醇溶液。

[0170] 在另一个实施方案中,本公开的前药可以通过使用与细胞膜融合或被内吞的脂质体来递送,即通过采用附着于脂质体或直接附着于寡核苷酸的配体来递送,所述配体与细胞的表面膜蛋白受体结合,从而导致内吞。通过使用脂质体,特别是在脂质体表面载有对靶细胞特异的配体或以其他方式优先针对特定器官的情况下,可以将前药的递送在体内集中到靶细胞中。

[0171] 药物制剂优选为单位剂型。以这种形式,将制剂细分为含有适当量的活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂,该包装件包含离散量的制剂,诸如包装的片剂、胶囊剂,以及在小瓶或安瓿中的粉剂。同样,单位剂型可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或者其可以是包装形式的适当数量的任何这些剂型。

[0172] 单位剂量制剂中活性组分的量可以根据具体应用和活性组分的效力而从0.1mg至10000mg,更通常地1.0mg至1000mg,最通常地10mg至500mg进行变化或调节。如果需要的话,则该组合物还可含有其他相容的治疗剂。

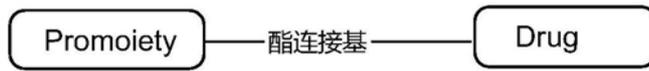
[0173] 本公开的前药可以被脂肪酶或酯酶代谢,当前药被脂肪酶或酯酶代谢时,酯键被裂解并且活性管制物质(例如,阿片样物质)被释放。

[0174] 利用本文提供的教导,可以计划有效的给药方案,该方案可涉及通过考虑诸如化合物效力、相对生物利用度、释放速率、患者体重、不良副作用的存在和严重程度、优选的施用模式和所选药物的毒性特征等因素来仔细选择活性化合物。

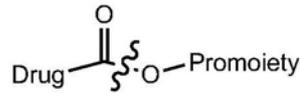
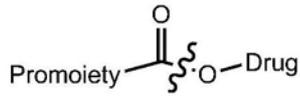
[0175] V. 示例性实施例

[0176] 下面示出了一些示例性实施例E1-E11。

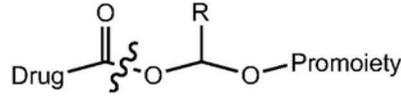
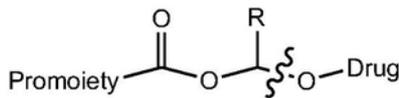
[0177] 1. 一种具有式(I)的结构化合物,或其在药学上可接受的盐。



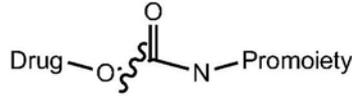
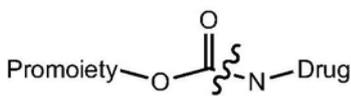
I



I(a) 羧基酯

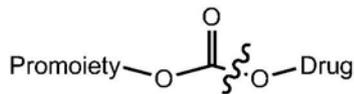


I(b) 羧基烷氧基酯

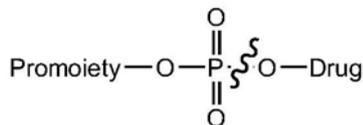


[0178]

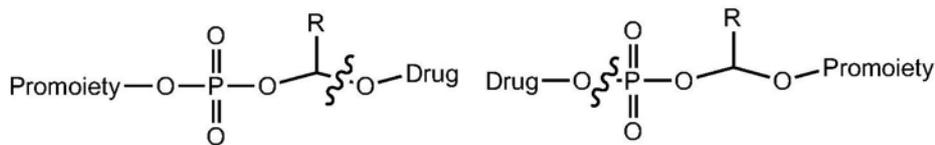
I(c) 氨基甲酸酯



I(d) 碳酸酯



I(e) 磷酸酯



I(f) 磷酸烷氧基酯

[0179] 其中：酯连接基是式I(a)的羧基酯、式I(b)的羧基烷氧基酯、式I(c)的氨基甲酸酯、式I(d)的碳酸酯、式I(e)的磷酸酯，以及式I(f)的磷酸羧基烷氧基酯；前药部分选自脂质、天然的可生物降解聚合物，以及合成聚合物；药物选自表1中具有羟基、仲胺或羧酸基团的计划II、III或IV类管制物质；并且R选自氢、烷基或取代的烷基。

[0180] 2. 根据实施方案1所述的化合物，其中所述脂质包括具有8-24个碳的饱和或不饱和的直链或支链脂质；所述脂质还包括胆汁酸、角鲨烯、维生素E及其衍生物（诸如维生素E TPGS）、胆固醇和视黄酸。

[0181] 3. 根据实施方案1所述的化合物，其中所述天然的可生物降解聚合物包括藻酸盐、

壳聚糖、衍生的纤维素、淀粉、透明质酸、以及葡聚糖；并且所述合成聚合物包括聚酯、聚醚、聚氨酯、聚磷嗪、聚碳酸酯和聚酯酰胺。

[0182] 4. 根据实施方案3所述的化合物，其中所述聚酯包括聚乳酸 (PLA)、聚乙醇酸 (PGA)、聚己内酯 (PCL)，以及它们的共聚物，包括聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA)；以及聚醚包括聚乙二醇 (PEG) 及其衍生物。

[0183] 5. 根据实施方案1所述的化合物，其中所述药物是吗啡、羟吗啡酮、氢吗啡酮和羟考酮。

[0184] 6. 根据实施方案3所述的化合物，其中所述酯连接基是羧基酯。

[0185] 7. 根据实施方案2所述的化合物，其中所述脂质是具有12-20个碳的直链脂肪酸。

[0186] 8. 根据实施方案1所述的化合物，其中所述药学上可接受的盐是用选自以下的酸形成的：乙酸、氢溴酸、盐酸、柠檬酸、马来酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、琥珀酸、硫酸和酒石酸。

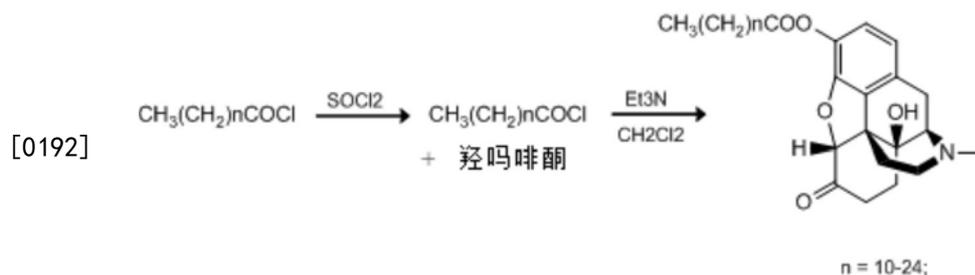
[0187] 9. 一种药物组合物，其包含根据实施方案1所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0188] 10. 根据实施方案9所述的药物组合物，所述药物组合物可以皮下或肌内注射以实现长效释放。

[0189] 11. 一种抗阿片样药物的篡改和滥用的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据实施方案1所述的化合物。

[0190] VI. 实施例

[0191] 实施例1-合成羟吗啡酮酯前药



[0193] 用于制备羟吗啡酮棕榈酸 ( $n=14$ ) 酯的示例性程序。将脂肪酸 (棕榈酸) 和磺酰氯 ( $>10\text{mol}$  当量) 加入干燥的圆底烧瓶中。将混合物在油浴中在  $85^\circ\text{C}$  下回流2小时。使用旋转蒸发器并进一步使用油泵在真空下去除液体磺酰氯。将无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  添加到混合物中。然后使用旋转蒸发器并进一步使用油泵在真空下去除添加的溶剂。将添加和去除无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  的步骤重复三次，以确保残留的磺酰氯被完全去除。所获得浅黄色晶体无需进一步纯化即可用于下一步反应。

[0194] 在圆底烧瓶中，将氯化羟吗啡酮盐 ( $1.0\text{mol}$  当量) 和三乙胺 ( $4.0\text{mol}$  当量) 溶解在无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中。将烧瓶保持在冰水浴中。将以上制备的脂肪酸酰氯 (棕榈酸酰氯) ( $1.1\text{mol}$  当量) 加入混合物中。将混合物搅拌过夜。将混合物用  $0.1\text{N}$  的柠檬酸洗涤 (2次) 并用水洗涤 (1次)。收集有机相，并用无水  $\text{K}_2\text{SO}_4$  干燥。使用旋转蒸发器去除有机溶剂。使用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=20:1$ ，用硅胶色谱法纯化所获得的混合物。

[0195] 按照上述程序，合成  $n=10, 14, 18$  和  $22$  的羟吗啡酮酯。获得的产物是浅黄色油状物 (或白色粉末)，并且反应产率通常  $>80\%$ 。

[0196] 产物表征。

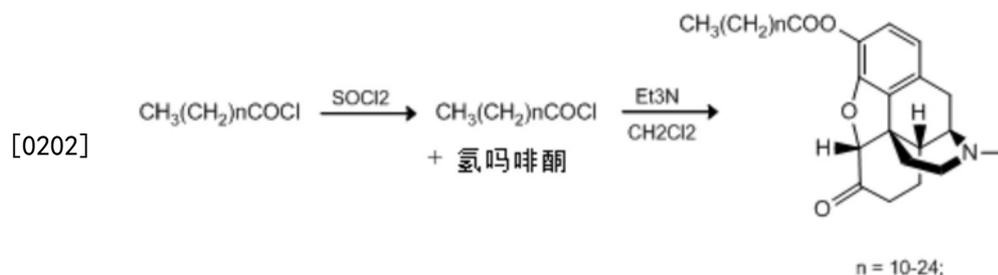
[0197] 化合物1.羟吗啡酮十二烷酸酯 (n为10)。MS (m/z) :484.3。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.83 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.68 (1H, s), 3.19 (1H, d), 3.00 (2H, m), 2.0-2.7 (10H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 1.0-1.5 (16H, m), 0.87 (3H, t)。获得化合物1, 为浅黄色油状物。

[0198] 化合物2.羟吗啡酮十六烷酸酯 (n为14)。MS (m/z) :540.3。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.84 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.68 (1H, s), 2.9-3.4 (3H, m), 2.0-2.6 (10H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 1.0-1.5 (24H, m), 0.87 (3H, t)。获得化合物2, 为白色蜡。

[0199] 化合物3.羟吗啡酮二十烷酸酯 (n为18)。MS (m/z) :596.4。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.84 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.68 (1H, s), 2.9-3.4 (2H, m), 1.9-2.7 (10H, m), 1.6-1.8 (6H, m), 1.0-1.6 (32H, m), 0.87 (3H, t)。获得化合物3, 为白色粉末。

[0200] 化合物4.羟吗啡酮二十四烷酸酯 (n为22)。MS (m/z) :652.4。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.84 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.69 (1H, s), 3.30 (1H, s), 3.08 (2H, m), 2.0-2.8 (10H, m), 1.6-2.0 (5H, m), 1.0-1.5 (40H, m), 0.87 (3H, t)。获得化合物4, 为灰白色粉末。

[0201] 实施例2-合成氢吗啡酮酯前药



[0203] 按照实施例1中所述的程序, 使用氯化氢吗啡酮盐替代, 制备n=10、14、18和22的氢吗啡酮酯。

[0204] 产物表征.

[0205] 化合物5.氢吗啡酮十二烷酸酯 (n为10)。MS (m/z) :468.3。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.82 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.67 (1H, s), 3.24 (1H, s), 3.05 (1H, s), 2.0-2.6 (11H, m), 1.6-1.8 (4H, m), 1.0-1.5 (18H, m), 0.87 (3H, t)。获得化合物5, 为浅黄色油状物。

[0206] 化合物6.氢吗啡酮十六烷酸酯 (n为14)。MS (m/z) :524.3。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.83 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.68 (1H, s), 3.66 (1H, s), 2.9-3.4 (2H, m), 1.9-2.6 (12H, m), 1.6-1.8 (4H, m), 1.0-1.5 (24H, m), 0.87 (3H, t)。获得化合物6, 为浅黄色油状物。

[0207] 化合物7.氢吗啡酮二十烷酸酯 (n为18)。MS (m/z) :580.4。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.82 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.67 (1H, s), 3.65 (1H, m), 2.9-3.4 (4H, m), 1.9-2.6 (10H, m), 1.6-1.8 (4H, m), 1.0-1.6 (32H, m), 0.87 (3H, t)。获得化合物7, 为白色蜡。

[0208] 化合物8.氢吗啡酮二十四烷酸酯 (n为22)。MS (m/z) :636.4。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.84 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.69 (1H, s), 3.27 (1H, s), 3.08 (1H, d), 2.0-2.8 (11H, m), 1.6-2.0 (4H, m), 1.0-1.5 (42H, m), 0.87 (3H, t)。获得化合物8, 为灰白色粉末。

[0209] 实施例3-篡改条件下的稳定性研究

[0210] 使前药经受常见的篡改条件, 包括在80℃下的1.0M小苏打 (pH=8.3)、醋 (5%乙酸, pH=2.5) 和伏特加 (40%酒精度), 以及在25℃下的氯气和过氧化氢。最终的温育混合物为在最终体积为0.5mL的篡改培养基中含有10μM的测试化合物。添加前药以开始温育。在0分钟、30分钟和60分钟时, 从温育混合物中取出0.05mL等分试样, 并用0.15mL甲醇猝灭, 然

后置于冰上。将等分试样取出进行分析。通过LC-MS/MS分析前药和母体药物的浓度,以比较前药的稳定性。

[0211] 实施例4-人羧基酯酶和脂肪酶中的稳定性研究

[0212] 在含有人重组羧基酯酶1b、人重组羧基酯酶1c和人重组羧基酯酶2的重组人羧基酯酶混合物中测试前药。还在重组人胰腺脂肪酶中测试了前药。羧基酯酶和脂肪酶中的水解速率提供了对前药在生物学条件下的稳定性的分级。

[0213] 最终的温育混合物在最终体积为1.0mL的0.1M磷酸钾缓冲液(pH=6.0)中含有1 $\mu$ M的测试化合物和0.1mg/mL的人重组羧基酯酶混合物或脂肪酶。温育中DMSO的最终百分比为1.0%或更低,以防止对酶活性的抑制。在37 $^{\circ}$ C下预温育后,添加测试制品以引发反应。在0分钟、30分钟和60分钟时从温育中取出0.02mL的等分试样,并通过添加0.18mL新鲜制备的含有0.01% (v/v) 磷酸的6N盐酸胍水溶液进行猝灭。然后将混合物在4 $^{\circ}$ C下以7500g离心10分钟,并使用LC-MS/MS分析上清液。记录前药的剩余百分比和母体药物的形成。

[0214] 实施例5-人血浆中的稳定性研究

[0215] 在人血浆中测试选定的前药,以评估所述前药的稳定性。最终的孵育混合物在最终体积为1.0mL的人血浆中含有1 $\mu$ M的测试化合物。温育中DMSO的最终百分比为1.0%或更低,以防止对酶活性的抑制。在37 $^{\circ}$ C下预温育后,添加测试制品以引发反应。在0分钟、30分钟和60分钟时从温育中取出0.02mL的等分试样,并通过添加0.18mL新鲜制备的含有0.01% (v/v) 磷酸的6N盐酸胍水溶液进行猝灭。然后将混合物在4 $^{\circ}$ C下以7500g离心10分钟,并使用LC-MS/MS分析上清液。记录前药的剩余百分比和母体药物的形成。

[0216] 实施例6-大鼠中的药代动力学研究

[0217] 一般程序:通过向50ml玻璃小瓶中添加1.8g前药来制备阿片酯前药的制剂,以提供180mg/ml的悬浮液。向固体中添加30ml注射载体(pH为7的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中2-3%的羧甲基纤维素钠、0.2%的聚山梨醇酯20)。将所得混合物超声处理10min并静置。然后在给药前振荡小瓶的内容物,直到获得均匀、无团块的悬浮液。

[0218] 本研究中使用了十二只体重为约250g的雄性SD大鼠。向大鼠单次肌肉注射酯前药(180mg)。在施用后0天(预处理)、0.5天、1天、2天、4天、8天、12天和24天收集血样。用含有凝块活化剂的市售塑料管收集血液。在收集的10min内,将血液以2.500g离心10min。分离血浆并在-18 $^{\circ}$ C冷冻,直到通过LC-MS/MS进行分析。分析了前药及其相应的母体药物。比较测试制品的药代动力学参数(AUC、T<sub>最大</sub>、C<sub>最大</sub>、T<sub>1/2</sub>等),以比较前药与其母药的性能。

[0219] 化合物2、3和7的药代动力学研究。在大鼠中对三种化合物(化合物2、化合物3和化合物7)进行药代动力学研究。可以在芝麻油(化合物2,100mg当量/mL)或水性悬浮液(化合物3和化合物7,分别为100mg当量/mL和60mg当量/mL)中制备制剂。剂量“当量”是指相应母体药物(例如,羟吗啡酮或氢吗啡酮)在该实施例中的等效剂量。芝麻油制剂含有1.2%的苯甲醇。在含有2%CMC和0.2%吐温80的PBS缓冲液中制备悬浮液制剂。悬浮液中测试化合物的粒度保持低于10微米。在对SD大鼠施用之前,将油和悬浮液制剂均通过电子束进行灭菌。

[0220] 将十二只体重为约250克的雄性SD大鼠随机分为三组。使大鼠在进入研究之前在笼子中圈养至少5天,并且在此期间可以自由采食标准粒料和水。通过后腿肌肉注射将制剂(0.05mL)施用于大鼠。在以下时间点通过单独尾静脉穿刺来进行采血(0.10mL):在施用后0.5小时、2小时、8小时、1天、3天、6天、13天、27天。将血液收集到涂有K<sub>2</sub>EDTA的试管中,并在

4℃下以2000g离心10min以获得血浆。立即用含有50ng/mL ISTD (特非那定和丁螺环酮)的100μL甲醇/乙腈(1:1)猝灭血浆(0.05mL)。将该混合物涡旋1min,并以4000rpm离心15分钟。将上清液用0.1%的FA水溶液稀释2倍以用于注射。前药和药物均使用LC-MS/MS在AB Sciex API 5500上进行分析。计算出药代动力学参数,并报告如下。

[0221] 表2A和表2B汇总了化合物2的PK研究中观察到和/或计算出的药代动力学数据。表2A显示了前药化合物2的PK特性,并且表2B显示了在本研究中从肌肉注射化合物2观察到的母体药物羟吗啡酮的PK特性。还请参见图1A和图1B的PK图。

[0222] 表2A. 化合物2的血浆浓度特性

对于 1-3 号大鼠, 肌肉施用化合物 2; 118.11 mg/kg								
	t <sub>1/2</sub> (hr)	t <sub>最大</sub> (hr)	C <sub>最大</sub> (ng/mL)	AUC <sub>最后</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>Inf</sub> (hr*ng/mL)	AUC Extr(%)	MRT <sub>Inf</sub> (hr)	AUC <sub>Inf</sub> /D (hr*kg*ng/mL/mg)
[0223] 平均值	130	3.50	1.62	51.3	101	39.8	156	0.857
标准偏差	42	3.97	0.53	7.3	51	28.9	86	0.435
CV (%)	32.8	113	32.8	14.3	50.7	72.7	55.3	50.7

[0224]

对于 14 号大鼠，肌肉施用化合物 2；29.7 mg/kg								
	$t_{1/2}$ (hr)	$t_{\text{最大}}$ (hr)	$C_{\text{最大}}$ (ng/mL)	$AUC_{\text{最后}}$ (hr*ng/mL)	$AUC_{\text{Inf}}$ (hr*ng/mL)	AUC Extr(%)	$MRT_{\text{Inf}}$ (hr)	$AUC_{\text{Inf}}/D$ (hr*kg*ng/mL/mg)
平均值	76	2.00	0.54	17.4	30.3	42.6	108	1.02
标准偏差	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用
CV (%)	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用

[0225] 表2B. 羟吗啡酮的血浆浓度特性

[0226]

对于 1-3 号大鼠，肌肉施用化合物 2；118.11 mg/kg									
	$t_{1/2}$ (hr)	$t_{\text{最大}}$ (hr)	$C_{\text{最大}}$ (ng/mL)	$AUC_{\text{最后}}$ (hr*ng/mL)	$AUC_{\text{Inf}}$ (hr*ng/mL)	AUC Extr (%)	$MRT_{\text{Inf}}$ (hr)	$C_{\text{最大}}$ 比率(母体/前体)	$AUC_{\text{最后}}$ 比率(母体/前体)
平均值	184	3.50	95.3	8219	8711	5.71	196	63.7	161
标准偏差	42	3.97	38.5	1012	964	2.68	34	29.1	13
CV (%)	22.6	113	40.4	12.3	11.1	47.0	17.4	45.7	8.13
对于 14 号大鼠，肌肉施用化合物 2；29.7 mg/kg									
	$t_{1/2}$ (hr)	$t_{\text{最大}}$	$C_{\text{最大}}$	$AUC_{\text{最后}}$	$AUC_{\text{Inf}}$	AUC	$MRT_{\text{Inf}}$	$C_{\text{最大}}$ 比率	$AUC_{\text{最后}}$ 比率

		(hr)	(ng/mL)	(hr*ng/mL)	(hr*ng/mL)	Extr (%)	(hr)	(母体/ 前体)	率(母体 /前体)	
[0227]	平均值	102	0.50	21.0	2612	2638	0.99	147	21.0	151
	标准偏差	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用
	CV (%)	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用	不适用

[0228] 表3A和表3B汇总了化合物3的PK研究中观察到和/或计算出的药代动力学数据。表3A显示了前药化合物3的PK特性,并且表3B显示了本研究中从肌肉注射化合物3的母体药物羟吗啡酮的PK特性。还请参见图2A和图2B的PK图。

[0229] 表3A. 化合物3的血浆浓度特性。

肌肉施用化合物 3; 119.14 mg/kg; N=4									
	$t_{1/2}$ (hr)	$t_{最大}$ (hr)	$C_{最大}$ (ng/mL)	$AUC_{最后}$ (hr*ng/mL)	$AUC_{inf}$ (hr*ng/mL)	AUC Extr (%)	$MRT_{inf}$ (hr)	$AUC_{inf}/D$ (hr*kg*ng/mL/mg)	
[0230]	平均值	263	212	4.79	1711	2355	29.9	484	19.8
	标准偏差	97	157	2.06	1132	986	22.9	128	8.3
	CV (%)	36.9	74.2	43.1	66.1	41.9	76.7	26.5	41.9

[0231] 表3B. 羟吗啡酮的血浆浓度特性。

肌肉施用化合物 3; 119.14 mg/kg; N=4										
[0232]	$t_{1/2}$ (hr)	$t_{最大}$	$C_{最大}$	$AUC_{最后}$	$AUC_{inf}$	AUC	$MRT_{inf}$	$C_{最大}$ 比率	$AUC_{最后}$ 比率	
		(hr)	(ng/mL)	(hr*ng/mL)	(hr*ng/mL)	Extr (%)	(hr)	(母体/ 前体)	(母体/ 前体)	
[0233]	平均值	1320	42.0	13.5	5598	18261	63.7	1917	3.22	4.44
	标准偏差	923	36.0	5.1	983	7777	17.8	1366	1.82	2.71
	CV (%)	69.9	85.7	37.5	17.6	42.6	27.9	71.3	56.4	61.1

[0234] 表4A和表4B汇总了化合物7的PK研究中观察到和/或计算出的药代动力学数据。表4A显示了前药化合物7的PK特性,并且表4B显示了本研究中从肌肉注射化合物7的母体药物氢吗啡酮的PK特性。还请参见图3A和图3B的PK图。

[0235] 表4A. 化合物7的血浆浓度特性。

肌肉施用化合物 7; 102.5 mg/kg; N=4								
	t <sub>1/2</sub> (hr)	t <sub>最大</sub> (hr)	C <sub>最大</sub> (ng/mL)	AUC <sub>最后</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL)	AUC Extr (%)	MRT <sub>inf</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> /D (hr*kg*ng/mL/mg)
[0236] 平均值	64.4	6.13	45.6	2755	2846	4.36	138	27.8
标准偏差	30.2	3.75	17.3	1716	1667	6.66	43	16.3
CV (%)	46.8	61.2	38.0	62.3	58.6	153	31.3	58.6

[0237] 表4B. 氢吗啡酮的血浆浓度特性。

肌肉施用化合物 7; 102.5 mg/kg; N=4									
	t <sub>1/2</sub> (hr)	t <sub>最大</sub> (hr)	C <sub>最大</sub> (ng/mL)	AUC <sub>最后</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL)	AUC Extr (%)	MRT <sub>inf</sub> (hr)	C <sub>最大</sub> 比率 (母体/前体)	AUC <sub>最后</sub> 比率 (母体/前体)
[0239] 平均值	233	0.500	29.5	3201	3657	12.0	329	0.757	1.56
标准偏差	153	0.000	12.2	300	253	11.3	144	0.444	0.883
CV (%)	65.9	0.000	41.2	9.38	6.91	93.6	43.6	58.6	56.7

[0240] 应当理解,“具体实施方式”部分,而不是“发明内容”和“摘要”部分,旨在用于解释权利要求。发明内容部分和摘要部分可以阐述本发明人所设想的本发明的一个或多个而不是全部示例性实施方案,因此并非旨在以任何方式限制本发明和所附权利要求。

[0241] 上面已经借助于说明指定功能的实现及其关系的功能结构单元描述了本发明。为了描述方便起见,已经在本文中任意地限定了这些功能结构单元的界限。可以定义替代的界限,只要适当地执行指定的功能及其关系即可。

[0242] 关于被描述为某一属的本发明的各方面,所有单独的物种被个别地视为本发明的单独方面。如果本发明的各方面被描述为“包括”某一特征,则还可以想到“由该特征构成”或“基本上由该特征构成”的实施方案。

[0243] 特定实施方案的前述描述将如此充分地揭示本发明的一般性质,以至于其他人可以通过应用本领域技术内的知识,在无需过度实验的情况下容易地修改和/或调适这些特定实施方案以用于各种应用,而不偏离本发明的一般概念。因此,基于本文提出的教导和指导,此类调适和修改旨在处于所公开的实施方案的等同形式的含义和范围内。应当理解的

是,本文中的措词或术语是出于描述而非限制的目的,使得本说明书的术语或措辞将由技术人员根据教导和指导来解释。

[0244] 本发明的广度和范围不应被任何上述示例性实施方案限制,而应仅根据所附权利要求及其等同形式来限定。

[0245] 本文描述的所有各个方面、实施方案和选项可以以任何和所有变型进行组合。

[0246] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请都以相同的程度以引用方式并入本文,就如同每个单独的出版物、专利或专利申请被明确地并单独地指明为以引用方式并入一样。如果本文档中某个术语的任何含义或定义与以引用方式并入的文档中同一术语的任何含义或定义冲突,则以本文档中分配给该术语的含义或定义为准。

大鼠PK浓度的平均值(±标准偏差)

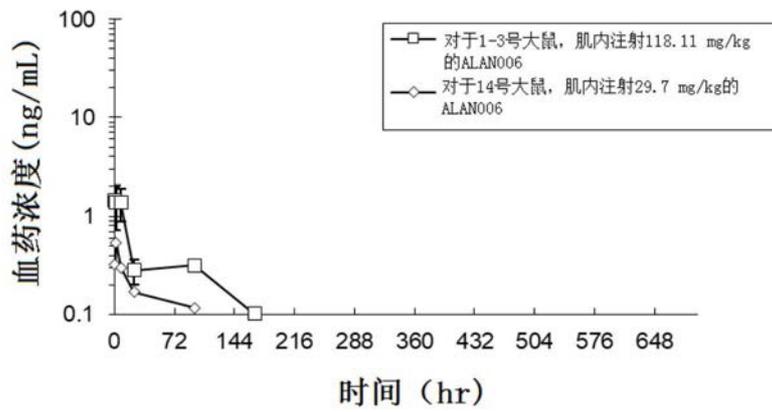


图1A

大鼠PK浓度的平均值(±标准偏差)

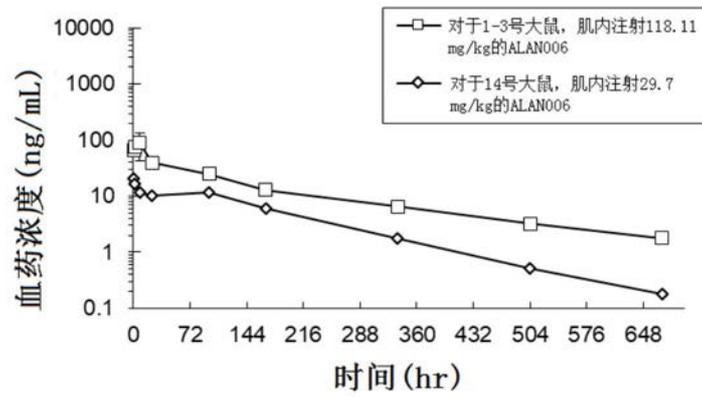


图1B

大鼠PK浓度的平均值(±标准偏差)

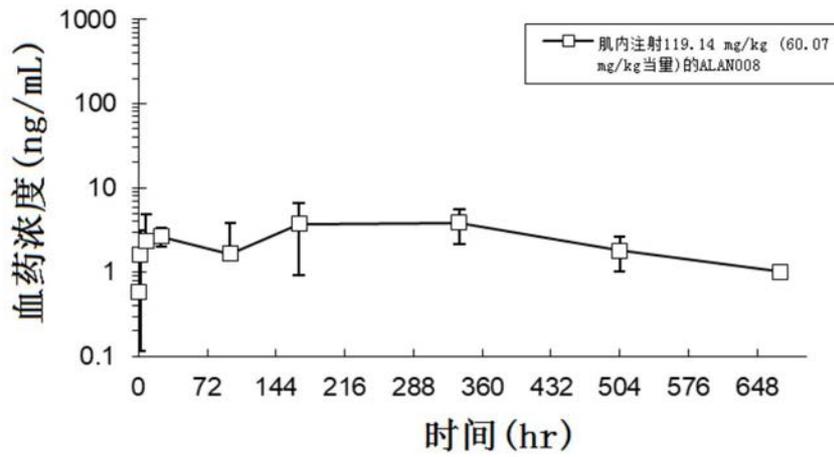


图2A

大鼠PK浓度的平均值(±标准偏差)

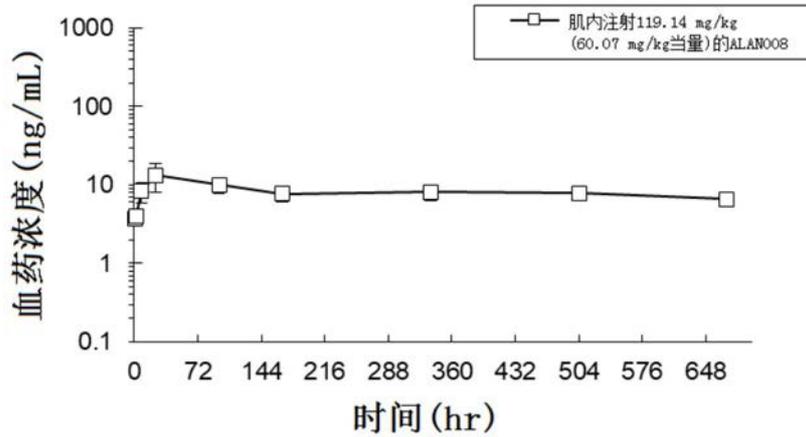


图2B

大鼠PK浓度的平均值(±标准偏差)

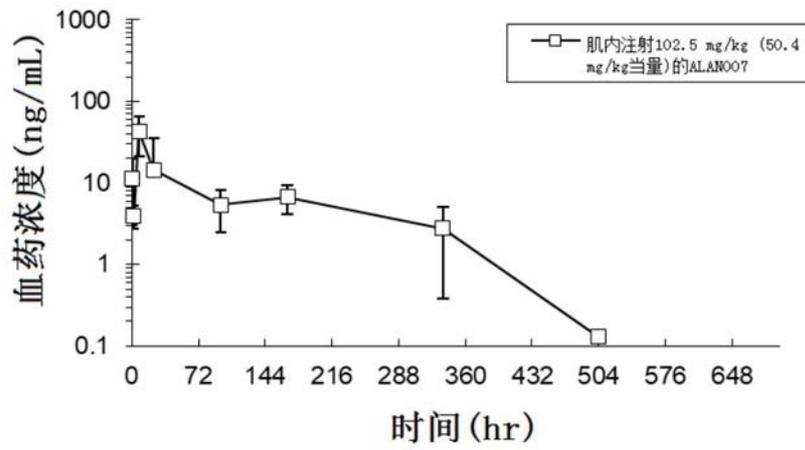


图3A

大鼠PK浓度的平均值(±标准偏差)

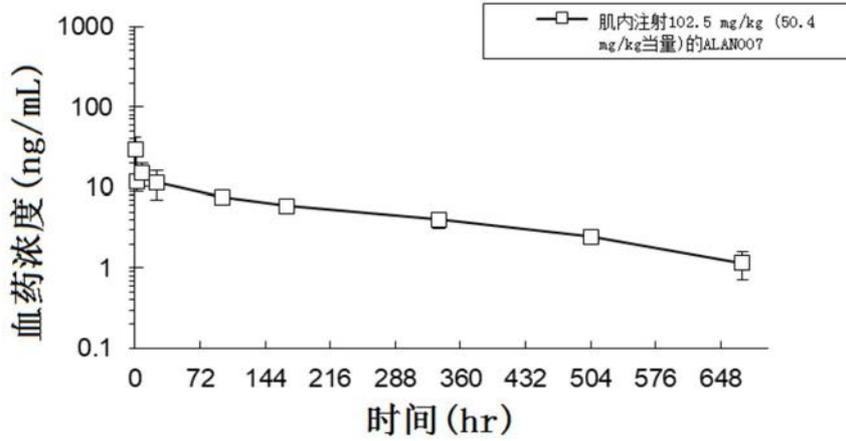


图3B