



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0085183
(43) 공개일자 2019년07월17일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/64 (2017.01) A61K 47/54 (2017.01)
A61K 47/60 (2017.01) C07D 211/34 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07F 9/59 (2006.01)
C07K 5/02 (2006.01) C07K 5/062 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 47/64 (2017.08)
A61K 47/542 (2017.08)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7020054 (분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년07월27일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2018-7017033
원출원일자(국제) 2012년07월27일
심사청구일자 2018년06월20일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년07월10일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2012/048641</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/016668
국제공개일자 2013년01월31일</p> <p>(30) 우선권주장
61/512,658 2011년07월28일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
캠팜 인코포레이티드
미국 52241 아이오와주 코랄빌 스위트 이126 크로스파크 로드 2500</p> <p>(72) 발명자
컨터 스벤
미국 52241 아이오와주 코랄빌 포리스트 에지 서클 913
츠 겨우천
미국 52241 아이오와주 코랄빌 글렌 오크스 드라이브 2157
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김진희, 김태홍</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 11 항

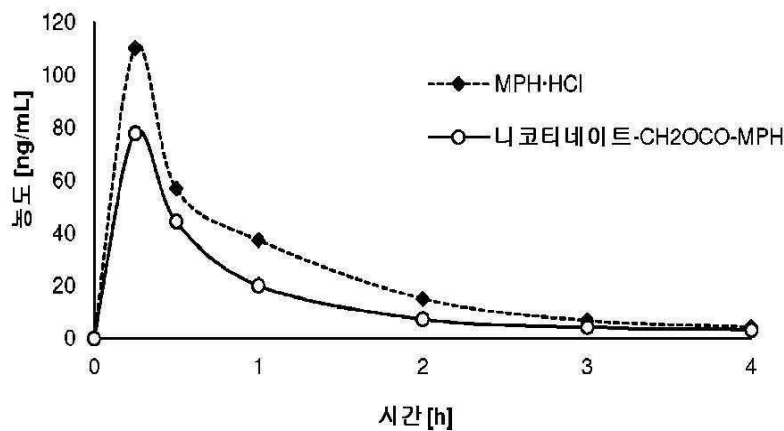
(54) 발명의 명칭 메틸페니데이트 프로드러그, 이의 제조 방법 및 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 1 이상의 알콜, 아민, 옥소산, 티올, 또는 이의 유도체에 접합된 메틸페니데이트, 또는 메틸페니데이트 유도체를 포함하는 다양한 질환 및/또는 장애를 치료하기 위한 프로약물 및 조성물에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 접합체는 1 이상의 링커를 더 포함한다. 본 발명은 또한 1 이상의 알콜, 아민, 옥소산, 티올, 또는 이의 유도체 또는 이의 조합에 접합된, 메틸페니데이트, 또는 메틸페니데이트 유도체의 합성에 관한 것이다.

대표도 - 도13

경구 PK 그래프



(52) CPC특허분류

A61K 47/60 (2017.08)
C07D 211/34 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07F 9/59 (2018.08)
C07K 5/0202 (2013.01)
C07K 5/06026 (2013.01)

(72) 발명자

베라 빈두

미국 24060 버지니아주 블랙스버그 알콘퀸 코트
400

마이클 트래비스

미국 52241 아이오와주 코라빌 윈드 리지 드라이브
3015

베라 산지브

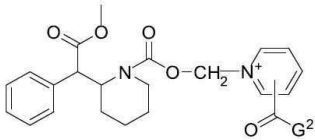
미국 24060 버지니아주 블랙스버그 알콘퀸 코트
400

명세서

청구범위

청구항 1

하기의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염:



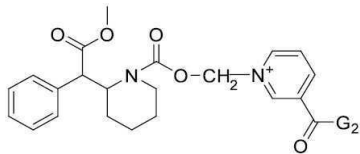
여기서, G^2 는 표준 아미노산, 비표준 아미노산 및 합성 아미노산으로 이루어지는 군에서 선택된 아미노산임.

청구항 2

제1항에 있어서, G^2 는 표준 아미노산인 것인 화합물 또는 이의 염.

청구항 3

제2항에 있어서, 화합물이 하기의 구조를 갖는 것인 화합물 또는 이의 염:

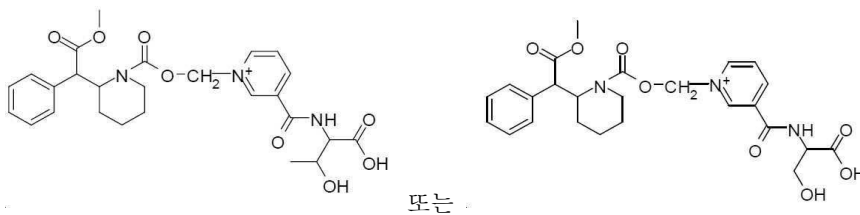


청구항 4

제2항에 있어서, 표준 아미노산이 트레오닌 또는 세린인 것인 화합물 또는 이의 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 하기의 구조 중 하나를 갖는 것인 화합물 또는 이의 염:



청구항 6

제1항에 있어서, 화합물의 염이 음이온성 염, 양쪽성 염, 쌍이온성 염, 양이온성 염, 및 염 혼합물로 이루어지는 군에서 선택된 약학적으로 허용가능한 염 형태인 것인 화합물 또는 이의 염.

청구항 7

제6항에 있어서, 음이온성 염이 아세테이트, *l*-아스파테이트, 베실레이트, 비카르보네이트, 카르보네이트, *d*-칼실레이트, *l*-칼실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 히드로브로마이드 /브로마이드, 히드로클로라이드/클로라이드, *d*-락테이트, *l*-락테이트, *d, l*-락테이트, *d, l*-말레이트, *l*-말레이트, 메실레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 설페이트, 비설페이트, *d*-타르트레이트, *l*-타르트레이트, *d, l*-타르트레이트, 메소-타르트레이트, 벤조에이트, 글루셉테이트, *d*-글루쿠로네이트, 하이벤제이트,

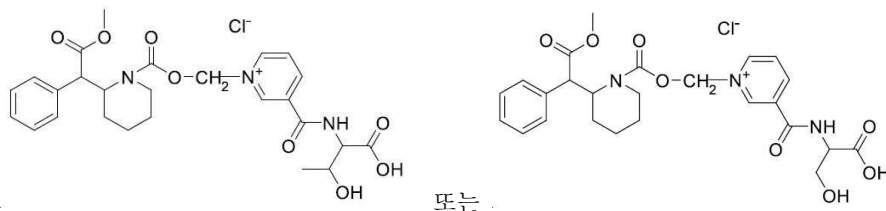
이세티오네이트, 말로네이트, 메틸설페이트, 2-넵실레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 스테아레이트, 토실레이트, 티오시아네이트, 아세필리네이트, 아세투레이트, 아미노살리실레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포카르보네이트, 데카노에이트, 헥사노에이트, 콜레이트, 시피오네이트, 디클로로아세테이트, 에텐테이트, 에틸 설페이트, 푸레이트, 푸시테이트, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 갈레이트, 젠티세이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 헵타노에이트, 히드록시벤조에이트, 히푸레이트, 페닐프로피오네이트, 아이오다이드, 시나포에이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레에이트, 만텔레이트, 메탄설페네이트, 미리스테이트, 나파디실레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 파이로포스페이트, 살리실레이트, 살리실설페이트, 설포살리실레이트, 탄네이트, 테레프탈레이트, 티오살리실레이트, 트리브로페네이트, 발레레이트, 발프로에이트, 아디페이트, 4-아세트아미도벤조에이트, 캄실레이트, 옥타노에이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 글리콜레이트, 티오시아네이트, 운테실레네이트 및 이의 혼합물로 이루어지는 군에서 선택된 것인 화합물 또는 이의 염.

청구항 8

제7항에 있어서, 음이온성 염이 히드로클로라이드/클로라이드인 것인 화합물 또는 이의 염.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 하기 구조 중 하나를 갖는 것인 화합물 또는 이의 염:



청구항 10

제6항에 있어서, 양이온성 염이 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 알루미늄, 리튬, 콜리네이트, 라이시늄, 암모늄, 트로메타민 및 이의 혼합물로 이루어지는 군에서 선택된 것인 화합물 또는 이의 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 아미노산이 아마이드 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 결합되는 것인 화합물 또는 이의 염.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 2011년 7월 28일에 메틸페니데이트-옥소산 접합체, 이의 제조 방법 및 이의 사용 방법의 명칭으로 가출원된 미국 가출원 제61/512,658호의 혜택을 청구하며, 이를 전체로 참조하여 본원에 편입시킨다.
- [0003] 정부 지원 연구 또는 개발
- [0004] [적용 안됨]
- [0005] 본 발명은 메틸페니데이트 프로드러그, 이의 제조 방법 및 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0006] 메틸페니데이트는 사슬 치환된 암페타민 유도체인 정신자극제이다. 암페타민 및 코카인과 유사하게, 메틸페니데이트는 중추 신경계, 특히 도파민 수송체(DAT) 및 노르에피네프린 수송체(NET)를 표적으로 한다. 메틸페니데이트는 도파민 수송체(DAT) 및 노르에피네프린 수송체(NET) 결합능을 모두 갖기 때문에, 시냅스 간극 내 도파민 및 노르에피네프린 농도 증가를 통해 메틸페니데이트가 작용하는 것으로 여겨지고 있다. 암페타민 유도체이지만, 암페타민은 도파민 수송 기질인 반면 메틸페니데이트는 도파민 수송 차단제로서 기능하므로 메틸

페니데이트와 암페타민의 약리학은 상이하다. 노르에피네프린 및 도파민은 억제제를 재흡수하므로, 메틸페니데이트는 프리시냅스 뉴론으로 도파민 및 노르에피네프린(노르아드레날린)의 재흡수를 차단(그리고 가능하게는 고농도로 도파민 신경 말단으로부터 도파민의 방출을 자극)하여서, 시냅스에서 도파민과 노르에피네프린의 농도를 증가시키게 된다. 일부 시험관 내 실험에서, 메틸페니데이트는 도파민과 비교하여 노르에피네프린 흡수/재흡수 억제제로서 보다 강력한 것으로 확인되었다. 그러나, 일부 생체내 실험은 메틸페니데이트가 노르에피네프린 농도보다 세포외 도파민 농도를 강화하는데 더 강력하다고 시사한다. 암페타민과 달리, 과학 및/또는 임상 연구 기관에서는 메틸페니데이트가 치료 용량에서 이들 2종의 모노아민 신경전달물질의 방출을 유의하게 촉진하지는 않는 것으로 보인다고 제안하였다.

[0007] 메틸페니데이트는 다음 4종의 이성질체가 존재한다고 알려져 있다: *d*-에리트르-메틸페니데이트, *l*-에리트르-메틸페니데이트, *d*-트레오-메틸페니데이트, 및 *l*-트레오-메틸페니데이트. 본래, 메틸페니데이트는 2종의 라세미체, *d/l*-에리트르-메틸페니데이트 및 *d/l*-트레오-메틸페니데이트의 혼합물로 시판되었다. 후속 연구에 따르면 이 혼합물의 약리 활성의 대부분은 트레오-이성질체와 연관되어 있고 그에 따라 단리된 트레오-메틸페니데이트 라세미체가 시판되었다. 이후에, 과학계에서는 *d*-트레오-이성질체가 자극 활성을 대부분 책임지고 있는 것으로 확인하였다. 결과적으로, 오직 *d*-트레오-메틸페니데이트만을 함유하는 새로운 제품이 개발되었다(*"d*-트레오-MPH"라고도 함).

[0008] 메틸페니데이트("MPH")를 포함한, 자극제는 교감 신경계 및/또는 중추 신경계(CNS)의 활성을 강화시키는 것으로 여겨지고 있다. 자극제 예컨대 MPH 및 다양한 형태 및 이의 유도체가 주로 예를 들면 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 주의력 결핍 장애(ADD), 비만, 기면증, 식용 억제, 우울증, 불안감 및/또는 무수면 등을 포함하는 광범위한 병태 및 장애의 치료에 사용된다.

[0009] 메틸페니데이트는 주의력 결핍 과잉 행동 장애 및 기면증의 치료에 대해 미국 식품 의약품("FDA")에서 최근 승인받았다. 메틸페니데이트는 또한 우울증, 비만 및 무기력을 포함한 일부 오프라벨 징후에 대해서 효능을 보인다. 일부 구체예에서, 본 발명의 프로드러그는 주의력 결핍 과잉 행동 장애 및 기면증, 또는 노르에피네프린 및/또는 도파민 수송체의 차단을 필요로 하는 임의의 병태를 치료하기 위해 투여될 수 있다.

[0010] 어린이의 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)는 수년간 자극제로 치료되었다. 그러나, 보다 최근에, 성인 개체군에서 ADHD 요법을 위한 처방수 증가가 가끔은 소아 시장의 성장을 능가하였다. 일부 자극제 및 일부 비자극성 약물을 포함하여, ADHD 치료용으로 최근에 다양한 약물이 사용되고 있지만, 메틸페니데이트(예를 들면, 상품명 Ritalin[®]으로 Novartis International AG(스위스, 바젤 소재)에서 시판)가 통상 처방된다. 또한, 교실 시도 동안, 비자극제는 암페타민 유도체 보다 ADHD를 앓는 어린이의 행동 및 주의력 개선에 효과가 덜한 것으로 확인되었다.

[0011] 전형적으로 오후 또는 초저녁에 약물이 차츰 사라지면 ADHD를 앓는 어린이의 상당 비율에서 행동 악화(반동(rebound) 또는 "충돌(crashing)")가 관찰된다. 반동 증후군은 예를 들면, 이노성, 변덕스러움, 미약제 상태에서 보다 악화된 과잉행동, 슬픔, 울기, 그리고 드문 사례로 정신병적 에피소드가 포함된다. 이 증상은 신속히 진정되거나 수시간 동안 지속될 수 있다. 일부 환자들은 반동/충돌을 너무 심하게 경험하여 치료를 중단해야만 할 수 있다. 반동/충돌 효과는 또한 예상되는 반동/충돌의 부정적 결과 및 부작용을 방지하기 위한 정도로 자극제의 추가 용량을 투여하는 것을 환자가 유도하여 증독성 행동을 일으킬 수도 있다.

[0012] 자극제, 예컨대 메틸페니데이트 및 암페타민은 통상의 분야에서, 예를 들면 심박수 증가, 고혈압, 떨림, 빈맥 및 고립된 사례에서 심근병, 졸중, 심근 경색 및/또는 돌연사를 포함한 심혈관 사건을 초래할 수 있는 비아드렌성 및 도파민성 효과를 나타내는 것으로 확인되었다. 결과적으로, 시판되는 자극제들은 이미 존재하는 구조적 심장 이상이나 다른 중증 심장 징후가 있는 환자가 보다 더한 건강 위험에 노출되게 하고 이러한 환자 개체군에서 주의를 기울여 빈번하게 사용되거나 또는 사용되지 않고 있다.

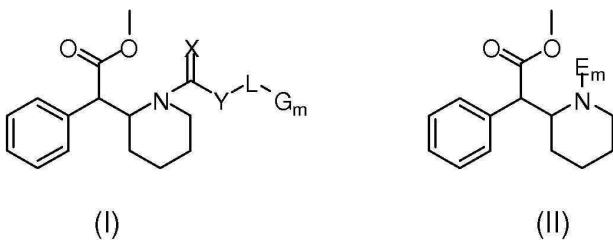
[0013] 다른 자극제 및 암페타민 유도체와 같이, 메틸페니데이트는 중독성이 될 수 있고, 물질 남용이 되는 경향이 있다. 경구 남용이 보고되었고, 비내 및 정맥내 투여를 통해 도취감을 얻을 수 있다.

[0014] 메틸페니데이트는 또한 특히 미접합 형태에서 수용성이 제한된다. 한정된 생체이용률 및 한정된 수용성은 투여용 제형이 제한적이기 때문에 경구 투여용으로 메틸페니데이트를 제제화하는 것을 더욱 어렵게 만든다. 투여, 구체적으로 경구 경로를 통한 투여시 약리학적 혜택을 유지하는 보다 나은 생체이용률 및 수용성의 메틸페니데이트 형태에 대한 요구가 당분야에서는 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0015] 본 발명은 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 예를 들면 개선된 생체이용률 및 높은 수용성을 제공하도록 일부 알콜, 아민, 옥소산, 티올, 또는 이의 유도체와 메틸페니데이트, 이의 다양한 형태 또는 이의 유도체와의 공유 접합체를 활용한다. 일부 예에서 높은 생체이용률 및/또는 높은 수용성은 미접합 메틸페니데이트로는 쉽게 이용할 수 없는 형태로 투여되는 프로드러그 또는 조성물의 능력을 제공한다. 예를 들면, 미접합 메틸페니데이트와 비교한 접합체의 높은 수용성은 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 보다 높은 용량 적재능과 함께 경구 박막 또는 스트립으로 투여되는 접합체 또는 프로드러그의 능력을 제공한다.
- [0016] 일 측면에서, 본 발명은 1 이상의 접합체를 포함하는 프로드러그 조성물을 제공하고, 이 접합체는 1 이상의 메틸페니데이트, 및 1 이상의 알콜, 아민, 옥소산, 티올, 또는 이의 유도체를 포함한다. 일부 측면에서, 프로드러그 조성물은 링커를 더 포함하고, 여기서 링커는 1 이상의 메틸페니데이트를 1 이상의 알콜, 아민, 옥소산, 티올, 또는 이의 유도체와 화학적으로 결합시킨다. 일부 측면에서, 링커는 1 이상의(아실옥시)알킬옥시 모이어티, 이의 유도체, 또는 이의 조합을 포함한다.
- [0017] 추가 측면에서, 본 발명은 메틸페니데이트, 이의 유도체, 또는 이의 조합 및 1 이상의 알콜, 아민, 옥소산, 티올, 또는 이의 유도체를 포함하는 메틸페니데이트의 1 이상의 접합체를 제공하며, 여기서 1 이상의 옥소산은 카르복실산이다.
- [0018] 다른 측면에서, 본 발명은 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합 및 1 이상의 무기 옥소산, 또는 유리-OH 기를 갖는 이의 유도체, 이의 유기 유도체, 이의 무기 유도체, 또는 이의 조합의 1 이상의 접합체를 포함하는 1 이상의 프로드러그 조성물을 제공한다.
- [0019] 추가 측면에서, 본 발명은 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합 및 알콜, 아민, 옥소산, 티올, 또는 이의 유도체 및 링커의 1 이상의 접합체를 포함하는 1 이상의 프로드러그 조성물을 제공하며, 여기서 링커는 화학식 -C(O)O-X-O-을 갖는(아실옥시)알킬옥시 기, 이의 유도체 또는 이의 조합을 포함하고, 이때 X는 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 알킬아릴, 임의 치환된 헤테로알킬, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 복소환, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 시클로알케닐, 임의 치환된 시클로알키닐, 또는 임의 치환된 알콕시를 포함하는 대표적인 기에서 선택된다.
- [0020] 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I 또는 화학식 II의 구조를 갖는 메틸페니데이트의 1 이상의 접합체를 포함하는 프로드러그를 제공한다:



- [0021] .
- [0022] 상기 식에서, X는 O, S, Se 및 NR¹로 이루어진 군에서 선택되고, 여기는 부재하거나 또는 O, S, Se, NR² 및 CR³R⁴로 이루어진 군에서 선택되며, R¹ 및 R²는 수소, 알케닐, 알케닐아미노카르보닐, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카르보닐, 알킬암모늄, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카르보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카르보닐, 아릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐옥시, 아릴시클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬아미노, 시클로알킬옥시, 시클로알키닐, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 히드록시, 폴리시클로알케닐, 폴리시클로알케닐알킬, 폴리시클로알킬, 폴리시클로알

킬알킬, 및폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되며; R³ 및 R⁴는 수소, 알케닐, 알케닐아미노 카르보닐, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카르보닐, 알킬암모늄, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐옥시, 알킬설퍼닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카르보닐, 아민, 아미노, 아미노카르보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카르보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카르보닐, 아릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐옥시, 아릴시클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설퍼닐, 아릴설퍼닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 카르복실, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬아미노, 시클로알킬옥시, 시클로알키닐, 시클로헥테로알킬, 시클로헥테로알킬알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헥테로아릴, 헥테로아릴알케닐, 헥테로아릴알킬, 헥테로아릴아미노, 헥테로아릴카르보닐, 헥테로아릴카르보닐아미노, 헥테로아릴옥소, 헥테로아릴옥시, 헥테로아릴설퍼닐, 헥테로아릴설포닐, 헥테로아릴티오, 히드록시, 니트로, 옥소, 폴리시클로알케닐, 폴리시클로알케닐알킬, 폴리시클로알킬, 폴리시클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜 및 티올로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고; 여기서 L은 부재하거나 또는 $-[A-Z]_n$ 이고; 이때 A는 CR⁵R⁶, 아릴, 치환된 아릴, 아릴렌, 탄소환, 시클로알케닐, 시클로알킬, 시클로알키닐, 복소환 및 헥테로아릴로 이루어진 군에서 각 반복 서브유닛에 대해 독립적으로 선택되고; R⁵ 및 R⁶은 수소, 알케닐, 알케닐아미노카르보닐, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카르보닐, 알킬암모늄, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐옥시, 알킬설퍼닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카르보닐, 아민, 아미노, 아미노카르보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카르보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카르보닐, 아릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐옥시, 아릴시클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설퍼닐, 아릴설퍼닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 카르복실, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬아미노, 시클로알킬옥시, 시클로알키닐, 시클로헥테로알킬, 시클로헥테로알킬알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헥테로아릴, 헥테로아릴알케닐, 헥테로아릴알킬, 헥테로아릴아미노, 헥테로아릴카르보닐, 헥테로아릴카르보닐아미노, 헥테로아릴옥소, 헥테로아릴옥시, 헥테로아릴설퍼닐, 헥테로아릴설포닐, 헥테로아릴티오, 히드록시, 니트로, 옥소, 폴리시클로알케닐, 폴리시클로알케닐알킬, 폴리시클로알킬, 폴리시클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜 및 티올에서 서로에 대해 독립적으로 그리고 각 반복 서브유닛에 대해 독립적으로 선택되며; Z는 부재하거나 또는 O, S, Se 및 NH로 이루어진 군에서 각 반복 서브유닛에 대해 독립적으로 선택되며; n은 0-50이고; G는 알콜, 아민, 아미노산, 암모늄, 옥소산, 펩티드, 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG), 티올, 이의 유도체 및 이의 조합로 이루어진 군에서 각 반복 서브유닛에 대해 독립적으로 선택되며; E는 옥소산이고; m은 0-5이다.

[0023] 다른 측면에서, 본 발명은 1 이상의 접합체를 포함하는 1 이상의 프로드러그 조성물을 제공하며, 여기서 1 이상의 접합체는 예를 들면, 니코티네이트-CH₂OCO-메틸페니데이트, 포스페이트-CH₂OCO-메틸페니데이트, 포스페이트-CH₂OCO-메틸페니데이트, 갈레이트-CH₂OCO-메틸페니데이트, 갈레이트-CH₂OCO-메틸페니데이트, 락테이트-CH₂OCO-메틸페니데이트, 메틸페니데이트-CO₂CH₂-니코티노일-Asp, 메틸페니데이트-CO₂CH₂-니코티노일-Val, 메틸페니데이트-CO₂CH₂-니코티노일-Gly-Ala, Val-6-아미노헥사노에이트-CH₂OCO-메틸페니데이트, 메틸페니데이트-CO₂CH₂-니코틴아미드, 6-아미노헥사노에이트-CH₂OCO-메틸페니데이트, 메틸페니데이트-CO₂CH₂-니코티노일-O^tBu, 메틸페니데이트-CO₂CH₂-니코티네이트, 메틸페니데이트-CO₂CH₂-니코티노일-OEt, 메틸페니데이트-CO₂CH₂-피리딘, 이소니코티네이트-CH₂OCO-메틸페니데이트, 또는 포스페이트-(*p*-살리실레이트)-CH₂OCO-메틸페니데이트일 수 있다.

[0024] 또한, 본 발명은 1 이상의 옥시알킬 카바메이트를 포함하는 1 이상의 프로드러그 조성물을 제공한다.

[0025] 또 다른 측면에서, 본 발명은 메틸페니데이트를 1 이상의 리간드에 접합시키기 위한 적절한 단계를 수행하여 본 발명의 임의의 메틸페니데이트 접합체를 화학적으로 합성하는 방법을 제공한다.

[0026] 추가 측면에서, 본 발명의 프로드러그 조성물은 유리 또는 미개질 메틸페니데이트와 균등한 방출 속도를 예상치 않게 나타내는 것으로 여겨진다. 다른 측면에서, 본 발명의 1 이상의 프로드러그 조성물은 놀랍게도 미개질 메틸페니데이트와 비교하여 시간 경과에 따라 더 느린 방출 속도를 나타내는 것으로 생각된다.

[0027] 또 다른 측면에서, 본 발명의 접합체 또는 프로드러그는 예상치않게 미개질 메틸페니데이트와 비교하여 경구 투여시에 흡수율이 높게 나타난다. 부가적으로, 본 발명의 접합체 또는 프로드러그는 놀랍게도 미개질 메틸페니데이트와 비교하여 생체이용률이 높은 것으로 생각된다.

- [0028] 또 다른 추가 측면에서, 본 발명의 접합체 또는 프로드러그는 미접합 메틸페니데이트와 비교시 경구 약동학(PK) 프로파일에서 보다 적은 환자간 가변성을 나타내는 것으로 생각된다.
- [0029] 또 다른 측면에서, 본 발명의 접합체 또는 프로드러그는 등몰량으로 경구 투여시 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 높은 AUC를 제공하기에 충분한 양으로 제공된다. 또 다른 측면에서, 접합체 또는 프로드러그는 등몰량으로 경구 투여시 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 예상치않게 높은 C_{max} 를 제공하기에 충분한 양으로 제공된다.
- [0030] 또 다른 추가 측면에서, 본 발명의 접합체 또는 프로드러그는 놀랍게도 등몰량으로 경구 투여시 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 높은 C_{max} 및 높은 AUC를 제공하기에 충분한 양으로 제공된다.
- [0031] 추가 측면에서, 본 발명의 접합체 또는 프로드러그는 등몰량으로 투여시 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 감소된 부작용을 제공하며, 또한 일부 다른 측면에서 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 감소된 남용 가능성을 제공한다.
- [0032] 또한, 본 발명의 접합체 또는 프로드러그는 예상치않게 등몰량으로 투여시 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 연장된 T_{max} 를 제공하고/하거나 등몰량으로 투여시 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 균등한 T_{max} 를 제공하기에 충분한 양을 제공하는 것으로 여겨진다.
- [0033] 또한, 본 발명은 본 발명의 프로드러그 조성물 중 1 이상의 약학적 유효량을 1 이상의 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하는 신경전달물질 흡수/재흡수 또는 호르몬 흡수/재흡수를 제어, 방해, 제한 또는 억제하여 매개되는 1 이상의 질환, 장애 또는 병태를 갖는 1 이상의 환자(인간 또는 동물)을 치료하는 1 이상의 방법을 제공한다.
- [0034] 또 다른 추가 측면에서, 본 발명은 본 발명의 1 이상의 프로드러그 조성물의 약학 유효량을 경구 투여하는 것을 포함하는, 환자의 중추 신경계의 자극을 필요로하는 1 이상의 장애 또는 병태를 갖는 환자(인간 또는 동물)을 치료하는 1 이상의 방법을 제공한다.
- [0035] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 1 이상의 [메틸페니데이트] 조성물 또는 프로드러그를 투여하는 1 이상의 방법을 제공하고 여기서 투여는 미접합 메틸페니데이트와 비교시 생성된 대사산물의 수 및/또는 양을 감소시킨다. 다른 측면에서, 본 발명의 1 이상의 [메틸페니데이트] 조성물 또는 프로드러그를 투여하는 1 이상의 방법은 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 리탈린산에 대한 환자의 노출을 감소시키는 것으로 여겨진다.
- [0036] 추가 구체예에서, 본 발명의 1 이상의 프로드러그 또는 조성물은 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 메틸페니데이트계 접합체 또는 프로드러그의 높은 수용성을 제공하는 것으로 여겨진다. 다른 구체예에서, 높은 수용성은 미접합 메틸페니데이트 보다 높은 농도, 용량 농도, 또는 보다 높은 용량 적재능으로 프로드러그가 일정 제형으로 형성될 수 있게 하는 것으로 여겨진다. 일부 구체예에서, 이러한 제형은, 예를 들면 경구 박막 또는 스트립을 포함한다.
- [0037] 또 다른 추가 구체예에서, 1 이상의 메틸페니데이트계 조성물 또는 프로드러그는 메틸페니데이트 혈장 농도의 감소된 환자간 가변성을 제공하는 것으로 여겨지고, 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 개선된 안정성 프로파일을 갖는 것으로 여겨진다.
- [0038] 또 다른 추가 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 1 이상의 접합체 또는 프로드러그 조성물의 약학 유효량을 투여하는 것을 포함하는 주의력 결핍 과잉행동 장애를 치료하는 1 이상의 방법을 제공한다.
- [0039] 다른 추가 구체예에서, 본 발명은 환자의 중추 신경계의 자극을 필요로하는 장애 또는 병태를 갖는 1 이상의 환자를 치료하기 위한 1 이상의 프로드러그 조성물을 제공하고, 여기서 1 이상의 프로드러그 또는 조성물은 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 감소된 남용 가능성을 갖는다.
- [0040] 추가 구체예에서, 본 발명의 1 이상의 메틸페니데이트계 프로드러그 또는 접합체 조성물은 등몰량으로 투여시 유리 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 비내, 정맥내, 근육내, 피하 또는 직장 투여시 방출된 메틸페니데이트의 감소된 혈장 또는 혈액 농도, 또는 비경구 경로로 투여시 감소 또는 예방된 약리 활성을 나타내는 것으로 생각된다.
- [0041] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 등몰량으로 경구 투여시 미접합 메틸페니데이트와 비교시 방출된 메틸페니데이트의 혈장 농도로 측정하여 연장되거나 또는 제어된 방출 프로파일을 갖는 1 이상의 메틸페니데이트계 접합체 프로드러그 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서, 프로드러그로부터 방출된 메틸페니데이트의 혈장 농도는 경구 투여 후 보다 느리게 그리고 장기간 동안 증가되어서, 그 결과 미접합 메틸페니데이트와 비교시 방출된 메틸페

니테이트의 피크 혈장 농도를 지연시키고 작용 지속 기간이 보다 길어진다.

[0042]

다른 측면에서, 본 발명은 메틸페니데이트의 1 이상의 접합체의 약학 유효량을 함유하는 패키지 내 개별 용량의 특정량을 포함하는 약학 키트를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0043]

도 1은 본 발명의 접합체를 제조하는데 사용하기 위한 일부 히드록시벤조에이트의 화학 구조를 도시한 도면이다.

도 2는 본 발명의 접합체를 제조하는데 사용하기 위한 일부 헥세로아릴 카르복실산의 화학 구조를 도시한 도면이다.

도 3은 본 발명의 접합체를 제조하는데 사용하기 위한 일부 페닐아세테이트의 화학 구조를 도시한 도면이다.

도 4는 본 발명의 접합체를 제조하는데 사용하기 위한 일부 벤질아세테이트의 화학 구조를 도시한 도면이다.

도 5는 본 발명의 접합체를 제조하는데 사용하기 위한 일부 신나메이트의 화학 구조를 도시한 도면이다.

도 6은 본 발명의 접합체를 제조하는데 사용하기 위한 일부 디카르복실산의 화학 구조를 도시한 도면이다.

도 7은 본 발명의 접합체를 제조하는데 사용하기 위한 일부 트리카르복실산의 화학 구조를 도시한 도면이다.

도 8은 본 발명의 접합체를 제조하는데 사용하기 위한 일부 무기 옥소산의 화학 구조를 도시한 도면이다.

도 9는 본 발명의 접합체를 제조하는데 사용하기 위한 일부 무기 옥소산 유도체의 화학 구조를 도시한 도면이다.

도 10은 본 발명의 접합체를 제조하는데 사용하기 위한 일부 표준 아미노산의 화학 구조를 도시한 도면이다.

도 11은 본 발명의 접합체를 제조하는데 사용하기 위한 일부 비표준 아미노산의 화학 구조를 도시한 도면이다.

도 12는 본 발명의 접합체를 제조하는데 사용하기 위한 일부 합성 아미노산의 화학 구조를 도시한 도면이다.

도 13은 래트에서 미접합 메틸페니데이트와 니코티네이트-CH₂OCO-MPH 접합체를 비교한 경구 PK 그래프이다.

도 14는 래트에서 미접합 메틸페니데이트(6회 실험을 조합한 결과)와 포스페이트-CH₂OCO-MPH 접합체(3회 실험을 조합한 결과)를 비교한 PK 그래프이다.

도 15는 래트에서 미접합 메틸페니데이트와 포스페이트-CH₂OCO-MPH 접합체를 비교한 경구 PK 그래프이다.

도 16은 미접합 메틸페니데이트(6회 실험을 조합한 결과)와 갈레이트-CH₂OCO-MPH 접합체를 비교한 경구 PK 그래프이다.

도 17은 래트에서 미접합 메틸페니데이트를 갈레이트-CH₂OCO-MPH 접합체와 비교한 경구 PK 그래프이다.

도 18은 래트에서 미접합 메틸페니데이트와 락테이트-CH₂OCO-MPH 접합체를 비교한 경구 PK 그래프이다.

도 19는 래트에서 미접합 메틸페니데이트를 MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Asp 및 MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Val 접합체와 비교한 경구 PK 그래프이다.

도 20은 래트에서 미접합 메틸페니데이트를 MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Gly-Ala 및 Val-6-아미노헥사노에이트-CH₂OCO-MPH 접합체와 비교한 경구 PK 그래프이다.

도 21은 래트에서 미접합 메틸페니데이트와 6-아미노헥사노에이트-CH₂OCO-MPH 접합체를 비교한 경구 PK 그래프이다.

도 22는 래트에서 미접합 메틸페니데이트를 MPH-CO₂CH₂-니코티노일-O^tBu 및 MPH-CO₂CH₂-니코티네이트 접합체와 비교한 PK 그래프이다.

도 23은 래트에서 미접합 메틸페니데이트를 MPH-CO₂CH₂-니코티노일-O^tBu 접합체와 비교한 비내 PK 그래프이다.

도 24는 래트에서 미접합 메틸페니데이트를 MPH-CO₂CH₂-니코티네이트 접합체와 비교한 비내 PK 그래프이다.

도 25는 래트에서 미접합 메틸페니데이트를 MPH-CO₂CH₂-니코티노일-OEt, MPH-CO₂CH₂-니코틴아미드 및 MPH-CO₂CH₂-피리딘 접합체와 비교한 경구 PK 그래프이다.

도 26은 래트에서 미접합 메틸페니데이트를 MPH-CO₂CH₂-니코틴아미드 접합체와 비교한 비내 PK 그래프이다.

도 27은 래트에서 미접합 메틸페니데이트를 MPH-CO₂CH₂-피리딘 접합체와 비교한 비내 PK 그래프이다.

도 28은 래트에서 미접합 메틸페니데이트를 MPH-CO₂CH₂-니코틴아미드 접합체와 비교한 정맥내 PK 그래프이다.

도 29는 래트에서 미접합 메틸페니데이트를 MPH-CO₂CH₂-피리딘 접합체와 비교한 정맥내 PK 그래프이다.

도 30은 래트에서 미접합 메틸페니데이트를 이소니코티네이트-CH₂OCO-MPH 및 포스페이트-(*p*-살리실레이트)-CH₂OCO-MPH 접합체와 비교한 경구 PK 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0044] 본 발명은 메틸페니데이트의 신규한 프로드러그 조성물 및/또는 접합체인, 옥실알킬 카바메이트를 형성하도록 1 이상의 유기 또는 무기 옥소 산에 접합된 1 이상의 메틸페니데이트 또는 1 이상의 유도체 또는 이의 조합(MPH, 메틸 페닐(피페리딘-2-일)아세테이트)을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 1 이상의 접합체 또는 프로드러그는 놀랍게도 다양한 링커 분자를 통해 일련의 유기 또는 무기 옥소산에 메틸페니데이트를 접합시켜 개발되었다. 일부 구체예에서, 링커는(아실옥시)알킬옥시 모이어티 또는 이의 유도체이다. 링커 사슬은 제2 카바메이트 결합을 통해 한쪽 말단이 메틸페니데이트에 연결되고 다른 쪽은 에스테르 결합을 통해 옥소산에 연결된다.
- [0045] 본원에서 사용되는 용어 "메틸페니데이트(methylphenidate)"는 4종의 입체이성질체: *d*-에리트르- 메틸페니데이트, *l*-에리트르- 메틸페니데이트, *d*-트레오- 메틸페니데이트 및 *l*-트레오- 메틸페니데이트 및 이의 염 및 이의 유도체를 포함하여, 임의의 메틸페니데이트의 입체이성질체 형태를 포함하는 것을 의미한다. 메틸페니데이트는 메틸 페닐(피페리딘-2-일)아세테이트와 상호교환적이다. 용어 "메틸페니데이트"는 모든 염 형태를 포함한다. 메틸페니데이트는 또한 그의 상표명 Ritalin[®], Ritalin[®] SR, Methylin[®], Methylin[®] ER(모두 Novartis International AG에서 판매함(스위스, 바젤 소재))로도 알려져 있다. 본 발명에서 사용되는 메틸페니데이트는 제한없이, *d*-에리트르- 메틸페니데이트, *l*-에리트르-메틸페니데이트, *d*-트레오-메틸페니데이트 및 *l*-트레오- 메틸페니데이트를 포함하는 메틸페니데이트의 임의 입체이성질체일 수 있다. 일부 구체예에서, 메틸페니데이트는 제한없이, 2 이상의 라세미체의 혼합물, *d/l*-에리트르-메틸페니데이트 및 *d/l*-트레오-메틸페니데이트일 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, 접합체는 라세미체 트레오-메틸페니데이트를 포함한다. 다른 바람직한 구체예에서, 알콜, 아민, 옥소산, 또는 티올이 단일 *d*-트레오-메틸페니데이트 이성질체에 연결된다. 링커 및 알콜, 아민, 옥소산, 및 티올의 화학 구조를 비롯하여 그들에 부착된 메틸페니데이트의 키랄 조성에 따라서, 얻어지는 프로드러그 접합체는 이성질체, 라세믹체 혼합물, 단일 이성질체 또는 이의 조합의 광학 활성 혼합물일 수 있다.
- [0046] 본원에서 사용되는 어구 예컨대 "감소하는", "경감하는", "줄어드는" 또는 "저하되는"은 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 본 발명의 접합체의 남용 가능성 및 과용 가능성에 대한 보다 높은 비율의 변화가 바람직함과 함께 약리 활성, 곡선하 면적(AUC) 및/또는 피크 혈장 농도(C_{max})에서 적어도 약 10% 변화를 포함함을 의미한다. 예를 들면, 변화는 또한 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 35%, 약 45%, 약 55%, 약 65%, 약 75%, 약 85%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 그 안에서의 증가 보다 더 클 수 있다.
- [0047] 본원에서 사용하는 용어 "프로드러그"는 약물을 불활성형이 화학적 또는 생물학적 반응에 의해 체내에서 활성 약물로 전환되는 물질을 의미한다. 본 발명에서, 프로드러그는 예를 들면, 1 이상의 약물, 메틸페니데이트, 및 1 이상의 옥소산의 접합체이다. 따라서, 본 발명의 접합체는 프로드러그이고 본 발명의 프로드러그는 접합체이다.
- [0048] 일부 구체예에서, 종종 프로드러그는 유용한데, 이들은 모약물 보다 투여 또는 처리하기에 보다 용이할 수 있기 때문이다. 예를 들면, 이들은 경구 투여에 의한 생체이용률이 더 양호한 반면 모약물은 그렇지 않다. 프로드러그는 또한 모약물보다 약학 조성물에서 용해성이 개선될 수 있다. 프로드러그의 일 구체예는 활성 모이어티가

그러나도록 물질대사되는 메틸페니데이트 접합체일 수 있다. 일정 구체예에서, 생체내 투여시, 프로드러그는 그 화합물의 생물학적으로, 약학적으로 또는 치료적으로 보다 활성인 형태로 화학적 전환된다. 일정 구체예에서, 프로드러그는 1 이상의 단계를 통해 효소적으로 물질대사되거나 또는 그 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료적 활성 형태로 처리된다. 프로드러그를 생성하기 위해, 약학적 활성 화합물은 개질되어서 활성 화합물이 생체내 투여시에 재생된다. 프로드러그는 일정 구체예에서, 부작용 또는 독성을 차폐하거나, 생체이용률 및/또는 수용성이 개선되거나, 약물의 풍미를 개선시키거나 또는 다른 개별 구체예에서 약물의 다른 특징이나 특성을 변경시키도록, 일정 구체예에서 약물의 물질대사 또는 수송 특징을 변경시키게 디자인된다.

[0049] 일부 구체예에서, 본 발명은 1 이상의 접합체를 포함하는 1 이상의 프로드러그 조성물을 제공한다. 1 이상의 접합체는 1 이상의 메틸페니데이트 및 1 이상의 알콜, 아민, 옥소산, 티올, 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 접합체는 1 이상의 링커를 더 포함한다. 링커는 1 이상의 공유 결합을 통해 메틸페니데이트를 알콜, 아민, 옥소산, 또는 티올에 화학적으로 결합시킨다.

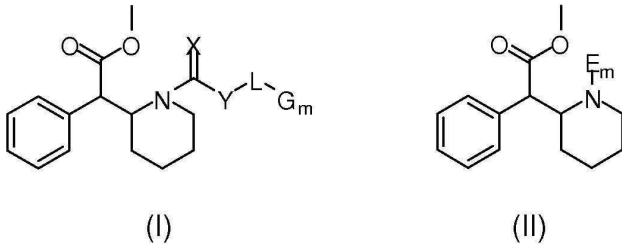
[0050] 메틸페니데이트 또는 이의 유도체에 접합된 링커 및 알콜, 아민, 옥소산 및 티올에 따라서, 형성된 1 이상의 프로드러그는 중성(비하전)이거나, 유리 산이거나, 유리 염기이거나 또는 약학적 허용 음이온성 또는 양이온성 염 형태이거나 또는 양성 성분과 음성 성분간 임의 비율의 염 혼합물일 수 있다. 이들 음이온성 염 형태는 제한없이, 예를 들면, 아세테이트, *l*-아스파테이트, 베실레이트, 비카르보네이트, 카르보네이트, *d*-캠실레이트, *l*-캠실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 히드로브로마이드/브로마이드, 히드로클로라이드/클로라이드, *d*-락테이트, *l*-락테이트, *d*, *l*-락테이트, *d*, *l*-말레이트, *l*-말레이트, 메실레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 설페이트, 비설페이트, *d*-타르트레이트, *l*-타르트레이트, *d*, *l*-타르트레이트, 메소-타르트레이트, 벤조에이트, 글루셉테이트, *d*-글루쿠로네이트, 하이벤제이트, 이세티오네이트, 말로네이트, 메틸설페이트, 2-넵실레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 스테아레이트, 토실레이트, 티오시아네이트, 아세필리네이트, 아세투레이트, 아미노살리실레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 부티레이트, 캠포레이트, 캠포카르보네이트, 데카노에이트, 헥사노에이트, 콜레이트, 시피오네이트, 디클로로아세테이트, 에텐테이트, 에틸 설페이트, 푸레이트, 푸시테이트, 갈락타레이트(무케이트), 갈락투로네이트, 갈레이트, 젠티세이트, 글루타메이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 헵타노에이트(에난테이트), 히드록시벤조에이트, 히푸레이트, 페닐프로피오네이트, 아이오다이드, 시나포에이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 미리스테이트, 나파디실레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로포스페이트, 살리실레이트, 살리실설페이트, 설포살리실레이트, 탄네이트, 테레프탈레이트, 티오살리실레이트, 트리브로페네이트, 발레레이트, 발프로에이트, 아디페이트, 4-아세트아미도벤조에이트, 캠실레이트, 옥타노에이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 글리콜레이트, 티오시아네이트, 또는 운데실레네이트를 포함할 수 있다. 양이온성 염 형태는 제한없이, 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 알루미늄, 리튬, 콜리네이트, 라이시늄, 암모늄, 또는 트로메타민을 포함할 수 있다.

[0051] 이하 이론에 국한되지 않고, 본 발명의 프로드러그/접합체는 생체내에서 에스테르 결합의 효소 가수분해를 겪게 되고, 후속하여 캐스케이드 반응이 초래되어 결과적으로 메틸페니데이트 및 개별 옥소산, 이의 대사산물 및/또는 이의 유도체의 신속한 재생이 일어나게 된다. 본 발명의 알콜, 아민, 옥소산, 티올, 또는 이의 유도체는 무독성이거나 또는 소정 용량 수준에서 매우 낮은 독성을 가지며, 바람직하게는 기지 약물, 천연 산물, 대사산물, 또는 GRAS(Generally Recognized As Safe) 화합물(예를 들면, 보존제, 염료, 향미제 등) 또는 무독성 모방체 또는 이의 유도체이다.

[0052] 일반식 및 정의

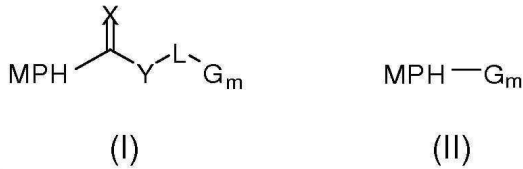
[0053] 본 발명의 접합체 성분들에 대한 약어는 다음을 포함한다: MPH는 메틸페니데이트를 나타낸다; MPH·HCl은 메틸페니데이트 히드로클로라이드를 나타낸다; Asp는 아스파테이트를 나타낸다; Val은 발린을 나타낸다; ^tBu는 *tert*-부틸을 나타낸다; Et는 에틸을 나타낸다.

[0054] 일부 구체예에서, 본 발명의 메틸페니데이트의 일반 화학식은 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 나타낼 수 있다:



[0055]

[0056] 그림을 단순화하기 위해서, 화학식 I 및 화학식 II는 또한 다음과 같이 도시될 수 있다:



[0057]

[0058] 상기 식에서, X는 O, S, Se 또는 NR¹에서 선택되고;

[0059] Y는 부재하거나 또는 O, S, Se, NR² 또는 CR³R⁴에서 선택되며;

[0060] R¹ 및 R²는 수소, 알케닐, 알케닐아미노카르보닐, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카르보닐, 알킬암모늄, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알킬닐, 알킬닐아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알킬닐, 아릴아미노, 아릴아미노카르보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카르보닐, 아릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐옥시, 아릴시클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬아미노, 시클로알킬옥시, 시클로알킬닐, 시클로헥테로알킬, 시클로헥테로알킬알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 히드록시, 폴리시클로알케닐, 폴리시클로알케닐알킬, 폴리시클로알킬, 폴리시클로알킬알킬, 또는 폴리에틸렌 글리콜에서 독립적으로 선택되고;

[0061] R³ 및 R⁴는 수소, 알케닐, 알케닐아미노카르보닐, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카르보닐, 알킬암모늄, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알킬닐, 알킬닐아미노카르보닐, 아민, 아미노, 아미노카르보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알킬닐, 아릴아미노, 아릴아미노카르보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카르보닐, 아릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐옥시, 아릴시클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 카르복실, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬아미노, 시클로알킬옥시, 시클로알킬닐, 시클로헥테로알킬, 시클로헥테로알킬알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 히드록시, 니트로, 옥소, 폴리시클로알케닐, 폴리시클로알케닐알킬, 폴리시클로알킬, 폴리시클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜 또는 티올에서 독립적으로 선택되며;

[0062] L은 부재하거나 또는 -(A-Z)_n 이고;

[0063] A는 CR⁵R⁶ 또는 임의 치환된 아릴, 아릴렌, 탄소환, 시클로알케닐, 시클로알킬, 시클로알킬닐, 복소환, 헤테로아릴에서 각 반복 서브유닛에 대해 독립적으로 선택되고;

[0064] R⁵ 및 R⁶는 수소, 알케닐, 알케닐아미노카르보닐, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카르보닐, 알킬암모늄, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알

키닐, 알킬닐아미노카르보닐, 아민, 아미노, 아미노카르보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카르보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카르보닐, 아릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐옥시, 아릴시클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설퍼닐, 아릴설퍼닐알킬, 아릴설퍼포닐, 아릴설퍼닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 카르복실, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬아미노, 시클로알킬옥시, 시클로알키닐, 시클로헥테로알킬, 시클로헥테로알킬알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설퍼닐, 헤테로아릴설퍼포닐, 헤테로아릴티오, 히드록시, 니트로, 옥소, 폴리시클로알케닐, 폴리시클로알케닐알킬, 폴리시클로알킬, 폴리시클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜 또는 티올에서 각 반복 서브유닛에 대해 독립적으로 그리고 서로 독립적으로 선택되고;

[0065] Z는 부재하거나 또는 O, S, Se 또는 NH에서 각 반복 서브유닛에 대해 독립적으로 선택되고;

[0066] n은 0-50이고;

[0067] G는 알콜, 아민, 아미노산, 암모늄, 옥소산, 펩티드, 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG) 또는 티올, 또는 이의 유도체 또는 이의 조합에서 각 반복 서브유닛에 대해 독립적으로 선택되며;

[0068] E는 옥소산이고;

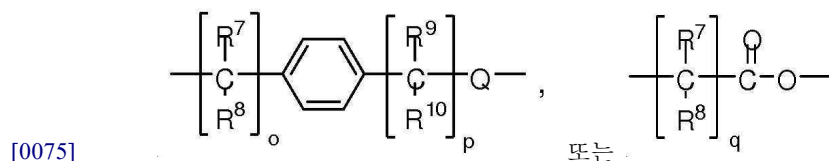
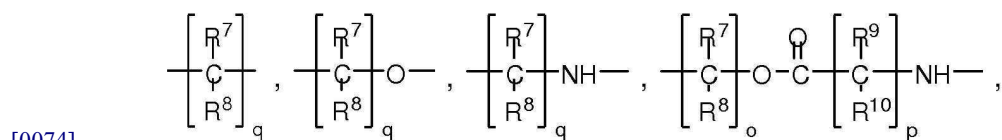
[0069] m은 0-5이다.

[0070] 화학식 I의 일부 구체예에서, 1 이상의 G 독립체는 L, Y(L이 부재하면), 또는 다른 G(예를 들면, 1 또는 그 이상의 추가 G)에 공유 결합된다. G의 복수개 존재(occurrence)는 모두 동일할 수 있거나, 모두 고유하게 상이하거나 또는 둘 모두의 혼합일 수 있다. 화학식 II의 일부 구체예에서, 1 또는 그 이상의 E 독립체(최대 m 독립체까지)는 메틸페니데이트의 피페리딘 고리의 질소 또는 다른 E에 공유 결합된다. E의 복수개 존재는 모두 동일하거나, 모두 고유하게 상이하거나 또는 둘 모두의 혼합일 수 있다.

[0071] 화학식 I의 일부 바람직한 구체예에서, X은 0이다.

[0072] 화학식 I의 일부 바람직한 구체예에서, Y는 부재하거나 또는 O 또는 N에서 선택된다. 화학식 I의 일부 추가의 바람직한 구체예에서, Y는 N이다.

[0073] 화학식 I의 다른 바람직한 구체예에서, L은 하기 화학식에서 선택된다:



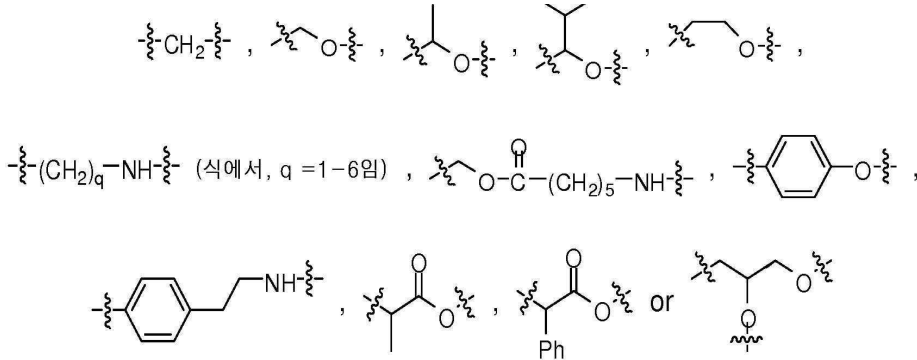
[0076] 상기 식에서, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰은 수소, 알케닐, 알콕시, 알킬, 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 알킬아릴, 시클로알케닐, 시클로알킬, 시클로알키닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 또는 복소환에서 각 반복 서브유닛에 대해 독립적으로 선택된다. 바람직하게, R⁷ 및 R⁹은 수소, 알킬, 알콕시, 아릴 또는 치환된 아릴에서 각 반복 서브유닛에 대해 독립적으로 선택되고, R⁸ 및 R¹⁰은 바람직하게 수소이며;

[0077] q는 1-10이고, 바람직하게는 1-5이며;

[0078] o 및 p는 0-10이고, 바람직하게는 0-2이고;

[0079] Q는 NH 또는 O이다.

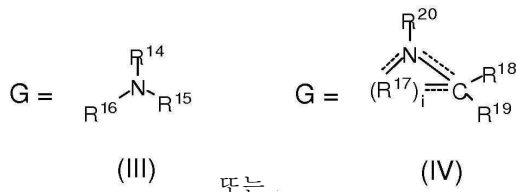
[0080] 화학식 I의 일부 추가 바람직한 구체예에서, L은 하기 식에서 선택된다:



[0081]

[0082] 화학식 I의 다른 바람직한 구체예에서, G는 옥소산, 3차 아민 또는 폴리(에틸렌 글리콜) 유도체에서 선택된다.

[0083] 화학식 I의 일부 구체예에서, G는 하기 화학식 III 및 IV로 정의되는 3차 아민이다:



[0084]

[0085] 상기 식에서, R¹⁷은 O, S, Se, NR²¹ 또는 CR²²R²³에서 각 반복 서브유닛에 대해 독립적으로 선택되고;

[0086] R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R²⁰, R²¹은 알케닐, 알케닐아미노카르보닐, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카르보닐, 알킬암모늄, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알킬닐, 알킬닐아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알킬닐, 아릴아미노, 아릴아미노카르보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카르보닐, 아릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐옥시, 아릴시클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬아미노, 시클로알킬옥시, 시클로알킬닐, 시클로헥테로알킬, 시클로헥테로알킬알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 헥테로아릴, 헥테로아릴알케닐, 헥테로아릴알킬, 헥테로아릴아미노, 헥테로아릴카르보닐, 헥테로아릴카르보닐아미노, 헥테로아릴옥소, 헥테로아릴옥시, 헥테로아릴설피닐, 헥테로아릴설포닐, 헥테로아릴티오, 히드록시, 폴리시클로알케닐, 폴리시클로알케닐알킬, 폴리시클로알킬, 폴리시클로알킬알킬, 또는 폴리(에틸렌 글리콜)에서 독립적으로 선택되며;

[0087] R²⁰은 또한 부재할 수 있고;

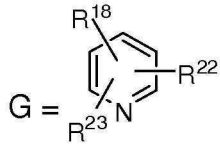
[0088] R¹⁸, R¹⁹, R²², R²³은 수소, 알케닐, 알케닐아미노카르보닐, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카르보닐, 알킬암모늄, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알킬닐, 알킬닐아미노카르보닐, 아민, 아미노, 아미노카르보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알킬닐, 아릴아미노, 아릴아미노카르보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카르보닐, 아릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐옥시, 아릴시클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 카르복실, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬아미노, 시클로알킬옥시, 시클로알킬닐, 시클로헥테로알킬, 시클로헥테로알킬알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헥테로아릴, 헥테로아릴알케닐, 헥테로아릴알킬, 헥테로아릴아미노, 헥테로아릴카르보닐, 헥테로아릴카르보닐아미노, 헥테로아릴옥소, 헥테로아릴옥시, 헥테로아릴설피닐, 헥테로아릴설포닐, 헥테로아릴티오, 히드록시, 니트로, 옥소, 폴리시클로알케닐, 폴리시클로알케닐알킬, 폴리시클로알킬, 폴리시클로알킬알킬, 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 티올에서 (R¹⁷의) 각 서브유닛에 대해 독립적으로 그리고 서로 독립적으로 선택되며;

[0089] i는 0-10이다.

[0090] 일부 구체예에서, 화학식 IV는 3-10개 원자의 고리 크기를 갖는 복소환이고, 그 원자중 1 이상은 질소 원자이고 1 이상은 탄소 원자이며, 고리는 임의의 화학적으로 실현가능한 수 및 조합의 단일, 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 지방족일 수 있고 고리는 방향족일 수도 있다.

[0091] 다른 구체예에서, G는 그 3차 질소(화학식 III 및 IV 참조)를 통해서 또는 그 치환체 중 하나의 아미노, 히드록실 또는 카르복실 작용기를 통해 L에 공유 결합된다.

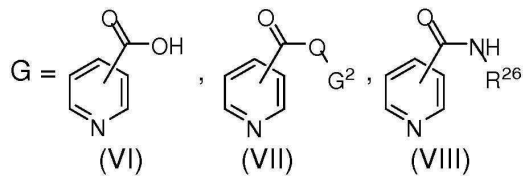
[0092] 화학식 I의 일부 바람직한 구체예에서, 3차 아민은 화학식 IV의 하위부류인, 하기 화학식 V로 정의된다:



(V)

[0093] 상기 식에서, R^{18} , R^{22} 및 R^{23} 은 화학식 IV에서 정의된 바와 같다.

[0095] 화학식 V의 일부 추가 바람직한 구체예는 하기 화학식 VI, VII 및 VIII으로 정의된다:

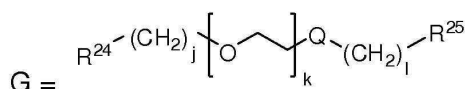


[0096] 화학식 V의 이들 구체예에서, G는 제2 모이머티, G^2 에 에스테르 또는 아마이드 결합을 통해 임의의 결합된, 카르복시피리딘 유도체, 바람직하게는 니코틴산이다. 일부 구체예에서, G^2 는 바람직하게는 알콜 또는 옥소산이고, 보다 바람직하게는 아미노산이다.

[0098] 화학식 VIII의 이들 구체예에서, R^{26} 은 수소, 알케닐, 알케닐아미노카르보닐, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카르보닐, 알킬암모늄, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알킬닐, 알킬닐아미노카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알킬닐, 아릴아미노, 아릴아미노카르보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카르보닐, 아릴카르보닐아미노, 아릴카르보닐옥시, 아릴시클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시클로알케닐, 시클로알케닐알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 시클로알킬아미노, 시클로알킬옥시, 시클로알킬닐, 시클로헥테로알킬, 시클로헥테로알킬알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 히드록시, 폴리시클로알케닐, 폴리시클로알케닐알킬, 폴리시클로알킬, 폴리시클로알킬알킬, 또는 폴리에틸렌 글리콜에서 선택된다.

[0099] 화학식 VIII의 일부 구체예에서, R^{26} 은 바람직하게는 수소 또는 알킬이다.

[0100] 화학식 I의 다른 구체예에서, 폴리(에틸렌 글리콜) 유도체는 대체로 하기 화학식 IX로 정의된다:



(IX)

[0101] 상기 식에서, R^{24} 는 H 또는 NH_2 이고;

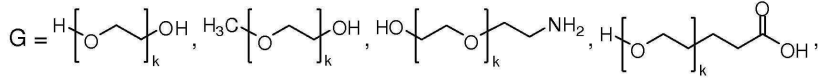
[0102] R^{25} 는 H, NH_2 또는 CO_2H 이며;

[0104] Q는 부재하거나 또는 0이고;

[0105] j 및 l은 0-5이며;

[0106] k는 1-100이다.

[0107] 화학식 I의 일부 바람직한 구체예에서, 폴리(에틸렌 글리콜) 유도체는



[0108] $\text{H}_3\text{C} \left[\text{O} \left(\text{CH}_2 \right)_k \text{O} \text{CH}_2 \text{COOH} \right], \text{H}_2\text{N} \left[\text{O} \left(\text{CH}_2 \right)_k \text{O} \text{CH}_2 \text{COOH} \right],$ 또는 $\text{H}_3\text{C} \left[\text{O} \left(\text{CH}_2 \right)_k \text{O} \text{CH}_2 \text{NH}_2 \right]$ 이며, 상기 식에서, k는 1-100이고, 바람직하게는 1-50 또는 1-10이다.

[0109] 화학식 II의 일부 바람직한 구체예에서, E는 옥소산이고, 바람직하게는 아미노산이다.

[0110] 옥소산

[0111] 본 발명의 옥소산(즉, oxyacids, oxo acids, oxy-acids, oxiacids, oxacids)은 산소, 1 이상의 다른 원자, 및 산소에 결합된 1 이상의 수소를 포함하며, 수소 양이온(들)(양자) 상실에 의해 접합체 염기를 생성하는 화합물 부류이다. 옥소산은 유기산 또는 무기산 및 그들의 유도체로 분류될 수 있다. 유기산은 카르복실산을 포함한다. 카르복실산은 자연계에 광범위하게 존재(천연 발생)하지만, 카르복실산은 또한 비천연(합성)일 수 있다. 카르복실산은 그들의 분자식 또는 화학식을 기반으로 수많은 부류로 분류될 수 있고, 많은 다른 부류가 중복될 수 있다.

[0112] 하나의 분류 범주에 국한시키지 않고, 본 발명의 카르복실산은 다음의 카테고리 분류시킬 수 있다: 지방족 카르복실산, 아릴 카르복실산, 디카르복실산, 폴리카르복실산, 및 아미노산.

[0113] 본 발명에서 사용하기 적합한 지방족 카르복실산은 제한없이, 예를 들면, 포화, 단일불포화, 다중불포화, 아세틸렌계, 치환된(예를 들면, 알킬, 히드록실, 메톡시, 할로젠화 등), 헤테로원자 함유 또는 고리 함유 카르복실산을 포함한다. 포화 카르복실산의 적합한 예에는 제한없이, 예를 들면, 메탄산, 에탄산, 프로판산, 부탄산, 펜탄산, 헥산산, 헵탄산, 옥탄산, 2-프로필펜탄산, 노난산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산, 헥사데칸산, 헵타데칸산, 옥타데칸산, 또는 아이코산산을 포함한다. 본 발명의 실시예에 적합한 단일불포화 카르복실산은 제한없이, 예를 들면 4-데센산, 9-데센산, 5-라우롤레산, 4-도데센산, 9-테트라데센산, 5-테트라데센산, 4-테트라데센산, 9-헥사데센산, 6-헥사데센산, 6-옥타데센산, 또는 9-옥타데센산을 포함한다.

[0114] 본 발명에 사용하기 적합한 다중불포화 카르복실산은 제한없이, 예를 들면, 소르브산, 옥타데카디엔산, 옥타데카트리엔산, 옥타데카테트라엔산, 아이코사트리엔산, 아이코사테트라엔산, 아이코사펜타엔산, 도코사펜타엔산, 또는 도코사헥사엔산을 포함한다. 본 발명에 사용하기 적합한 아세틸렌계 카르복실산은 제한없이, 옥타데신산, 옥타데세닌산, 6,9-옥타데세닌산, 헵타데세닌산, 트리데카테트라엔디인산, 트리데카디엔트리인산, 옥타데카디엔디인산, 헵타데카디엔디인산, 옥타데카디엔디인산, 옥타데세디인산, 또는 옥타데세트리인산을 포함한다.

[0115] 본 발명의 실시예에 적합한 치환된 카르복실산은 제한없이, 예를 들면, 메틸프로판산, 이소발레르산, 메틸헥사데칸산, 8-메틸-6-노넨산, 메틸옥타데칸산, 트리메틸옥타코산산, 트리메틸테트라코센산, 헵타메틸트리아콘탄산, 테트라메틸헥사데칸산, 테트라메틸펜타데칸산, 락트산, 글리세르산, 글리콜산, 트레온산, 3-히드록시프로피온산, 히드록시옥타데카트리엔산, 히드록시옥타데센산, 히드록시테트라코산산, 2-히드록시부티르산, 3-히드록시부티르산, 4-히드록시부티르산, 4-히드록시펜탄산, 히드록시옥타데카디엔디인산, 히드록시옥타데카디엔산, 10-히드록시데칸산, 히드록시데센산, 히드록시아이코센산, 히드록시아이코사디엔산, 히드록시헥사데칸산, 디히드록시테트라코센산, 디히드록시도코산산, 히드록시도코산산, 트리히드록시옥타데칸산, 트리히드록시헥사데칸산, 트리히드록시아이코사헥사엔산, 트리히드록시아이코사펜타엔산, 2-메톡시-5-헥사데센산, 2-메톡시 헥사데칸산, 7-메톡시-4-테트라데센산, 9-메톡시펜타데칸산, 11-메톡시헵타데칸산, 3-메톡시도코산산, 디아세톡시도코산산, 2-아세톡시도코산산, 2-아세톡시테트라코산산, 2-아세톡시헥사코산산, 9-옥소노넨산, 옥소데칸산, 옥소도데센산, 히드록시옥소데센산, 10-옥소-8-데센산, 플루오로옥타데센산, 플루오로데칸산, 플루오로테트라데칸산, 플루오로헥사데칸산, 플루오로옥타데카디엔산, 클로로히드록시헥사데칸산, 클로로히드록시옥타데칸산, 디클로로옥타데칸산, 3-브로모-2-노나엔산, 9,10-디브로모옥타데칸산, 9,10,12,13-

테트라브로모옥타데칸산, 10-니트로-9,12-옥타데카디엔산, 12-니트로-9,12-옥타데카디엔산, 9-니트로-9-옥타데센산, 9-옥소-2-데센산, 9-옥소-13-옥타데센산, 옥소옥타데카트리엔산, 15-옥소-18-테트라코센산, 17-옥소-20-헥사코센산, 또는 19-옥소-22-옥타코센산을 포함한다.

[0116] 헤테로원자 함유 카르복실산의 적합한 예에는 제한없이, 예를 들면 9-(1,3-노나디엔옥시)-8-노넨산, 9-(1,3,6-노나트리엔옥시)-8-노넨산, 12-(1-헥센옥시)-9,11-도데카디엔산, 12-(1,3-헥사디엔옥시)-9,11-도데카디엔산, 2-도데실설펜아세트산, 2-테트라데실설펜아세트산, 3-테트라데실설펜프로프-2-엔산, 또는 3-테트라데실설펜프로판산이 포함된다. 고리 함유 카르복실산의 적합한 예에는 제한없이, 예를 들면 10-(2-헥실시클로프로필)데칸산, 3-(2-[6-브로모-3,5-논디에닐시클로프로필]프로판산, 9-(2-헥사데실시클로프로필리덴)논-5-엔산, 8-(2-옥틸-1-시클로프로페닐)옥탄산, 7-(2-옥틸-1-시클로프로페닐)헵탄산, 9,10-에폭시옥타데칸산, 9,10-에폭시12-옥타데센산, 12,13-에폭시-9-옥타데센산, 14,15-에폭시-11-아이코센산, 11-(2-시클로펜텐-1-일)운데칸산, 13-(2-시클로펜텐-1-일)트리데칸산, 13-(2-시클로펜텐일)-6-트리데센산, 11-시클로헥실운데칸산, 13-시클로헥실트리데칸산, 7-(3,4-디메틸-5-펜틸푸란-2-일)헵탄산, 9-(4-메틸-5-펜틸푸란-2-일)노난산, 4-[5]-라데란-부탄산, 6-[5]-라데란-헥산산, 또는 6-[3]-라데란-헥산산이 포함된다.

[0117] 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합을 접합하기 위해 본 발명에서 사용하기 적합한 아릴 카르복실산은 예를 들면 방향족 고리에 부착된 1 이상의 카르복실기를 포함하는 화합물을 포함한다. 본 발명의 적합한 카르복실산은 제한없이, 예를 들면, 다음을 포함할 수 있다:

[0118] (a) 제한없이, 벤조에이트 또는 헤테로아릴 카르복실산이 포함되는, 카르복실산기가 아릴 모이어티에 직접 결합된 아릴 카르복실산;

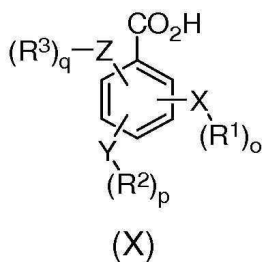
[0119] (b) 제한없이 분지형 페닐프로피온산, 또는 페닐아세테이트의 다른 유도체가 포함되는, 카르복실산기가 아릴 모이어티로부터 한 탄소가 떨어진 아릴 카르복실산; 또는

[0120] (c) 제한없이, 벤질아세테이트, 치환된 이의 유도체 또는 신남산의 유사체체를 포함하는, 카르복실산기가 아릴 모이어티로부터 2개 탄소가 떨어진, 아릴 카르복실산.

[0121] 본 발명의 일부 구체예는 메틸페니데이트, 이의 유도체, 또는 이의 조합에 접합된 카테고리 (a), (b), 또는 (c)의 아릴 카르복실산을 제공한다. 본 발명의 일부 구체예는 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합에 접합된 카테고리 (a)의 아릴 카르복실산을 제공하고, 여기서 카테고리(a)의 아릴 카르복실산은 벤조에이트, 헤테로아릴 카르복실산 또는 이의 유도체이다.

[0122] 벤조에이트

[0123] 본 발명의 일부 구체예는 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합, 및 1 이상의 벤조에이트의 1 이상의 접합체를 제공한다. 적합한 통상의 벤조에이트는 제한없이, 예를 들면 벤조산, 또는 히드록시벤조에이트(예를 들면, 살리실산 유사체)를 포함한다. 본 발명에서 사용하는 벤조에이트의 일반 구조식은 하기 화학식 X로 표시된다:



[0124]

[0125] 상기 식에서, X, Y 및 Z는 H, O, S 또는 $-(CH_2)_x-$ 를 포함하는 대표 기에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^1 , R^2 및 R^3 은 예를 들면, 하기 중 임의에서 독립적으로 선택될 수 있다: H, 알킬, 알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알킬, 알킬아릴, 아릴알킬, 복소환, 아릴알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 시클로알키닐; o, p, q는 독립적으로 0 또는 1일 수 있고; x는 1 내지 10의 정수이다.

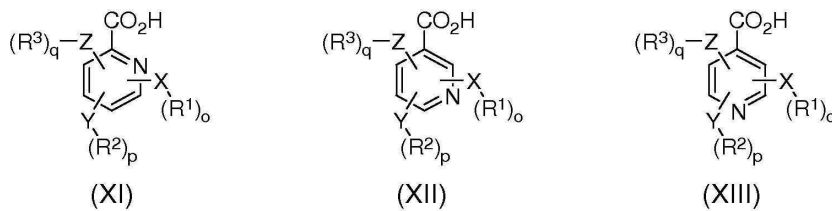
[0126] 벤조에이트는 자연계에 일반적이며 그들의 유리 형태로, 염으로 또는 에스테르 및 아마이드로 존재할 수 있다. 수많은 벤조산 유사체가 또한 식품 및 약품 산업에서 사용된다. 보다 풍부한 벤조에이트 중 일부는 히드록실 기로

치환된다. 히드록실 작용기는 그 유리 형태로 존재하거나 또는 다른 화학 모이어티, 제한없이 메틸 또는 아세틸 기로 캡핑될 수 있다. 페닐 고리는 추가의 치환체를 가질 수 있다.

[0127] 적합한 벤조에이트는 제한없이 예를 들면 벤조산, 또는 히드록시벤조에이트(예를 들면, 살리실산 유사체)를 포함한다. 본 발명에 사용하기 위한 히드록시벤조에이트의 적합한 예에는 제한없이, 예를 들면 벤조산, 살리실산, 아세틸살리실산(아스피린), 3-히드록시벤조산, 4-히드록시벤조산, 6-메틸살리실산, *o,m,p*-크레소틴산, 아나카르드산, 4,5-디메틸살리실산, *o,m,p*-티모트산, 디플루시날, *o,m,p*-아니스산, 2,3-디히드록시벤조산(2,3-DHB), α, β, γ -레소르실산, 프로토크아테추산, 젠티스산, 피페로닐산, 3-메톡시살리실산, 4-메톡시살리실산, 5-메톡시살리실산, 6-메톡시살리실산, 3-히드록시-2-메톡시벤조산, 4-히드록시-2-메톡시벤조산, 5-히드록시-2-메톡시벤조산, 바닐린산, 이소바닐린산, 5-히드록시-3-메톡시벤조산, 2,3-디메톡시벤조산, 2,4-디메톡시벤조산, 2,5-디메톡시벤조산, 2,6-디메톡시벤조산, 베라트르산(3,4-디메톡시벤조산), 3,5-디메톡시벤조산, 갈산, 2,3,4-트리히드록시벤조산, 2,3,6-트리히드록시벤조산, 2,4,5-트리히드록시벤조산, 3-*O*-메틸갈산(3-OMGA), 4-*O*-메틸갈산(4-OMGA), 3,4-*O*-디메틸갈산, 시린지산, 또는 3,4,5-트리메톡시벤조산이 포함된다. 본 발명의 실시예 사용하기 위해 적합한 히드록시벤조에이트의 일부 구조는 도 1에서 확인할 수 있다.

[0128] 헤테로아릴 카르복실산

[0129] 다른 구체예에서, 본 발명은 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합, 및 1 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 카르복실산의 1 이상의 접합체를 포함하는 프로드러그 조성물을 제공한다. 적절하게, 통상의 천연 산물 및 대사 산물의 헤테로원자는 질소이다. 헤테로아릴 카르복실산 및 이의 유도체의 일반 구조식은 하기 화학식 XI, XII 및 XIII으로 예시된다:



[0130] 상기 식에서, X, Y 및 Z는 H, O, S 또는 $-(CH_2)_x-$ 를 포함하는 대표 기에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^1, R^2 및 R^3 은 다음 중 임의에서 독립적으로 선택될 수 있고: H, 알킬, 알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 알케닐, 알킬닐, 할로, 할로알킬, 알킬아릴, 아릴알킬, 복소환, 아릴알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 시클로알킬닐; *o, p, q*는 0 또는 1에서 독립적으로 선택될 수 있으며; *x*는 1 내지 10의 정수이다.

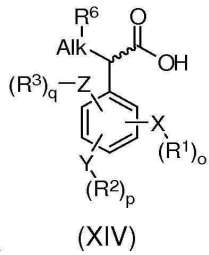
[0132] 질소 복소환 화합물은 통상적으로 자연계에서 존재하며 식물 및 동물에서 몇몇 생물학적 기능에 관여한다. 본 발명의 실시예 사용하기 위한 헤테로아릴 카르복실산의 적절한 예에는 제한없이, 예를 들면 피리딘 유도체가 포함되고, 이중 일부는 니코티네이트 및 트립토판 물질대사에서 중요한 역할을 한다. 이들 화합물에서, 페닐 고리 중 한 탄소는 질소 원자로 치환된다. 카르복실 기 이외에도, 이러한 화합물 세트는 추가의 치환기, 제한없이, 히드록실 기를 가질 수 있다.

[0133] 본 발명에서 사용하기 위한 헤테로아릴 카르복실산의 적합한 예에는 제한없이, 니코틴산(니아신), 이소니코틴산, 피콜린산, 3-히드록시피콜린산, 6-히드록시니코틴산, 시트라진산, 2,6-디히드록시니코틴산, 키누렌산, 크산투렌산, 6-히드록시키누렌산, 8-메톡시키누렌산, 7,8-디히드록시키누렌산, 또는 7,8-디히드로-7,8-디히드록시키누렌산이 포함된다. 본 발명의 실시예 사용하기 적합한 헤테로아릴 카르복실산의 일부 구조식은 도 2에서 확인할 수 있다.

[0134] 아릴 카르복실산

[0135] 본 발명의 일부 구체예는 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합에 접합된 카테고리(b)의 아릴 카르복실산을 제공하고, 여기서 아릴 모이어티로부터 하나의 탄소만큼 떨어진 카르복실 기를 갖는 적합한 카르복실산은 제한없이 예를 들면, 분지형 페닐프로피온산(즉, 2-메틸-2-페닐아세테이트) 또는 페닐아세테이트의 다른 유도체, 예를 들면 하기 화학식 XIV로 표시되는 일반 구조식을 갖는 화합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 카르복실산은 페닐아세테이트, 분지형 페닐프로피오네이트, 비분지형 페닐프로피오네이트(벤실아세테이트), 페닐 프로페노에이트(신나메이트), 이의 염, 이의 유도체, 또는 이의 조합이다. 이들 화합물의 적합한 예에는 제한없이, 일부 유형의 NSAID(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), 예컨대 프로펜스, 또는 타이로신 대사

산물(예컨대 *p*-히드록시페닐 피루베이트)가 포함된다. 본 발명의 페닐프로피온산 또는 페닐아세테이트의 다른 유도체는 하기 화학식 XIV로 표시된다:



[0136]

[0137] 상기 식에서, X, Y 및 Z는 H, O, S 또는 $-(CH_2)_x-$ 를 포함하는 대표 기에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^1 , R^2 및 R^3 은 하기 중 임의에서 독립적으로 선택될 수 있고: H, 알킬, 알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알킬, 알킬아릴, 아릴알킬, 복소환, 아릴알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 시클로알키닐; o, p, q는 독립적으로 0 또는 1일 수 있고; Alk는 알킬 사슬 $-(CH_2)_n-$ 이며 n은 0 또는 1이고; x는 1 내지 10의 정수이고; R^6 은 H, OH 또는 카르보닐에서 선택된다.

[0138]

페닐아세테이트

[0139]

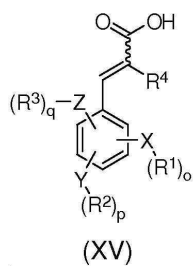
페닐아세트산은 천연 산물, 대사산물 및 약제의 다양한 서브셋을 포함한다. 이러한 한 약제 서브셋은 일 유형의 NSAID 및 일정 페닐프로피온산의 유도체(즉, 2-메틸-2-페닐아세트산 유사체)인, "프로펜스"이다. 일부 다른 페닐아세테이트는 페닐알라닌 및 타이로신 물질대사에서 핵심 기능을 한다. 본 발명의 적합한 페닐아세테이트는 제한없이, 페닐아세트산(히드라트로프산), 2-히드록시페닐아세트산, 3-히드록시페닐아세트산, 4-히드록시페닐아세트산, 호모프로토키테추산, 호모젠티스산, 2,6-디히드록시페닐아세트산, 호모바닐린산, 호모이소바닐린산, 호모베라트르산, 아트로프산, *d,l*-트로프산, 디클로페낙, *d,l*-만델산, 3,4-디히드록시-*d,l*-만델산, 바닐릴-*d,l*-만델산, 이소바닐릴-*d,l*-만델산, 이부프로펜, 페노프로펜, 카프로펜, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 또는 나프록센을 포함한다. 본 발명의 실시예에 사용하기 위한 적합한 페닐아세테이트의 일부 구조는 도 3에서 확인할 수 있다.

[0140]

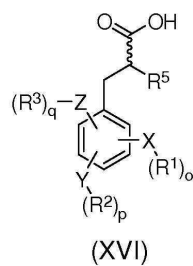
벤질아세테이트 및 신나메이트

[0141]

본 발명의 일부 구체예에서, 카테고리(c)의 아릴 카르복실산은 메틸페니테이트, 이의 유도체 또는 이의 조합에 접합되며, 여기서 카테고리(c)의 아릴 카르복실산은 제한없이, 예를 들면 벤질아세테이트, 치환된 이의 유도체 또는 신남산의 유사체, 예를 들어 하기 화학식 XV 및 XVI를 갖는 화합물을 포함한다:



[0142]



[0143] 여기서 X, Y 및 Z는 H, O, S 또는 $-(CH_2)_x-$ 를 포함하는 대표 기에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^1 , R^2 및 R^3 은 다음 중 임의에서 독립적으로 선택될 수 있으며: H, 알킬, 알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알킬, 알킬아릴, 아릴알킬, 복소환, 아릴알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 시클로알키닐; o, p, q는 독립적으로 0 또는 1일 수 있고; x는 1 내지 10의 정수이며; R^4 는 H 또는 OH이고; R^5 는 H, OH 또는 카르보닐이다. 양쪽 부류의 화합물은 천연 산물 또는 대사산물(예를 들어, 페닐알라닌 물질대사)의 형태로 자연계에 풍부하다. 카르복실 기는 직접 방향족 고리에 부착하거나 또는 알킬 또는 알케닐 사슬에 의해 떨어질 수 있다. 본 발명에서 사용하기 위한 알킬 또는 알케닐 기의 사슬 길이는 바람직하게는 2개의 비분지형 탄소를 넘지 않아야 하지만 가능한 측쇄 또는 부가의 작용기에 대한 원자 수를 제한하는 것은 아니다.

[0144]

본 발명은 또한 탄소 단독 아릴 기 및 헤테로원자(헤테로아릴)를 갖는 아릴 기를 포함한다. 카르복실 작용기에 알킬 또는 알케닐 사슬을 통해 또는 직접적으로 연결된 아릴 또는 헤테로아릴 기는 바람직하게는 6원 고리여야

하고 바람직하게는 헤테로원자를 포함하지 않거나 또는 하나의 헤테로원자를 포함해야 한다. 추가의 치환 또는 미치환 방향족 또는 지방족 고리가 이러한 6원 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티에 융합될 수 있다는 것을 당분야의 숙련가들은 이해할 것이다.

[0145] 벤질아세테이트는 카르복실 작용기와 페닐 고리 사이의 에틸렌 기로 정의된다. 알킬 사슬과 아릴 모이어티 둘 모두는 예를 들면, 치환기, 바람직하게는 히드록실 기를 가질 수 있다. 이러한 부류의 일부 화합물은 페닐알라닌 대사산물에서 발견될 수 있다. 본 발명의 실시예에 사용하기 위한 벤질아세테이트의 적합한 예에는 제한없이, 예를 들면 벤질아세트산, 메틸로트산, 3-히드록시페닐프로판산, 4-히드록시페닐프로판산, 2,3-디히드록시페닐프로판산, *d,l*-페닐락트산, *o,m,p*-히드록시-*d,l*-페닐락트산, 또는 페닐피루브산이 포함된다. 본 발명의 실시예에 사용하기 위한 적합한 벤질아세테이트의 일부 구조는 도 4에서 확인할 수 있다.

[0146] 신남산(3-페닐아크릴산)은 식물 및 과일에 편재하는, 벤질아세트산의 불포화 유사체이다. 신나메이트는 2종의 이성질체 형태, 시스(*Z*) 및 트랜스(*E*)로 존재한다. 본 발명에서 신나메이트의 존재는 양 이성질체 형태일 수 있지만, 바람직하게는 트랜스 입체구조이다. 벤질아세테이트와 유사하게, 신남산의 유도체는 분자의 알케닐 또는 아릴 모이어티 상에서 치환될 수 있다. 바람직한 치환기는 히드록실 및 메톡시 기이다. 일부 신나메이트는 페닐알라닌 물질대사에서 핵삼 역할을 한다. 본 발명에서 사용하기 위한 일부 적합한 신나메이트는 제한없이 예를 들면 신남산, *o,m,p*-쿠마르산, 2,3-디히드록시신남산, 2,6-디히드록시신남산, 카페산, 페룰산, 이소페룰산, 5-히드록시페룰산, 시나프산, 또는 2-히드록시-3-페닐프로펜산을 포함한다. 본 발명의 실시예에 사용하기 위한 적합한 신나메이트의 구조는 도 5에서 확인할 수 있다.

[0147] 디카르복실산 및 트리카르복실산

[0148] 일부 구체예에서, 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합은 1 이상의 디카르복실산 또는 트리카르복실산에 접합될 수 있다. 디카르복실산은 화학식 HOOC-R-COOH를 갖는 2개 카르복실산을 갖는 화합물이고, 상기 식에서 R은 알킬, 알케닐, 알킬닐 또는 아릴 기, 또는 이의 유도체이다. 디카르복실산은 직쇄 탄소 사슬 또는 분지형 탄소 사슬을 가질 수 있다. 탄소 사슬 길이는 짧거나 또는 길 수 있다. 폴리카르복실산은 3 또는 그 이상의 카르복실 기를 갖는 카르복실산이다. 본 발명의 실시예에 적합한 디카르복실산 및 트리카르복실산의 예에는 제한없이 옥살산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 아디프산, 피멜산, 수베르산, 아젤라산, 세박산, 브라실산, 탑스산, 말산, 타르타르산, 디히드록시메숙살산, α-히드록시글루타르산, 메틸말론산, 메글루톨, 디아미노피렐산, 카바모일 아스파르트산, 푸마르산, 말레산, 메사콘산, 3-메틸글루타콘산, 트라우마트산, 프탈산, 이소프탈산, 테레프탈산, 디피콜린산, 시트르산, 이소시트르산, 카르발릴산, 또는 트리메산이 포함된다. 본 발명의 실시예에 사용하기 적합한 디카르복실산의 일부 구조는 도 6에서 확인할 수 있고 본 발명의 실시예에 사용하기 적합한 트리카르복실산의 일부 구조는 도 7에서 확인할 수 있다.

[0149] 무기 옥소산

[0150] 본 발명의 일부 구체예에서, 1 이상의 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합은 1 이상의 무기 옥소산 또는 이의 유기 또는 무기 유도체에 접합된다. 본 발명의 무기 옥소산은 -OH 기(예를 들면, 이산)를 포함하거나 또는 이들은 동일한 것이 유기 또는 무기 유도체(예를 들면, 포스포네이트, 디포스페이트)일 수 있다. 무기 옥소산 및 이들 유도체의 일부 적합한 예에는 제한없이 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 포스포르아미데이트, 포스포르아미다이트, 디포스페이트, 트리포스페이트, 비포스포네이트, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스파이트, 셀페이트, 셀포네이트, 셀파메이트, 셀파이트, 티오셀페이트, 티오셀파이트, 셀피네이트, 나이트레이트, 나이트라이트, 보레이트, 보로네이트, 하이포클로라이트, 카르보네이트, 또는 카바메이트가 포함된다. 본 발명의 실시예에 사용하기 위한 일부 무기 옥소산의 일반 구조식은 도 8에서 확인할 수 있고 본 발명의 실시예에 사용하기 위한 무기 옥소산의 일부 유기 또는 무기 옥소산의 구조는 도 9에서 확인할 수 있다.

[0151] 본 발명의 바람직한 구체예에는 포스페이트 에스테르인 1 이상의 무기 옥소산을 포함한다. 보다 바람직한 구체예에는 포스페이트 모노에스테르인 무기 옥소산, 보다 더 바람직하게는 인산을 포함한다.

[0152] 본 발명의 추가 바람직한 옥소산은 지방산, 히드록시 카르복실산, 아미노산, 임의 에스테르화된 인산 및 임의 에스테르화된 디카르복실산을 포함한다. 본 발명의 보다 바람직한 옥소산은 C₂₋₂₄ 카르복실산, 아릴 카르복실산, 아미노카프로산, 인산, 표준 아미노산 및 비표준 아미노산을 포함한다.

[0153] 아미노산

- [0154] 아미노산은 생체체의 가장 중요한 빌딩 블록 중 하나이다. 이들은 단백질, 펩티드 및 많은 2차 대사산물의 구조적 서브유닛을 구성한다. 단백질 골격을 구성하는 22개 표준(단백질형성성) 아미노산 이외에도, 천연 산물의 성분으로 또는 유리 형태로 발견된 수백가지의 다른 천연(비표준) 아미노산이 존재한다. 본 발명의 프로드러그의 일부 구체예에서 사용하는 아미노산은 천연 아미노산, 합성(비천연, 무천연) 아미노산 및 이들의 유도체를 포함한다.
- [0155] 표준 아미노산
- [0156] 현재 단백질의 단량체 유닛을 구성하고 유전자 코드로 코딩되는 22개의 기저 표준 또는 단백질 단백질형성성 아미노산이 존재한다. 표준 아미노산은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 피롤라이신, 셀레노시스테인, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신 및 발린을 포함한다. 이들 표준 아미노산은 도 10에 도시한 일반 구조식을 가지며, 그 식에서 R은 이들 표준 아미노산 α-탄소 상에 측쇄를 의미한다.
- [0157] 비표준 아미노산
- [0158] 비표준 아미노산은 단백질에 이미 도입된 표준 아미노산의 화학 개질에 의해 생성된 단백질에서 확인될 수 있다. 이러한 기는 또한 다른 분자 독립체에 결합되거나 또는 그들의 유리 형태로 살아있는 유기체에 존재할 수 있지만 단백질에는 존재하지 않는 아미노산을 포함한다. 비표준 아미노산은 표준 아미노산의 대사 경로에서 중간체로서 대개는 존재하고 유전자 코드에 의해 코딩되지 않는다. 비표준 아미노산의 예에는 제한없이, 오르니틴, 호모아르기닌, 시트룰린, 호모시트룰린, 호모세린, 테아닌, γ-아미노부티르산, 6-아미노헥산산, 사르코신, 카르티닌, 2-아미노아디프산, 판토텐산, 타우린, 하이포타우린, 란티오닌, 티오시스테인, 시스타티오닌, 호모시스테인, β-아미노산 예컨대 β-알라닌, β-아미노이소부티르산, β-류신, β-라이신, β-아르기닌, β-타이로신, β-페닐알라닌, 이소세린, β-글루탐산, β-타이로신, β-도파(3,4-디히드록시-L-페닐알라닌), α, α-디치환된 아미노산 예컨대 2-아미노이소부티르산, 이소발린, 디-n-에틸글리신, N-메틸산 예컨대 N-메틸-알라닌, L-아브린, 히드록시-아미노산 예컨대 4-히드록시프롤린, 5-히드록시라이신, 3-히드록시류신, 4-히드록시이소류신, 5-히드록시-L-트립토판, 환형 아미노산 예컨대 1-아미노시클로프로필-1-카르복실산, 아제티딘-2-카르복실산 및 피페콜산이 포함된다. 본 발명의 프로드러그의 일부 구체예에서 사용될 수 있는 적합한 비표준 아미노산의 일부 구조는 도 11에 도시하였다.
- [0159] 합성 아미노산
- [0160] 합성 아미노산은 자연계에 존재하지 않고 합성하여 제조된다. 이의 예에는 제한없이, 알릴글리신, 시클로헥실글리신, N-(4-히드록시페닐)글리신, N-(클로로아세틸)글리신 에스테르, 2-(트리플루오로메틸)-페닐알라닌, 4-(히드록시메틸)-페닐알라닌, 4-아미노-페닐알라닌, 2-클로로페닐글리신, 3-구아니디노 프로피온산, 3,4-테히드로-프롤린, 2,3-디아미노벤조산, 2-아미노-3-클로로벤조산, 2-아미노-5-플루오로벤조산, 알로-이소류신, tert-류신, 3-페닐세린, 이소세린, 3-아미노펜탄산, 2-아미노-옥탄디오산, 4-클로로-β-페닐알라닌, β-호모프롤린, β-호모알라닌, 3-아미노-3-(3-메톡시페닐)프로피온산, N-이소부틸-시스테인, 3-아미노-타이로신, 5-메틸-트립토판, 2,3-디아미노프로피온산, 5-아미노발레르산, 및 4-(디메틸아미노)신남산이 포함된다. 본 발명의 프로드러그의 일부 구체예에서 사용할 수 있는 적합한 합성 아미노산의 일부 구조는 도 12에 도시하였다.
- [0161] 링커
- [0162] 본 발명의 일부 구체예에서, 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합은 1 이상의 링커를 통해 1 이상의 유기 또는 무기 옥소산에 접합된다. 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합에 1 이상의 유기 또는 무기 옥소산을 연결시키는, 본 발명의 링커 모이어티는 바람직하게는 하기 화학식을 갖는 1 이상의(아실옥시)알킬옥시기이다.
- [0163] -C(O)O-X-O-
- [0164] 상기 식에서, X는 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 알킬아릴, 임의 치환된 헤테로알킬, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 복소환, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 시클로알케닐, 임의 치환된 시클로알키닐, 또는 임의 치환된 알콕시 치환기를 포함하는 대표 기에서 선택된다.
- [0165] 본 발명의 바람직한 구체예에서, X가 1 이상의 지방족 기인 링커가 포함된다. 보다 바람직한 구체예는 X가 1 이상의 알킬 기인 링커를 포함한다. 보다 더 바람직한 구체예는(아실옥시)메틸옥시, (아실옥시)에틸옥시, 또는 (아

실속시)메틸(메틸)옥시 링커이다.

[0166] 투여, 제제 및 장전

[0167] 본 발명의 프로드러그 또는 접합체 조성물은 경구적으로 투여될 수 있고, 투여시, 체내에서 가수분해된 후, 활성 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합이 방출된다. 임의의 특정 이론에 국한되지 않고, 본 발명의 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합에 접합된 옥소산은 천연 발생 대사산물, 약학적 활성 화합물 또는 이의 모방체 또는 이의 유도체이다. 본 발명의 프로드러그 또는 접합체는 메틸페니데이트의 가수분해 및 방출을 일으키는 생리적 시스템에 의해 쉽게 인식될 수 있다.

[0168] 본 발명의 프로드러그는 그들 자체가 약리 활성이 없거나 또는 제한적이어서 결과적으로 모약물(즉, 메틸페니데이트)과는 상이한 물질대사 경로를 따를 수 있다. 임의의 이론에 국한되지 않고, 적절한 링커 및 옥소산("리간드")을 선택하여, 메틸페니데이트의 전신 순환 방출은 프로드러그를 경구 투여 이외의 경로로 투여시에도 제어할 수 있다.

[0169] 일 구체예에서, 본 발명의 1 이상의 접합된 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합은 유리 또는 미개질 메틸페니데이트와 유사하게, 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합을 방출하는 것으로 생각된다. 다른 추가 구체예에서, 본 발명의 1 이상의 접합된 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합은 제어 또는 지속형으로 방출될 수 있다.

[0170] 본 발명의 일부 구체예에서, 본 발명의 프로드러그 또는 접합체는 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 높은 생체이용률을 제공한다는 것을 놀랍게도 확인하였다. 일부 구체예에서, 본 발명의 프로드러그 또는 접합체는 놀랍게도 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 높은 수용성을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 프로드러그 또는 조성물은 미접합 메틸페니데이트의 수용성의 적어도 약 1.2x 또는 적어도 약 1.5x이다. 일부 구체예에서, 본 발명의 프로드러그 또는 조성물은 미접합 메틸페니데이트의 수용성의 적어도 약 1.7x, 적어도 약 2.0x, 적어도 약 2.2x, 적어도 약 2.5x, 적어도 약 3.0x, 적어도 약 4.0x 또는 적어도 약 5x이고, 미접합 메틸페니데이트 보다 수용성이 높은 그 사이 또는 그 이상의 임의 배수를 포함한다. 임의의 특정 이론에 국한되지 않고, 수용성 증가는 미접합 메틸페니데이트 보다 높은 농도, 용량 농도 또는 높은 용량 적재능의 일부 제형으로 접합체가 형성될 수 있게 한다. 일부 구체예에서, 이들 제형은 제한없이, 액제 및 경구 박막 또는 스트립을 포함하는, 수용성을 필요로 하는 형태를 제한없이 포함한다.

[0171] 추가 구체예에서, 예상치않게 본 발명의 1 이상의 프로드러그 또는 접합체는 미개질 메틸페니데이트 보다 높은 흡착성을 갖는 것으로 생각된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 1 이상의 프로드러그 또는 접합체는 예상치않게 미접합 메틸페니데이트 보다 높은 생체이용률을 갖는 것으로 생각된다. 일부 구체예에서, 접합체는 활성 형태로 효소적 또는 가수분해적으로 활성화 또는 전환될 수 있다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 조성물 또는 프로드러그는 메틸페니데이트, 이의 활성 대사산물 및/또는 유도체 및 그들의 조합을 방출하여 그 결과 등물량의 유리 또는 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 높은 피크 혈장 농도 및/또는 메틸페니데이트, 이의 활성 대사산물 및/또는 유도체 및 그 조합에 대한 노출이 높아진다. 임의의 특정 이론에 국한되지 않고, 이는 미개질 메틸페니데이트와 비교하여 균등하거나 또는 개선된 치료 효과를 갖지만, 중증 부작용은 낮고/낮거나 적게 보다 낮은 용량의 투여를 가능케 하여, 약물의 안정성 프로파일을 향상시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 메틸페니데이트의 통상의 부작용은 신경과민, 불안, 근심 및 불면증 또는 졸림이다. 다른 통상의 부작용은 복통, 체중 감소, 과민성, 구역, 현기증, 두근거림, 두통, 운동장애, 혈압, 맥박 변화, 빈맥, 협심증, 및 심부정맥이다.

[0172] 추가 구체예에서, 미개질 메틸페니데이트 보다 높은 흡수성, 또는 미개질 메틸페니데이트 보다 개선된 수용성은 높은 순환 혈장 농도 또는 높은 곡선하 면적(AUC)를 의미하는 보다 양호한 메틸페니데이트의 생체이용률을 제공할 수 있다.

[0173] 일 구체예에서, 본 발명의 1 이상의 프로드러그 또는 접합체는 예를 들면 메틸페니데이트와 그 대사산물, 예컨대 체내 불활성 리탈린산의 양 및/또는 비율을 변화시켜, 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합의 물질대사 프로파일을 변경시킬 수 있다. 예를 들어 1 이상의 프로드러그 또는 접합체는 미개질 메틸페니데이트에 의해 생성되는 활성, 불활성, 독성 또는 무독성 대사산물을 포함하여, 대사산물의 수 및/또는 양을 감소시킬 수 있다. 임의의 특정 이론에 국한되지 않고, 이러한 물질대사 변화는 가능하게는 일부 부작용을 경감시킬 수 있고 메틸페니데이트의 안정성 프로파일을 개선시킬 수 있다고 여겨진다.

[0174] 다른 구체예에서, 본 발명의 프로드러그 또는 접합체는 예상치 않게 메틸페니데이트 혈장 농도의 환자간 가변성을 감소시킨다. 임의의 특정 이론에 국한되지 않고, 메틸페니데이트 혈장 농도의 환자간 가변성 감소는 생체이

용률 증가 또는 대사 경로 변경 또는 둘 모두의 조합에 의한 것일 수 있다고 추정할 수 있다. 다른 구체예에서, 본 발명의 프로드러그는 미개질 메틸페니데이트와 비교시 방출된 메틸페니데이트의 대사 경로를 변경시킨다. 이러한 신규한 물질대사는 환자가 가변성을 감소시키고/시키거나 미접합 메틸페니데이트 또는 임의의 그 대사산물과 연관된 부작용을 감소시킬 수 있는 것으로 생각된다.

- [0175] 추가 구체예에서, 본 발명의 1 이상의 프로드러그 또는 접합체는 바람직하게는 체내에서 *d*-메틸페니데이트로 가수분해되는 라세믹체 *d* 및 *l*-메틸페니데이트를 포함할 수 있고 따라서 치료 활성 *d*-이성질체를 보다 더 전달한다. 임의 특정 이론에 국한되지 않고, 이는 *l*-메틸페니데이트 및/또는 그 대사산물에 의해 초래되는 가능한 부작용을 감소시킬 수 있다.
- [0176] 다른 구체예에서, 본 발명의 1 이상의 프로드러그 또는 접합체는 예상치 않게, 등몰량으로 경구 투여되는 경우, 미접합 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합에 의해 생성되는 C_{max} 값 보다 높게 방출된 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합의 C_{max} 값을 생성시키는 것으로 생각된다. 추가 구체예에서, 1 이상의 프로드러그 또는 접합체는 등몰량으로 투여시 미접합 메틸페니데이트에 의해 생성되는 AUC 값보다 높은, 방출된 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합의 AUC 값을 생성시키는 것으로 생각된다. 또 다른 구체예에서, 1 이상의 프로드러그 또는 접합체는 등몰량으로 경구 투여시 미접합 메틸페니데이트에 의해 생성되는 C_{max} 및 AUC 값보다 높게, 방출된 메틸페니데이트의 C_{max} 및 AUC 값 둘 모두를 생성시킨다.
- [0177] 일부 구체예에서, AUC는 등몰량으로 경구 투여시 미접합 메틸페니데이트의 AUC 보다 약 110% 또는 그 이상이고, 예를 들면 약 110%~약 260%, 다르게 약 120%~약 260%, 다르게 약 110%~약 250%이고, 제한없이, 약 110%, 약 130%, 약 150%, 약 170%, 약 190%, 약 210%, 약 230%, 약 250% 또는 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 10%, 또는 약 20%의 증가로, 그 사이의 임의 양을 포함한다.
- [0178] 일부 구체예에서, C_{max} 는 등몰량으로 경구 투여시, 미접합 메틸페니데이트의 C_{max} 의 약 110% 또는 그 이상, 예를 들면 약 110%~약 260%, 다르게 약 120%~약 260%, 다르게 약 110%~약 250%이고, 제한없이, 약 110%, 약 130%, 약 150%, 약 170%, 약 190%, 약 210%, 약 230%, 약 250% 또는 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 10%, 또는 약 20%의 증가로, 그 사이의 임의 양을 포함한다.
- [0179] 다른 구체예에서, 1 이상의 프로드러그 접합체는 등몰량으로 투여시 미접합 메틸페니데이트에 의해 생성되는 T_{max} 값 보다 긴 방출된 메틸페니데이트의 T_{max} 값을 생성시키는 것으로 생각된다. 다른 구체예에서, 1 이상의 프로드러그 또는 접합체는 놀랍게도, 등몰량으로 투여시, 미접합 메틸페니데이트에 의해 생성되는 T_{max} 값과 유사한 방출된 메틸페니데이트의 T_{max} 값을 생성시킨다.
- [0180] 일부 구체예에서, AUC는 등몰량으로 비내 또는 정맥내 투여시 미접합 메틸페니데이트의 약 50% 또는 그 이하이고, 예를 들면, 약 50%~약 0.1%, 다르게 약 25%~약 0.1%, 다르게 약 50%~약 1%이고, 제한없이, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 10%, 약 1% 또는 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5% 또는 약 10%의 증감으로, 그 사이의 임의 양을 포함한다.
- [0181] 메틸페니데이트는 코카인 및 암페타민과의 약리적 유사성 때문에 중독성있고 물질 남용하는 경향이 있다. 경구 남용은 환각, 편집증, 극도의 희열, 및 망상 장애를 초래한다고 보고된 바 있다. 경구 남용은 결과적으로 정맥내 및 비내 남용으로 확대된다. 극도의 희열이 메틸페니데이트의 정맥내 투여 후 보고되었다. 비내 투여시 효과는 암페타민의 비내 사용과 유사한 것으로 확인되었다.
- [0182] 본 발명은 일부 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물, 프로드러그, 조성물 및/또는 방법은 독성 또는 최적이하 방출 프로파일면에서 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합의 특징을 개선시키고/시키거나 남용에 대한 가능성을 감소시키고 과용량 가능성을 감소시킴에 제공된다. 본 발명의 일부 바람직한 구체예에서, 본 발명의 일부 조성물은 바람직하게는 주사 또는 비내 투여 경로를 통해 투여시 실질적으로 감소된 약리 활성을 갖거나 또는 갖지 않을 수 있다. 그러나, 이들은 경구적으로 생체이용할 수 있다. 이하 이론에 국한되지 않고, 과용량 보호는 경구 투여 이후 상이한 효소 및/또는 대사 경로에 접합체가 노출되어서 본 발명의 접합체가 접합체로부터 방출되는, 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합의 능력을 제한하는 코의 점막 또는 순환계 내 효소에 노출되는 것과는 반대로 소화관 및 1차 패스 물질대사에 노출되게 되는 것에 의해 일어날 수 있다고 여겨진다. 따라서, 일부 다른 구체예에서, 남용 내성이 대체 투여 경로의 유효성을 제한하여 제공된다. 다시, 임의의 특정 이론에 국한되지 않고, 생체효율성은 경구 투여 후 화학 연결부(즉, 공유 연결부)의 가수분해 결과일 수

있다. 1 이상의 다른 구체예에서, 본 발명의 프로드러그는 비경구 경로를 통해 제한적인 양으로 또는 감소된 비율로 가수분해되거나 또는 가수분해 되지 않는 것으로 생각된다. 결과적으로, 이들은 이러한 경로를 통해 투여된 유리 메틸페니데이트와 비교하여 주사 또는 코흡입시 방출된 메틸페니데이트의 높은 혈장 또는 혈액 농도를 생성시키지 않는 것으로 생각된다.

[0183] 일부 다른 구체예에서, 1 이상의 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합의 프로드러그를 포함하는 본 발명의 적어도 일부 조성물은 비경구 투여 경로, 예컨대 불법 사용중 흔히 적용되는 비내 "코흡입" 또는 정맥내 "슈팅(shooting)"에 의한 남용에 내성이 있는 것으로 생각된다. 1 이상의 고려되는 다른 구체예에서, 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합의 방출은 비경구 투여로 본 발명의 조성물이 전달되는 경우에 감소된다. 일부 다른 고려되는 다른 구체예에서, 본 발명의 접합체는, 이들이 공유 결합된 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합을 포함하는 것으로 여겨지므로, 예를 들면, 고체 형태를 분쇄 또는 파쇄하는 방법에 의해, 접합된 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합으로부터, 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합을 방출하도록 물리적으로 조작할 수 없다. 또한, 본 발명의 일부 다른 접합체는 가능한 약물 남용자가 예를 들면 접합체의 비등, 또는 산성 또는 염기성 용액에 처리를 통해서, 분자의 활성 부분을 "추출"하는데 적용할 수 있는 조건 하에서 화학적 가수분해에 내성을 나타내는 것으로 생각된다. 일부 다른 구체예에서, 본 발명의 프로드러그 또는 접합체를 포함하는 일부 조성물은 바람직하게는 주사 또는 비내 투여 경로를 통해 투여시 실질적으로 약리 활성이 감소되거나 또는 전혀 없다. 그러나, 이들은 경구적으로 생체이용가능하다.

[0184] 예를 들면, 일 대체 구체예에서, 본 발명의 1 이상의 프로드러그 또는 접합체는 놀랍게도 제제가 아닌 조성물의 특징인 고유한 방출 프로파일때문인 것으로 여겨지는 치료 성분(즉, 활성 성분/약물)을 전달하는데 활용되는 정제, 캡슐 또는 다른 경구 제형의 파쇄 이후 그 유효성 및 남용 내성을 유지하는 것으로 판단된다. 대조적으로, 메틸페니데이트의 방출을 제어하는데 사용되는 통상의 장기 방출 제제는 파쇄 직후 전체 메틸페니데이트 함유물 만큼 방출시킨다. 파쇄된 정제의 내용물이 주사되거나 또는 코흡입되면, 대량의 메틸페니데이트는 중독자가 찾는 "급속(rush)" 효과를 만든다.

[0185] 본 발명은 CNS의 자극을 필요로 하는 일정 장애, 예컨대, 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 주의력 결핍 장애(ADD), 자폐 스펙트럼 장애, 자폐증, 아스퍼거 장애, 전반적 발달 장애, 수면 장애, 비만, 우울증, 양극성 장애, 섭식 장애, 만성 피로 증후군, 조현병, 주요 우울 장애 기면증, 또는 자폐 스펙트럼 장애에 대한 치료법 및 제형을 기반으로 자극제를 제공한다. 임의의 특정 이론에 국한되지 않고, 본 발명의 조성물을 사용해 상기 언급한 바와 같은 CNS 병태의 치료는 현행 자극제 치료법 및 제형과 비교하여 생체이용률이 높아졌다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 1 이상의 프로드러그 또는 조성물은 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD)를 치료하는데 사용된다.

[0186] 일부 구체예에서, 본 발명의 1 이상의 조성물 또는 프로드러그는 1 이상의 조성물 또는 프로드러그의 약학적 허용량을 경구 투여하는 것을 포함하는, 1 이상의 환자의 중추 신경계의 자극을 필요로 하는 1 이상의 질환, 장애 또는 병태를 갖는 환자를 치료하는 1 이상의 방법에서 사용될 수 있다.

[0187] 일부 구체예에서, 본 발명의 1 이상의 조성물 또는 프로드러그는 1 이상의 프로드러그 또는 조성물의 약학 유효량을 1 이상의 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 신경전달물질 흡수/재흡수 또는 호르몬 흡수/재흡수를 제어, 방해, 제한 또는 억제하여 매개되는 1 이상의 질환, 장애 또는 병태를 갖는 1 이상의 환자를 치료하는 1 이상의 방법에서 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 신경전달물질은 세로토닌, 도파민 또는 노르에피네프린이다. 일부 구체예에서, 호르몬은 카테콜아민이다.

[0188] 메틸페니데이트, 이의 유도체 또는 이의 조합의 프로드러그를 포함하는 본 발명의 적어도 일부 조성물은 전쟁처경보 개선, 및/또는 피로 방지를 위해, 자극제(코카인, 메타페타민) 남용 및 중독을 치료하는데도 사용될 수 있다.

[0189] 본 발명의 1 이상의 프로드러그 또는 접합체는 경구 투여되는 제형으로 제제화될 수 있다. 이들 제형은 제한없이, 정제, 캡슐, 당의정, 트로키, 로젠지, 분말, 현탁제, 시럽, 용액제, 경구 박막(OTF), 경구 스트립, 흡입 화합물 또는 좌제제를 포함한다. 바람직한 경구 투여 형태는 캡슐, 정제, 용액제 및 OTF이다. 본 발명의 적절한 투약 비히클은 제한없이, 물, 인산 완충 염수(PBS), 수중 10% Tween, 및 수중 50% PEG-400을 포함한다.

[0190] 고체 제형은 경우에 따라 다음 유형의 부형제를 포함할 수 있다; 부착방지제, 결합제, 코팅제, 봉해제, 충전제, 붕미제, 및 착색제, 활택제, 윤활제, 보존제, 흡수제 및 감미제.

[0191] 본 발명의 경구 제제는 또한 수성액 또는 비수성액 중 용액제 또는 현탁제로 포함될 수 있다. 제제는 에멀션,

예컨대 수중유 액체 에멀션 또는 유중수 액체 에멀션일 수 있다. 오일은 준비된 장 제제에 정제 및 멸균된 액체를 추가하고, 이어 삼킬 수 없는 환자의 공급관에 위치시켜서 투여될 수 있다.

- [0192] 연질겔 또는 연질 젤라틴 캡슐은 예를 들면 적절한 비히클(식물성 오일이 통용됨)에 제제를 분산시켜 고점도 혼합물을 형성시켜 제조될 수 있다. 이러한 혼합물은 연질 겔 산업의 숙련자에게 공지된 기술 및 기계를 이용해 젤라틴계 막으로 캡슐화시킨다. 이렇게 형성된 개별 유닛을 이어 일정량으로 건조시킨다.
- [0193] 예를 들면, 씹는 정제는 삼키기 보다는 씹을 수 있게 한 비교적, 연질의, 풍미있는 정제 제형을 형성하도록 디자인된 부형제와 제제를 혼합하여 제조할 수 있다. 통상의 정제 기계 및 과정, 예를 들면 직접 압착 및 과립화, 즉 또는 압착전 슬러징이 이용될 수 있다. 약학적 고체 제형 생산에 관여되는 이들 개체는 씹는 제형이 약학 산업에서 가장 통상적인 제형이므로, 사용되는 과정 및 기계에 정통하다.
- [0194] 필름 코팅된 정제는 예를 들면, 정제 위에 연속적인 필름층이 침착되도록 공기 현탁 방법 또는 회전 팬 코팅 방법 등과 같은 기술을 이용해 정제를 코팅하여 제조할 수 있다.
- [0195] 예를 들면, 압착 정제는 붕해 품질에 결합 품질을 추가하고자 하는 부형제와 제제를 혼합하여 제조할 수 있다. 혼합물은 산업 분야에 공지된 방법 및 기계를 이용해 직접 압착하거나 또는 과립화 후 압착한다. 얻어진 압착 정제 제형 유닛을 이후 예를 들면 시장의 요구에 따라서, 유닛 용량, 롤, 벌크병, 블리스터 팩 등에 포장된다.
- [0196] 본 발명은 또한 광범위한 재료로부터 제조할 수 있다. 생물학적 허용 담체의 사용을 고려한다. 제한없이, 이러한 물질은 희석제, 결합제 및 부착제, 윤활제, 가소제, 붕해제, 착색제, 벌킹 물질, 풍미제, 감미제 및 기타 물질 예컨대 특정 의약 조성물을 제조하기 위한 수착제 및 완충제를 포함한다.
- [0197] 결합제는 광범위한 물질 예컨대 히드록시프로필메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 또는 다른 적합한 셀룰로스 유도체, 포비돈, 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 약학 글레이즈, 검, 우유 유도체, 예컨대 유청, 전분, 및 유도체를 비롯하여 당분야에서 작업하는 사람에게 공지된 다른 통상의 결합제에서 선택될 수 있다. 예시적인 비제한적 용미는 물, 에탄올, 이소프로필 알콜, 메틸렌 클로라이드 또는 이의 혼합물 및 이의 조합이다. 예시적인 비제한적 벌킹 물질은 당류, 락토스, 젤라틴, 전분 및 이산화규소를 포함한다.
- [0198] 상기 특별히 언급된 성분들 이외에도, 본 발명의 제제는 다른 적절한 작용제 예컨대 풍미제, 보존제 및 항산화제를 포함할 수 있다. 이러한 항산화제는 식품 허용성이고 비타민 E, 카로틴, BHT 또는 다른 항산화제를 포함할 수 있다.
- [0199] 혼합물로 포함될 수 있는 다른 화합물은 예를 들면, 의학적 불활성 성분, 예를 들어 고체 및 액체 희석제, 예컨대 락토스, 텍스트로스, 사카로스, 셀룰로스, 전분 또는 정제 또는 캡슐용 인산칼슘, 연질 캡슐용 올리브유 또는 에틸 올레이트 및 현탁제 또는 에멀션용 물 및 식물성 오일; 윤활제 예컨대 실리카, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트 및/또는 폴리에틸렌 글리콜; 겔화제 예컨대 콜로이드 클레이; 증점제 예컨대 겐트라가칸트 또는 나트륨 알기네이트, 결합제 예컨대 전분, 아라빅검, 젤라틴, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 또는 폴리비닐피롤리돈; 붕해제 예컨대 전분, 알긴산, 알기네이트 또는 나트륨 전분 글리콜레이트; 포화제; 염료; 감미제; 습윤제 예컨대 레시틴, 폴리솔베이트 또는 라우릴설페이트; 및 다른 치료적 허용 부가 성분, 예컨대 이러한 제제용의 기지 부가제인 보습제, 보존제, 완충제 및 항산화제 등이다.
- [0200] 경구 투여를 위해, 희석제, 분산제 및/또는 표면 활성제를 포함하는 미분 또는 과립이 드라우트, 물 또는 시럽, 캡슐 또는 건조 상태의 사제, 비수성 현탁제로 존재할 수 있고, 여기서 현탁제가 포함되거나 또는 물이나 시럽 중 현탁제가 포함될 수 있다. 바람직한 경우, 풍미제, 보존제, 현탁제, 증점제 또는 유화제가 포함될 수 있다.
- [0201] 경구 투여용 액체 분산제는 시럽, 에멀션 또는 현탁제일 수 있다. 시럽은 담체, 예를 들면, 사카로스 또는 클리세롤 및/또는 만니톨 및/또는 솔비톨 포함 사카로스로서 포함될 수 있다. 구체적으로, 당뇨병 환자를 위한 시럽은 담체 단독 생성물, 예를 들어 포도당으로 대사되지 않거나 또는 아주 소량으로만 포도당으로 대사되는, 솔비톨을 포함할 수 있다. 현탁제 및 에멀션은 담체, 예를 들면, 천연검, 아가, 알긴산나트륨, 펙틴, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 또는 폴리비닐알콜을 포함할 수 있다.
- [0202] 메틸페니데이트는 수많은 제형 및 다양한 용량 농도로 d - 및 l -트레오-메틸페니데이트의 라세믹체 혼합물로서 또는 단일 d -트레오-이성질체로 시판된다(표 1). 권고 1일 용량은 제형, 활성 성분(단일 이성질체 또는 라세믹체 혼합물) 및 개별 환자 역가에 따라 좌우된다.

표 1

[0203]

시판되는 메틸페니데이트 투약형 및 용량 농도			
활성 성분	투약형	용량 농도(들)	등록상표명(들)
메틸페니데이트 히드로클로라이드	즉시 방출 정제	5, 10, 20 mg	Ritalin [®]
텍스메틸페니데이트 히드로클로라이드	즉시 방출 정제	2.5, 5, 10 mg	Focalin [®]
메틸페니데이트 히드로클로라이드	장기 방출 정제	10, 20 mg	Methylin ER [®] Metadate ER [®]
메틸페니데이트 히드로클로라이드	장기 방출 정제	10, 18, 20, 27, 36, 54 mg	concerta [®]
메틸페니데이트 히드로클로라이드	씹을 수 있는 정제	2.5, 5, 10 mg	Methylin
메틸페니데이트 히드로클로라이드	장기 방출 캡슐	10, 20, 30, 40 mg	Ritalin LA [®]
메틸페니데이트 히드로클로라이드	장기 방출 캡슐	10, 20, 30, 40, 50, 60 mg	Metadate CD [®]
텍스메틸페니데이트 히드로클로라이드	장기 방출 캡슐	5, 10, 15, 20, 30, 40 mg	FocalinXR [®]
메틸페니데이트	경피 패치	10, 15, 20, 30 mg/9 h	Daytrana [®]
메틸페니데이트 히드로클로라이드	경구 용액제	5, 10 mg/5 mL	Methylin [®]

[0204]

본 발명의 프로드러그의 용량은 그 분자량, 전체 접합체 또는 접합체 염의 일부로서 메틸페니데이트의 개별 무게 비율, 그들의 생체이용률에 따라서 미접합 메틸페니데이트의 용량보다 높거나 또는 낮을 수 있다(방출된 메틸페니데이트에 대함). 따라서, 용량은 유리 메틸페니데이트의 용량보다 높거나 또는 낮을 수 있다. 용량은 예를 들면, 제한없이, 용량 당 약 2.5 mg 내지 약 54 mg 범위인 메틸페니데이트 히드로클로라이드의 용량 농도를 기준으로 산출할 수 있다. 메틸페니데이트 히드로클로라이드에서 메틸페니데이트 프로드러그로의 용량 전환은

$$\text{용량(MPH프로드러그)} = f_{BA} \times \text{용량(MPH히드로클로라이드)} \times \frac{MW(\text{MPH프로드러그})}{269.77 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}$$

다음의 식을 이용해 수행할 수 있다:

[0205]

MPH = 메틸페니데이트

[0206]

MW = 분자량

[0207]

f_{BA} = 본 발명의 프로드러그와 미개질 메틸페니데이트가 생체이용률 차이를 계산하는 보정 계수. 이 보정 계수는 각 프로드러그에 대해 특이적이다.

[0208]

본 발명의 접합된 메틸페니데이트 또는 프로드러그의 적절한 용량은 제한없이, 약 0.5 mg 또는 그 이상, 다르게 약 2.5 mg 또는 그 이상, 다르게 약 5.0 mg 또는 그 이상, 다르게 약 7.5 mg 또는 그 이상, 다르게 약 10 mg 또는 그 이상, 다르게 약 20 mg 또는 그 이상, 다르게 약 30 mg 또는 그 이상, 다르게 약 40 mg 또는 그 이상, 다르게 약 50 mg 또는 그 이상, 다르게 약 60 mg 또는 그 이상, 다르게 약 70 mg 또는 그 이상, 다르게 약 80 mg 또는 그 이상, 다르게 약 90 mg 또는 그 이상, 다르게 약 100 mg 또는 그 이상 또는 이의 임의의 추가 증가, 약 0.1, 약 0.2, 약 0.25, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.75, 약 0.8, 약 0.9 또는 약 1.0 mg 및 이의 배율(예를 들면, 약 x1, 약 x2, 약 x2.5, 약 x5, 약 x10, 약 x100 등)으로 미접합 메틸페니데이트의 양과 등물의 접합된 메틸페니데이트 양을 포함하는 제제를 포함한다. 본 발명은 또한 메틸페니데이트의 현재 승인된 제제(표 1)를 포함하는 제형을 포함하며, 여기서 용량은 메틸페니데이트 히드로클로라이드의 양을 통해 결정된 상기 언급된 식을 이용해 계산할 수 있다. 본 발명은 단일 요법으로 또는 병용 요법으로 제제화된 제형을 제공한다.

[0209]

일부 구체예에서, 프로드러그를 형성하기 위한 메틸페니데이트 및 옥소산의 접합체는 제한없이 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 감소 또는 개선된 부작용 프로파일, 적은 잠재적 독성 대사산물의 형성, 적은 불활성 대사산물의 형성, 개선된 수용성, 감소된 약물 남용 가능성 및/또는 감소된 환자간 가변성을 포함하여, 1 이상의 장점

을 갖는다.

[0210] 합성 반응

[0211] 일부 구체예에서, 1 이상의 보호기가 메틸페니테이트와의 커플링을 방해할 수 있는 임의의 부가적인 반응성 작용기에 부착될 수 있다. 임의의 적절한 보호기는 작용기 및 반응 조건의 유형에 따라 사용될 수 있다. 본 발명에서 사용하는데 적합한 일부 보호기는 제한없이, 아세틸(Ac), *tert*-부티옥시카르보닐(Boc), 벤질옥시카르보닐(Cbz), *p*-메톡시벤질카르보닐(Moz), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc), 벤질(Bn), *p*-메톡시벤질(PMB), 3,4-디메톡시벤질(DMPM), *p*-메토지페닐(PMP), 토실(Ts), 또는 아마이드(아세트아미드, 프탈라미드 등)를 포함한다.

[0212] 다른 구체예에서, 염기가 본 발명의 메틸페니테이트의 프로드러그 합성 과정 중 임의 단계에서 필요할 수 있다. 적절한 염기는 제한없이, 4-메틸모르폴린(NMM), 4-(디메틸아미노)피리딘(DMAP), *N,N*-디이소프로필에틸아민, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, 리튬 디이소프로필아미드(LDA), 임의의 알칼리 금속 *tert*-부톡시드(예를 들면, 칼륨 *tert*-부톡시드), 임의의 알칼리 금속 수화물(예를 들면, 나트륨 수화물), 임의의 알칼리 금속 알콕시드(예를 들면, 나트륨 메톡시드), 트리에틸아민 또는 임의의 다른 3차 아민을 포함한다.

[0213] 본 발명의 메틸페니테이트의 프로드러그 합성 과정의 임의 단계에서 임의 반응에 사용할 수 있는 적절한 용매는 제한없이, 아세톤, 아세토니트릴, 부탄올, 클로로포름, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭시드(DMSO), 디옥산, 에탄올, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 헵탄, 헥산, 메탄올, 메틸 *tert*-부틸 에테르(MTBE), 이소프로판올, 이소프로필 아세테이트, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로퓨란, 톨루엔, 크실렌 또는 물을 포함한다.

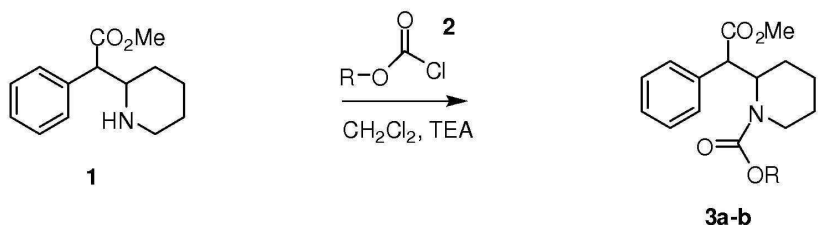
[0214] 일부 구체예에서, 산을 사용해 일정 보호기를 제거할 수 있다. 적절한 산은 제한없이, 염산, 브롬화수소산, 불산, 요오드화수소산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 아세트산, 시트르산, 메탄설포산, *p*-톨루엔설포산 및 질산이 포함된다. 일정 다른 보호기의 경우, 예를 들면 수소 가스 존재 하에서 차콜 상의 팔라듐 등의 접촉 수소화를 사용할 수 있다.

[0215] 일 구체예에서, 옥소산을 메틸페니테이트에 연결하는 일반 합성은 다음의 반응을 포함한다. 톨루엔(25-50 mL) 중 메틸페니테이트의 요오도메틸 카바메이트 용액(1-1.5 mmol)에 개별 옥소산의 은 염(3 eq.)을 부가하였다. 반응을 옥소산에 따라서 3시간 동안 80°C에서 환류 온도로 가열하였다. 이후, 고체를 여과하고 여과물을 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 정제하여 연결된 옥소산-메틸페니테이트 접합체를 얻었다.

[0216] 옥소산에 따라서, 접합체는 최종 산물이거나 또는 탈보호가 필요하였다. 예를 들면, 포스페이트 접합체를 보호한 벤질기는 2시간 동안 수소 별론을 이용해 메탄올 중 10% Pd/C로 수소화하여 제거하였다. 촉매를 여과하고 여과물을 건조하여 최종 탈보호 접합체를 얻었다.

[0217] 일부 구체예에서, 프로드러그는 친수성이므로 미접합 메틸페니테이트 보다 더 수용성이었다.

[0218] 일부 구체예에서, 알킬 또는 아릴 기를 갖는 메틸페니테이트(MPH)의 카바메이트 유도체(3)의 합성을 위한 일반적인 과정은 다음과 같다:



3a: R= -CH₂-Ph
3b: R= -4-F-Ph

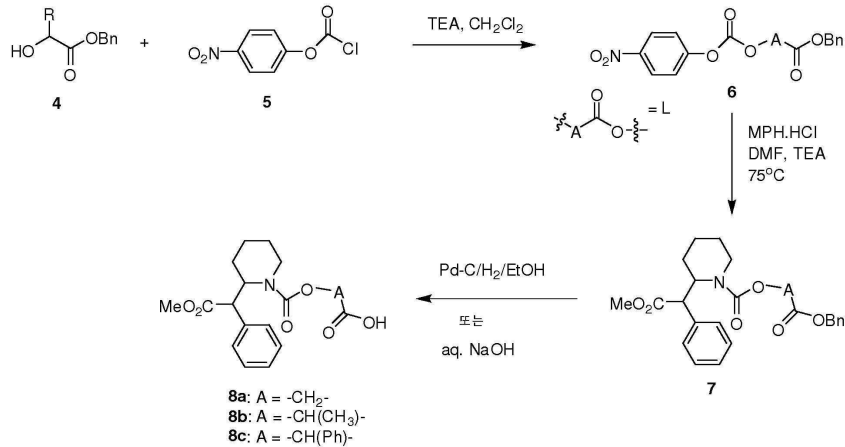
[0219] .

[0220] 디클로로메탄(DCM)(8 mL) 중 메틸페니테이트 히드록로라이드(MPH·HCl)(1 mmol) 및 트리에틸아민(TEA)(4 mmol)의 용액에 DCM(2 mL) 중 클로로포르메이트 2(2 mmol)의 용액을 실온에서 점적하였다. 4-6 h 이후, 반응물을 (1 mL)로 급랭시키고 15분간 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트(EtOAc)(50 mL)에 용해시키고 5% 수성 중탄산나트륨(NaHCO₃)(2 x 40 mL) 및 염수(1 x 40 mL)로 세척하였다. 유리층을 황산나트륨(Na₂SO₄) 하에서 건조하고 진공 농축시켰다. 유성 잔류물은 실리카겔 크로마토그래피 또는 분취용 HPLC로 정제하였다.

[0221] 다른 구체예에서, 4-플루오로페놀-CO-MPH(**3b**)의 합성은 다음과 같다:

[0222] DCM(8 mL) 중 MPH·HCl(0.25 g, 0.93 mmol) 및 TEA(0.52 mL, 3.7 mmol)의 용액에 DCM(3 mL) 중 4-플루오로페닐 클로로포름에이트(0.33 g, 1.86 mmol)의 용액을 실온에서 점적하였다. 반응 혼합물을 6 h 동안 실온에서 교반한 후 물(1 mL)로 급랭하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(50 mL)에 용해시키고 5% 수성 NaHCO₃(2 x 40 mL) 및 염수(1 x 40 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 하에 건조시키고 진공 농축시켰다. 유성 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 **3b**(0.35 g)를 얻었다.

[0223] 일부 구체예에서, 히드록시카르복실산과 MPH의 카바메이트 유도체(**8**)의 합성에 대한 일반 과정은 다음과 같다:



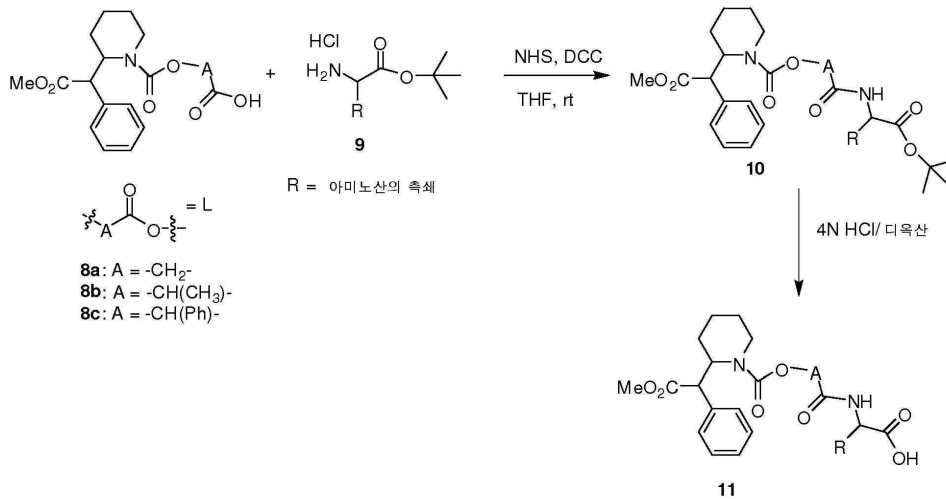
[0224]

[0225] DCM(8 mL) 중 보호된 히드록실산 4(1 mmol)의 용액에 TEA(2.5 mmol)를 부가하고 용액을 0°C로 냉각시켰다. DCM(2 mL) 중 4-니트로페닐 클로로포름에이트(5, 1 mmol)의 용액을 0°C에서 점적하였다. 부가 후 반응 혼합물을 서서히 실온으로 맞추고 밤새 정치시켰다. 용매를 증발시키고 진공 건조하여 카르보네이트 유도체(6)를 얻었다. 화합물 6을 디메틸포름아미드(DMF)에 용해시키고 용액에 TEA(3 mmol) 및 MPH·HCl(1.05 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 8 h 동안 75°C로 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(60 mL)에 용해시키고 5% aq. NaHCO₃(2 x 40 mL) 및 염수(1 x 40 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발 건조시켜서, **8**을 얻고 분취용 HPLC로 정제하였다.

[0226] 다른 구체예에서, MPH-CO-*l*-락테이트(**8b**, A = -CH(CH₃)-)의 합성은 다음과 같다:

[0227] DCM(8 mL) 중 벤질 락테이트 4(A = -CH(CH₃)-; 0.39 g, 2 mmol)의 용액에 TEA(0.69 mL, 5 mmol)를 부가하고 이 용액을 0°C로 냉각시켰다. DCM(3 mL) 중 4-니트로페닐 클로로포름에이트 5(0.436 g, 2.1 mmol)의 용액을 0°C에서 점적하였다. 이후에, 반응 혼합물을 서서히 실온으로 맞추고 밤새 정치시켰다. 용매를 진공 증발시키고 건조하여 카르보네이트 유도체 6(A = -CH(CH₃)-)를 얻었다. 화합물 6을 DMF(12 mL)에 용해시키고, 이 용액에 TEA(0.84 mL, 6 mmol) 및 MPH·HCl(0.604 g, 2.23 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 20 h 동안 65°C에서 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(40 mL)에 용해시키고 5% aq. NaHCO₃(2 x 30 mL) 및 염수(1 x 30 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발 건조하였고 분취용 HPLC로 정제하여 **8b**(0.62 g)를 얻었다.

[0228] 다른 구체예에서, 히드록시 카르복실산 링커와 MPH의 아미노산 유도체(**11**)의 합성에 대한 일반적인 과정은 다음과 같다:



[0229]

[0230]

THF(8 mL) 중 8(1 mmol), H-AA-O^tBu(AA = 아미노산)(9, 1.1 mmol), *N*-히드록시숙시미드(NHS)(1.1 mmol)의 용액에 TEA(2 mmol)를 추가하고 혼합물을 10분간 교반하였다. 이어서, THF(2 mL) 중 *N,N'*-디시클로헥실카르보디이미드(DCC)(1.1 mmol)의 용액을 추가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 증발 건조시켜서 보호된 유도체(10)를 얻었고, 이를 분취용 HPLC로 정제하였다.

[0231]

화합물(10)을 4N HCl/디옥산 용액(8 mL)에 용해시키고 용액을 6 h 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 증발시키고, 이소프로필 아세테이트와 공동증발시키고 건조하여 11을 얻었다.

[0232]

일부 구체예에서, MPH-CO-락토일-Lys(11a; A = -CH(CH₃)-, R = -(CH₂)₄NH₂)의 합성은 다음과 같다:

[0233]

THF(8 mL) 중 8b(0.12 g, 0.34 mmol), H-Lys(Boc)-O^tBu·HCl 9(0.145 g, 0.37 mmol), NHS(0.044 g, 0.37 mmol)의 용액에 TEA(0.15 mL, 1.02 mmol)를 추가하고 혼합물을 10분간 교반하였다. 이후, THF(2 mL) 중 DCC(0.076g, 0.37 mmol)의 용액을 추가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 증발 건조시켰다. 미정제 산물을 분취용 HPLC로 정제하여 10a(0.14 g)를 얻었다.

[0234]

화합물 10a(A = -CH(CH₃)-, R = -(CH₂)₄NH₂)(0.135g)를 4N HCl/디옥산(8 mL)에 용해시키고 용액을 6 h 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 증발시키고, 이소프로필 아세테이트(IPAc)와 공동증발하고 건조하여 11a(0.12 g)를 얻었다.

[0235]

다른 구체예에서, MPH-CO-락토일-Ala(11b; A = -CH(CH₃)-, R = -CH₃)의 합성은 다음과 같다:

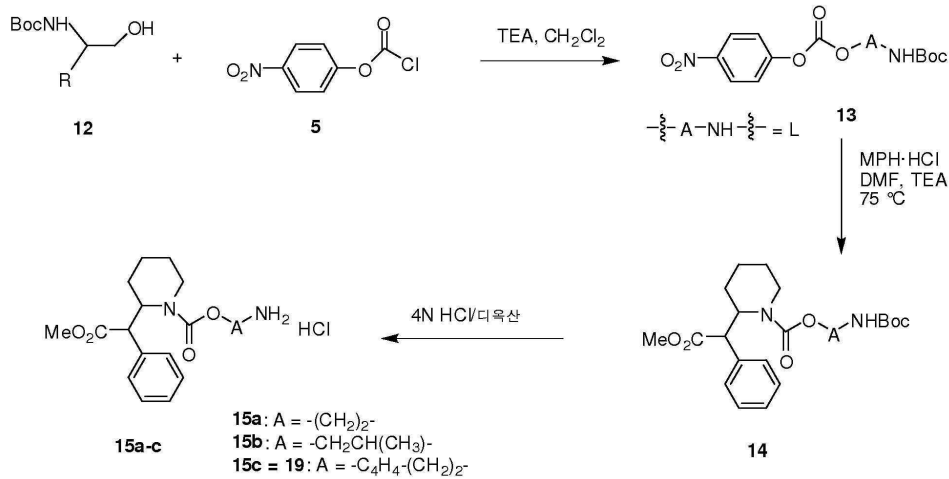
[0236]

THF(8 mL) 중 8b(0.12g, 0.34 mmol), H-Ala-O^tBu·HCl 9(0.065g, 0.36 mmol), NHS(0.044 g, 0.37 mmol)의 용액에 TEA(0.15 mL, 1.02 mmol)를 추가하고 혼합물을 10분간 교반하였다 이후, THF(2 mL) 중 DCC(0.075g, 0.36 mmol)의 용액을 추가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁물을 여과하고 여과물을 증발 건조시켰다. 미정제 산물을 분취용 HPLC로 정제하여 10b(A = -CH(CH₃)-, R = -CH₃)(0.095 g)를 얻었다.

[0237]

화합물 10b(A = -CH(CH₃)-, R = -CH₃)(0.09 g)를 4N HCl/디옥산(8 mL)에 용해시키고 용액을 4 h 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 진공 증발시키고, 이소프로필 아세테이트(IPAc)와 공동 증발시키고 건조하여 11b(0.085 g)를 얻었다.

[0238] 다른 구체예에서, 아미노 알콜과 MPH의 카바메이트 유도체(15)의 합성에 대한 일반적인 과정은 다음과 같다:



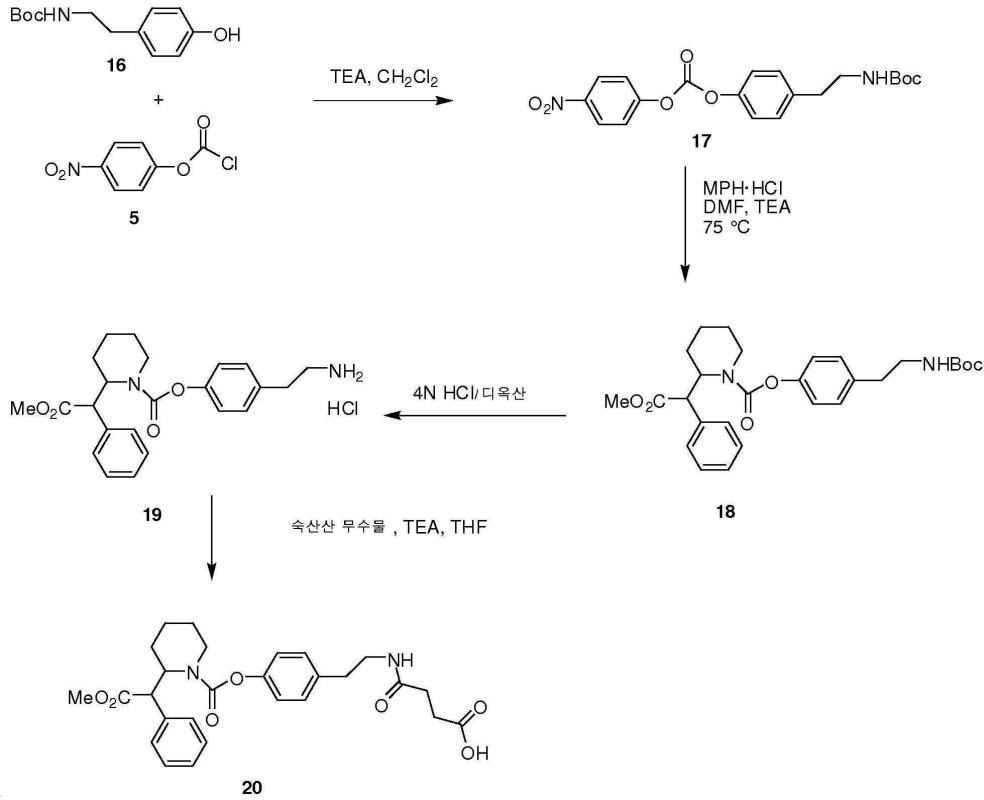
[0239]

[0240] DCM(8 mL) 중 아미노 알콜 12(1 mmol)의 용액에 TEA(2.5 mmol)를 부가하고 용액을 0°C로 냉각하였다. DCM 중 4-니트로페닐 클로로포르메이트(5, 1 mmol)의 용액을 0°C에서 점적하였다. 이후, 반응 혼합물을 서서히 실온으로 맞추고 밤새 실온에서 정치시켰다. 용매를 진공 증발시키고 건조하여 카르보네이트 유도체 13를 얻었다. 화합물 13을 DMF에 용해시키고 용액에 TEA(3 mmol) 및 MPH·HCl(1.05 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 15 h 동안 65°C에서 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(40 mL)에 용해시키고 5% aq. NaHCO₃(2 x 30 mL) 및 염수(1 x 30 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발 건조하여 14를 얻었고, 이를 분취용 HPLC로 정제하였다. 화합물 14를 4N HCl/디옥산에 용해시키고 용액을 아미노산 유도체에 따라서 3-6 h 동안 아르곤 하에서 교반하였다. 용매를 증발하고, IPA로 공동증발시키고 건조하여 15를 얻었다.

[0241] 다른 구체예에서, 타이라민-CO-MPH(19)의 합성은 다음과 같다:

[0242] DCM(8 mL) 중 Boc-타이라민 16(1 mmol)의 용액에 TEA(2.5 mmol)를 부가하고 용액을 0°C로 냉각하였다. DCM 중 4-니트로페닐 클로로포르메이트(5, 1 mmol)의 용액을 0°C에서 점적하였다. 이어서, 얼음조를 제거하고 반응 혼합물을 4 h 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 증발하고 건조하여 카르보네이트 유도체 17를 얻었다. 화합물 17를 DMF에 용해시키고 용액에 TEA(3 mmol)를 및 MPH·HCl(1.05 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 15 h 시간 동안 65°C에서 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(40 mL)에 용해시키고 5% aq. NaHCO₃(2 x 30 mL) 및 염수(1 x 30 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발 건조하여 18을 얻고, 분취용 HPLC로 정제하였다. 화합물 18을 4N HCl/디옥산을 사용해 탈보호시켜 19(0.38 g)를 얻었다.

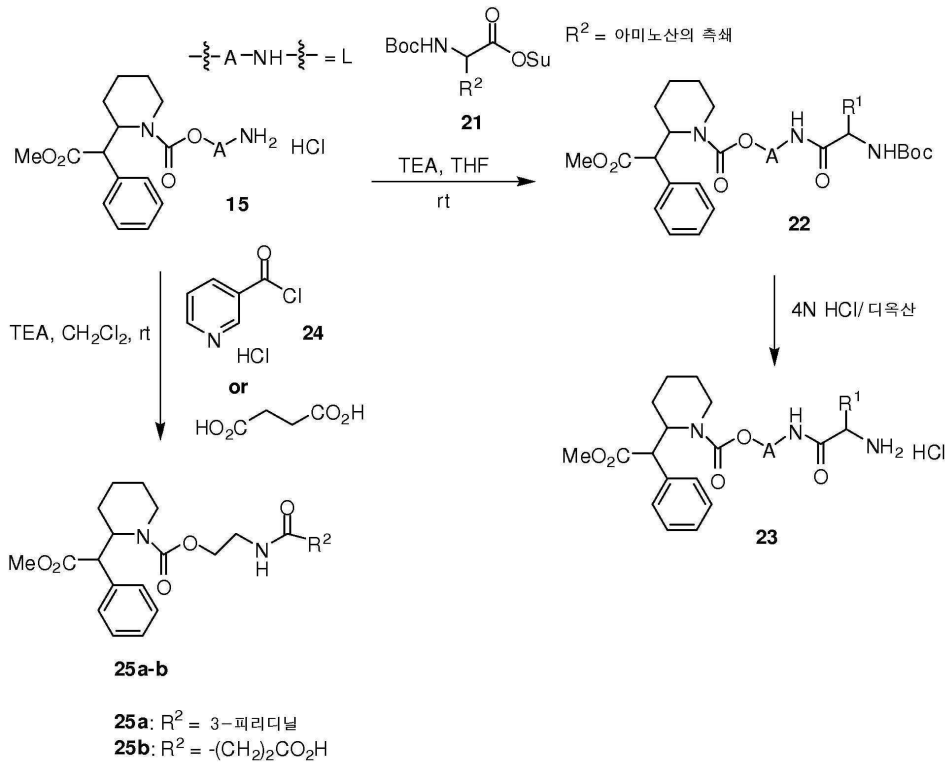
[0243] 일부 구체예에서, 숙시네이트-타이라민-CO-MPH(**20**)의 합성은 다음과 같다:



[0244]

[0245] THF(8 mL) 중 19(0.1 g, 0.23 mmol) 및 TEA(0.095 mL, 0.69 mmol)의 용액에 숙신산 무수물(0.025g, 0.25 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 3 h 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고 잔류물을 EtOAc(50 mL)에 용해시켰다. EtOAc층을 1% aq. 중황산나트륨(NaHSO₄)(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 증발하여 건조시켜 백색 고체로서 **20**(0.11 g)을 얻었다.

[0246] 다른 구체예에서, 아미노 알콜 링커(23 및 25)와 MPH의 카르복실산 유도체의 합성에 대한 일반적인 과정은 다음과 같다:



[0247]

[0248]

THF 중 **15**(1 mmol)의 용액에 TEA(2.5 mmol) 및 Boc-AA-OSu(AA = 아미노산)(**21**, 1.05 mmol)를 부가하고 용액을 3 h 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(50 mL)에 용해시키고 5% aq. NaHCO_3 (2 x 30 mL) 및 염수(1 x 40 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발 건조하여 **22**를 얻었다. 정제 후, 화합물 **21**을 4N HCl/디옥산에 용해시키고 3-6 h 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 IPAc와 공동증발시키고 건조하여 **23**을 얻었다.

[0249]

일부 구체예에서, Lys-알라니놀-CO-MPH(**23**; A = $\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{R}^1 = \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{NH}_2$)의 합성은 다음과 같다:

[0250]

THF 중 **15b**(0.09 g, 0.24 mmol)의 용액에 TEA(2.5 mmol) 및 Boc-Lys(Boc)-OSu **21**(0.113 g, 0.25 mmol)을 부가하고 용액을 3 h 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 증발하였다. 잔류물을 EtOAc(50 mL)에 용해시키고 5% aq. NaHCO_3 (2 x 30 mL) 및 염수(1 x 40 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조하여 **22**(A = $\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{R}^1 = \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{NH}_2$)를 얻었다. 정제 이후, 화합물 **22**(0.135 g)를 4N HCl/디옥산에 용해시키고 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 IPAc로 공동 증발시키고 건조하여 **23**(0.13 g)을 얻었다.

[0251]

다른 구체예에서, 니코티네이트-에탄올아민-CO-MPH(**25a**; $\text{R}^2 = 3\text{-피리디닐}$)의 합성은 다음과 같다:

[0252]

DCM(8 mL) 중 **15a**(0.1 g, 0.28 mmol) 및 TEA(0.15 mL, 1.12 mmol)의 용액에 니코티노일 클로라이드(0.055 g, 0.31 mmol)를 부가하였다. 2 h 동안 실온에서 교반한 후, 반응을 물(1 mL)로 급랭하고 용액을 증발 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc(60 mL)에 용해시켰다. 5% aq. NaHCO_3 (2 x 50 mL) 및 염수(1 x 50 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발 건조하여 니코틴산 유도체 **25a**(0.13 g)를 얻었다.

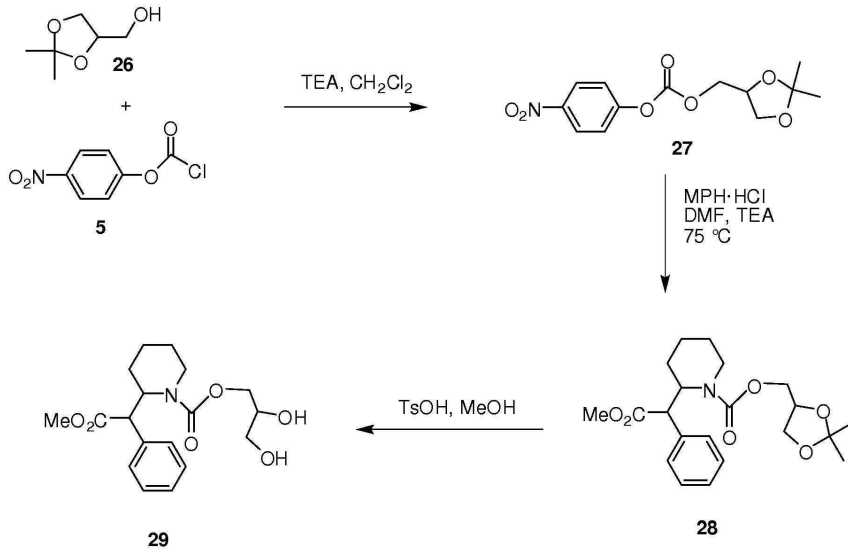
[0253]

일부 구체예에서, 숙시네이트-에탄올아민-CO-MPH(**25b**; $\text{R}^2 = \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{CO}_2\text{H}$)의 합성은 다음과 같다:

[0254]

THF(8 mL) 중 **15a**(0.11 g, 0.31 mmol) 및 TEA(0.13 mL, 0.9 mmol)의 용액에 숙신산 무수물(0.034 g, 0.34 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 3 h 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 급랭시키고 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(50 mL)에 용해시키고 1% aq. NaHSO_4 (2 x 40 mL), 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발하여 건조시켜 고체로서 **25b**(0.12 g)를 얻었다.

[0255] 다른 구체예에서, 글리세롤-CO-MPH(**29**)의 합성은 다음과 같다:

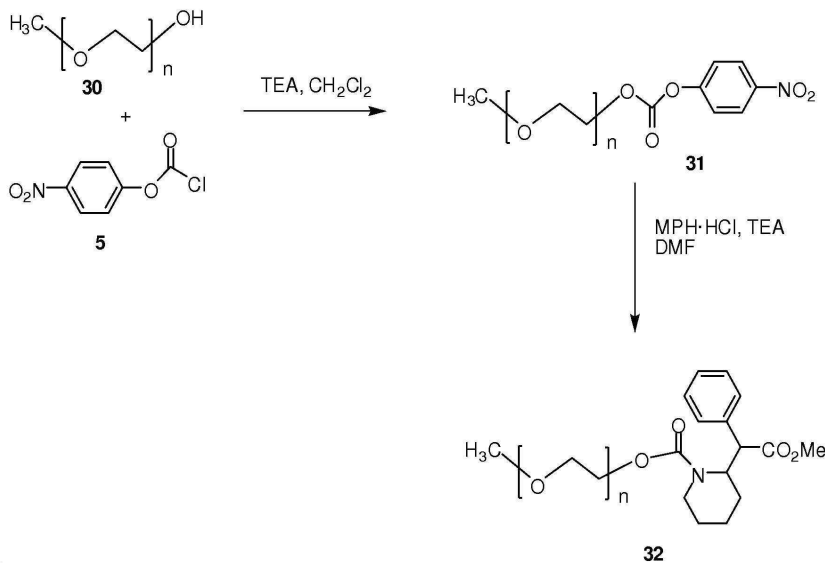


[0256]

[0257] DCM(8 mL) 중 1,2-이소프로필리텐글리세롤 **26**(0.265 g, 2 mmol) 및 TEA(0.55 mL, 4 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 이후에, DCM 중 4-니트로페닐 클로로포르메이트 **5**(0.425 g, 2 mmol)의 용액을 점적하였다. 얼음 조를 제거하고 반응 혼합물을 5 h 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 증발시키고 건조하여 카르보네이트 유도체 **27**를 얻었다. 화합물 **27**을 DMF에 용해시키고 용액에 TEA(0.69 mL, 5 mmol) 및 MPH·HCl(0.502 g, 1.85 mmol)을 추가하였다. 혼합물을 15 h 동안 70°C에서 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(70 mL)에 용해시키고 5% aq. NaHCO₃(2 x 50 mL) 및 염수(1 x 50mL)로 세척하였다. 유기 부분을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발 건조하여 분취용 HPLC로 정제하여 카바메이트 유도체 **28**(0.61 g)를 얻었다.

[0258] 이소프로필리텐 유도체 **28**(0.6 g)를 메탄올(MeOH)(20 mL)에 용해시키고 용액에 톨루엔설폰산 단수화물(TsOH·H₂O)(0.035 g)을 추가하였다. 3 h 동안 실온에서 교반한 후, 반응물을 5% aq. NaHCO₃(1 mL)로 급랭하고 용매를 증발 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc(70 mL)에 용해시키고 5% aq. NaHCO₃(2 x 50 mL) 및 염수(1 x 50mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발 건조하여 글리세롤 유도체 **29**(0.46 g)를 얻었다.

[0259] 다른 구체예에서, 폴리(에틸렌 글리콜) 유도체와 MPH의 카바메이트 접합체(**32**)의 합성은 다음과 같다:



[0260]

[0261] 일부 구체예에서, Me-PEG-CO-MPH(**32a**)의 합성은 다음과 같다:

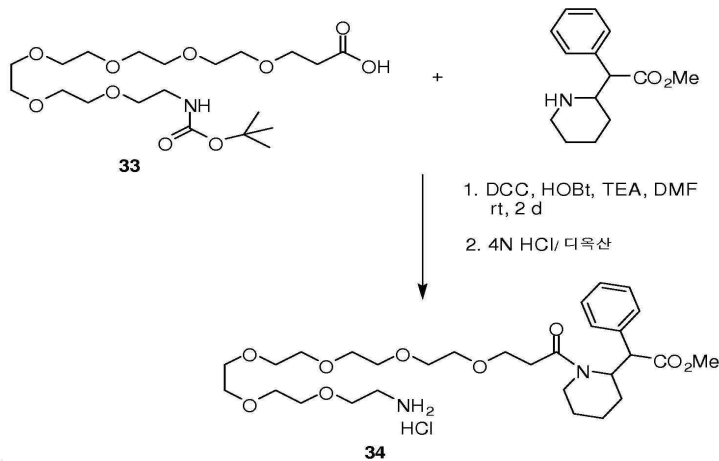
[0262] DCM(8 mL) 중 Me-PEG(폴리(에틸렌 글리콜) 메틸 에테르) **30**(1 mmol) 및 TEA(2 mmol)의 용액에 DCM(3 mL) 중 4-니트로페닐 클로로포르메이트 **5**(1.05 mmol)의 용액을 실온에서 점적하였다. 용액을 밤새 실온에서 교반하였다.

용매를 진공 증발시키고 건조하여 카르보네이트 유도체 **31**을 얻었다. 화합물 **31**을 DMF에 용해시키고 이 용액에 TEA(3 mmol) 및 MPH·HCl(1.05 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 15 h 동안 70°C로 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 유성 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 오일로서 **32a**를 얻었다.

[0263] 다른 구체예에서, Me-(OCH₂CH₂)₃-OCO-MPH(**32b**; n = 3)의 합성은 다음과 같다:

[0264] DCM(8 mL) 중 Me-PEG 30(n = 3; 0.165 g, 1 mmol) 및 TEA(0.3 mL, 2 mmol)의 용액에 DCM(3 mL) 중 4-니트로페닐 클로로포르메이트 5(0.212 g, 1.05 mmol)의 용액을 실온에서 부가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 증발시키고 건조하여 카르보네이트 유도체 **31**(n = 3)를 얻었다. 화합물 **31**을 DMF에 용해시키고 용액에 TEA(0.42 mL, 3 mmol) 및 MPH·HCl(0.273 g, 1.05 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 6 h 동안 75°C에서 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 유성 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 **32b**(n = 3)(0.24g)를 오일로 얻었다.

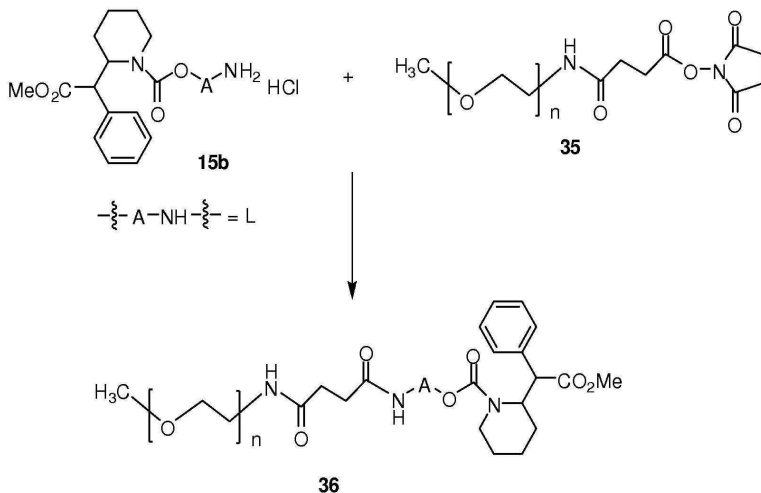
[0265] 일부 구체예에서, H₂N-PEG-CO-MPH(**34**)의 합성은 다음과 같다:



[0266]

[0267] DMF(6 mL) 중 *O*-[2-(Boc-아미노)에틸]-*O'*-(2-carboxy에틸)폴리에틸렌 글리콜(Boc-NH-PEG-CO₂H) **33**(0.12 g, 0.26 mmol), MPH·HCl(0.93 g, 0.35 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸(HOBT)(0.035 g, 0.26 mmol) 및 TEA(0.11 mL, 0.78 mmol)의 용액에 DCC(0.056 g, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2일간 실온에서 교반하였다. 현탁물을 여과하고 여과물을 진공하에서 증발 건조하였다. 잔류물을 정제하고 4N HCl/디옥산으로 탈보호하여 오일로 아미드 유도체 **34**(0.13 g)를 얻었다.

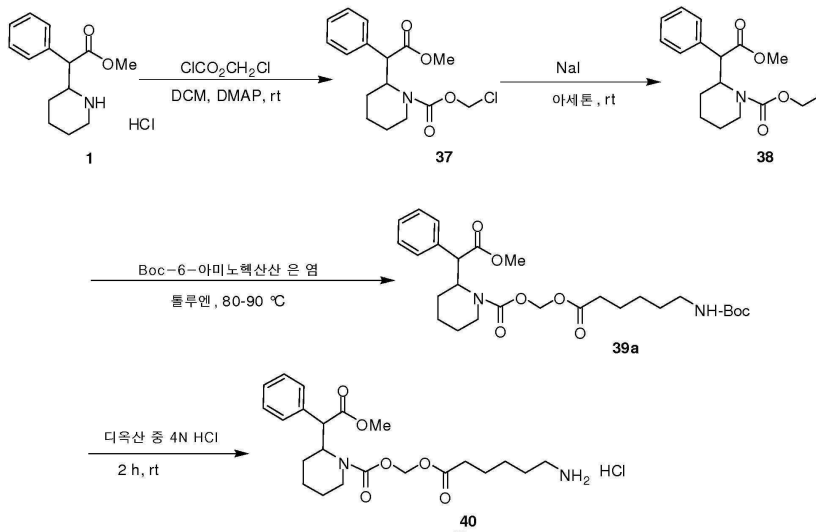
[0268] 다른 구체예에서, Me-PEG-NH-숙신오일-알라니놀-CO-MPH(**36**)의 합성은 다음과 같다:



[0269]

[0270] THF(8 mL) 중 **15b**(0.075 g, 0.2 mmol) 및 TEA(0.085 mL, 0.6 mmol)의 용액에 *O*-[(*N*-숙신이미딜)숙시닐-아미노에틸]-*O'*-메틸폴리에틸렌 글리콜(Me-PEG-Suc-OSu) **35**(평균 M_p = 750, 0.15 g, 0.2 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 2일간 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 오일로 **36**을 얻었다.

[0271] 일부 구체예에서, 6-아미노헥사노에이트-CH₂OCO-MPH(**40**)의 합성은 다음과 같다:



[0272]

[0273] A. Boc-6-아미노헥산산 은 염의 합성:

[0274] Boc-6-아미노헥산산(0.85 g, 3.68 mmol)을 물(4 mL)에 부가하고 얼음조에서 냉각시켰다. 이 현탁물에 용액의 pH가 약 7이 되고 혼합물이 투명한 용액이 될때까지 일정하게 교반하면서 1N NaOH를 부가하였다. 이 용액에, 물(2 mL) 중 질산은(0.63 g, 3.68 mmol)을 서서히 부가하였다. 얻어진 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 고체를 오산화은 상에 진공 건조하여 백색 고체(1.09 g)(수율, 88%)를 얻었다.

[0275] B. 클로로메틸 2-(2-메톡시-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(**37**)의 합성:

[0276] 메틸페니테이트 히드로클로라이드(**1**)(2.70 g, 10 mmol)를 DCM(75mL)에 현탁시키고 얼음조에서 냉각시켰다. 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)(4.887 g, 40 mmol)을 부가하고 얻어진 혼합물을 10분간 교반하였다. DCM(10 mL) 중 클로로메틸 클로로포르메이트(3.224 g, 25 mmol)를 서서히 부가하였다. 얼음조를 제거하고 반응물을 5 h 동안 실온에서 교반하였다. 에틸 아세테이트(250 mL)를 부가하고, 이어서 물(20 mL)을 부가해 반응을 급랭시켰다. 에틸 아세테이트 층을 분리하고 1N HCl(40mL) 및 염수(2 x 40 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(핵산:EtOAc, 3:1)로 정제하여 무색 오일로 **37**(2.60 g)(수율, 80%)을 얻었다.

[0277] C. 요오도메틸 2-(2-메톡시-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(**38**)의 합성:

[0278] 아세톤(6 mL) 중 **37**(0.28 g, 0.86 mmol) 및 나트륨 아이오다이드(0.387 g, 2.58 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 아세톤을 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(80 mL)에 용해시키고 포화된 중황산나트륨(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 진공 건조하여 시럽으로서 **38**(0.263 g)(수율, 73%)을 얻었다.

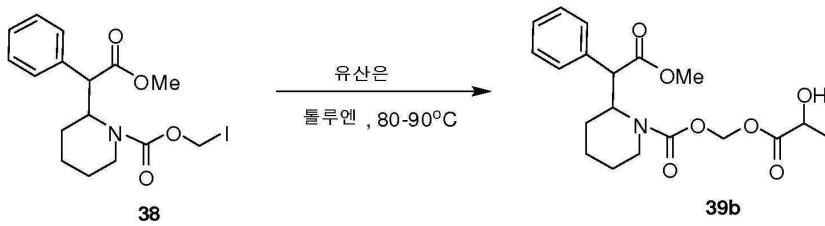
[0279] D. Boc-6-아미노헥사노에이트-CH₂OCO-MPH(**39a**)의 합성:

[0280] 톨루엔(30 mL) 중 **38**(0.43 g, 1.03 mol) 및 Boc-6-아미노헥산산 은 염(1.05 g, 3.09 mmol)의 혼합물을 3 h 동안 환류하였다. 고체를 여과하고 여과물을 농축 건조시켰다. 미정제 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하였고 **39a**를 흡습성 고체(0.375 g)(수율, 70%)로 얻었다.

[0281] E. 6-아미노헥사노에이트-CH₂OCO-MPH(**40**)의 합성:

[0282] 화합물 **39a**(0.21 g, 0.40 mmol)를 4N HCl/디옥산(5-6 mL)와 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 농축 건조하여 흡습성 고체로서 **40**(0.166 g)(수율, 91%)을 얻었다.

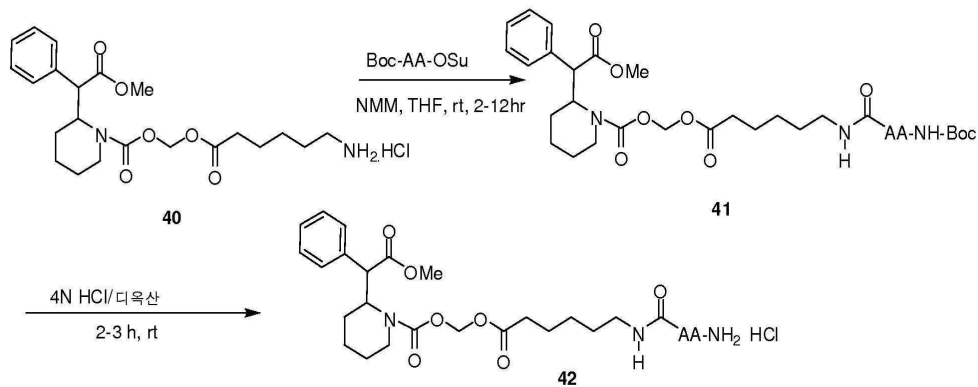
[0283] 다른 구체예에서, 락테이트-CH₂OCO-MPH(39b)의 합성은 다음과 같다:



[0284]

[0285] 30 mL 톨루엔 중 화합물 38(0.428 g, 1.03 mmol) 및 유산은(0.61 g, 3.09 mmol)의 혼합물을 3 h 동안 80-90°C 에서 가열하였다. 고체를 여과하고 여과물을 농축 건조하였다. 미정제 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 시럽으로 39b(0.28 g)(수율, 64%)를 얻었다.

[0286] 일부 구체예에서, (6-아미노헥사노일옥시)메틸 메틸페니데이트-1-카르복실레이트 접합체(42)의 아미노산 및 펩티드 유도체의 합성에 대한 일반적인 과정은 다음과 같다:

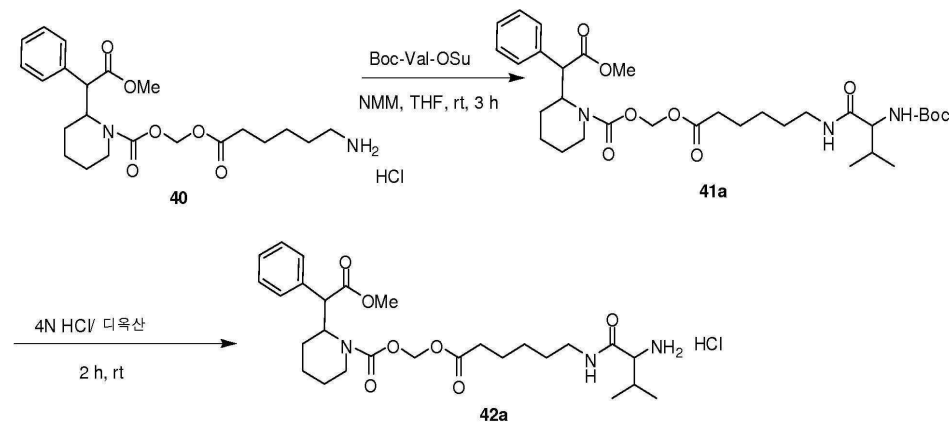


AA = 아미노산 또는 디펩티드

[0287]

[0288] 40의 히드록로라이드 염(1 eq.)을 THF 중 *N*-메틸모르폴린(NMM)(3 eq.) 존재 하에서 2-12 h 동안 실온에서 Boc-보호 아미노산 또는 펩티드 숙신이미딜 에스테르(1.05 eq.)를 처리하였다. 반응 혼합물을 건조 농축하고 미정제 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 포화된 중탄산염, 염화암모늄 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 농축 건조하여 Boc-보호된 아미노산 또는 펩티드 유도체 41를 얻었다. Boc-보호된 유도체 41을 4 N HCl/디옥산을 사용해 2-3 h 동안 실온에서 탈보호 시켰다. 용매를 증발 건조시키고 아미노산 또는 펩티드 유도체의 히드록로라이드 염 42를 얻었다.

[0289] 다른 구체예에서, Val-6-아미노헥사노에이트-CH₂OCO-MPH(42a)의 합성은 다음과 같다:



[0290]

[0291] A. Boc-Val-6-아미노헥사노에이트-CH₂OCO-MPH(41a)의 합성:

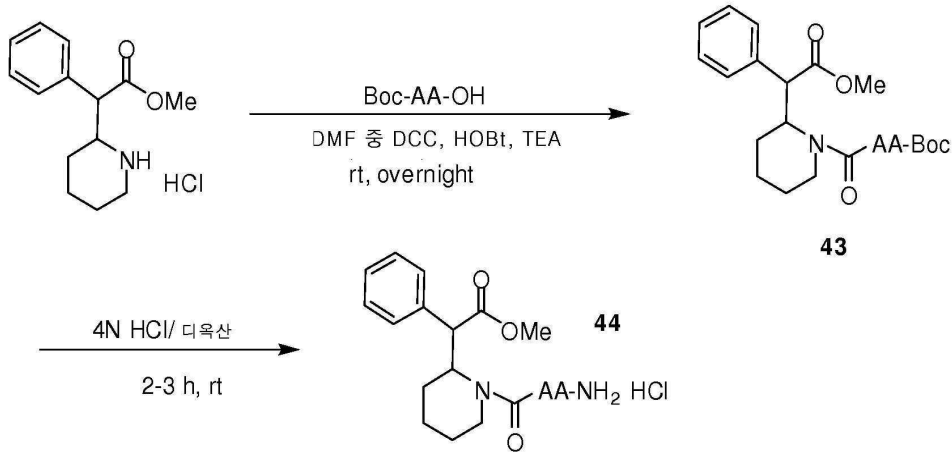
[0292] 화합물 40(0.08 g, 0.175 mmol)을 무수 THF(10 mL)에 용해시켰다. NMM(0.06 mL, 0.525 mmol) 및 Boc-보호된 숙

신이미딜 에스테르(0.06 g, 0.184 mmol)를 부가하고 반응 혼합물을 2 h 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 농축 건조하고 미정제 산물을 에틸 아세테이트(100 mL)에 용해시키고, 1회씩 각각 포화된 중탄산염(40 mL), 염화암모늄 용액(40 mL) 및 염수(40 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축 건조하여 **41a**(0.084 g)(수율, 77%)를 얻었다.

[0293] B. Val-6-아미노헥사노에이트-CH₂OCO-MPH(**42a**)의 합성:

[0294] 화합물 **41a**(0.084 g, 0.14 mmol)를 4 N HCl/디옥산(4-5mL)에 용해시키고 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 디옥산을 농축 건조하여 **42a**(0.078 g)(수율, 100%)를 얻었다.

[0295] 다른 구체예에서, 메틸페니데이트의 아미노산 및 펩티드 접합체(**44**)의 합성에 대한 일반적인 과정은 다음과 같다:

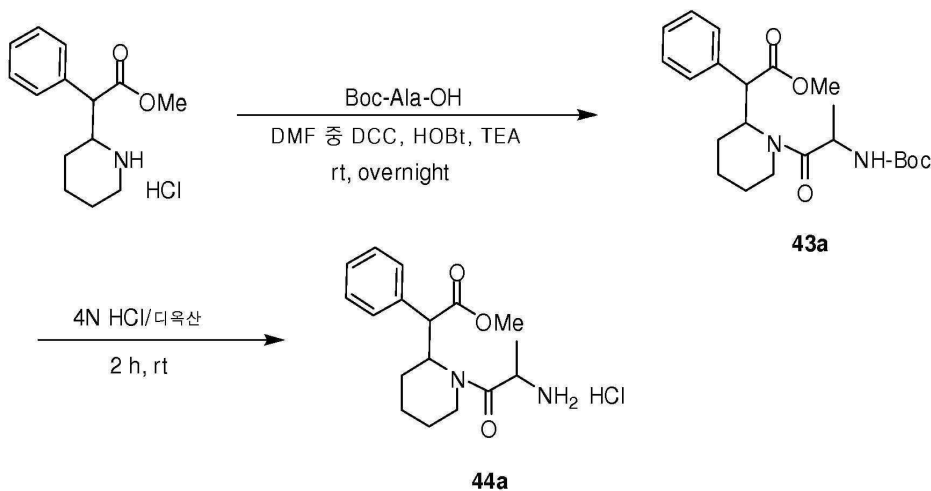


AA = 아미노산, 디펩티드 또는 트리펩티드

[0296]

[0297] 메틸페니데이트 히드로클로라이드(1 eq.)를 무수 DMF에 용해시켰다. Boc-보호된 아미노산 또는 펩티드(1.05 eq.), DCC(1.05 eq.), HOBT(1.1 eq.) 및 TEA(2.5 eq.)를 부가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. DMF를 진공 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기층을 1% 중황산나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기층을 농축 건조시켜서 Boc-보호된 접합체를 얻었다. Boc 기는 2-3 h 동안 실온에서 4 N HCl/디옥산을 처리하여 탈보호시켰다. 디옥산을 증발 건조시켜서 메틸페니데이트의 아미노산 또는 펩티드 유도체(**44**)를 얻었다.

[0298] 일부 구체예에서, Ala-MPH(**44a**)의 합성은 다음과 같다:



[0299]

[0300] A. Boc-Ala-MPH(**43a**)의 합성:

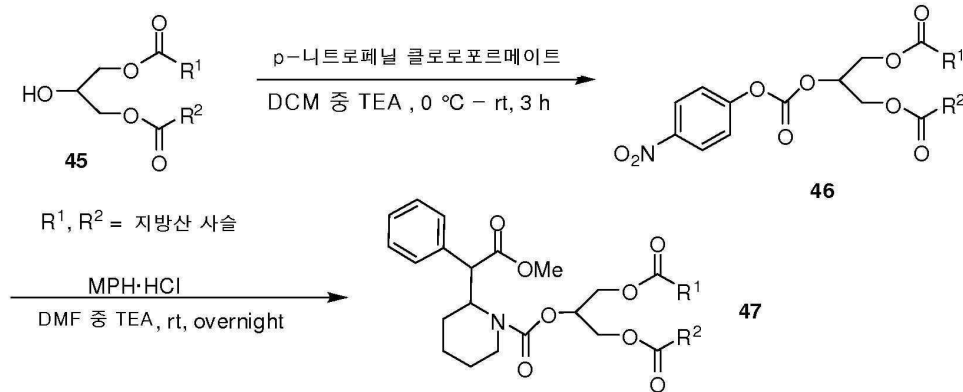
[0301] 메틸페니데이트 히드로클로라이드(0.274 g, 1.02 mmol)를 무수 DMF(10 mL)에 용해시켰다. Boc-Ala-OH(0.20 g, 1.07 mmol), TEA(0.35 mL, 2.54 mmol), HOBT(0.15 g, 1.11 mmol) 및 DCC(0.22 g, 1.07 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. DMF를 증발 건조시키고 잔류물을 EtOAc(200 mL)에 용해시키고 1회씩

각각 1% 중황산나트륨(60 mL) 및 염수(60 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축 건조하여 **43a**(0.37 g)(수율, 90%)을 얻었다.

[0302] B. Al α -MPH·HCl(**44a**)의 합성:

[0303] 화합물 **43a**(0.37 g)를 4 N HCl/디옥산(8 mL)에 용해시키고 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 디옥산을 증발 건조시키고 **44a**(0.31 g)(수율, 100%)를 얻었다.

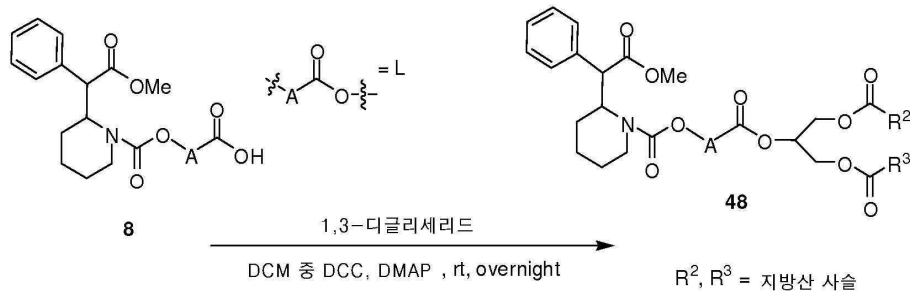
[0304] 다른 구체예에서, 링커(카르복실산의 사슬 길이는 바람직하게 C₁₄ 또는 그 이상) 존재 또는 무존재 메틸페니데이트의 1,3-디글리세리드 유도체의 합성에 대한 일반적인 과정은 다음과 같다:



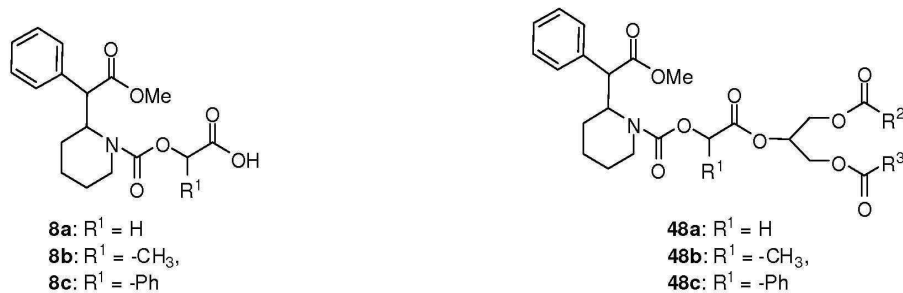
[0305]

[0306] 1,3-디글리세리드(**45**)의 히드록실 기를 *p*-니트로페닐 클로로포르메이트로 활성화시켰다. 활성화된 1,3-디글리세리드 **46**는 이어서 DMF 중 TEA 존재 하에서 메틸페니데이트 히드록로라이드로 처리하여 개별 카바메이트 유도체 **47**를 얻었다. 1,3-디글리세리드의 예에는 제한없이 글리세릴 1,3-디팔미테이트, 글리세릴 1,3-디스테아레이트 또는 1-팔미토일-3-스테아로일-글리세롤이 포함된다.

[0307] 일부 구체예에서, 히드록시카르복실산 링커와 MPH의 1,3-디글리세리드 유도체(**48**)의 합성은 다음과 같다:



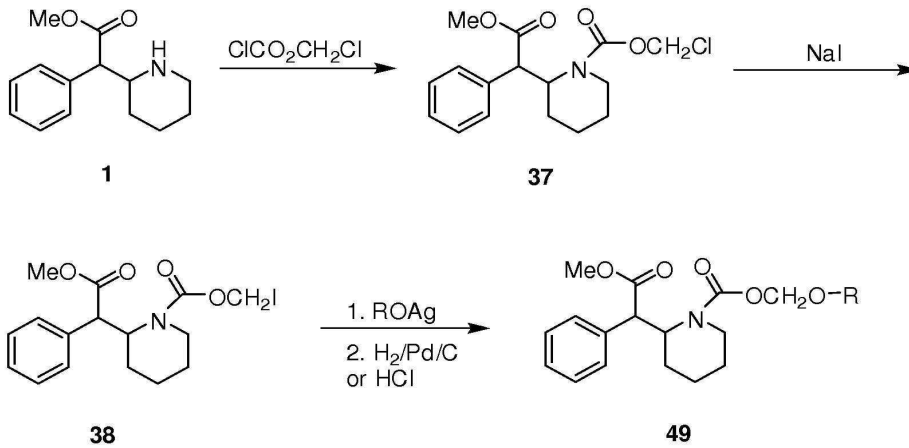
예시:



[0308]

[0309] 유리 말단 카르복실산 기를 갖는 링커 및 메틸페니데이트의 카바메이트를 또한 1,3-디글리세리드 유도체에 부착시켰다. 히드록시 카르복실산의 메틸페니데이트 카바메이트 접합체는 예를 들면 DCM 중 DCC 및 DMAP를 이용해 1,3-디글리세리드에 커플링시켜서 개별 지방산 글리세롤 유도체 **48**를 얻었다. 1,3-디글리세리드의 예에는 제한없이, 글리세릴 1,3-디팔미테이트, 글리세릴 1,3-디스테아레이트 또는 1-팔미토일-3-스테아로일-글리세롤을 포함한다.

[0310] 다른 구체예에서, $-C(O)OCH_2O-$ 링커와 메틸페니데이트의 접합체의 합성에 대한 일반적인 과정은 다음과 같다:

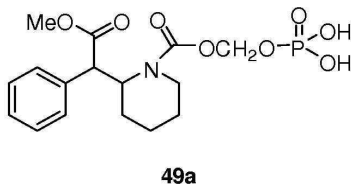


R = 포스포릴, 아실

[0311]

[0312] 톨루엔(25-50 mL) 중 메틸페니데이트 38(1-1.5 mmol)의 요오도메틸 카바메이트의 용액에 산의 은 염(3 eq.)을 부가하였다. 혼합물을 산의 은 염에 따라서 80°C에서 환류 온도로 3시간 동안 가열하였다. 반응이 완료되면, 고체를 여과하고 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼을 통해 정제하여 접합체를 얻었다. 접합체는 최종 산물이거나 또는 탈보호가 필요하였다. 이 과정에서의 모든 보호기는 벤질 기이지만 다른 것들을 사용할 수 있다. 메탄올 중 접합체를 2 h 동안 수소 별론을 이용해 10% Pd/C로 수소화시켰다. 촉매를 여과했다. 여과물을 농축시키고 건조하여 최종 접합체 49를 얻었다.

[0313] 일부 구체예에서, 이하 구조를 도시한, 포스페이트- CH_2CO -MPH(49a)의 합성은 하기 단계 A, B 및 C와 같다:

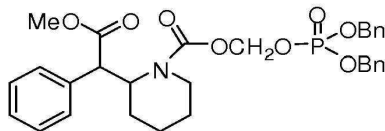


[0314]

[0315] A. 은 디벤질 포스페이트의 합성:

[0316] 물(40 mL) 중 디벤질 포스페이트(2.78 g, 10 mmol)를 얼음조에서 냉각시켰다. 이후, 용액의 pH가 약 7이 될 때까지 플라스크를 진탕하면서 1N NaOH를 부가하였다. 고체를 거의 완전하게 용해시켰다. 이어서 물(20 mL) 중 질산 은(1.89 g, 11 mmol)을 서서히 부가하였다. 부가 후, 얻어진 고체를 여과 회수하고 물로 세척하였다. 고체를 오산화인 상에서 진공 건조시켜서 은 디벤질 포스페이트(3.18 g)(수율, 82.5%)를 백색 고체로 얻었다.

[0317] B. $(BnO)_2$ -포스페이트- CH_2CO -MPH의 합성:



[0318]

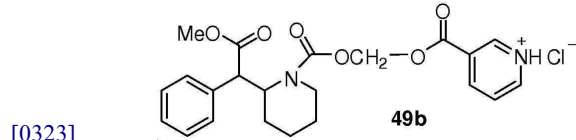
[0319] 톨루엔(20 mL) 중 요오도메틸 2-(2-메톡시-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 38(0.260 g, 0.62 mmol) 및 은 디벤질 포스페이트(0.719 g, 1.87 mmol)를 1.5 h 동안 환류시켰다. 고체를 여과시켰다. 여과물을 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 3:1~1:1)를 통해 여과하여 무색의 보호된 접합체(0.27 g)(수율, 76.3%)를 얻었다.

[0320] C. 포스페이트- CH_2CO -MPH(49a)의 합성:

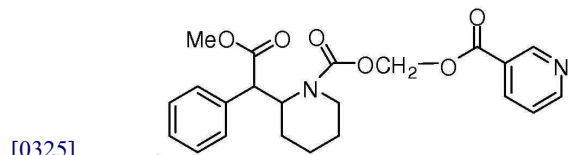
[0321] 메탄올(8 mL) 중 (비스(벤질옥시)포스포릴옥시)메틸 2-(2-메톡시-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(0.267 g, 0.47 mmol)를 2 h 동안 수소 별론을 이용해 10% Pd/C(건식, 90 mg)로 수소화시켰다. 촉매를 셀라이

트를 통해 여과하였다. 여과물을 증발 건조하여 백색 미정질 고체로서 **49a**(0.136 g)(수율, 74.6%)를 얻었다.

[0322] 일부 구체예에서, 이하 구조를 도시한, 니코티네이트-CH₂OCO-MPH·HCl(**49b**)의 합성은 이하 단계 A 및 B와 같다:



[0324] A. 이하 구조를 도시한, 니코티네이트-CH₂OCO-MPH의 합성

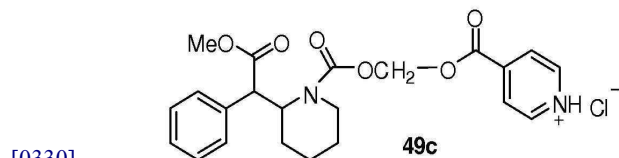


[0326] 톨루엔(20 mL) 중 요오도메틸 2-(2-메톡시-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 38(0.457 g, 1.10 mmol) 및 은 니코티네이트(0.755 g, 3.28 mmol)를 2 h 동안 환류시켰다. 고체를 여과하였다. 여과물을 농축하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 2:1~1:1)로 여과하여 유리 염기 형태(0.256 g)(수율, 56.7%)를 무색 오일로 얻었다.

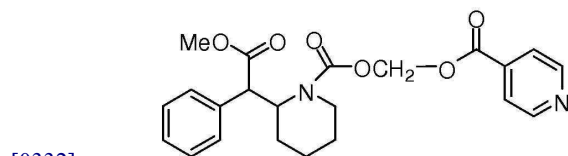
[0327] B. 니코티네이트-CH₂OCO-MPH·HCl(**49b**)의 합성:

[0328] 아세톤(8 mL) 중 (2-(2-메톡시-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘-1-카르보닐옥시)메틸 니코티네이트(0.256 g, 0.62 mmol)를 1.25N HCl/MeOH(0.75 mL, 0.93 mmol)로 처리하였다. 용매를 실온에서 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 아세톤(2 x 3 mL)과 공동증발시킨 후 아세톤(0.8 mL)에 용해시키고 에테르(20 mL)를 추가하였다. 스파출라로 스크래칭시, 점차적으로 고체가 형성되었으며 여과 회수하여 **49b**(0.180 g)(수율, 64.6%)를 얻었다.

[0329] 다른 구체예에서, 이하 구조를 도시한, 이소니코티네이트-CH₂OCO-MPH·HCl(**49c**)의 합성은 이하 단계 A 및 B와 같다:



[0331] A. 이하 구조를 도시한, 이소니코티네이트-CH₂OCO-MPH의 합성:

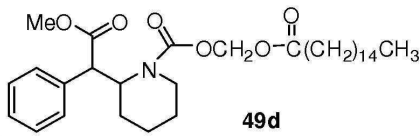


[0333] 톨루엔(50 mL) 중 요오도메틸 2-(2-메톡시-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 38(0.555 g, 1.33 mmol) 및 은 이소니코티네이트(0.918 g, 3.99 mmol)를 1.5 h 동안 90℃에서 가열하였다. 고체를 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 1.2:1~1:1)를 통해 여과하여 시럽으로서 유리 염기 형태의 **49c**(0.286 g)(수율, 52.1%)를 얻었다.

[0334] B. 이소니코티네이트-CH₂OCO-MPH·HCl(**49c**)의 합성:

[0335] 메탄올(4 mL) 중 (2-(2-메톡시-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘-1-카르보닐옥시)메틸 이소니코티네이트(0.286 g, 0.62 mmol)를 1.25N HCl/MeOH(1 mL, 1.25 mmol)로 처리하였다. 용매를 실온에서 증발시켰다. 잔류물을 메탄올(2 x 5 mL)과 공동증발하고 아세톤(4 mL)을 추가하였다. 고체가 점차적으로 형성되었고 아세톤을 증발시켰다. 고체를 회수하고 에테르(4 x 2 mL)로 세척하여 회백색 고체로서 **49c**(0.228 g)(수율, 73.2%)를 얻었다.

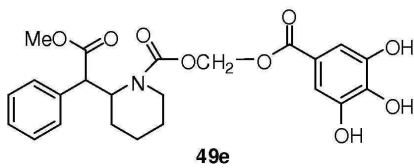
[0336] 다른 구체예에서, 이하 구조를 도시한, 팔미테이트-CH₂OCO-MPH(**49d**)의 합성은 다음과 같다:



[0337]

[0338] 톨루엔(50 mL) 중 요오도메틸 2-(2-메톡시-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 38(0.472 g, 1.13 mmol) 및 은 팔미테이트(1.233 g, 3.39 mmol)를 1 h 동안 95°C에서 가열하였다. 고체를 여과하였다. 여과물을 농축하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 5:1)로 여과하여 백색 고체로서 **49d**(0.48 g)(수율, 77.8%)를 얻었다.

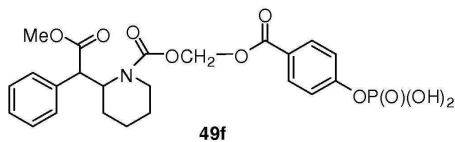
[0339] 일부 구체예에서, 이하 구조를 도시한, 갈레이트-CH₂OCO-MPH(**49e**)의 합성은 다음과 같다:



[0340]

[0341] 톨루엔(50 mL) 중 요오도메틸 2-(2-메톡시-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 38(0.477 g, 1.14 mmol) 및 은 3,4,5-트리스(벤질옥시)벤조에이트(1.877 g, 3.43 mmol)를 1 h 동안 85°C에서 가열하였다. 고체를 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 3:1)를 통해 여과하여 미정질 고체 0.55 g을 얻고, 이를 2 h 동안 수소 별론을 사용해 메탄올(25 mL) 중 10% Pd/C(dry, 150 mg) 하에서 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 증발 건조시켜서 미정질 고체로서 **49e**(0.315 g)(수율, 60.1%)를 얻었다.

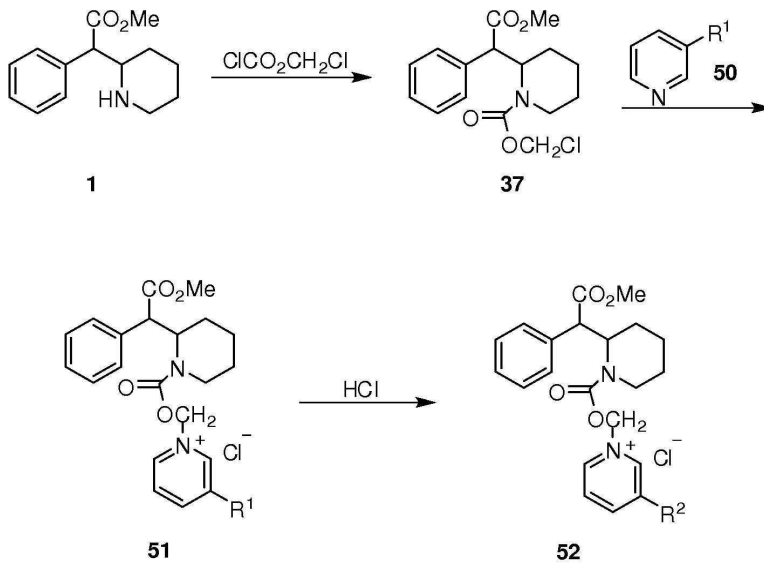
[0342] 다른 구체예에서, 이하 구조를 도시한, 포스페이트-(*p*-살리실레이트)-CH₂OCO-MPH(**49f**)의 합성은 다음과 같다:



[0343]

[0344] 톨루엔(50 mL) 중 요오도메틸 2-(2-메톡시-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 38(0.47 g, 1.13 mmol) 및 은 4-(비스(벤질옥시)포스포릴옥시)벤조에이트(1.01 g, 2 mmol)를 1 h 동안 90°C에서 가열하였다. 고체를 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 3:1-2:1)로 정제하여 무색 오일 0.45 g을 얻고, 이를 1 h 동안 수소 별론을 이용해 메탄올(15 mL) 중 10% Pd/C(건식, 100 mg)로 수소화하였다. 촉매는 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 증발하여 미정질 고체로서 **49f**(0.326 g)(수율, 56.8%)를 얻었다.

[0345] 일부 구체예에서, 메틸페니데이트의 피리딘 유형 접합체의 합성에 대한 일반적인 과정은 다음과 같다:



R¹ = H, -CO₂Et, -CONH₂, -CO₂^tBu, -CO-Gly-Ala-O^tBu, -CO-Val-O^tBu, -CO-Asp(O^tBu)-O^tBu

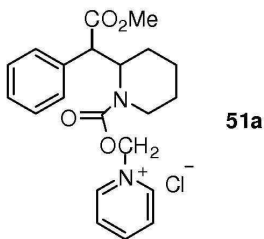
R² = -CO-Gly-Ala, -CO-Val, -CO-Asp, -CO₂H

[0346]

[0347] 아세트니트릴(6-10 mL) 중 메틸페니데이트 37(1-1.5 mmol) 및 피리딘 또는 피리딘 유도체 50(1-7 mmol)의 클로로메틸 카바메이트는 3.5 h~48 h 동안 70°C에서 가열하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 정제하여 접합체를 얻었다. 접합체가 최종 산물이거나 또는 탈보호를 필요로 할 수 있었다. 모든 이들 반응의 탈보호 기는 *tert*-부틸 기로, 4 N HCl/디옥산을 사용해 제거할 수 있지만, 다른 보호기도 사용할 수 있다.

[0348]

다른 구체예에서, 이하 구조를 도시한, MPH-CO₂CH₂-피리딘 클로라이드(51a)의 합성은 다음과 같다:

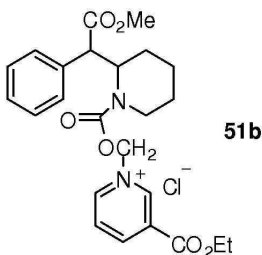


[0350]

[0351] 아세트니트릴(6 mL) 중 메틸페니데이트 37(0.326 g, 1 mmol) 및 피리딘(0.566 mL, 7 mmol)의 클로로메틸 카바메이트를 3.5 h 동안 70°C에서 가열하였다. 용매를 증발시킨 후 톨루엔(2 x 5 mL)고 공동증발시켰다. 얻어진 잔류물을 DCM(1 mL)에 용해시키고 *tert*-부틸 메틸 에테르(TBME)(15 mL)를 추가하였다. 우유같은 액체를 디켄팅하였다. 잔류물을 진공 건조시켜서 미정질 고체로서 51a(0.404 g)(수율, 99.8%)를 얻었다.

[0352]

다른 구체예에서, 이하 구조를 도시한, MPH-CO₂CH₂-니코티노일-OEt 클로라이드(51b)의 합성은 다음과 같다:

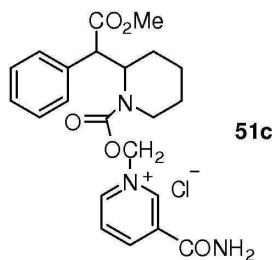


[0353]

[0354] 아세트니트릴(6 mL) 중 메틸페니데이트 37(0.326 g, 1 mmol) 및 에틸 니코티네이트(0.453 g, 3 mmol)의 클로로메틸 카바메이트를 24 h 동안 70°C에서 가열하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM(1.5 mL)에 용해시키고

TBME(40 mL)를 부가하였다. 고체가 형성되었고 액체를 디켄팅하였다. 상기 과정을 2회 반복하였다. 얻어진 잔류물을 진공 건조하여 회백색 고체로서 **51b**(0.325 g)(수율, 68.1%)를 얻었다.

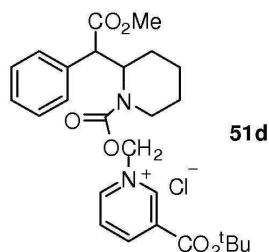
[0355] 일부 구체예에서, 이하 구조를 도시한, MPH-CO₂CH₂-니코틴아미드 클로라이드(**51c**)의 합성은 다음과 같다:



[0356]

[0357] 아세트니트릴(6 mL) 중 메틸페니데이트 37(0.326 g, 1 mmol) 및 니코틴아미드(0.122 g, 1 mmol)의 클로로메틸 카바메이트를 26 h 동안 70°C에서 가열하였다. 용매를 증발시키고 얻어진 잔류물에 EtOAc(40 mL)를 부가하였다. 스파출라로 스크래칭시, 고체가 점차적으로 형성되었고, 여과 회수하였다. 고체를 EtOAc(3 x 3 mL)로 더 세척하고 진공 건조하여 회백색 고체로서 **51c**(0.298 g)(수율, 66.5%)를 얻었다.

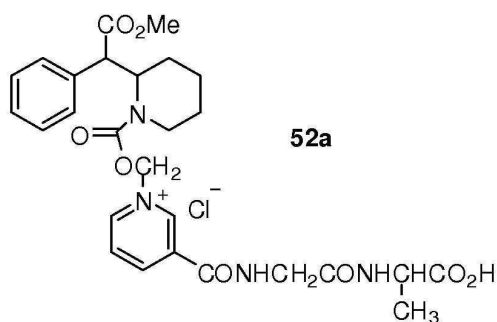
[0358] 일부 구체예에서, 이하 구조를 도시한, MPH-CO₂CH₂-니코티노일-*t*-Bu 클로라이드(**51d**)의 합성은 다음과 같다:



[0359]

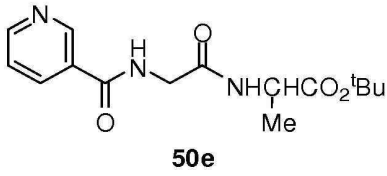
[0360] 아세트니트릴(10 mL) 중 메틸페니데이트 37(0.489 g, 1.5 mmol) 및 *tert*-부틸 니코티네이트(0.806 g, 4.5 mmol)의 클로로메틸 카바메이트를 7 h 동안 70°C에서 가열하였다. 용매를 증발시켰다. DCM(1 mL) 중 잔류물에 TBME(40 mL)를 부가하였다. 액체를 디켄팅하고 잔류물을 DCM(1 mL)에 용해시킨 후 TBME(30 mL)를 부가하였다. 얻어진 고체를 회수하고, TBME(3 x 4 mL)로 세척하고 진공 건조하여 회백색 고체로서 **51d**(0.325 g)(수율, 47.4%)를 얻었다.

[0361] 다른 구체예에서, 이하 구조를 도시한, MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Gly-Ala 클로라이드(**52a**)의 합성은 하기 단계 A, B 및 C에서와 같다:



[0362]

[0363] A. 이하 구조를 도시한, *tert*-부틸 2-(2-(니코틴아미도)아세트아미도)프로파노에이트(**50e**)의 합성은 다음과 같다:



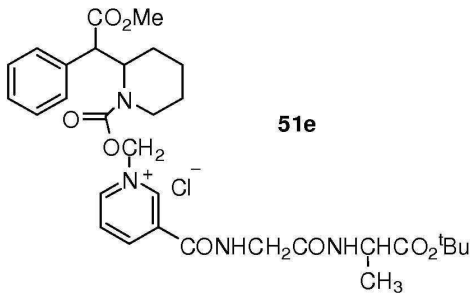
[0364]

[0365]

DCM(30 mL) 중 H-Gly-Ala-O^tBu(0.85 g, 4.2 mmol)에 Et₃N(1.17 mL, 8.4 mmol)를 부가하였다. 니코티노일 클로라이드 히드록로라이드(0.748 g, 4.2 mmol)를 얼음조에서 적가(4회, 20분)하였다. 부가 후, 혼합물을 1 h 동안 5°C 이하에서 교반하였다. 물(30 mL)을 부가하여 반응을 급랭시키고, DCM(50 mL)을 부가하였다. DCM 층을 5% NaHCO₃ 및 염수(각 30 mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(6% MeOH/DCM)로 정제하여 미정질 고체로서 **50e**(0.881 g)(수율, 68.3%)를 얻었다.

[0366]

B. 이하 구조를 도시한, MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Gly-Ala-O^tBu 클로라이드(**51e**)의 합성은 다음과 같다:



[0367]

[0368]

아세트니트릴(10 mL) 중 메틸페니데이트 37(0.489 g, 1.5 mmol) 및 *tert*-부틸 2-(2-(니코틴아미도) 아세트아미도)프로파노에이트 **50e**(0.461 g, 1.5 mmol)의 클로로메틸 카바메이트를 24 h 동안 70°C에서 가열하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM(1.5 mL)에 용해시키고 TBME(25 mL)를 부가하였다. 고체가 형성되었고 액체를 디켄팅 하였다. 상기 과정을 4회 반복하였다. 고체를 회수하고, TBME(3 x 2 mL)로 세척하고 진공 건조하여 희백색 고체로서 **51e**(0.576 g)(수율, 60.7%)를 얻었다.

[0369]

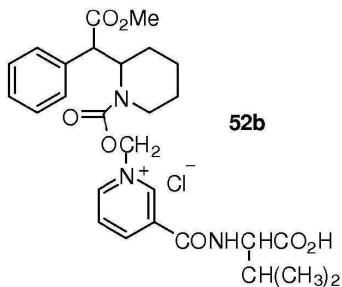
C. MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Gly-Ala 클로라이드(**52a**)의 합성:

[0370]

DCM(1 mL) 중 **51e**(0.367 g, 0.58 mmol)에 4 M HCl/디옥산(5 mL)을 부가하였다. 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM(2 mL)에 용해시키고 TBME(25 mL)를 부가하였다. 얻어진 고체를 회수하고, TBME(2 x 1 mL)로 세척하고 진공 건조하여 고체로서 **52e**(0.322 g)(수율, 96.1%)를 얻었다.

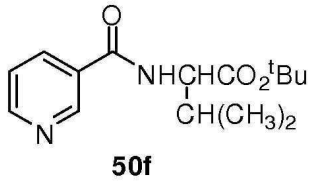
[0371]

다른 구체예에서, 이하 구조를 도시한, MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Val 클로라이드(**52b**)의 합성은 단계 A, B 및 C에 서와 같다:



[0372]

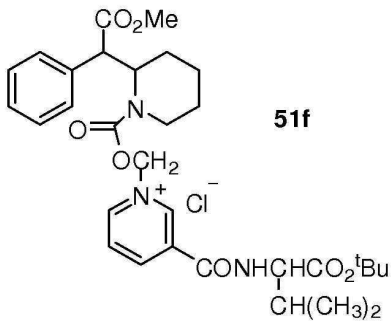
[0373] A. 이하 구조를 도시한 *tert*-부틸 3-메틸-2-(니코틴아미도)부타노에이트(**50f**)의 합성:



[0374]

[0375] **50f**는 **50e**와 동일한 과정으로 제조하였고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(3% MeOH/DCM)로 정제하여 시럽으로서 **50f**(0.882 g, 3 mmol 스케일)(수율, 98.4%)를 얻었다.

[0376] B. 이하 구조를 도시한, MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Val-O^tBu 클로라이드(**51f**)의 합성:



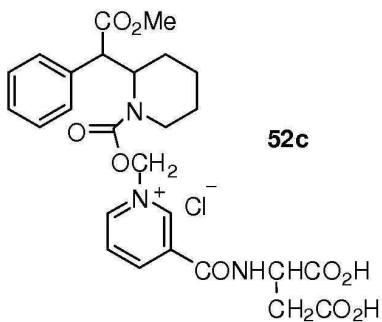
[0377]

[0378] 아세트니트릴(10 mL) 중 메틸페니데이트 37(0.489 g, 1.5 mmol) 및 *tert*-부틸 3-메틸-2-(니코틴아미도)부타노에이트 **50f**(0.278 g, 1 mmol)의 클로로메틸 카바메이트를 40 h 동안 70°C에서 가열하였다. 용매를 증발시켰다. TBME(5 mL) 중 잔류물에 헥산(10 mL)을 추가하였다. 얻어진 고체를 회수하고, TBME/헥산(1:1, 6 x 3 mL)으로 세척하고 진공 건조하여 **51f**(0.464 g)(수율, 76.8%)를 얻었다.

[0379] C. MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Val 클로라이드(**52b**)의 합성:

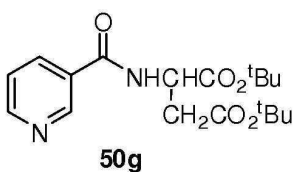
[0380] DCM(1 mL) 중 **51f**(0.302 g, 0.5 mmol)에 4N HCl/디옥산(5 mL)을 추가하였다. 혼합물을 5 h 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM(1.5 mL)에 용해시키고 TBME(25 mL)를 추가하였다. 얻어진 고체를 회수하고, TBME(4 x 2 mL)로 세척하고, 진공 건조하여 고체로서 **52b**(0.329 g)(수율, 100%)를 얻었다.

[0381] 다른 구체예에서, 이하 구조를 도시한 MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Asp 클로라이드(**52c**)의 합성은 하기 단계 A, B 및 C에서와 같다:



[0382]

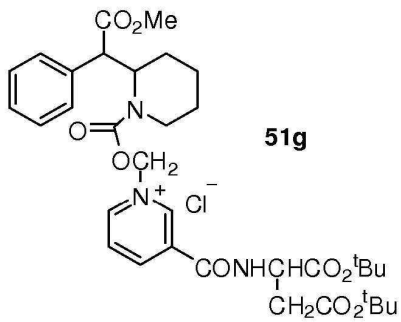
[0383] A. 이하 구조를 도시한, 디-*tert*-부틸 2-(니코틴아미도)숙시네이트(**50g**)의 합성:



[0384]

[0385] **50g**는 **50e**와 동일한 과정으로 제조하였다.

[0386] B. 이하 구조를 도시한, MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Asp(O^tBu)-O^tBu 클로라이드 (**51g**)의 합성:



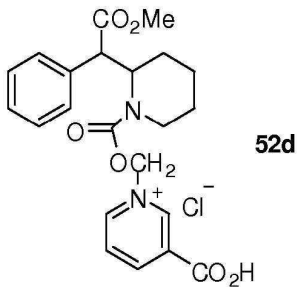
[0387]

[0388] 아세트니트릴(10 mL) 중 메틸피페리데이트 37(0.489 g, 1.5 mmol) 및 디-*tert*-부틸 2-(니코틴아미도)숙시네이트 50g(0.35 g, 1 mmol)의 클로로메틸 카바메이트를 24 h 동안 70°C에서 가열하였다. 용매를 증발하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(7% MeOH/DCM, 이어서 11% MeOH/DCM)로 정제하여 미정질 고체로서 **51g**(0.452 g)(수율, 66.8%)를 얻었다.

[0389] C. MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Asp 클로라이드(**52c**)의 합성:

[0390] 4N HCl/디옥산(5 mL) 중 **51g**(0.45 g, 0.67 mmol)를 3 h 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM(4 x 5 mL)와 공동증발시킨 후, DCM(4 mL)에 용해시키고 TBME(25 mL)를 추가하였다. 얻어진 고체를 회수하고, TBME(4 x 2 mL)로 세척하고, 진공 건조하여 고체로서 **52c**(0.357 g)(수율, 95.1%)를 얻었다.

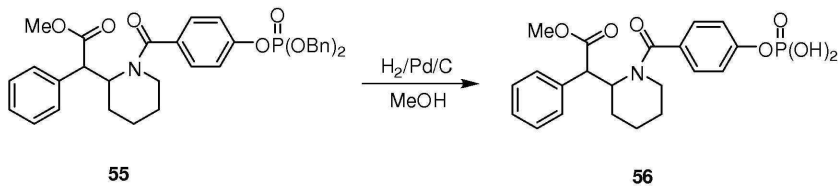
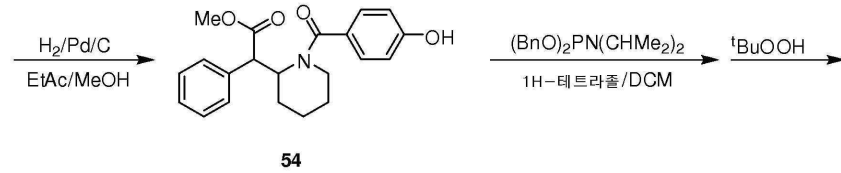
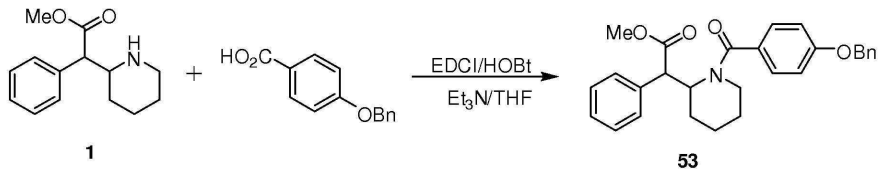
[0391] 다른 구체예에서, 이하에 구조를 도시한, MPH-CO₂CH₂-니코티네이트 클로라이드(**52d**)의 합성은 다음과 같다:



[0392]

[0393] 4N HCl/디옥산(5 mL) 중 3-(*tert*-But 옥시카르보닐)-1-((2-(2-메톡시-2-옥소-1-페닐에틸)피페리딘-1-카르보닐옥시)메틸)피리듐 클로라이드 **51d**(0.202 g, 0.4 mmol)를 24 h 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM(1 mL)에 용해시키고 TBME(20 mL)를 추가하였다. 얻어진 고체를 회수하고, TBME(3 x 1 mL)세척하고 진공 건조하여 고체로서 **52d**(0.172 g)(수율, 95.8%)를 얻었다.

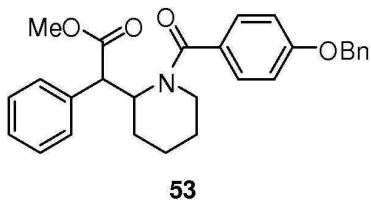
[0394] 일부 구체예에서, 이하 구조를 도시한, 포스페이트-(*p*-살리실레이트)-MPH(**56**)의 합성은 단계 A, B, C 및 D에서와 같다:



[0395]

[0396]

A. 이하 구조를 도시한, BnO-*p*-살리실레이트-MPH(**53**)의 합성:



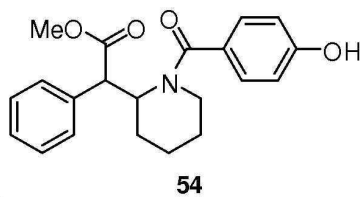
[0397]

[0398]

THF(60 mL) 중 메틸페니레이트 히드록로라이드(2.698 g, 10 mmol), 4-벤질옥시벤조산(2.282 g, 10 mmol) 및 HOBt · H₂O(1.532 g, 10 mmol)를 Et₃N(3.07 mL, 22 mmol)에 부가한 후, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 히드록로라이드(EDCI)(2.109 g, 11 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 4일간 교반하였다. EtOAc(200 mL)를 부가하고 혼합물을 물(30 mL), 5% HOAc(50 mL) 및 염수(40 mL)로 세척하였다. EtOAc 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 EtOAc(12 mL)로부터 결정화시켰다. 고체를 여과 회수하고 냉 EtOAc(3 x 4 mL)로 세척하여 백색 고체로서 **53**(3.48 g)(수율, 78.5%)을 얻었다.

[0399]

B. 이하 구조를 도시한, *p*-살리실레이트-MPH(**54**)의 합성:



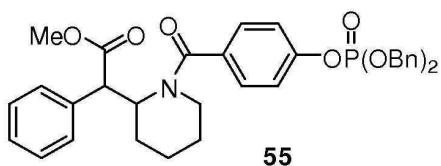
[0400]

[0401]

53(3.48 g, 7.85 mmol)을 15 h 동안 수소 별분을 사용해 MeOH(10 mL) 및 EtOAc(100 mL) 중 10% Pd/C(wet, 700 mg) 하에서 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과물을 증발시켜서 미정질 고체로서 **54**(2.94 g)를 얻었다.

[0402]

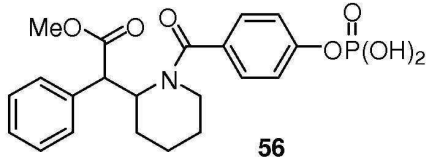
C. 이하 구조를 도시한, (BnO)₂-포스페이트-(*p*-살리실레이트)-MPH(**55**)의 합성:



[0403]

[0404] DCM(20 mL) 중 **54**(0.7 g, 1.98 mmol)에 디벤질 디소프로필포스포르아미다이트(0.752 g, 2.178 mmol)를 부가한 후, 아세트니트릴(0.45 M, 4.84 mL, 2.178 mmol) 중 1 N-테트라졸 용액을 부가하였다. 혼합물을 3 h 동안 교반하였다. 이어서, 0.6 mL의 70% *tert*-BuOOH/물을 부가하고 20분간 교반하였다. 용매를 증발시켰다. EtOAc(100 mL) 중 잔류물을 물 및 염수(30 mL 각각)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산, 1.2:1)로 정제하여 시럽으로 **55**(0.99 g)(수율, 81.5%)를 얻었다.

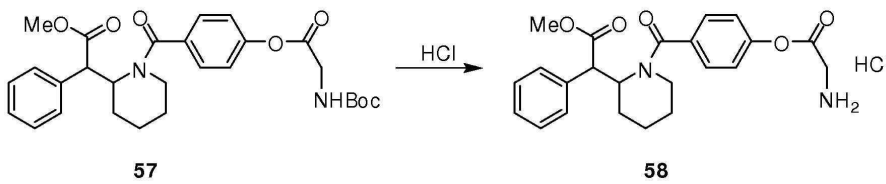
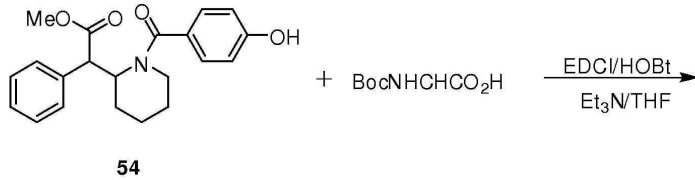
[0405] D. 이하 구조를 도시한, 포스페이트-(*p*-살리실레이트)-MPH(**56**)의 합성:



[0406]

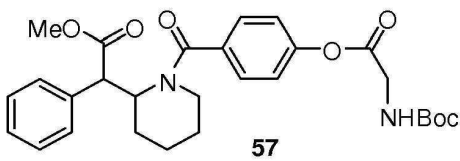
[0407] **55**(0.99 g, 1.61 mmol)는 3 h 동안 수소 별론을 사용해 메탄올(20 mL) 중 10% Pd/C(wet, 300 mg) 하에서 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 증발시켜 미정질 고체로서 **56**(0.675 g)(수율, 96.5%)을 얻었다.

[0408] 일부 구체예에서, Gly-(*p*-살리실레이트)-MPH(**58**)의 합성은 다음 단계 A 및 B와 같다:



[0409]

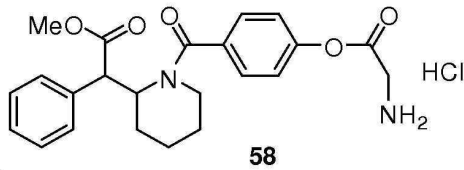
[0410] A. 하기에 구조를 도시한, Boc-Gly-(*p*-살리실레이트)-MPH(**57**)의 합성:



[0411]

[0412] THF(10 mL) 중 **54**(0.353 g, 1 mmol), Boc-Gly-OH(0.175 g, 1 mmol) 및 HOBt·H₂O(0.153 g, 1 mmol)에 Et₃N(0.15 mL, 1.1 mmol)을 부가하고, EDCI(0.211 g, 11 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 15 h 동안 교반하였다. 다른 0.4 mmol의 Boc-Gly-OH 및 EDCI를 부가하고 혼합물을 다시 3 h 동안 교반하였다. EtOAc(100 mL)를 부가하고 혼합물을 물(2 x 30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하였다. EtOAc 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(2% MeOH/DCM)를 통해 정제하여 미정질 고체로서 **57**(0.452 g)(수율, 88.5%)을 얻었다.

[0413] B. Gly-(*p*-살리실레이트)-MPH(58)의 합성:



[0414]

[0415] DCM(1 mL) 중 57(0.45 g, 0.88 mmol)에 4 M HCl/디옥산(5 mL)을 부가하였다. 1 h 동안 혼합물을 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM(3 x 5 mL)과 공동증발시키고 DCM(2 mL)에 용해시켰다. EtOAc(10 mL) 및 TBME(10 mL)를 부가하였다. 얻어진 고체를 회수하고, EtOAc/TBME(1:1, 3 x 2 mL)로 세척하고, 진공 건조하여 백색 고체로서 58(0.329 g)(수율, 83.5%)을 얻었다.

[0416] 약학 키트

[0417] 일부 구체예에서, 본 발명은 미접합 메틸페니데이트와 비교하여 수용성이 높은 본 발명의 프로드러그 또는 조성물을 포함하는 약학 키트를 제공한다. 일부 구체예에서, 패키지 내 개별 용량의 특정량은 본 발명의 프로드러그 또는 접합체의 약학적 유효량을 함유한다. 일부 다른 구체예에서, 키트는 본 발명의 프로드러그 또는 접합체를 포함하는 경구 박막 또는 스트립을 포함한다. 본 발명은 환자에서 ADHD, ADD 또는 약물 금단 증상의 치료 또는 예방을 위한 약학 키트를 제공한다. 환자는 인간 또는 동물 환자일 수 있다. 적절한 인간 환자는 소아 환자, 노인(어르신) 환자, 및 표준 환자를 포함한다. 키트는 본 발명의 메틸페니데이트의 1 이상의 접합체의 약학 유효량을 포함하는 패키지 내 개별 용량의 특정량을 포함한다. 키트는 키트사용에 대한 지시서를 더 포함한다. 개별 용량의 특정량은 약 1, 약 2, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 70, 약 80, 약 100을 포함하는, 약 1~약 100 개별 용량, 다르게 약 1~약 60 개별 용량, 다르게 약 10~약 30 개별 용량을 함유할 수 있고, 이의 임의의 추가적인 증가, 예를 들면, 약 1, 약 2, 약 5, 약 10 그리고 이의 배율(예를 들면, 약 x1, 약 x2, 약 x2.5, 약 x5, 약 x10, 약 x100 등)이 포함된다.

[0418] 본원에 기술된 기술 및 이의 장점은 이하 실시예를 참조하여 보다 잘 이해할 수 있다. 이들 실시예들은 본 발명의 특정 구체예를 기술하기 위해 제공하는 것이다. 이들 특정 실시예를 제공하여, 본 발명의 범주 및 사조를 제한하려는 의도는 없다. 당분야의 숙련가들은 본원에 기술된 기술의 전체 범주가 본 명세서에 첨부된 청구항, 및 이들 청구항의 변경, 변형 또는 균등물에 의해 정의되는 대상을 포함함을 이해할 것이다.

[0419] 실시예

[0420] 실시예 1: 메틸페니데이트 및 옥소산의 접합체의 경구 약동학(PK) 프로파일의 비교

[0421] 본 발명의 예시적인 프로드러그 접합체는 상기 기술된 바대로 합성하였다. 니코티네이트-CH₂OCO-MPH, 포스페이트-CH₂OCO-MPH, 갈레이트-CH₂OCO-MPH, 락테이트-CH₂OCO-MPH, MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Asp, MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Val, MPH-CO₂CH₂-니코티노일-Gly-Ala, Val-6-아미노헥사노에이트-CH₂OCO-MPH, MPH-CO₂CH₂-니코틴아미드, 6-아미노헥사노에이트-CH₂OCO-MPH, MPH-CO₂CH₂-니코티노일-^tBu, MPH-CO₂CH₂-니코티네이트, MPH-CO₂CH₂-니코티노일-OEt, MPH-CO₂CH₂-피리딘, 이소니코티네이트-CH₂OCO-MPH 및 포스페이트-(*p*-살리실레이트)-CH₂OCO-MPH로부터 방출된 메틸페니데이트의 경구 혈장 농도를 래트에서 경구 투여 이후 미접합 메틸페니데이트와 비교하였다. 2 mg/kg의 메틸페니데이트 유리 염기와 등량으로 접합된 프로드러그의 경구 용액제를 래트에게 투약하고 등물량의 미접합 메틸페니데이트 히드로클로라이드의 용액제와 비교하였다.

[0422] 메틸페니데이트의 혈장 농도는 시간 경과에 따라 LC-MS/MS로 측정하였다. 도 13-30은 미접합 형태와 비교한 다양한 메틸페니데이트 접합체로부터 획득된 상이한 PK 그래프를 도시하였고 모든 특이적인 약동학 매개변수 데이터는 표 2-4에 나타내었다. 프로드러그로부터의 메틸페니데이트의 방출은 메틸페니데이트에 부착된 링커 및 옥소산에 따라 다양하였다. 곡선하 면적으로 측정된 프로드러그로부터 방출된 메틸페니데이트의 양 변화는 미접합 메틸페니데이트 히드로클로라이드와 비교하여 0-185%-AUC 범위였다.

[0423] PK 실험에서의 투약 비히클은 다음과 같다: 도 13 - 수중 10% Tween. 도 14 및 15- 물. 도 16 - 수중 50% PEG-400 중 접합체; 대조군: 물. 도 17 - 수중 50% PEG-400. 도 18 - 수중 10% Tween. 도 19 - 27 - 물. 도 28 및 29 - 인산 완충 염수(PBS). 도 30 - 수중 10% Tween.

표 2

[0424]

랫트에서 경구 위관영양법을 통해 투약된 메틸페니데이트의 프로드러그에 대한 PK 매개변수									
접합체	메틸페니데이트								
	AUC _{0-4h} [ng/mL x h]	C _{max} [ng/mL]	T _{max} [h]	AUC _{0-4h} [ng/mL x h]	C _{max} [ng/mL]	T _{max} [h]	AUC-%	C _{max} -%	T _{max} -%
니코티네이트-CH ₂ OCO-MPH(PO)	64.3	83.8	0.300	93.0	110.1	0.250	69%	76%	120%
포스페이트-CH ₂ OCO-MPH(PO) ^a	154.5	158.9	0.250	106.1	113.8	0.283	146%	140%	88%
포스페이트-CH ₂ OCO-MPH(PO)	110.8	110.8	0.250	59.8	77.0	0.250	185%	144%	100%
갈레이트-CH ₂ OCO-MPH(PO) ^b	85.6	77.3	0.600	106.1	113.8	0.283	81%	68%	212%
갈레이트-CH ₂ OCO-MPH(PO)	85.6	77.3	0.600	187.2	176.8	0.450	46%	44%	133%
락테이트-CH ₂ OCO-MPH(PO)	132.3	122.5	0.300	182.3	162.8	0.250	73%	75%	120%
MPH-CO ₂ CH ₂ -니코티노일-Asp(PO)	125.6	97.3	0.300	116.3	111.1	0.250	108%	88%	120%
MPH-CO ₂ CH ₂ -니코티노일-Val(PO)	91.4	75.2	0.350	121.6	111.1	0.250	75%	68%	140%
MPH-CO ₂ CH ₂ -니코티노일-Gly-Ala(PO)	71.0	71.8	0.250	76.9	89.6	0.300	92%	80%	83%
Val-6-아미노헥사노에이트-CH ₂ OCO-MPH(PO)	44.9	52.7	0.250	76.9	89.6	0.300	58%	59%	83%
MPH-CO ₂ CH ₂ -니코틴아미드(PO)	63.4	78.6	0.300	49.5	86.8	0.250	128%	91%	120%
6-아미노헥사노에이트-CH ₂ OCO-MPH(PO)	145.6	173.5	0.350	177.9	159.1	0.400	82%	109%	88%
MPH-CO ₂ CH ₂ -니코티노일-O ^t Bu(PO)	71.4	54.9	0.400	78.1	73.9	0.300	91%	74%	133%
MPH-CO ₂ CH ₂ -니코티네이트(PO)	75.5	52.6	0.450	78.1	73.9	0.300	97%	71%	150%
MPH-CO ₂ CH ₂ -니코티노일-OEt(PO)	62.7	36.9	0.450	49.5	86.8	0.250	127%	43%	180%
MPH-CO ₂ CH ₂ -피리딘(PO)	72.0	87.1	0.250	49.5	86.8	0.250	145%	100%	100%
이소니코티네이트-CH ₂ OCO-MPH(PO)	51.9	69.8	0.250	42.1	79.9	0.250	123%	87%	100%
포스페이트-(<i>p</i> -살리실레이트)-CH ₂ OCO-MPH(PO)	35.3	57.1	0.250	42.1	79.9	0.250	84%	72%	100%

[0425]

^a 3회 실험의 조합된 데이터로부터 계산된 포스페이트-CH₂OCO-MPH에 대한 PK 매개변수 및 6회 실험 데이터 조합하여 계산된 메틸페니데이트 히드로클로라이드에 대한 매개변수. ^b 1회 실험 데이터에서 계산된 갈레이트-CH₂OCO-MPH에 대한 PK 매개변수 및 6회 실험 데이터를 조합하여 계산한 메틸페니데이트 히드로클로라이드에 대한 매개변수.

표 3

[0426]

랫에서 비내 투약된 메틸페니데이트의 프로드러그에 대한 PK 매개변수									
접합체	메틸페니데이트			메틸페니데이트			메틸페니데이트		
	AUC _{0-4h} [ng/mL x h]	C _{max} [ng/mL]	T _{max} [h]	AUC _{0-4h} [ng/mL x h]	C _{max} [ng/mL]	T _{max} [h]	AUC-%	C _{max} -%	T _{max} -%
MPH-CO ₂ CH ₂ -니코틴아미드(IN)	121.4	213.4	0.083	957.5	2137.0	0.083	13%	10%	100%
MPH-CO ₂ CH ₂ -니코티노일- <i>t</i> -Bu(IN)	51.6	156.3	0.083	824.0	2373.5	0.083	6%	7%	100%
MPH-CO ₂ CH ₂ -니코티네이트(IN)	38.8	122.0	0.083	1045.3	2210.4	0.116	4%	6%	71%
MPH-CO ₂ CH ₂ -피리딘(IN)	29.2	59.9	0.187	879.2	2128.4	0.083	3%	3%	226%

표 4

[0427]

랫에서 정맥내 투약한 메틸페니데이트의 프로드러그에 대한 PK 매개변수									
접합체	메틸페니데이트			메틸페니데이트			메틸페니데이트		
	AUC _{0-4h} [ng/mL x h]	C _{max} [ng/mL]	T _{max} [h]	AUC _{0-4h} [ng/mL x h]	C _{max} [ng/mL]	T _{max} [h]	AUC-%	C _{max} -%	T _{max} -%
MPH-CO ₂ CH ₂ -니코틴아미드(IV)	62.5	67.3	0.633	320.2	295.8	0.517	20%	23%	123%
MPH-CO ₂ CH ₂ -피리딘(IV)	13.2	10.6	0.417	414.9	439.4	0.266	3%	2%	156%

[0428]

실시예 2: 본 발명의 메틸페니데이트 접합체의 수용성포스페이트-CH₂OCO-메틸페니데이트 및 미접합 메틸페니데이트의 수용성은 대기 온도에서 측정하였고 하기 표 5에 결과를 나타내었다.

표 5

[0429]

옥소산의 메틸페니데이트 접합체의 수용성	
화합물	수용성
포스페이트-CH ₂ OCO-메틸페니데이트	432 mg/mL
메틸페니데이트 히드로클로라이드	169 mg/mL

[0430]

미접합 메틸페니데이트 히드로클로라이드에 대한 결과는 문헌에서 발견된 용해성 데이터와 일치한다(32°C에서 191 mg/mL). 포스페이트-CH₂OCO-메틸페니데이트 접합체의 수용성은 미접합 형태 보다 약 2.5 배 크다. 본 명세서에서, 단수의 사용은 특별하게 언급한 경우를 제외하고는 복수를 포함한다.

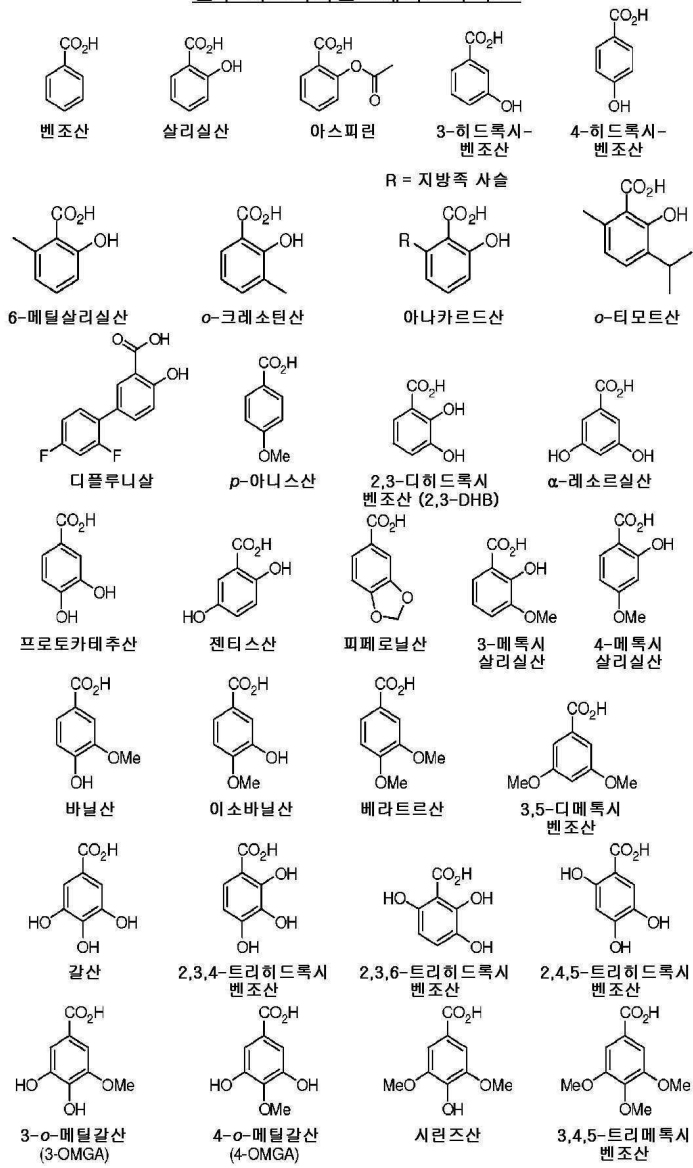
[0431]

본원에 기술된 기술은 이제 이것이 속하는 분야의 임의 숙련가가 동일하게 실시할 수 있게 완전하고, 분명하고, 간결하며 정확한 용어로 기술되었다. 앞서 본 발명의 기술의 바람직한 구체예를 기술하였고 그 변형이 첨부된 청구항에 기재된 바와 같은 본 발명의 사조 또는 범주를 벗어나지 않고 가능할 수 있음을 이해할 것이다.

도면

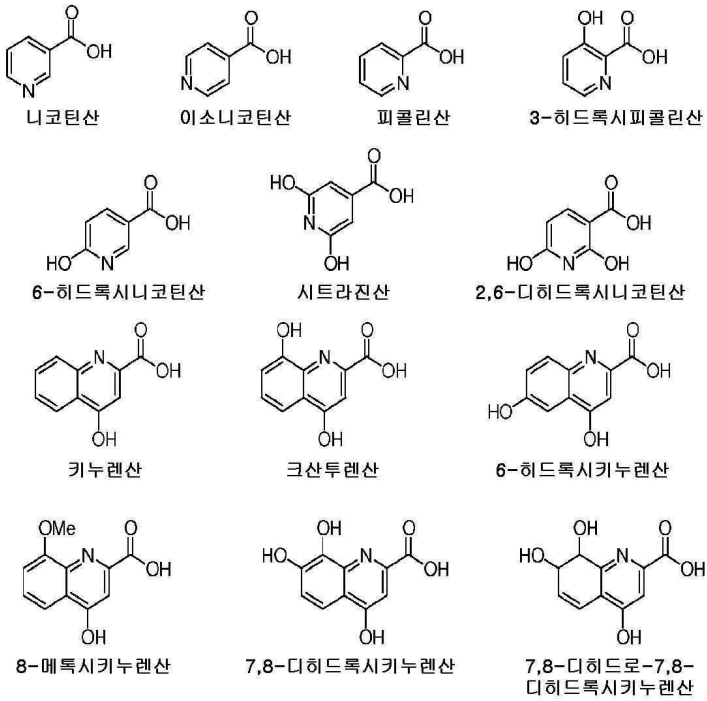
도면1

일부 히드록시벤조에이트의 구조



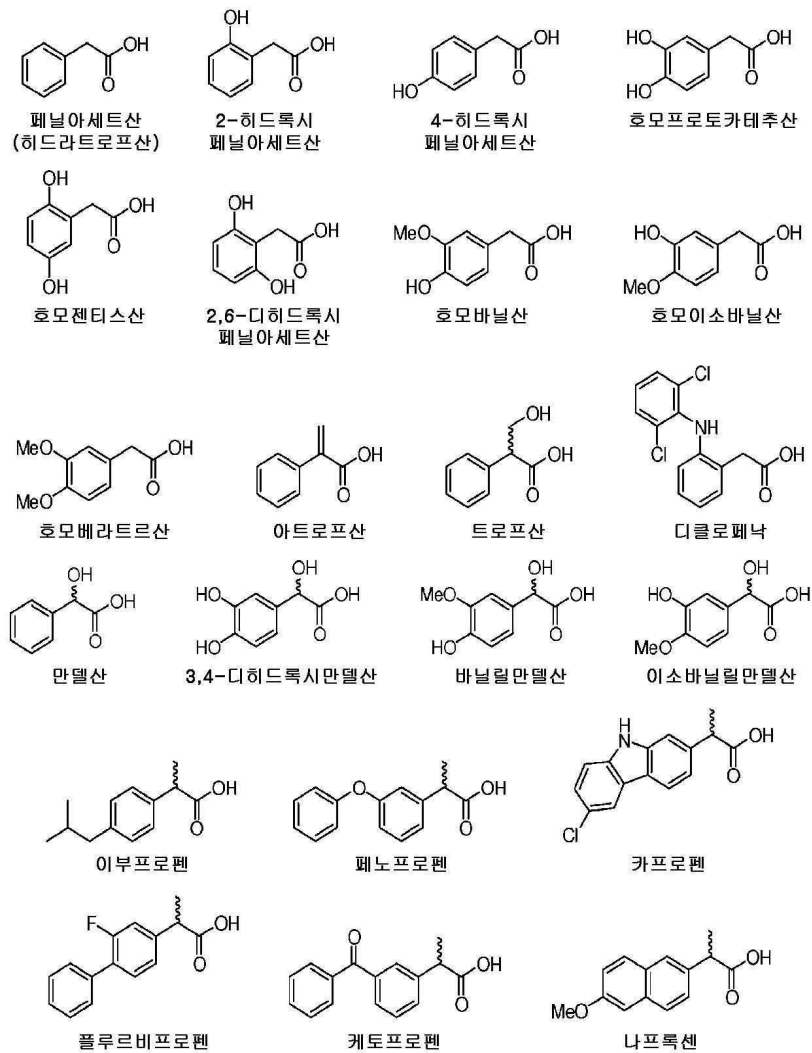
도면2

일부 헤테로아릴 카르복실산의 구조



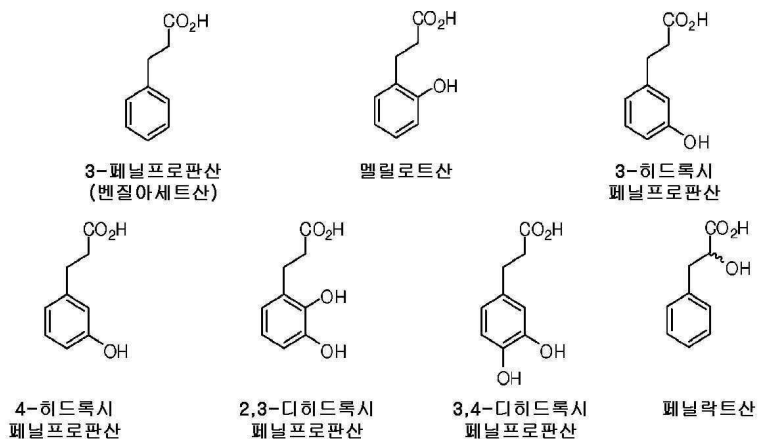
도면3

일부 페닐아세테이트의 구조



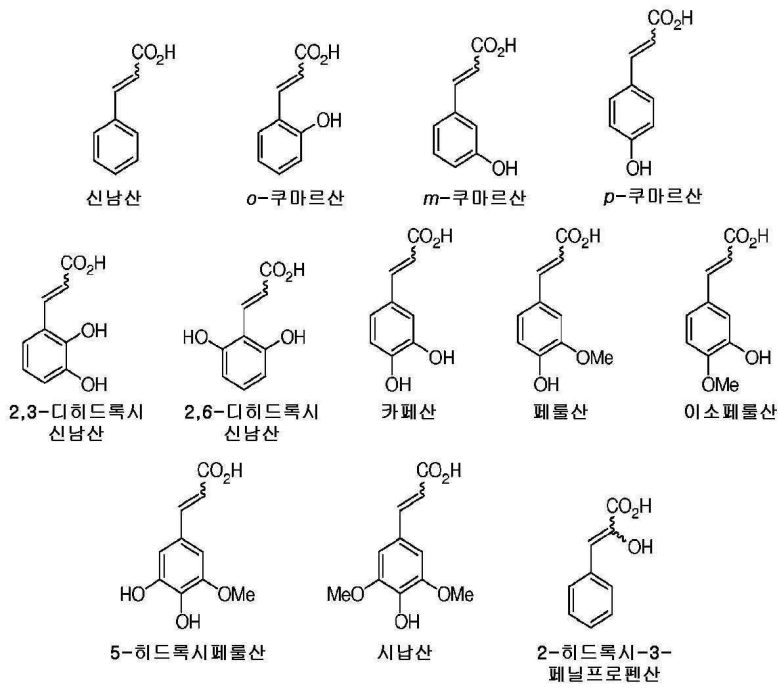
도면4

일부 벤질아세테이트의 구조



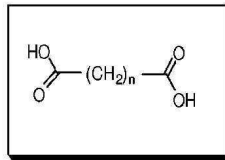
도면5

일부 신나메이트의 구조

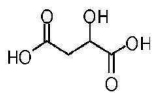


도면6

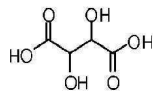
일부 디카르복실산의 구조



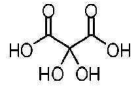
- 다음의 경우일때,
 n=0 옥살산
 n=1 말론산
 n=2 숙신산
 n=3 글루트라산
 n=4 아디프산
 n=5 피멜산
 n=6 수베르산
 n=7 아젤라산
 n=8 세박산



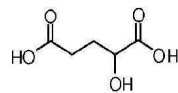
말산



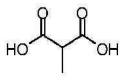
타르타르산



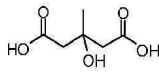
디히드록시메속살산



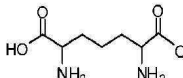
α-히드록시글루타르산



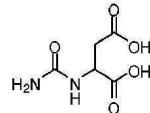
메틸말론산



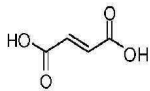
메글루롤



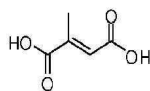
디아미노피멜산



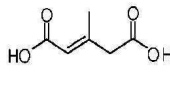
카바모일 아스파르트산



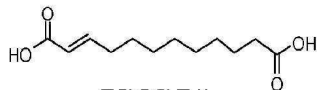
푸마르산(트랜스 이성질체)
말레산(시스 이성질체)



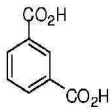
메사콘산



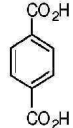
3-메틸글루타콘산



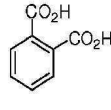
트라우마트산



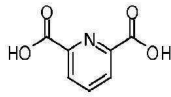
이소프탈산



테레프탈산



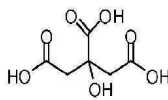
프탈산



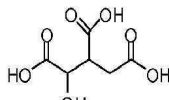
디피콜린산

도면7

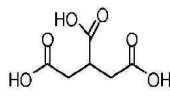
일부 트리카르복실산의 구조



시트르산



이소시트르산



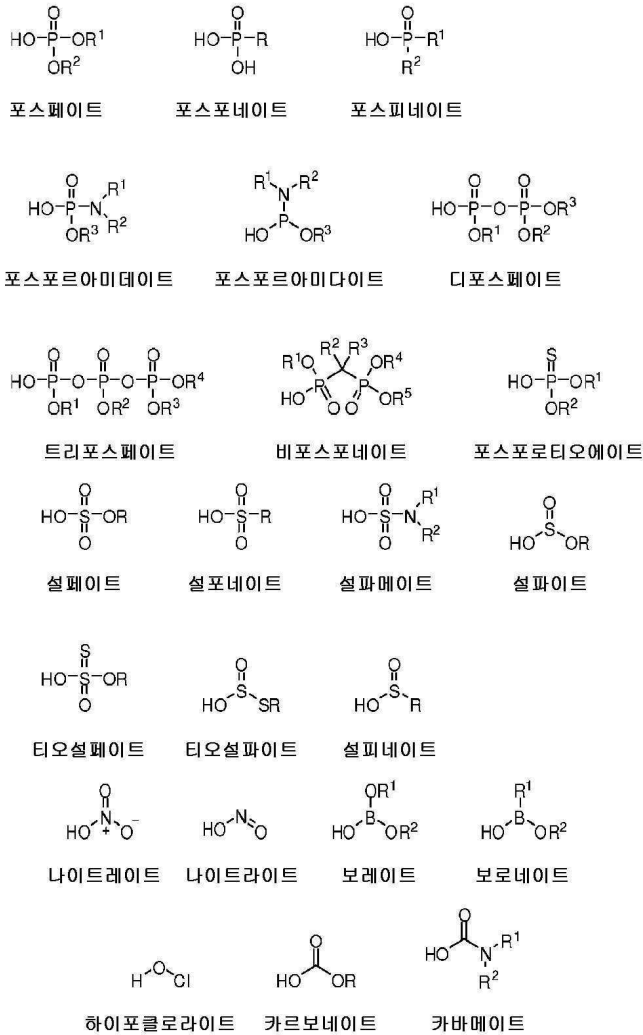
카르발릴산



트리메스산

도면8

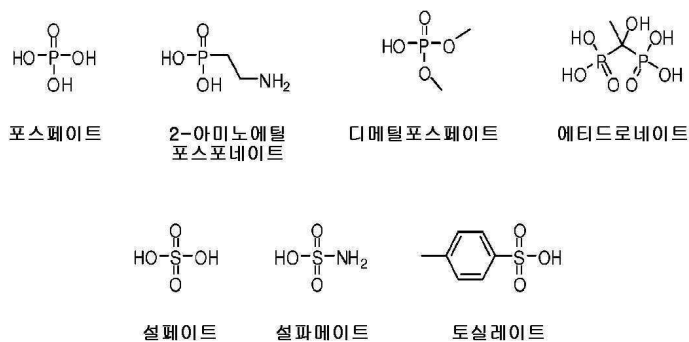
일부 무기 옥소산의 일반 구조식



R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ = 알킬 또는 아릴

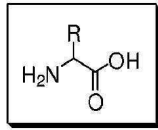
도면9

일부 무기 옥소산 유도체의 구조



도면10

표준 아미노산의 일반 구조식

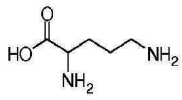


R =

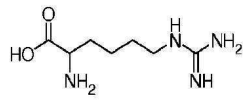
	글리신		히스티딘
	알라닌		세린
	페닐알라닌		시스테인
	타이로신		트레오닌
	아스파르트산		메티오닌
	글루탐산		발린
	아스파라긴		이소류신
	글루타민		트립토판
	라이신		프롤린
	아르기닌		피롤라이신
	셀레노시스테인		

도면11a

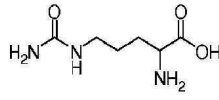
일부 비표준 아미노산의 구조



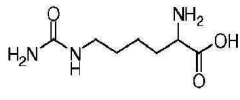
오르니틴



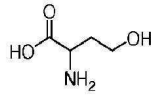
호모아르기닌



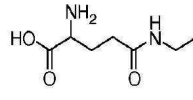
시트룰린



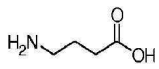
호모시트룰린



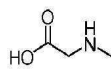
호모세린



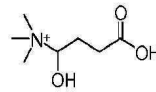
테아닌



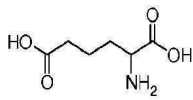
γ-아미노부티르산



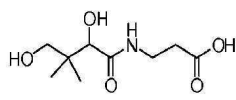
사르코신



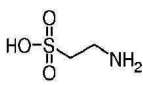
카르니틴



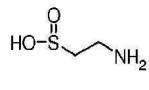
2-아미노아디프산



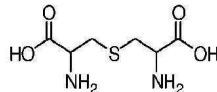
판토텐산



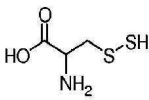
타우린



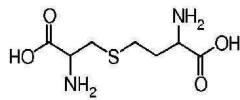
하이포타우린



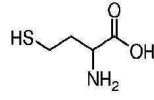
란티오닌



티오시스테인

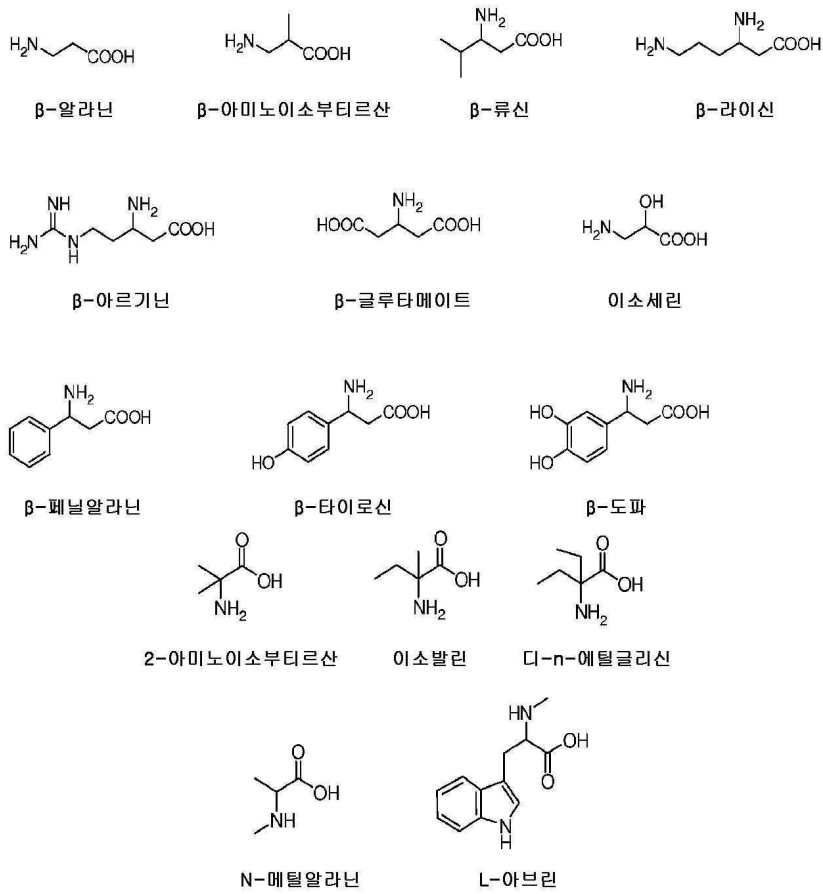


시스타티오닌

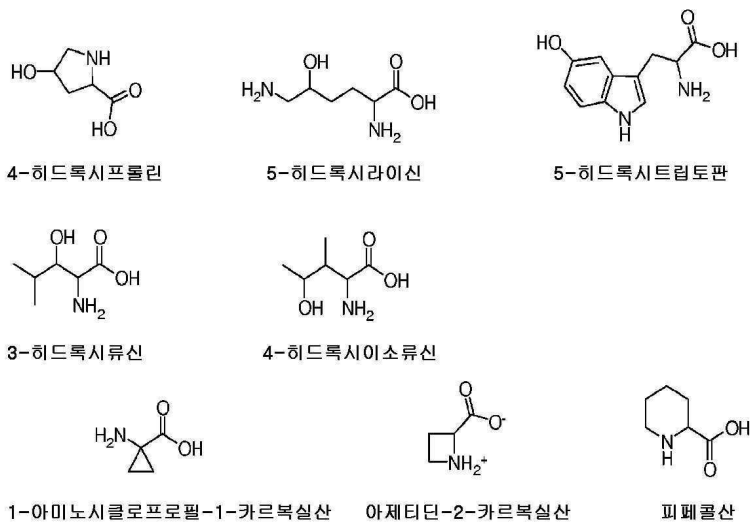


호모시스테인

도면11b

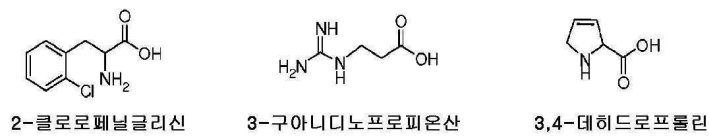
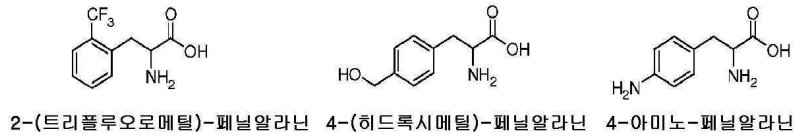


도면11c

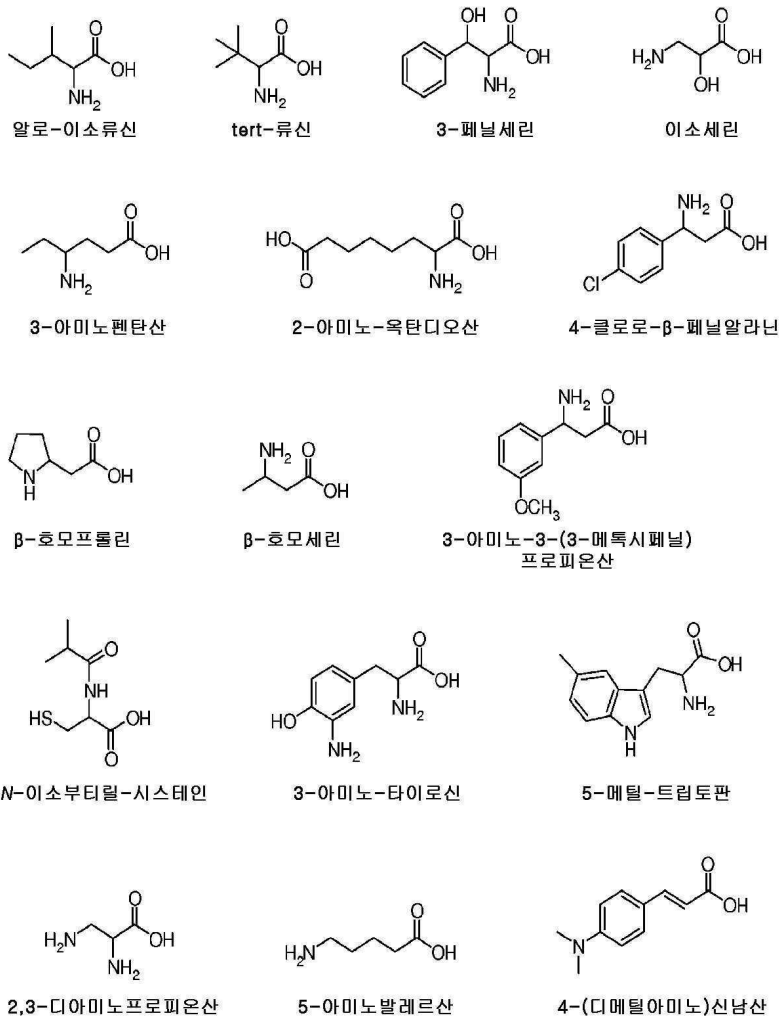


도면12a

일부 합성 아미노산의 구조

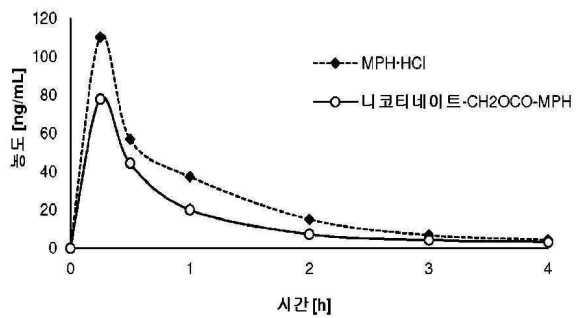


도면12b



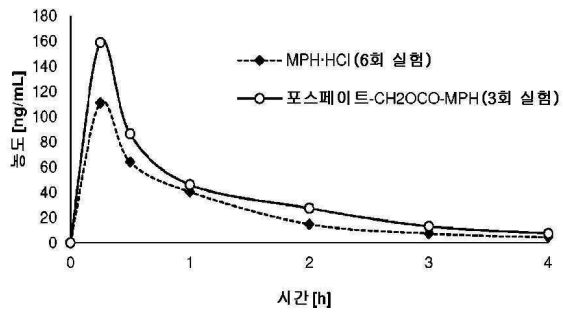
도면13

경구 PK 그래프



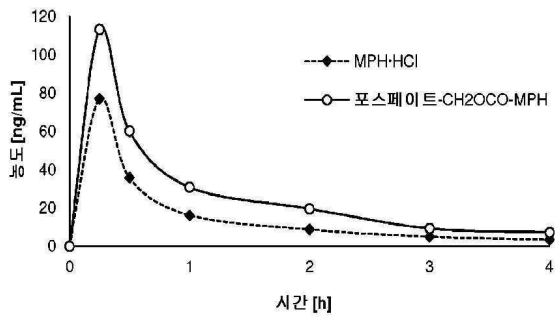
도면14

경구 PK 그래프



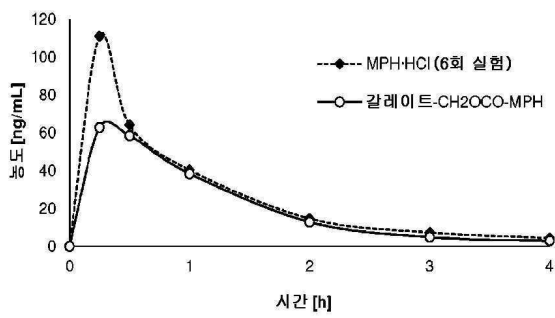
도면15

경구 PK 그래프



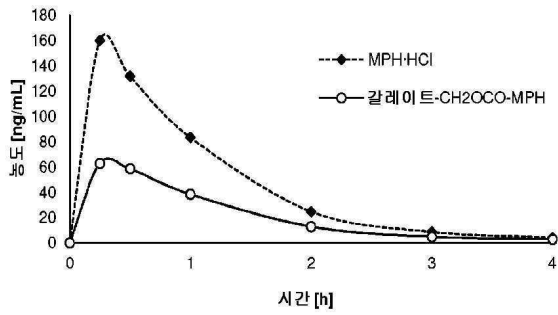
도면16

경구 PK 그래프



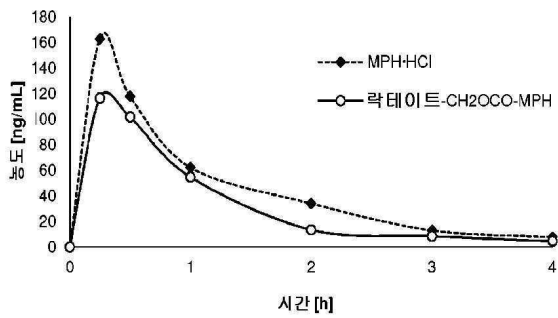
도면17

경구 PK 그래프



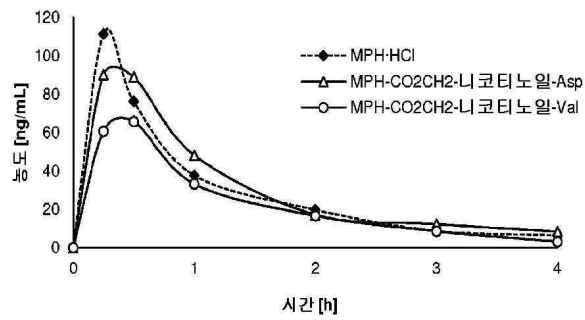
도면18

경구 PK 그래프



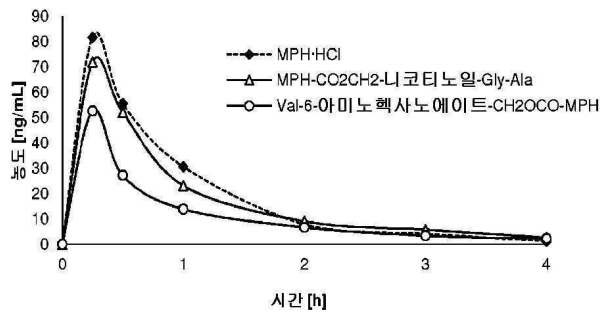
도면19

경구 PK 그래프



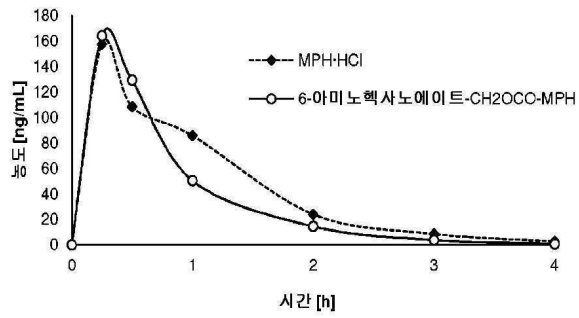
도면20

경구 PK 그래프



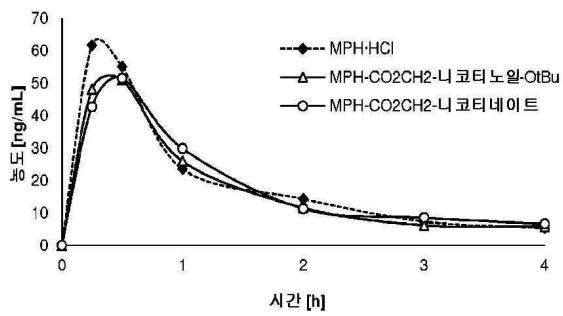
도면21

경구 PK 그래프



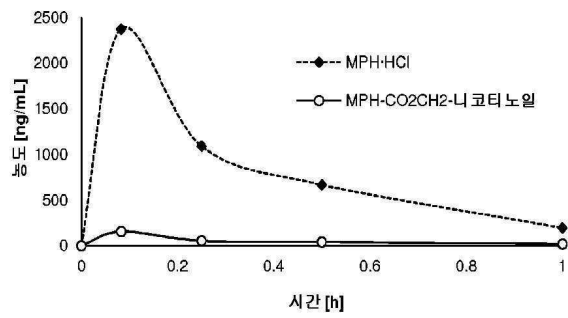
도면22

경구 PK 그래프



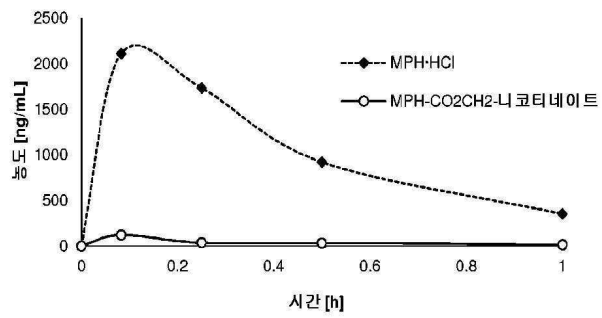
도면23

비내 PK 그래프



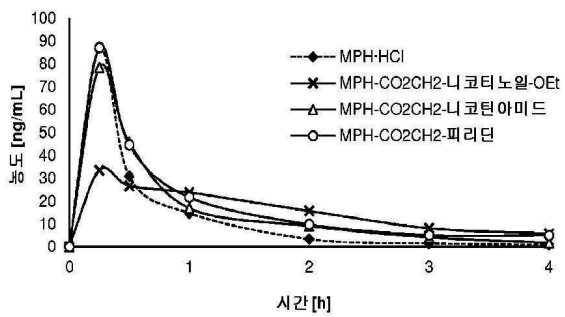
도면24

비내 PK 그래프



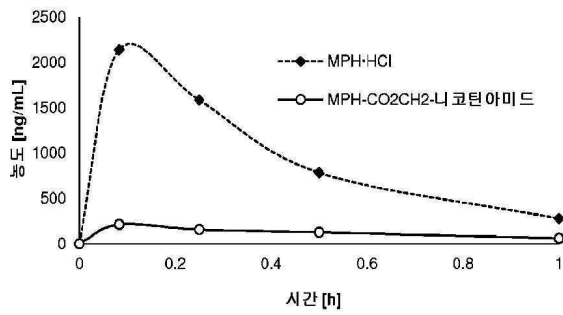
도면25

경구 PK 그래프

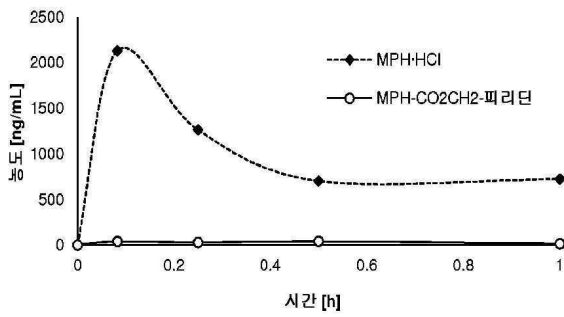


도면26

비내 PK 그래프

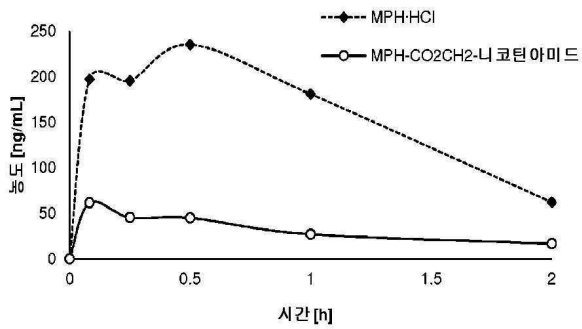


도면27



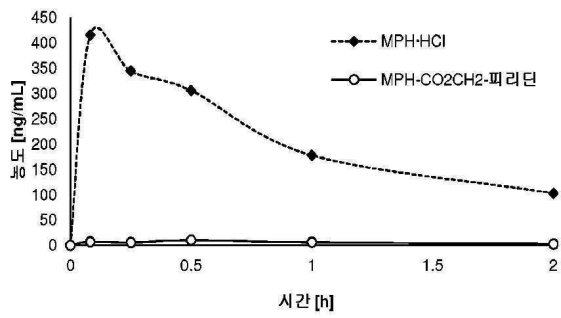
도면28

정맥내 PK 그래프



도면29

정맥내 PK 그래프



도면30

경구 PK 그래프

