

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-503862

(P2013-503862A)

(43) 公表日 平成25年2月4日(2013.2.4)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 489/08 (2006.01)	C07D 489/08 CSP	4C054
A61K 31/485 (2006.01)	A61K 31/485	4C084
A61P 25/04 (2006.01)	A61P 25/04	4C086
A61P 25/36 (2006.01)	A61P 25/36	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 121	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 165 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-527871 (P2012-527871)	(71) 出願人	509308986 シグネチャー セラピューティクス、インク。 SIGNATURE THERAPEUTICS, INC. アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94070、サン カルロス、スイート デイ、ショアウェイ ロード 75
(86) (22) 出願日	平成22年4月21日 (2010.4.21)	(74) 代理人	100149294 弁理士 内田 直人
(85) 翻訳文提出日	平成24年5月1日 (2012.5.1)	(72) 発明者	ジェンキンス、トーマス イー。 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94070、サン カルロス、スイート デイ、ショアウェイ ロード 75
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/031956		
(87) 国際公開番号	W02011/031350		
(87) 国際公開日	平成23年3月17日 (2011.3.17)		
(31) 優先権主張番号	61/240, 611		
(32) 優先日	平成21年9月8日 (2009.9.8)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/288, 148		
(32) 優先日	平成21年12月18日 (2009.12.18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酵素切断可能なケトン修飾オピオイドプロドラッグとその任意選択のインヒビターとを含んでなる組成物

(57) 【要約】

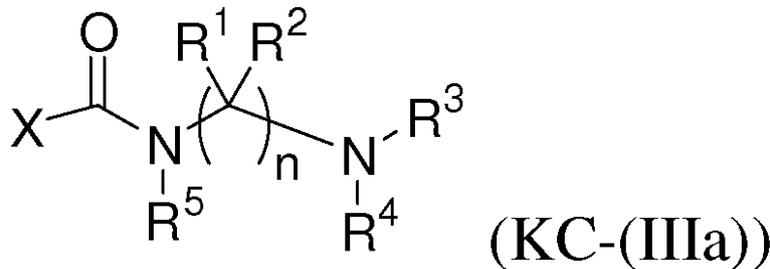
酵素活性化および分子内環化するとケトン含有オピオイドを放出することが可能なプロドラッグを使用して、患者にケトン含有オピオイドの制御放出を提供する方法が開示される。本開示物はまた、そのようなプロドラッグ化合物およびそのような化合物を含んでなる医薬組成物も提供する。そのような医薬組成物は、場合により、プロドラッグからのケトン含有オピオイドの酵素制御放出を仲介する1つ以上の酵素と相互作用してプロドラッグの酵素切断を改変する酵素インヒビターを含んでもよい。また、そのような化合物および医薬組成物の使用方法も含まれる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 KC - (III a) :

【化 1】



10

の化合物であって、式中：

Xはケトン含有オピオイドの残基を表し、ここで前記ケトンの対応するエノール基の水素原子は、 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ との共有結合に置換され；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

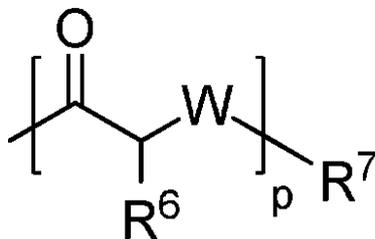
あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つの R^2 基または R^3 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成し；

n は2～4の整数であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、

【化 2】



であり；

各 R^6 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各Wが、独立して、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

各 R^8 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R^6 および R^8 は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

p は1～100の整数であり；かつ

40

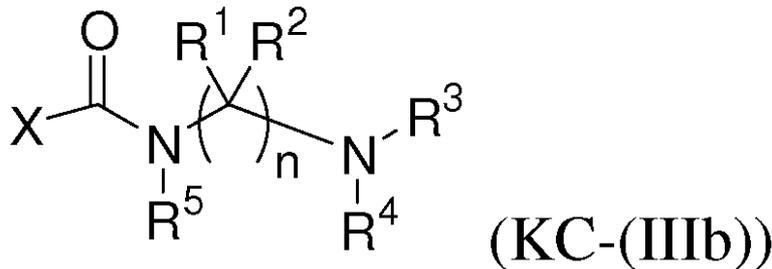
50

R⁷ は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

式 KC - (IIIb) :

【化 3】



10

の化合物であって、式中：

X はケトン含有オピオイドの残基を表し、ここで前記ケトンの対応するエノール基の水素原子は、 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ との共有結合に置換され；

20

R⁵ は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R¹ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R² が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

あるいは R¹ および R² は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R¹ 基または R² 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し；

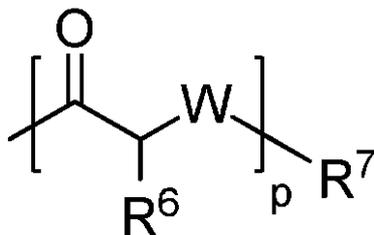
30

n は 2 ~ 4 の整数であり；

R³ は水素であり；

R⁴ は、

【化 4】



40

であり；

各 R⁶ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各 W が、独立して、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

各 R⁸ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して

50

選択されるか、あるいは場合により、各 R^6 および R^8 は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

p は 1 ~ 100 の整数であり；かつ

R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

前記ケトン含有オピオイドは、アセチルモルフィン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ケトベミドン、メサドン、ナロキソン、N - メチルナロキソン、ナルトレキソン、N - メチルナルトレキソン、オキシコドン、オキシモルホン、およびペンタモルフィン (pentamorphine) から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

10

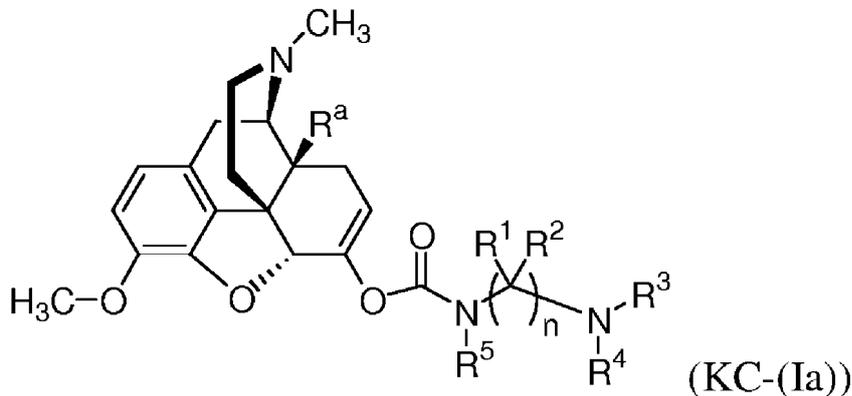
【請求項 4】

前記ケトン含有オピオイドはヒドロコドンまたはオキシコドンである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 KC - (Ia) :

【化 5】



20

の化合物であって、式中：

30

R^a は水素またはヒドロキシルであり；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成し；

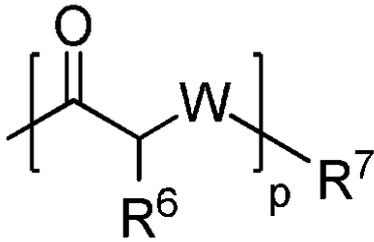
40

n は 2 ~ 4 の整数であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、

【化6】



であり；

10

各 R^6 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各 W が、独立して、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

各 R^8 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R^6 および R^8 は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

p は 1 ~ 100 の整数であり；かつ

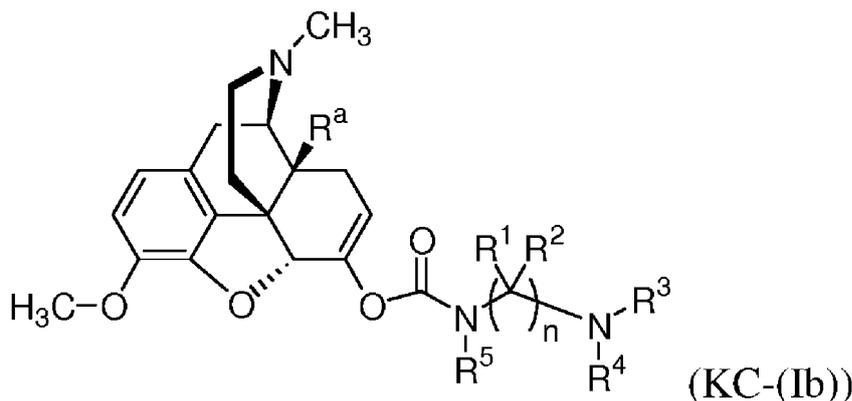
20

R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項6】

式 KC - (Ib) ；

【化7】



30

の化合物であって、式中；

40

R^a は水素またはヒドロキシルであり；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル

50

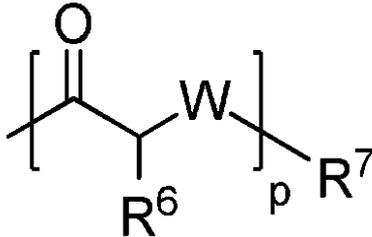
基を形成し；

n は 2 ~ 4 の整数であり；

R³ は水素であり；

R⁴ は、

【化 8】



10

であり；

各 R⁶ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各 W が、独立して、- NR⁸ -、- O - または - S - であり；

20

各 R⁸ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R⁶ および R⁸ は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

p は 1 ~ 100 の整数であり；かつ

R⁷ は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

R^a は水素である、請求項 5 または 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^a はヒドロキシルである、請求項 5 または 6 に記載の化合物。

30

【請求項 9】

R⁵ は (1 - 6 C) アルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁵ は (1 - 4 C) アルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R⁵ はメチルまたはエチルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R⁵ はメチルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R⁵ はカルボン酸またはカルボキシルエステルで置換されたアルキル基である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 14】

R⁵ は、- (CH₂)_n - COOH、- (CH₂)_n - COOCH₃、または - (CH₂)_n - COOCH₂CH₃ であり、式中 n は 1 ~ 10 の数である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R⁵ はカルボン酸またはカルボキシルエステルで置換されたアリールアルキル基である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

50

R⁵ は、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、または $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ であり、式中 q が 1 ~ 10 の整数である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R⁵ はアリールである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R⁵ は置換アリールである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R⁵ がカルボン酸またはカルボキシルエステルで置換されたアリール基である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 20】

R⁵ は、 $-(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(C_6H_4)-COOCH_3$ 、または $-(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R¹ および R² は水素である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

同じ炭素上にある R¹ および R² はアルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

同じ炭素上にある R¹ および R² はスピロ環を形成する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 24】

同じ炭素上にある R¹ および R² はメチルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

隣接する R¹ および R¹ は双方ともアルキルであり、かつ隣接する R² および R² は双方とも水素である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

隣接する R¹ および R¹ は双方ともメチルであり、かつ隣接する R² および R² は双方とも水素である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 27】

R¹ または R² は、分子内環化速度を調節することができる、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

R¹ または R² は電子求引基または電子供与基を含んでなる、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

$-[C(R^1)(R^2)]_n-$ は、 $-CH(CH_2F)CH(CH_2F)-$; $-CH(CHF_2)CH(CHF_2)-$; $-CH(CF_3)CH(CF_3)-$; $-CH_2CH(CF_3)-$; $-CH_2CH(CHF_2)-$; $-CH_2CH(CH_2F)-$; $-CH_2CH(F)CH_2-$; $-CH_2C(F_2)CH_2-$; $-CH_2CH(C(O)NR^{20}R^{21})-$; $-CH_2CH(C(O)OR^{22})-$; $-CH_2CH(C(O)OH)-$; $-CH(CH_2F)CH_2CH(CH_2F)-$; $-CH(CHF_2)CH_2CH(CHF_2)-$; $-CH(CF_3)CH_2CH(CF_3)-$; $-CH_2CH_2CH(CF_3)-$; $-CH_2CH_2CH(CHF_2)-$; $-CH_2CH_2CH(CH_2F)-$; $-CH_2CH_2CH(C(O)NR^{23}R^{24})-$; $-CH_2CH_2CH(C(O)OR^{25})-$; および $-CH_2CH_2CH(C(O)OH)-$ から選択され、ここで R²⁰、R²¹、R²² および R²³ は、それぞれ独立して、水素または (1 - 6 C) アルキルを表し、かつ R²⁴ および R²⁵ は、それぞれ独立して、(1 - 6 C) アルキルを表す、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

40

50

【請求項 30】

R¹ および R² の一方はアミノアシルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

R¹ および R² の一方は -C(O)NR^{10a}R^{10b} であり、式中、各 R^{10a} および R^{10b} は、水素、アルキル、置換アルキル、およびアシルから独立して選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

R¹ および R² の一方は -C(O)NR^{10a}R^{10b} であり、式中、R^{10a} はアルキルであり、かつ R^{10b} は置換アルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 33】

R¹ および R² の一方は -C(O)NR^{10a}R^{10b} であり、式中、R^{10a} はアルキルであり、かつ R^{10b} は、カルボン酸またはカルボキシルエステルで置換されたアルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

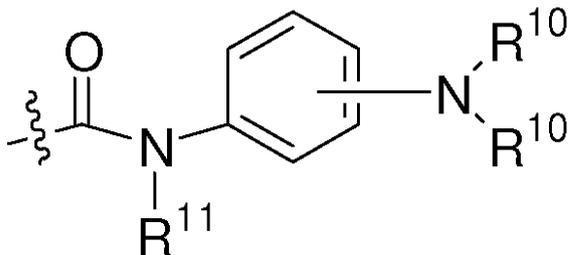
R¹ および R² の一方は -C(O)NR^{10a}R^{10b} であり、式中、R^{10a} はメチルであり、かつ R^{10b} は、カルボン酸またはカルボキシルエステルで置換されたアルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

R¹ および R² の一方は、

20

【化 9】



30

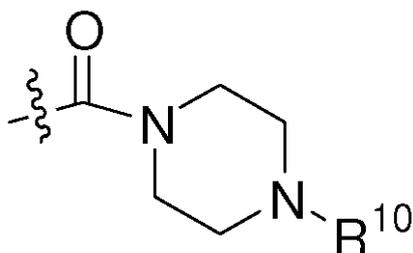
であり

；式中、各 R¹⁰ は、水素、アルキル、置換アルキル、およびアシルから独立して選択され、かつ R¹¹ はアルキルまたは置換アルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

R¹ および R² の一方は、

【化 10】



40

であり；式中、R¹⁰ は、水素、アルキル、置換アルキル、およびアシルから選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

50

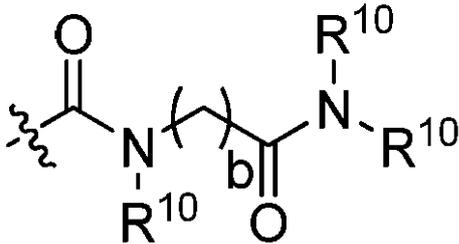
【請求項 37】

R¹⁰ はアシルである、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

R¹ および R² の一方は、

【化 11】



10

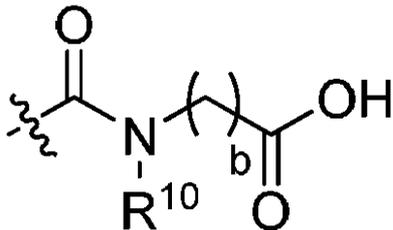
であり

; 式中、各 R¹⁰ が独立して、水素、アルキル、置換アルキル、またはアシルであり、かつ b が 1 ~ 5 の数である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

R¹ および R² の一方は、

【化 12】



20

であり

; 式中、R¹⁰ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、またはアシルであり、かつ b が 1 ~ 5 の数である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 40】

隣接する炭素原子上の 2 つの R¹ 基または R² 基は、それらが結合する炭素原子と共に、アリール基または置換アリール基を形成することができる、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

n は 2 または 3 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

R⁴ は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択される L - アミノ酸の残基、もしくは前記アミノ酸のいずれかの N - アシル誘導体の残基; または、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも 2 つの L - アミノ酸残基から構成されるペプチドの残基、もしくはその N - アシル誘導体の残基である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 43】

前記 N - アシル誘導体は、アセチル誘導体、ベンゾイル誘導体、マロニル誘導体、ピペ

50

ロニル誘導体またはスクシニル誘導体である、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

R⁴ は、L - アルギニンまたは L - リジンの残基であるか、あるいは L - アルギニンまたは L - リジンの N - アシル誘導体の残基である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 5】

R⁶ はアミノ酸の側鎖である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 6】

R⁶ は、-CH₂CH₂CH₂NH(C=NH)NH₂ または -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂ である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 4 7】

W は -NR⁸ - であり、かつ R⁸ は水素またはアルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

R⁷ は水素およびアシルから選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 9】

R⁷ は、水素、アセチル、ベンゾイル、マロニル、ピペロニルおよびスクシニルから選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 0】

20

W は -NR⁸ - であり；R⁸ は水素またはアルキルであり；かつ R⁷ は水素またはアシルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

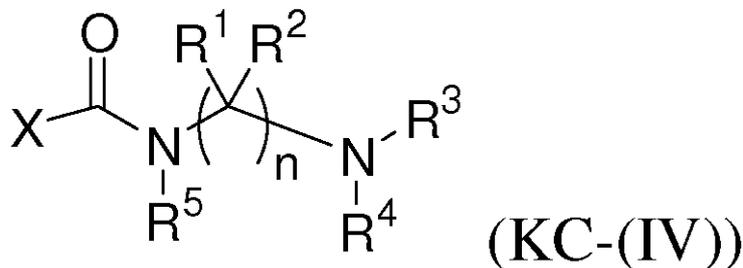
【請求項 5 1】

p は 1 ~ 5 0 の整数である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

式 KC - (IV) :

【化 1 3】



30

の化合物であって、式中：

X はケトン含有オピオイドの残基を表し、ここで前記ケトンの対応するエノール基の水素原子は、-C(O)-NR⁵-(C(R¹)(R²))_n-NR³R⁴ との共有結合に置換され；

40

R⁵ は、(1 - 6 C) アルキル、(1 - 6 C) 置換アルキル、-(CH₂)_q(C₆H₄)-COOH、-(CH₂)_q(C₆H₄)-COOCH₃、および -(CH₂)_q(C₆H₄)-COOCH₂CH₃ から選択され、ここで q は 1 ~ 1 0 の整数であり；

各 R¹ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R² が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

あるいは R¹ および R² は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R¹ 基または R² 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル

50

基を形成し；

n は 2 または 3 であり；

R³ は水素であり；

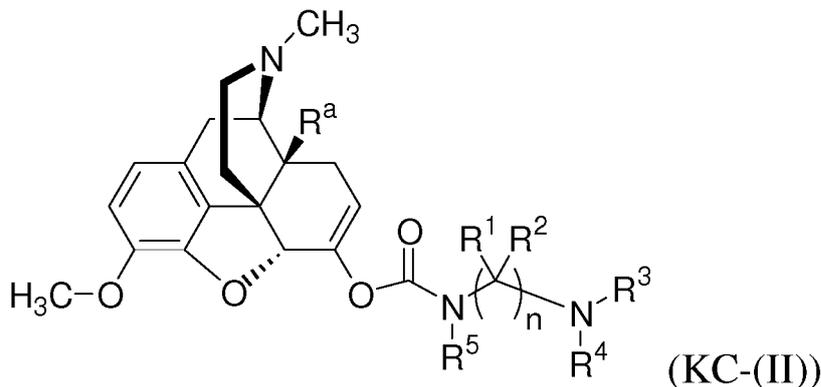
R⁴ は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択される L - アミノ酸の残基、もしくは前記アミノ酸のいずれかの N - アシル誘導体の残基；または、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも 2 つの L - アミノ酸残基から構成されるペプチドの残基、もしくはその N - アシル誘導体の残基である、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物。

10

【請求項 5 3】

式 KC - (I I) ；

【化 1 4】



20

の化合物であって、式中：

R^a は水素またはヒドロキシルであり；

30

R⁵ は、(1 - 6 C) アルキル、(1 - 6 C) 置換アルキル、- (CH₂)_q (C₆H₄) - COOH、- (CH₂)_q (C₆H₄) - COOCH₃、および - (CH₂)_q (C₆H₄) - COOCH₂CH₃ から選択され、ここで q は 1 ~ 10 の整数であり；

各 R¹ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R² が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

あるいは R¹ および R² は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基および置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R¹ 基または R² 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し；

40

n は 2 または 3 であり；

R³ は水素であり；

R⁴ は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択される L - アミノ酸の残基、もしくは前記アミノ酸のいずれかの N - アシル誘導体の残基；または、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプト

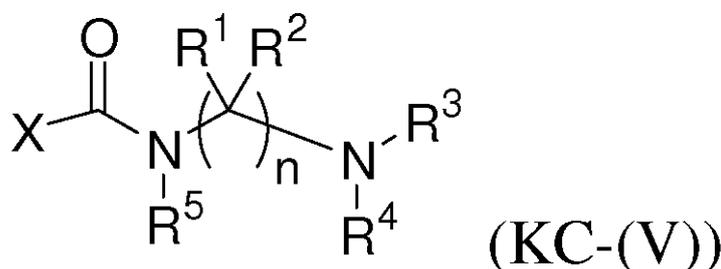
50

ファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも2つのL-アミノ酸残基から構成されるペプチドの残基、もしくはそのN-アシル誘導体の残基である、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項54】

式KC-(V)：

【化15】



10

の化合物であって、式中：

Xはケトン含有オピオイドの残基を表し、ここで前記ケトンの対応するエノール基の水素原子は、 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ との共有結合に置換され；

20

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成し；

30

nは2～4の整数であり；

R^3 は水素であり；

R^4 はトリプシン切断可能部分である、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項55】

ケトン含有オピオイドは、アセチルモルフィン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ケトベミドン、メサドン、ナロキソン、N-メチルナロキソン、ナルトレキソン、N-メチルナルトレキソン、オキシコドン、オキシモルホン、およびペンタモルフィン(pentamorphine)から選択される、請求項54に記載の化合物。

40

【請求項56】

前記ケトン含有オピオイドはヒドロコドンまたはオキシコドンである、請求項54に記載の化合物。

【請求項57】

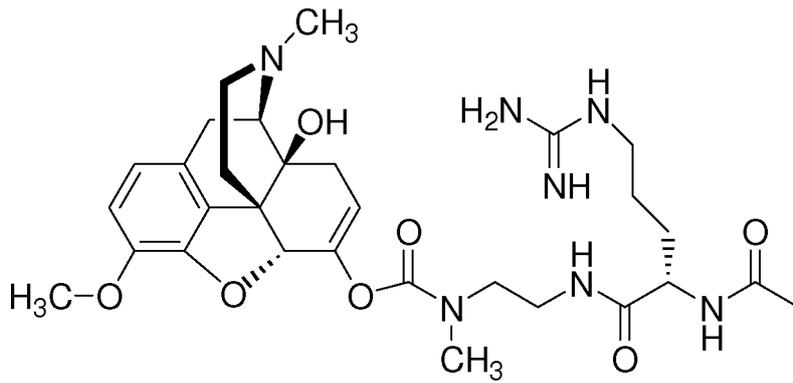
R^4 は、リジン(L-リジンなど)、アルギニン(L-アルギニンなど)、ホモリジン、ホモアルギニン、およびオルニチン、アルギニンミミック、アルギニンホモログ、アルギニントランケート、酸化状態が変化するアルギニン(例えば、代謝物)、リジンミミック、リジンホモログ、リジントランケート、および酸化状態が変化するリジン(例えば、代謝物)から選択される、請求項54に記載の化合物。

【請求項58】

以下の式：

50

【化 1 6】



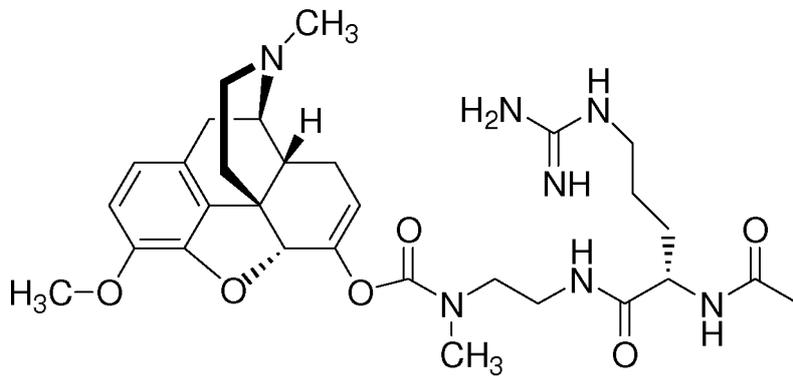
10

の化合物。

【請求項 5 9】

以下の式：

【化 1 7】



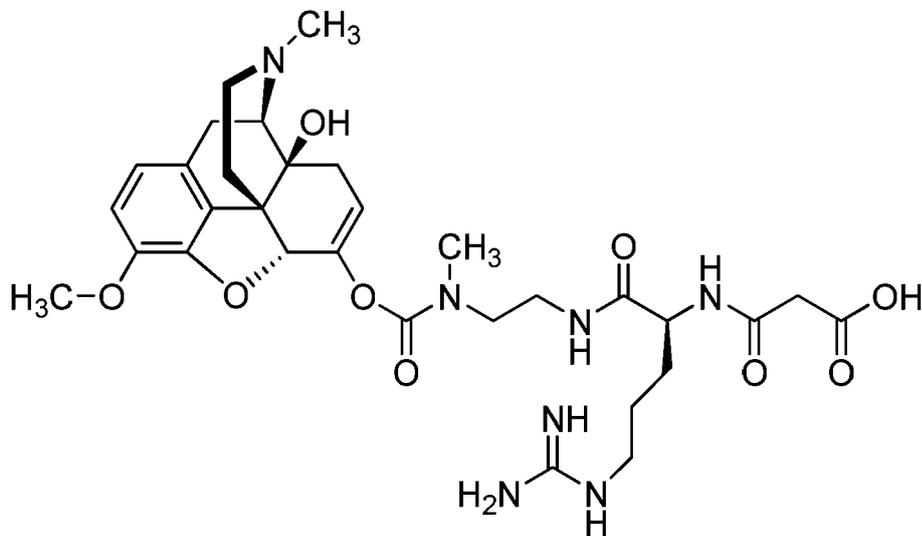
20

の化合物。

【請求項 6 0】

以下の式：

【化 1 8】



40

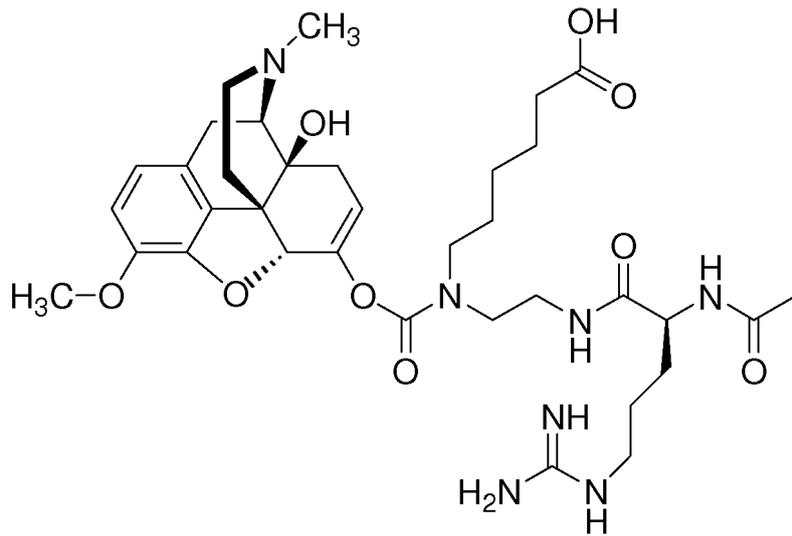
の化合物。

【請求項 6 1】

50

以下の式：

【化 1 9】



10

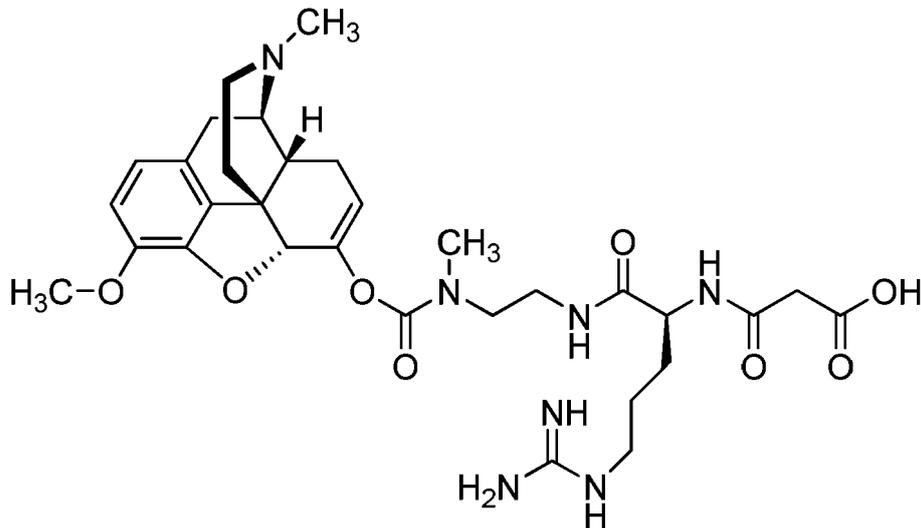
の化合物。

【請求項 62】

20

以下の式：

【化 2 0】



30

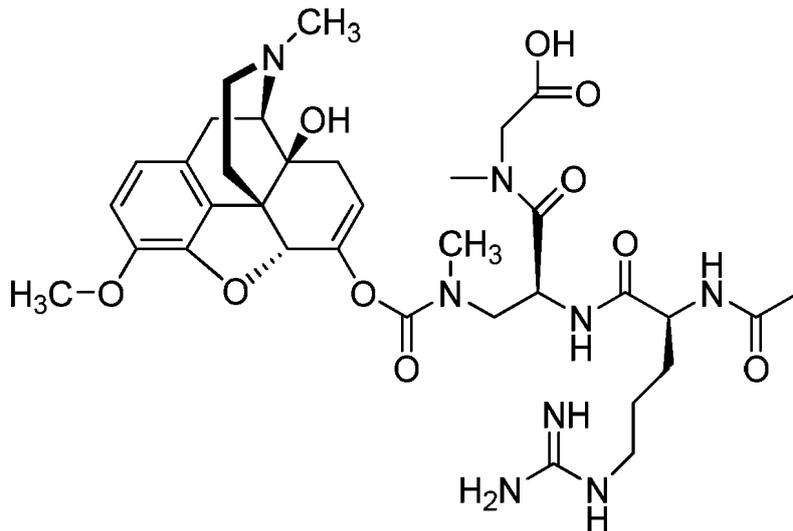
の化合物。

【請求項 63】

40

以下の式：

【化 2 1】



10

の化合物。

【請求項 6 4】

請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物；および
薬学的に許容できるキャリア
を含んでなる組成物。

20

【請求項 6 5】

トリブシンインヒビター；
請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物；および
薬学的に許容できるキャリア
を含んでなる組成物。

【請求項 6 6】

前記トリブシンインヒビターは、ダイズから誘導される、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 6 7】

前記トリブシンインヒビターは、アルギニンミミックまたはリジンミミックである、請求項 6 5 に記載の組成物。

30

【請求項 6 8】

前記アルギニンミミックまたはリジンミミックは合成化合物である、請求項 6 7 に記載の組成物。

【請求項 6 9】

ケトン含有オピオイドの酵素制御放出を提供するケトン修飾オピオイドプロドラッグと、前記プロドラッグからの前記ケトン含有オピオイドの前記酵素制御放出を仲介する 1 つ以上の酵素と相互作用することにより前記プロドラッグの酵素切断を減弱させる酵素インヒビターとを含んでなる、医薬組成物。

40

【請求項 7 0】

ケトン修飾オピオイドプロドラッグを含有する組成物の薬物乱用の可能性を低減する方法であって、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の化合物をトリブシンインヒビターと組み合わせる工程であって、前記トリブシンインヒビターが、トリブシンを添加することによって前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグから前記ケトン修飾オピオイドを放出させる使用者の能力を低減する工程を含んでなる、方法。

【請求項 7 1】

請求項 1～6 8 のいずれか一項に記載の化合物または医薬組成物の有効量を投与する工程を含んでなる、治療を必要とする患者において疼痛を治療する方法。

【請求項 7 2】

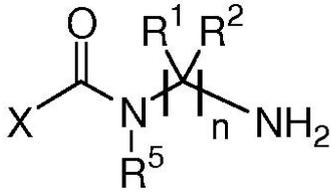
50

請求項 1 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の化合物または医薬組成物の有効量を投与する工程を含んでなる、治療を必要とする患者において疼痛を予防する方法。

【請求項 7 3】

請求項 1 に記載の化合物を調製する方法であって、
式：

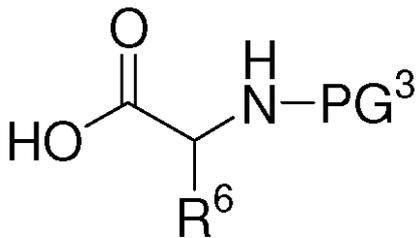
【化 2 2】



10

の化合物を式：

【化 2 3】



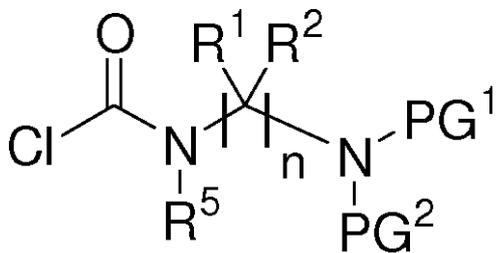
20

の化合物と接触させる工程であって、式中 PG^3 はアミノ保護基であり、式中 X はケトン含有オピオイドである、工程を含んでなる方法。

【請求項 7 4】

請求項 5 に記載の化合物を調製する方法であって、
式：

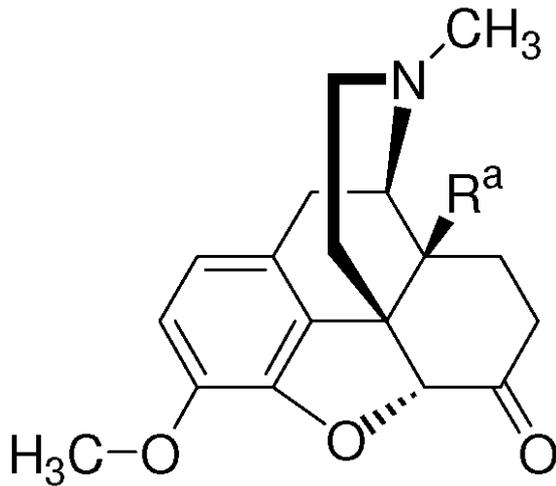
【化 2 4】



30

の化合物を式：

【化 2 5】



10

の化合物と接触させる工程であって、式中 PG^1 および PG^2 はアミノ保護基である、工程を含んでなる方法。

【請求項 75】

20

トリプシン切断可能部分を含んでなるプロモイエティに共有結合したケトン含有オピオイドを含んでなるケトン修飾オピオイドプロドラッグであって、トリプシンによる前記トリプシン切断可能部分の切断が前記ケトン含有オピオイドの放出を仲介する、ケトン修飾オピオイドプロドラッグ；および

組成物の摂取後に前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグからの前記ケトン含有オピオイドの酵素制御放出を仲介する前記トリプシンと相互作用するトリプシンインヒビターを含んでなる組成物。

【請求項 76】

請求項 75 に記載の組成物を含んでなる用量単位であって、

前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよび前記トリプシンインヒビターが、摂取後に予め選択された薬物動態 (PK) プロファイルをもたらすのに有効な量で前記用量単位中に存在する、用量単位。

30

【請求項 77】

前記予め選択された PK プロファイルが、インヒビターの非存在下で等価投薬量のケトン修飾オピオイドプロドラッグを摂取した後に放出されるケトン含有オピオイドの PK パラメータ値より低い少なくとも 1 つの PK パラメータ値を含んでなる、請求項 76 に記載の用量単位。

【請求項 78】

前記 PK パラメータ値が、ケトン含有オピオイド C_{max} 値、ケトン含有オピオイド曝露値、および $(1/\text{ケトン含有オピオイド } T_{max})$ 値から選択される、請求項 77 に記載の用量単位。

40

【請求項 79】

前記用量単位が、少なくとも 2 用量単位を摂取した後に予め選択された PK プロファイルをもたらす、請求項 76 に記載の用量単位。

【請求項 80】

前記予め選択された PK プロファイルが、インヒビターの非存在下で等価投薬量のケトン修飾オピオイドプロドラッグを摂取した後の PK プロファイルと比べて改変される、請求項 79 に記載の用量単位。

【請求項 81】

漸増数の前記用量単位の摂取により線形性の PK プロファイルがもたらされることを提

50

供する、請求項 79 に記載の用量単位。

【請求項 82】

漸増数の前記用量単位の摂取により非線形性の PK プロファイルがもたらされることを提供する、請求項 79 に記載の用量単位。

【請求項 83】

前記 PK パラメータ値が、ケトン含有オピオイド Cmax 値、(1/ケトン含有オピオイド Tmax) 値、およびケトン含有オピオイド曝露値から選択される、請求項 79 に記載の組成物。

【請求項 84】

患者に投与される組成物を収容するのに好適な容器；および
前記容器の中に配置された請求項 76 に記載の組成物を含んでなる用量単位
を含んでなる組成物。

10

【請求項 85】

1 マイクログラム ~ 2 グラムの全重量を有する用量単位である、請求項 75 に記載の組成物。

【請求項 86】

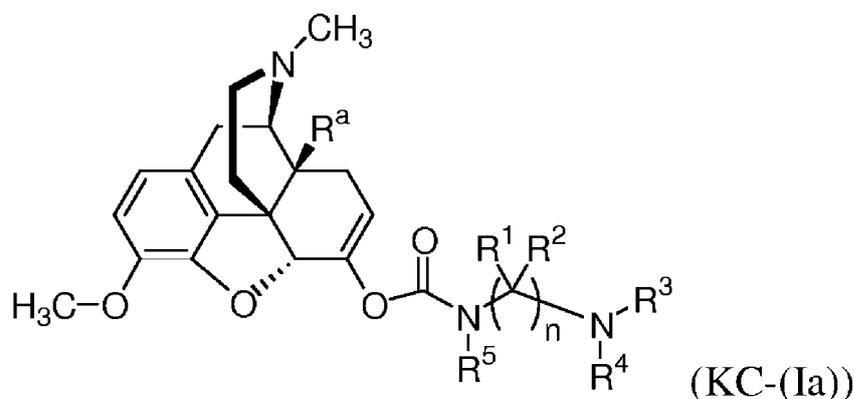
ケトン修飾オピオイドプロドラッグとトリプシンインヒビターとを合わせた重量が前記組成物 1 グラム当たり 0.1% ~ 99% である、請求項 75 に記載の組成物。

【請求項 87】

前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグは、式 KC - (Ia) ；

20

【化 26】



30

の化合物であって、式中：

R^a は水素またはヒドロキシルであり；

R⁵ は、アルキル、置換アルキル、アリーールアルキル、置換アリーールアルキル、アリーールおよび置換アリーールから選択され；

各 R¹ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリーール、置換アリーール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

40

各 R² が、水素、アルキル、置換アルキル、アリーール、置換アリーール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

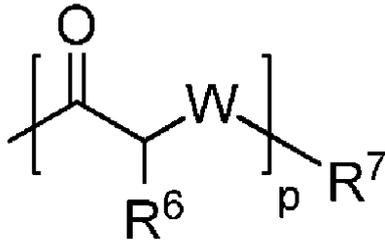
あるいは R¹ および R² は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリーール基、または置換アリーール基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R¹ 基または R² 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリーール基、または置換アリーール基を形成し；

n は 2 ~ 4 の整数であり；

R³ は水素であり；

R⁴ は、

【化 2 7】



であり；

10

各 R⁶ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各 W が、独立して、-NR⁸-、-O- または -S- であり；

各 R⁸ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R⁶ および R⁸ は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

p は 1 ~ 100 の整数であり；かつ

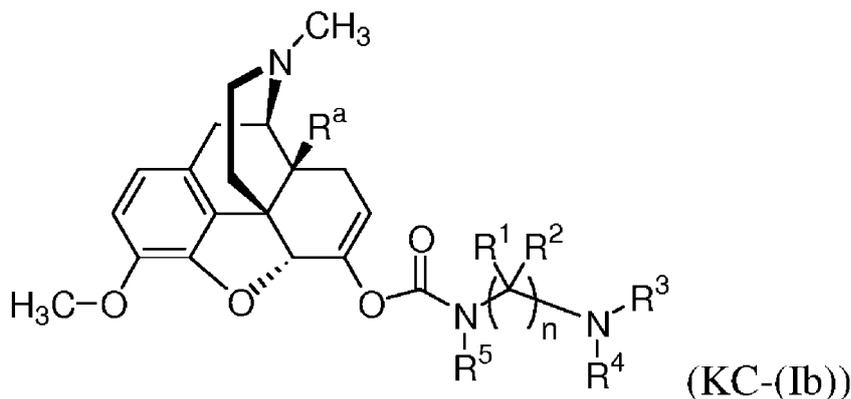
20

R⁷ は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項 75 ~ 86 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 88】

前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグは、式 KC - (I b) ；

【化 2 8】



30

の化合物であって、式中；

40

R^a は水素またはヒドロキシルであり；

R⁵ は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R¹ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R² が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

あるいは R¹ および R² は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R¹ 基または R² 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル

50

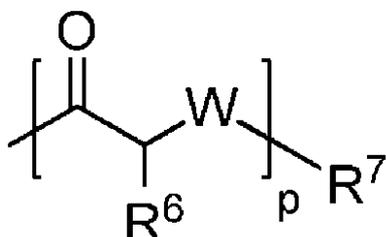
基を形成し；

n は 2 ~ 4 の整数であり；

R³ は水素であり；

R⁴ は、

【化 2 9】



10

であり；

各 R⁶ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各 W が、独立して、-NR⁸-、-O- または -S- であり；

20

各 R⁸ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R⁶ および R⁸ は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

p は 1 ~ 100 の整数であり；かつ

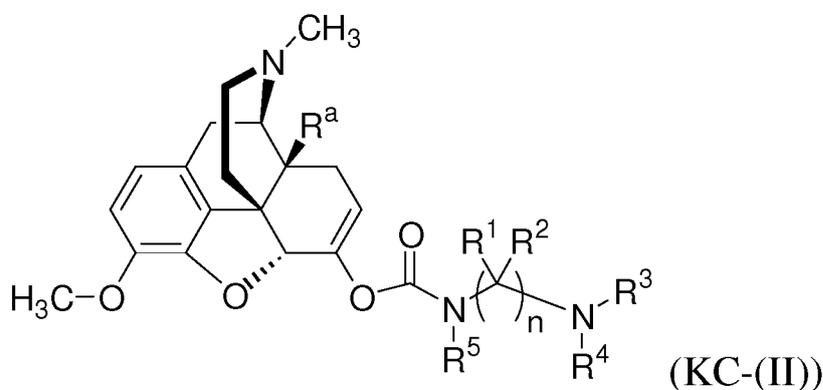
R⁷ は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項 75 ~ 86 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8 9】

前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグは、式 KC - (II)：

30

【化 3 0】



40

の化合物であって、式中：

R^a は水素またはヒドロキシルであり；

R⁵ は、(1 - 6C) アルキル、(1 - 6C) 置換アルキル、-(CH₂)_q (C₆H₄) - COOH、-(CH₂)_q (C₆H₄) - COOCH₃、および -(CH₂)_q (C₆H₄) - COOCH₂CH₃ から選択され、ここで q は 1 ~ 10 の整数であり；

各 R¹ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

50

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し；

n は 2 または 3 であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択される L - アミノ酸の残基、もしくは前記アミノ酸のいずれかの N - アシル誘導体の残基；または、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも 2 つの L - アミノ酸残基から構成されるペプチドの残基、もしくはその N - アシル誘導体の残基である、化合物である、請求項 75 ~ 86 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

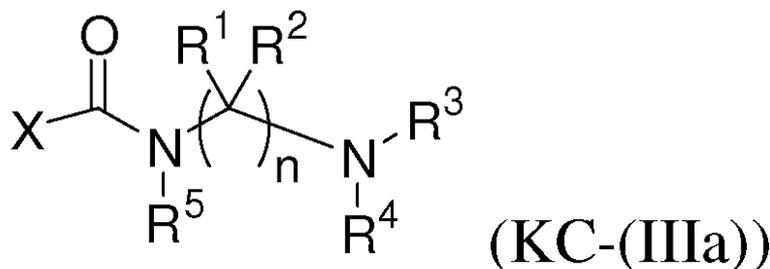
10

【請求項 90】

前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグは、式 KC - (IIIa) ；

20

【化 31】



30

の化合物であって、式中：

X はケトン含有オピオイドの残基を表し、ここで前記ケトンの対応するエノール基の水素原子は、 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ との共有結合に置換され；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

40

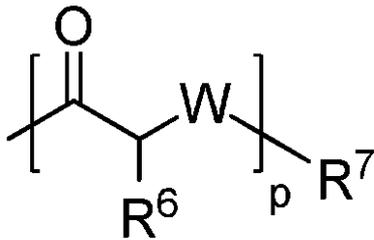
あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R^2 基または R^3 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成し；

n は 2 ~ 4 の整数であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、

【化 3 2】



であり；

10

各 R^6 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各 W が、独立して、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

各 R^8 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R^6 および R^8 は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

p は 1 ~ 100 の整数であり；かつ

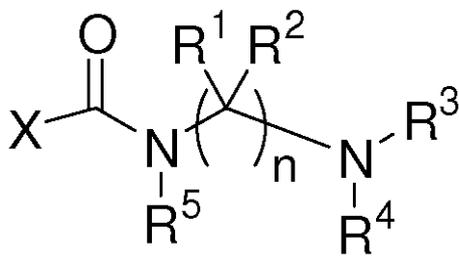
20

R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項 75 ~ 86 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9 1】

前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグは、式 KC - (IIIb)；

【化 3 3】



(KC-(IIIb))

30

の化合物であって、式中：

X はケトン含有オピオイドの残基を表し、ここで前記ケトンの対応するエノール基の水素原子は、 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ との共有結合に置換され；

40

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル

50

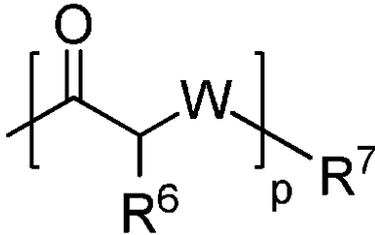
基を形成し；

n は 2 ~ 4 の整数であり；

R³ は水素であり；

R⁴ は、

【化 3 4】



10

であり；

各 R⁶ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各 W が、独立して、-NR⁸-、-O- または -S- であり；

20

各 R⁸ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R⁶ および R⁸ は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

p は 1 ~ 100 の整数であり；かつ

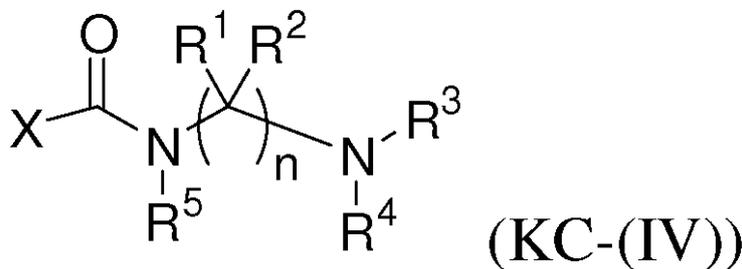
R⁷ は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項 75 ~ 86 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9 2】

前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグは、式 KC - (IV)：

30

【化 3 5】



40

の化合物であって、式中：

X はケトン含有オピオイドの残基を表し、ここで前記ケトンの対応するエノール基の水素原子は、-C(O)-NR⁵-(C(R¹)(R²))_n-NR³R⁴ との共有結合に置換され；

R⁵ は、(1-6C)アルキル、(1-6C)置換アルキル、-(CH₂)_q(C₆H₄)-COOH、-(CH₂)_q(C₆H₄)-COOCH₃、および-(CH₂)_q(C₆H₄)-COOCH₂CH₃ から選択され、ここで q は 1 ~ 10 の整数であり；

各 R¹ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

50

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し；

n は 2 または 3 であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択される L - アミノ酸の残基、もしくは前記アミノ酸のいずれかの N - アシル誘導体の残基；または、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも 2 つの L - アミノ酸残基から構成されるペプチドの残基、もしくはその N - アシル誘導体の残基である、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項 75 ~ 86 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

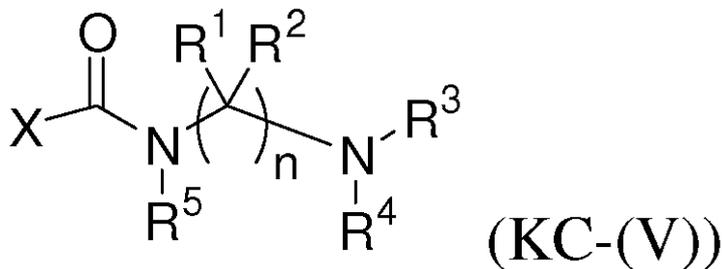
10

【請求項 93】

20

前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグは、式 KC - (V)：

【化 36】



30

の化合物であって、式中：

X はケトン含有オピオイドの残基を表し、ここで前記ケトンの対応するエノール基の水素原子は、 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ との共有結合に置換され；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

40

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成し；

n は 2 ~ 4 の整数であり；

R^3 は水素であり；

R^4 はトリプシン切断可能部分である、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項 75 ~ 86 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 9 4】

請求項 1 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物または用量単位を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる、患者の治療方法。

【請求項 9 5】

用量単位中に：

トリプシンにより切断可能なプロモイエティに共有結合したケトン含有オピオイドを含んでなるケトン修飾オピオイドプロドラッグであって、前記トリプシンによる前記プロモイエティの切断が、前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグからの前記ケトン含有オピオイドの放出を仲介する、ケトン修飾オピオイドプロドラッグ；および

前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグからの前記ケトン含有オピオイドの酵素制御放出を仲介する前記トリプシンと相互作用するトリプシンインヒビターを組み合わせる工程を含んでなる、用量単位の作製方法であって、

前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよび前記トリプシンインヒビターは、患者が複数の用量単位を摂取しても比例したケトン含有オピオイド放出をもたらさないように、前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグからの前記ケトン含有オピオイドの放出を減弱させるのに有効な量で前記用量単位中に存在する、方法。

【請求項 9 6】

前記薬物の放出が、インヒビターの非存在下での等価投薬量のプロドラッグによる薬物の放出と比較して減少する、請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 7】

ケトン修飾オピオイドプロドラッグとトリプシンインヒビターとトリプシンとを反応混合物に組み合わせる工程であって、前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグが、トリプシン切断可能部分を含んでなるプロモイエティに共有結合したケトン含有オピオイドを含んでなり、トリプシンによる前記トリプシン切断可能部分の切断が前記ケトン含有オピオイドの放出を仲介する、工程；および

ケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換を検出する工程を含んでなる、用量単位に製剤化するのに好適なケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターを同定する方法であって、

前記トリプシンインヒビターの非存在下でのケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換と比較したときの前記トリプシンインヒビターの存在下でのケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換の減少は、前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよび前記トリプシンインヒビターが用量単位に製剤化するのに好適であることを示す、方法。

【請求項 9 8】

ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターを動物に投与する工程であって、前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグが、トリプシン切断可能部分を含んでなるプロモイエティに共有結合したケトン含有オピオイドを含んでなり、トリプシンによる前記トリプシン切断可能部分の切断が前記ケトン含有オピオイドの放出を仲介する、工程；および

ケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換を検出する工程を含んでなる、用量単位に製剤化するのに好適なケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターを同定する方法であって、前記トリプシンインヒビターの非存在下でのケトン含有オピオイド変換と比較したときの前記トリプシンインヒビターの存在下でのケトン含有オピオイド変換の減少は、前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターが用量単位に製剤化するのに好適であることを示す、方法。

【請求項 9 9】

前記投与する工程が、選択された一定用量のケトン修飾オピオイドプロドラッグと同時に投与する漸増用量のインヒビターを前記動物に投与する工程を含んでなる、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

前記検出する工程が、予め選択された薬物動態 (P K) プロファイルをもたらすインヒ

10

20

30

40

50

ビターの用量およびケトン修飾オピオイドプロドラッグの用量の同定を促進する、請求項 99 に記載の方法。

【請求項 101】

前記方法がインビボアッセイを含んでなる、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 102】

前記方法がエキソビボアッセイを含んでなる、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 103】

ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターを動物組織に投与する工程であって、前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグが、トリプシン切断可能部分を含んでなるプロモイェティに共有結合したケトン含有オピオイドを含んでなり、トリプシンによる前記トリプシン切断可能部分の切断が前記ケトン含有オピオイドの放出を仲介する、工程；および

10

ケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換を検出する工程、を含んでなる、用量単位に製剤化するのに好適なケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターを同定する方法であって、前記トリプシンインヒビターの非存在下でのケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換と比較したときの前記トリプシンインヒビターの存在下でのケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換の減少は、前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターが用量単位に製剤化するのに好適であることを示す、方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

緒論

ケトン含有オピオイドは、誤用、乱用、または過量服用され易い。従って、このような薬物の使用および入手手段を制限する必要がある。薬物の入手手段を制限すると投与費用が高額になり、また投薬のために来院できない患者が治療を受けられないことにつながり得る。例えば、急性痛を患う患者が、入院しない限りオピオイドによる治療を受けられないことになり得る。さらに、使用の制限は多くの場合に効果がなく、疾病率が高まって社会的に有害な影響が生じ得る。

【発明の概要】

30

【0002】

概要

本実施形態は、ケトン修飾オピオイドプロドラッグであって、ケトン修飾オピオイドプロドラッグが、トリプシン切断可能部分を含んでなるプロモイェティに共有結合したケトン含有オピオイドを含んでなり、トリプシンによるトリプシン切断可能部分の切断がケトン含有オピオイドの放出を仲介する、ケトン修飾オピオイドプロドラッグと；組成物の摂取後にケトン修飾オピオイドプロドラッグからのケトン含有オピオイドの酵素制御放出を仲介するトリプシンと相互作用するトリプシンインヒビターとを含んでなる組成物を含む。かかる切断は、ケトン含有オピオイド放出を惹起し、それに寄与し、またはそれを生じさせることができる。

40

【0003】

本実施形態は、ケトン修飾オピオイドプロドラッグとトリプシンインヒビターとを含んでなる組成物を含んでなる用量単位を含み、ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターは、摂取後に予め選択された薬物動態（PK）プロファイルをもたらすのに有効な量で用量単位中に存在する。さらなる実施形態において、予め選択されたPKプロファイルは、インヒビターの非存在下で等価投薬量のケトン修飾オピオイドプロドラッグを摂取した後に放出されるケトン含有オピオイドのPKパラメータ値より低い少なくとも1つのPKパラメータ値を含んでなる。さらなる実施形態において、PKパラメータ値は、ケトン含有オピオイドCmax値、ケトン含有オピオイド曝露値、および（1/ケトン含有オピオイドTmax）値から選択される。

50

【0004】

特定の実施形態では、用量単位は、少なくとも2用量単位を摂取した後に予め選択されたPKプロファイルをもたらす。関連する実施形態において、この用量単位の予め選択されたPKプロファイルは、インヒビターなしに等価投薬量のケトン修飾オピオイドプロドラッグを摂取した後のPKプロファイルと比べて改変される。関連する実施形態において、この用量単位は、漸増数の用量単位の摂取により線形性のPKプロファイルがもたらされることを提供する。関連する実施形態において、この用量単位は、漸増数の用量単位の摂取により非線形性のPKプロファイルがもたらされることを提供する。関連する実施形態において、この用量単位のPKプロファイルのPKパラメータ値は、ケトン含有オピオイドCmax値、(1/ケトン含有オピオイドTmax)値、およびケトン含有オピオイド曝露値から選択される。

10

【0005】

本実施形態は、患者に投与される組成物を収容するのに好適な容器と；容器の中に配置された本明細書に記載されるとおりの用量単位とを含んでなる組成物を含む。

【0006】

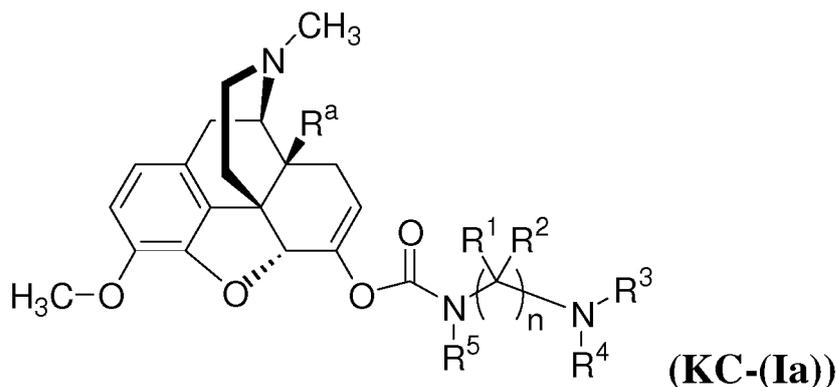
本実施形態は、ケトン修飾オピオイドプロドラッグとトリブシンインヒビターとの用量単位を含み、ここで用量単位は1マイクログラム~2グラムの全重量を有する。本実施形態は、ケトン修飾オピオイドプロドラッグとトリブシンインヒビターとの医薬組成物を含み、ここでケトン修飾オピオイドプロドラッグとトリブシンインヒビターとを合わせた重量は、組成物1グラム当たり0.1%~99%である。

20

【0007】

本実施形態は、組成物および用量単位を含み、ここでケトン修飾オピオイドプロドラッグは、式KC-(Ia)：

【化1】



30

の化合物であって、式中：

R^a は水素またはヒドロキシルであり；

R⁵ は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

40

各R¹ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各R² が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；あるいは

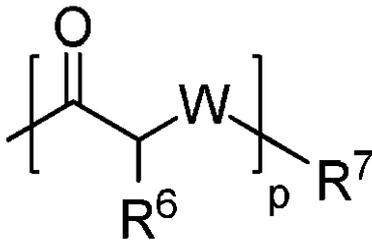
R¹ およびR² は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つのR¹ 基またはR² 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成し；

n は2~4の整数であり；

R³ は水素であり；

50

R⁴ は、
【化 2】



10

であり；

各 R⁶ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各 W が、独立して、-NR⁸-、-O- または -S- であり；

各 R⁸ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R⁶ および R⁸ は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

20

p は 1 ~ 100 の整数であり；かつ

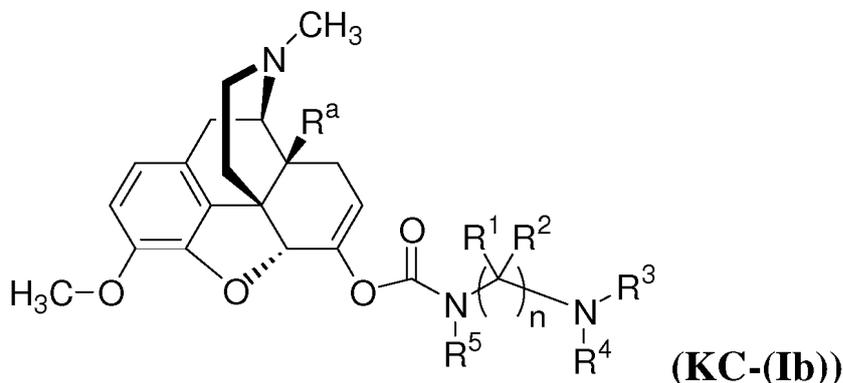
R⁷ は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物

である。

【0008】

本実施形態は、組成物および用量単位を含み、ここでケトン修飾オピオイドプロドラッグは、式 KC - (Ib)：

【化 3】



30

40

の化合物であって、式中：

R^a は水素またはヒドロキシルであり；

R⁵ は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R¹ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R² が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；あるいは

R¹ および R² は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロア

50

ルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し

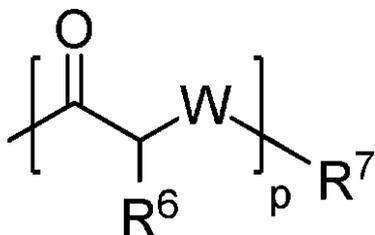
;

n は 2 ~ 4 の整数であり ;

R^3 は水素であり ;

R^4 は、

【化 4】



10

であり ;

各 R^6 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し ;

20

各 W が、独立して、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり ;

各 R^8 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R^6 および R^8 は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し ;

p は 1 ~ 100 の整数であり ; かつ

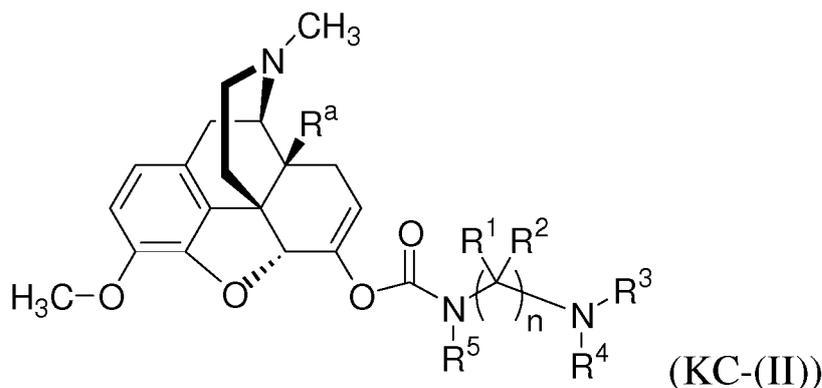
R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である。

30

【0009】

本実施形態は、組成物および用量単位を含み、ここでケトン修飾オピオイドプロドラッグは、式KC-(II) :

【化 5】



40

の化合物であり、式中 :

R^a は水素またはヒドロキシルであり ;

R^5 は、(1-6C)アルキル、(1-6C)置換アルキル、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、および $-(CH_2)_q(C$

50

6 H₄) - COOCH₂CH₃ から選択され、ここで q は 1 ~ 10 の整数であり；

各 R¹ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R² が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；あるいは

R¹ および R² は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R¹ 基または R² 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し；

n は 2 または 3 であり；

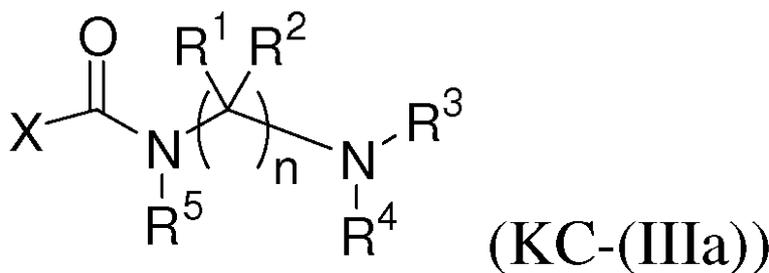
R³ は水素であり；

R⁴ は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択される L - アミノ酸の残基、もしくは前記アミノ酸のいずれかの N - アシル誘導体の残基；または、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも 2 つの L - アミノ酸残基から構成されるペプチドの残基、もしくはその N - アシル誘導体の残基である。

【0010】

本実施形態は、組成物および用量単位を含み、ここでケトン修飾オピオイドプロドラッグは、式 KC - (IIIa)：

【化6】



の化合物であって、式中：

X はケトン含有オピオイドの残基を表し、ここでケトンの対応するエノール基の水素原子は、-C(O)-NR⁵-(C(R¹)(R²))_n-NR³R⁴ との共有結合に置換され；

R⁵ は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R¹ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R² が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；あるいは

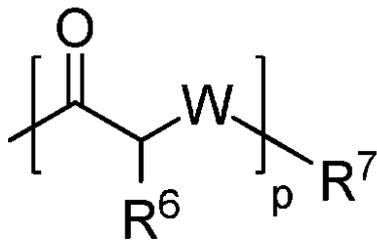
R¹ および R² は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R² 基または R³ 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成し；

n は 2 ~ 4 の整数であり；

R³ は水素であり；

R⁴ は、

【化 7】



であり；

各 R⁶ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各 W が、独立して、-NR⁸-、-O- または -S- であり；

各 R⁸ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R⁶ および R⁸ は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

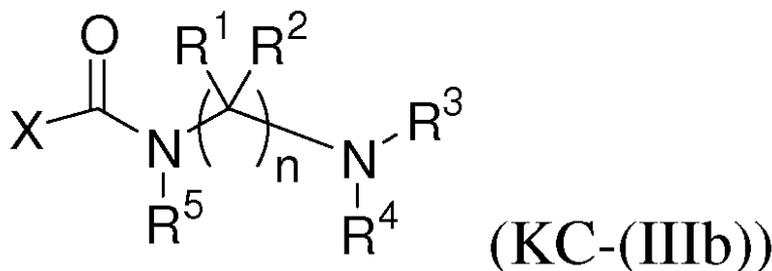
p は 1 ~ 100 の整数であり；かつ

R⁷ は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0011】

本実施形態は、組成物および用量単位を含み、ここでケトン修飾オピオイドプロドラッグは、式 KC - (IIIb)：

【化 8】



の化合物であって、式中：

X はケトン含有オピオイドの残基を表し、ここでケトンの対応するエノール基の水素原子は、-C(O)-NR⁵-(C(R¹)(R²))_n-NR³R⁴ との共有結合に置換され；

R⁵ は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R¹ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R² が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；あるいは

R¹ および R² は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R¹ 基または R² 基は、そ

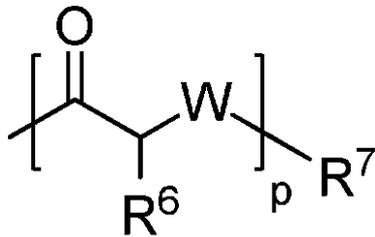
れらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し
;

n は 2 ~ 4 の整数であり ;

R³ は水素であり ;

R⁴ は、

【化 9】



10

であり ;

各 R⁶ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し ;

20

各 W が、独立して、- NR⁸ -、- O - または - S - であり ;

各 R⁸ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R⁶ および R⁸ は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し ;

p は 1 ~ 100 の整数であり ; かつ

R⁷ は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物

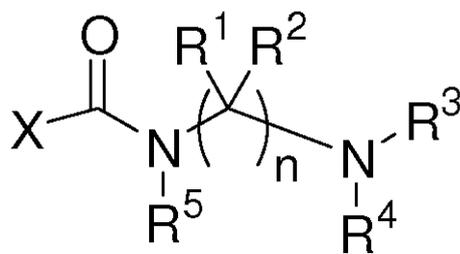
である。

【0012】

30

本実施形態は、組成物および用量単位を含み、ここでケトン修飾オピオイドプロドラッグは、式 KC - (IV) :

【化 10】



(KC-(IV))

40

の化合物であって、式中 :

X はケトン含有オピオイドの残基を表し、ここでケトンの対応するエノール基の水素原子は、- C(O) - NR⁵ - (C(R¹)(R²))_n - NR³R⁴ との共有結合に置換され ;

R⁵ は、(1 - 6 C) アルキル、(1 - 6 C) 置換アルキル、- (CH₂)_q (C₆H₄) - COOH、- (CH₂)_q (C₆H₄) - COOCH₃、および - (CH₂)_q (C₆H₄) - COOCH₂CH₃ から選択され、ここで q は 1 ~ 10 の整数であり ;

各 R¹ が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、および

50

アミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；あるいは

R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し；

n は2または3であり；

R^3 は水素であり；

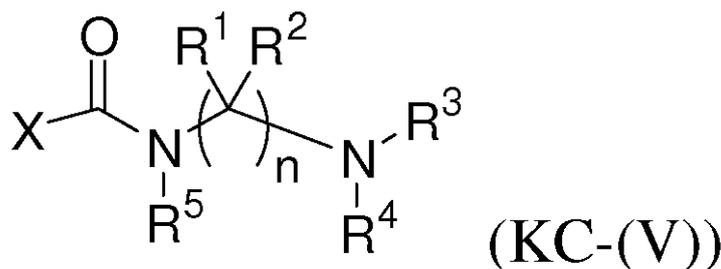
R^4 は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択されるL-アミノ酸の残基、もしくは前記アミノ酸のいずれかのN-アシル誘導体の残基；または、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも2つのL-アミノ酸残基から構成されるペプチドの残基、もしくはそのN-アシル誘導体の残基である、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物

である。

【0013】

本実施形態は、組成物および用量単位を含み、ここでケトン修飾オピオイドプロドラッグは、式KC-(V)：

【化11】



の化合物であって、式中：

Xはケトン含有オピオイドの残基を表し、ここでケトンの対応するエノール基の水素原子は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5-(\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2))_n-\text{NR}^3\text{R}^4$ との共有結合に置換され；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；あるいは

R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成し；

n は2～4の整数であり；

R^3 は水素であり；

R⁴ はトリプシン切断可能部分である、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0014】

本実施形態は、患者を治療する方法を含み、この方法は、本明細書に記載される組成物または用量単位のいずれかを、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる。本実施形態は、治療法の副作用を低減する方法を含み、この方法は、本明細書に記載される組成物または用量単位のいずれかを、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる。本実施形態は、臨床医により処方された治療法に関する患者コンプライアンスを向上させる方法を含み、この方法は、本明細書に記載される組成物または用量単位のいずれかの投与を、それを必要とする患者に指示する工程を含んでなる。この実施形態は、インヒビターを伴うプロドラッグと比較したときの薬物を使用する、および/またはインヒビターを伴わずプロドラッグを使用する処方の治療法に関する患者コンプライアンスと比較して、処方された治療法に関する患者コンプライアンスの向上をもたらすことができる。

10

【0015】

本実施形態は、ケトン含有オピオイドの偶発的過量服用のリスクを低減する方法を含み、この方法は、本明細書に記載される医薬組成物または用量単位のいずれかの投与を、治療を必要とする患者に指示する工程を含んでなる。

【0016】

本実施形態は、用量単位を作製する方法を含み、この方法は、ケトン修飾オピオイドプロドラッグとトリプシンインヒビターとを用量単位に組み合わせる工程を含み、ここでケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターは、ケトン修飾オピオイドプロドラッグからのケトン含有オピオイドの放出を減弱させるのに有効な量で用量単位中に存在する。

20

【0017】

本実施形態は、複数用量単位のケトン修飾オピオイドプロドラッグの誤用または乱用を防止する方法を含み、この方法は、ケトン修飾オピオイドプロドラッグとトリプシンインヒビターとを用量単位に組み合わせる工程を含み、ここでケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターは、患者が複数の用量単位を摂取しても比例したケトン含有オピオイド放出をもたらさないようにケトン修飾オピオイドプロドラッグからのケトン含有オピオイドの放出を減弱させるのに有効な量で用量単位中に存在する。さらなる実施形態において、薬物の放出は、インヒビターの非存在下での等価投薬量のプロドラッグによる薬物の放出と比較して減少する。

30

【0018】

一実施形態は、用量単位に製剤化するのに好適なプロドラッグおよびGI酵素インヒビターを同定する方法である。この方法は、例えば、インビトロアッセイ、インビボアッセイ、またはエキソビボアッセイとして実施することができる。

【0019】

本実施形態は、用量単位に製剤化するのに好適なケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターを同定する方法を含み、この方法は、ケトン修飾オピオイドプロドラッグとトリプシンインヒビターとトリプシンとを反応混合物に組み合わせる工程と、ケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換を検出する工程であって、トリプシンインヒビターの非存在下でのケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換と比較したときのトリプシンインヒビターの存在下でのケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換の減少は、そのケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターが用量単位に製剤化するのに好適であることを示す、工程とを含んでなる。

40

【0020】

本実施形態は、用量単位に製剤化するのに好適なケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターを同定する方法を含み、この方法は、ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターを動物に投与する工程と、ケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換を検出する工程であって、トリプシンインヒビターの非存在下でのケ

50

トン含有オピオイド変換と比較したときのトリプシンインヒビターの存在下でのケトン含有オピオイド変換の減少は、そのケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターが用量単位に製剤化するのに好適であることを示す、工程とを含んでなる。特定の実施形態では、投与する工程は、選択された一定用量のケトン修飾オピオイドプロドラッグと同時投与する漸増用量のインヒビターを動物に投与する工程を含んでなる。プロドラッグ変換を検出する工程は、予め選択された薬物動態（PK）プロファイルをもたらすインヒビターの用量およびケトン修飾オピオイドプロドラッグの用量の同定を促進し得る。この方法は、例えばインビボアッセイまたはエキソビボアッセイとして実施することができる。

【0021】

本実施形態は、用量単位に製剤化するのに好適なケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターを同定する方法を含み、この方法は、ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターを動物組織に投与する工程と、ケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換を検出する工程であって、トリプシンインヒビターの非存在下でのケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換と比較したときのトリプシンインヒビターの存在下でのケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換の減少は、そのケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターが用量単位に製剤化するのに好適であることを示す、工程とを含んでなる。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】一定用量のプロドラッグについてのGI酵素インヒビター（「インヒビター」、X軸）のレベル上昇がPKパラメータ（例えば、薬物Cmax）（Y軸）に及ぼす影響を表す概略図である。インヒビターのプロドラッグPKパラメータに対する影響は、検出不能から中程度、完全阻害（即ち、検出可能な薬物の放出がない）までの範囲をとり得る。

【図2-1】時間（X軸）の経過に伴う血漿中薬物濃度（Y軸）の概略図を提供する。パネルAは、プロドラッグをGI酵素インヒビターと共に摂取した後の薬物動態（PK）プロファイル（破線）の概略図であり、ここでその薬物Cmaxは、インヒビターを伴わないプロドラッグの場合（実線）と比べて変更されている。パネルBは、プロドラッグをインヒビターと共に摂取した後のPKプロファイル（破線）の概略図であり、ここでその薬物Cmaxおよび薬物Tmaxは、インヒビターを伴わないプロドラッグの場合（実線）と比べて変更されている。

【図2-2】時間（X軸）の経過に伴う血漿中薬物濃度（Y軸）の概略図を提供する。パネルCは、プロドラッグをインヒビターと共に摂取した後のPKプロファイル（破線）の概略図であり、ここで薬物Tmaxは、インヒビターを伴わないプロドラッグの場合（実線）と比べて変更されている。

【図3】本開示物の用量単位（X軸）の複数を投与することにより生じ得る異なる濃度-用量PKプロファイルを表す概略図を提供する。異なるPKプロファイル（本明細書では代表的なPKパラメータである薬物Cmax（Y軸）について例証されるとおり）は、単一の用量単位に含まれるプロドラッグおよびGI酵素インヒビターの相対量を調整することによるか、またはその用量単位で異なるプロドラッグもしくはインヒビターを使用することにより提供され得る。

【図4】ラットにおいてオキシコドンプロドラッグを経口（PO）投与した後のオキシコドン生成の血漿中濃度経時変化を示す。

【図5】ラットにおいてオキシコドンプロドラッグを静脈内（IV）投与した後のオキシコドン生成の血漿中濃度経時変化を示す。

【図6】種々の容易に入手可能な家庭用化学品または酵素製剤に曝露したオキシコドンプロドラッグからのオキシコドンの放出を示す。

【図7】トリプシンインヒビターの非存在下または存在下でプロドラッグおよびトリプシンをインビトロでインキュベートした後のオキシコドンプロドラッグの消失およびオキシコドンの出現を示す。

10

20

30

40

50

【図 8】プロドラッグ化合物 K C - 2 を単独で、および化合物 K C - 2 をトリプシンインヒビター化合物 1 0 9 と共にラットに P O 投与した後のオキシコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を比較する。

【図 9】漸増用量のプロドラッグ化合物 K C - 2 をラットに P O 投与した後のオキシコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を比較する。

【図 1 0】プロドラッグ化合物 K C - 2 を漸増量の同時投与されるトリプシンインヒビター化合物 1 0 9 と共にラットに P O 投与した後のオキシコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を比較する。

【図 1 1】漸増用量の化合物 K C - 3 のをラットに P O 投与した後のオキシコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を比較する。

【図 1 2】ラットにおいてプロドラッグ化合物 K C - 3 を静脈内 (I V) 投与した後のオキシコドン生成の血漿中濃度経時変化を示す。

【図 1 3】プロドラッグ化合物 K C - 3 を漸増量の同時投与されるトリプシンインヒビター化合物 1 0 9 と共にラットに P O 投与した後のオキシコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を比較する。

【図 1 4】種々の家庭用化学品および酵素製剤に曝露したプロドラッグ化合物 K C - 3 からのオキシコドンの放出を示す。

【図 1 5】ラットにおいてプロドラッグ化合物 K C - 4 を静脈内 (I V) 投与した後のオキシコドン生成の血漿中濃度経時変化を示す。

【図 1 6】プロドラッグ化合物 K C - 4 をトリプシンインヒビターの同時投与有り、または無しで P O 投与した後のヒドロコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を比較する。

【図 1 7】化合物 K C - 5 をラットに P O 投与した後のオキシコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を示す。

【図 1 8】ラットにおいてプロドラッグ化合物 K C - 5 を静脈内 (I V) 投与した後のオキシコドン生成の血漿中濃度経時変化を示す。

【図 1 9】化合物 K C - 6 をラットに P O 投与した後のオキシコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を示す。

【図 2 0】ラットにおいてプロドラッグ化合物 K C - 6 を静脈内 (I V) 投与した後のオキシコドン生成の血漿中濃度経時変化を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 3 】

定義

他で示さない限り、以下の用語は以下の意味を有する。任意の定義されていない用語は、それらの認識された意味を有する。

【 0 0 2 4 】

本明細書において使用する用語「アルキル」は、それ自体、または別の置換基の一部として、親のアルカンの単一の炭素原子から 1 個の水素原子を取り出すことによって誘導される飽和の分枝鎖または直鎖の一価炭化水素ラジカルを指す。典型的なアルキル基として、メチル；エチル、プロパン - 1 - イルまたはプロパン - 2 - イルなどのプロピル類；およびブタン - 1 - イル、ブタン - 2 - イル、2 - メチル - プロパン - 1 - イルまたは 2 - メチル - プロパン - 2 - イルなどのブチル類が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1 ~ 2 0 個の炭素原子を含んでなる。他の実施形態では、アルキル基は、1 ~ 1 0 個の炭素原子を含んでなる。なお他の実施形態では、アルキル基は、1 ~ 6 個の炭素原子、例えば、1 ~ 4 個の炭素原子を含んでなる。

【 0 0 2 5 】

「アルカニル」は、それ自体、または別の置換基の一部として、アルカンの単一の炭素原子から 1 個の水素原子を取り出すことによって誘導される飽和の分枝鎖、直鎖または環式のアルキルラジカルを指す。典型的なアルカニル基として、メタニル；エタニル；プロパン - 1 - イル、プロパン - 2 - イル (イソプロピル)、シクロプロパン - 1 - イルなどのプロパニル類；ブタン - 1 - イル、ブタン - 2 - イル (s e c - ブチル)、2 - メチル -

10

20

30

40

50

プロパン - 1 - イル (イソブチル)、2 - メチル - プロパン - 2 - イル (t - ブチル)、シクロブタン - 1 - イルなどのブタニル類などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

「アルキレン」は、一般的には1~40個の炭素原子、より一般的には1~10個の炭素原子およびさらにより一般的には1~6個の炭素原子を有する分枝鎖または非分枝鎖飽和炭化水素鎖を指す。この用語は、メチレン (-CH₂-)、エチレン (-CH₂CH₂-)、プロピレン異性体 (例えば、-CH₂CH₂CH₂- および -CH(CH₃)CH₂-) などの基により例示される。

【0027】

「アルケニル」は、それ自体、または別の置換基の一部として、アルケンの単一の炭素原子から1個の水素原子を取り出すことによって誘導される少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を有する不飽和の分枝鎖、直鎖または環式のアルキルラジカルを指す。基は、二重結合についてシス配座またはトランス配座のいずれで存在してもよい。典型的なアルケニル基として、エテニル；プロパ - 1 - エン - 1 - イル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル、プロパ - 2 - エン - 1 - イル (アリル)、プロパ - 2 - エン - 2 - イル、シクロプロパ - 1 - エン - 1 - イルなどのプロペニル類；シクロプロパ - 2 - エン - 1 - イル；ブタ - 1 - エン - 1 - イル、ブタ - 1 - エン - 2 - イル、2 - メチル - プロパ - 1 - エン - 1 - イル、ブタ - 2 - エン - 1 - イル、ブタ - 2 - エン - 1 - イル、ブタ - 2 - エン - 2 - イル、ブタ - 1, 3 - ジエン - 1 - イル、ブタ - 1, 3 - ジエン - 2 - イル、シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル、シクロブタ - 1 - エン - 3 - イル、シクロブタ - 1, 3 - ジエン - 1 - イルなどのブテニル類など；およびその他が挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

「アルキニル」は、それ自体、または別の置換基の一部として、アルキンの単一の炭素原子から1個の水素原子を取り出すことによって誘導される少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を有する不飽和の分枝鎖、直鎖または環式のアルキルラジカルを指す。典型的なアルキニル基として、エチニル；プロパ - 1 - イン - 1 - イル、プロパ - 2 - イン - 1 - イルなどのプロピニル類；ブタ - 1 - イン - 1 - イル、ブタ - 1 - イン - 3 - イル、ブタ - 3 - イン - 1 - イルなどのブチニルなど；およびその他が挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

「アシル」は、それ自体、または別の置換基の一部として、ラジカル - C(O)R³⁰ を指し、ここで、R³⁰ は、本明細書に定義するように、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよびその置換バージョンである。代表的な例として、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル、ピペロニル、スクシニル、およびマロニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0030】

用語「アミノアシル」は、基 - C(O)NR²¹R²² を指し、ここで、R²¹ および R²² は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環、および置換ヘテロ環からなる群から選択され、そしてここで、R²¹ および R²² は、場合により、それに対する窒素結合と共に接続されて、ヘテロ環または置換ヘテロ環基を形成し、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環、および置換ヘテロ環は、本明細書において定義されるとおりである。

【0031】

「アルコキシ」は、それ自体、または別の置換基の一部として、ラジカル - OR³¹ を

指し、ここで、 R^{31} は、本明細書において定義するアルキルまたはシクロアルキル基を表す。代表的な例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

「アルコキシカルボニル」は、それ自体、または別の置換基の一部として、ラジカル- $C(O)OR^{31}$ を指し、ここで、 R^{31} は、本明細書において定義するアルキルまたはシクロアルキル基を表す。代表的な例として、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0033】

「アリール」は、それ自体、または別の置換基の一部として、芳香環系の単一の炭素原子から1個の水素原子を取り出すことによって誘導される一価の芳香族炭化水素ラジカルを指す。典型的なアリール基として、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン(hexalene)、as-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オパレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレン、トリナフタレンなどから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、アリール基は、6~20個の炭素原子を含んでなる。特定の実施形態では、アリール基は、6~12個の炭素原子を含んでなる。アリール基の例には、フェニルおよびナフチルがある。

【0034】

「アリールアルキル」は、それ自体、または別の置換基の一部として、炭素原子、典型的に、末端または sp^3 炭素原子に結合した水素原子のうちの1つが、アリール基によって置き換えられる非環式アルキルラジカルを指す。典型的なアリールアルキル基として、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、2-フェニルエテン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、2-ナフチルエテン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。特定のアルキル部分が意図される場合、命名法アリールアルカニル、アリールアルケニルおよび/またはアリールアルキニルが用いられる。特定の実施形態では、アリールアルキル基は($C_7 - C_{30}$)アリールアルキルであり、例えば、アリールアルキル基のアルカニル部分、アルケニル部分またはアルキニル部分は($C_1 - C_{10}$)であり、アリール部分は($C_6 - C_{20}$)である。特定の実施形態では、アリールアルキル基は($C_7 - C_{20}$)アリールアルキルであり、例えば、アリールアルキル基のアルカニル部分、アルケニル部分またはアルキニル部分は($C_1 - C_8$)であり、アリール部分は($C_6 - C_{12}$)である。

【0035】

「アリールアリール」は、それ自体、または別の置換基の一部として、2個以上の同じまたは同じでない芳香環系が互いに単結合によって連結される環系の単一の炭素原子から1個の水素原子を取り出すことによって誘導される一価の炭化水素基を指し、ここでそのような直接的な環連結の数は、関与する芳香環系の数より1つ少ない。典型的なアリールアリール基として、ピフェニル、トリフェニル、フェニル-ナフチル(naphthyl)、ピナフチル、ピフェニル-ナフチル(naphthyl)などが挙げられるが、これらに限定されない。アリールアリール基中の炭素原子の数が指定されるとき、その数は各芳香環を含んでなる炭素原子を指す。例えば、($C_5 - C_{14}$)アリールアリールは、各芳香環が5~14個の炭素を含んでなるアリールアリール基、例えば、ピフェニル、トリフェニル、ピナフチル、フェニルナフチル(phenylnaphthyl)などである。特定の実施形態では、アリールアリール基の各芳香環系は独立して($C_5 - C_{14}$)芳香族である。特定の実施形態では、アリールアリール基の各芳香環系は独立して($C_5 - C_{10}$)

10

20

30

40

50

芳香族である。特定の実施形態では、各芳香環系は同じであり、例えば、ピフェニル、トリフェニル、ピナフチル、トリナフチルなどである。

【0036】

「シクロアルキル」は、それ自体、または別の置換基の一部として、飽和または不飽和環式アルキルラジカルを指す。特定の飽和レベルが意図される場合、命名法「シクロアルカニル」または「シクロアルケニル」が用いられる。典型的なシクロアルキル基としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンなどから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、シクロアルキル基は(C₃-C₁₀)シクロアルキルである。特定の実施形態では、シクロアルキル基は(C₃-C₇)シクロアルキルである。

10

【0037】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、それ自体、または別の置換基の一部として、1個以上の炭素原子(および任意の会合した水素原子)が、独立して、同じまたは異なるヘテロ原子で置き換えられる飽和または不飽和環式アルキルラジカルを指す。炭素原子を置き換えるための典型的なヘテロ原子として、N、P、O、S、Siなどが挙げられるが、これらに限定されない。特定の飽和レベルが意図される場合、命名法「ヘテロシクロアルカニル」または「ヘテロシクロアルケニル」が用いられる。典型的なヘテロシクロアルキル基としては、エポキシド類、アジリン類、チイラン類、イミダゾリジン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピロリジン、キヌクリジンなどから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0038】

「ヘテロアルキル、ヘテロアルカニル、ヘテロアルケニルおよびヘテロアルキニル」は、それ自体、または別の置換基の一部として、それぞれ、1個以上の炭素原子(および任意の会合した水素原子)が、独立して、同じまたは異なるヘテロ芳香族基で置き換えられるアルキル基、アルカニル基、アルケニル基およびアルキニル基を指す。これらの基に含まれ得る典型的なヘテロ原子基として、-O-、-S-、-O-O-、-S-S-、-O-S-、-NR³⁷R³⁸-、=N-N=、-N=N-、-N=N-NR³⁹R⁴⁰-、-PR⁴¹-、-P(O)₂-、-POR⁴²-、-O-P(O)₂-、-S-O-、-S-(O)-、-SO₂-、-SnR⁴³R⁴⁴-などが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³およびR⁴⁴は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルである。

30

【0039】

「ヘテロアリール」は、それ自体、または別の置換基の一部として、ヘテロ芳香環系の単一の原子から1個の水素原子を取り出すことによって誘導される一価のヘテロ芳香族ラジカルを指す。典型的なヘテロアリール基として、アクリジン、アルシンドール、カルバゾール、-カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、トリアゾール、キサンテン、ベンゾジオキサソールなどから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、5~20員環ヘテロアリールである。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、5~10員環ヘテロアリールである。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、チオフェン、ピロール、

40

50

ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、オキサゾールおよびピラジンから誘導されるものである。

【0040】

「ヘテロアリアルアルキル」は、それ自体、または別の置換基の一部として、炭素原子、典型的に、末端または sp^3 炭素原子に結合した水素原子のうちの1つが、ヘテロアリアル基によって置き換えられる非環式アルキルラジカルを指す。特定のアルキル部分が意図される場合、命名法ヘテロアリアルアルカニル、ヘテロアリアルアルケニルおよび/またはヘテロアリアルアルキニル (heteroarylalkynyl) が用いられる。特定の実施形態では、ヘテロアリアルアルキル基は、6～30員環ヘテロアリアルアルキルであり、例えば、ヘテロアリアルアルキルのアルカニル部分、アルケニル部分またはアルキニル部分は、1～10員環であり、そしてヘテロアリアル部分は、5～20員環ヘテロアリアルである。特定の実施形態では、ヘテロアリアルアルキル基は、6～20員環ヘテロアリアルアルキルであり、例えば、ヘテロアリアルアルキルのアルカニル部分、アルケニル部分またはアルキニル部分は、1～8員環であり、そしてヘテロアリアル部分は、5～12員環ヘテロアリアルである。

10

【0041】

「芳香環系」は、それ自体、または別の置換基の一部として、共役電子系を有する非飽和の環式または多環式環系を指す。具体的には、環のうちの1つ以上が芳香族性であり、そして環のうちの1つ以上が、例えば、フルオレン、インダン、インデン、フェナレンなどの飽和または不飽和である縮合環系が、「芳香環系」の定義内に含まれる。典型的な芳香環系として、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン (hexalene)、as-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレン、トリナフタレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0042】

「ヘテロ芳香環系」は、それ自体、または別の置換基の一部として、1個以上の炭素原子(および任意の会合した水素原子)が、独立して、同じまたは異なるヘテロ原子で置き換えられる芳香環系を指す。炭素原子を置き換えるための典型的なヘテロ原子として、N、P、O、S、Siなどが挙げられるが、これらに限定されない。具体的には、環のうちの1つ以上が芳香族性であり、そして環のうちの1つ以上が、例えば、アルシンドール、ベンゾジオキサ、ベンゾフラン、クロマン、クロメン、インドール、インドリン、キサンテンなどの飽和または不飽和である縮合環系が、「親のヘテロ芳香環系」の定義内に含まれる。典型的なヘテロ芳香環系として、アルシンドール、カルバゾール、 β -カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフエン、トリアゾール、キサンテンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0043】

「置換された」は、1個以上の水素原子が、独立して、同じまたは異なる置換基で置き換えられる基を指す。典型的な置換として、アルキレンジオキシ(例えば、メチレンジオキシ)、 $-M$ 、 $-R^{60}$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^{60}$ 、 $-SR^{60}$ 、 $-S^-$ 、 $=S$ 、 $-NR^{60}$ 、 R^{61} 、 $=NR^{60}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-S(O)_2R^{60}$ 、 $-OS($

50

$O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2R^{60}$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^{60})(O^-)$ 、 $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ 、 $-C(O)R^{60}$ 、 $-C(S)R^{60}$ 、 $-C(O)OR^{60}$ 、 $-C(O)NR^{60}R^{61}$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR^{60}$ 、 $-NR^{62}C(O)NR^{60}R^{61}$ 、 $-NR^{62}C(S)NR^{60}R^{61}$ 、 $-NR^{62}C(NR^{63})NR^{60}R^{61}$ および $-C(NR^{62})NR^{60}R^{61}$ が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、Mはハロゲンであり； R^{60} 、 R^{61} 、 R^{62} および R^{63} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるか、あるいは場合により、 R^{60} および R^{61} は、それらが結合する窒素原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；および R^{64} および R^{65} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるか、あるいは場合により、 R^{64} および R^{65} は、それらが結合する窒素原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成する。特定の実施形態では、置換基として、 $-M$ 、 $-R^{60}$ 、 $=O$ 、 $-OR^{60}$ 、 $-SR^{60}$ 、 $-S^-$ 、 $=S$ 、 $-NR^{60}R^{61}$ 、 $=NR^{60}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2R^{60}$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2R^{60}$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^{60})(O^-)$ 、 $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ 、 $-C(O)R^{60}$ 、 $-C(S)R^{60}$ 、 $-C(O)OR^{60}$ 、 $-C(O)NR^{60}R^{61}$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-NR^{62}C(O)NR^{60}R^{61}$ が挙げられる。特定の実施形態では、置換基として、 $-M$ 、 $-R^{60}$ 、 $=O$ 、 $-OR^{60}$ 、 $-SR^{60}$ 、 $-NR^{60}R^{61}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^{60}$ 、 $-P(O)(OR^{60})(O^-)$ 、 $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ 、 $-C(O)R^{60}$ 、 $-C(O)OR^{60}$ 、 $-C(O)NR^{60}R^{61}$ 、 $-C(O)O^-$ が挙げられる。特定の実施形態では、置換基として、 $-M$ 、 $-R^{60}$ 、 $=O$ 、 $-OR^{60}$ 、 $-SR^{60}$ 、 $-NR^{60}R^{61}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^{60}$ 、 $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ 、 $-C(O)R^{60}$ 、 $-C(O)OR^{60}$ が挙げられ、ここで、 R^{60} 、 R^{61} および R^{62} は上記に定義されるとおりである。例えば、置換基は、メチレンジオキシ置換基か、またはハロゲン原子、(1-4C)アルキル基および(1-4C)アルコキシ基から選択される1個、2個、もしくは3個の置換基を有し得る。

【0044】

本明細書において使用する「用量単位」は、GI酵素切断可能なプロドラッグ（例えば、トリプシン切断可能なプロドラッグ）とGI酵素インヒビター（例えば、トリプシンインヒビター）との組み合わせを指す。「単一用量単位」は、GI酵素切断可能なプロドラッグ（例えば、トリプシン切断可能なプロドラッグ）とGI酵素インヒビター（例えば、トリプシンインヒビター）との組み合わせの単一の単位であり、ここで単一用量単位は薬物の治療有効量（即ち、治療効果を生じるのに十分な量の薬物、例えば、それぞれの薬物の治療ウィンドウ、即ち治療域の範囲内の用量）を提供する。「複数用量単位 (multiple dose units)」または「複数の用量単位 (multiples of a dose unit)」またはある「複数の用量単位 (multiple of a dose unit)」は、少なくとも2つの単一用量単位を指す。

【0045】

「PKプロファイル」は、血中または血漿中における薬物濃度のプロファイルを指す。このプロファイルは、時間に対する薬物濃度の関係（即ち、「濃度-時間PKプロファイル」）または薬物濃度の摂取用量数に対する関係（即ち、「濃度-用量PKプロファイル」）であり得る。PKプロファイルはPKパラメータにより特徴付けられる。

【0046】

「PKパラメータ」は、血中または血漿中における薬物濃度の尺度を指し、例えば：1)

「薬物 C_{max} 」、血中または血漿中で達成される薬物の最高濃度；2) 「薬物 T_{max} 」、摂取後 C_{max} に達するまでの経過時間；および3) 「薬物曝露量」、特定の期間にわたり血中または血漿中に存在する薬物の総濃度（これは特定の期間（ t ）にわたる薬物放出の経時変化の曲線下面積（ AUC ）を使用して計測することができる）である。1つ以上のPKパラメータを改変することにより改変PKプロファイルが提供される。

【0047】

「薬力学的（PD）プロファイル」は、患者（または対象または使用者）における薬物の効力のプロファイルを指し、これはPDパラメータにより特徴付けられる。「PDパラメータ」には、「薬物 E_{max} 」（最大薬物効力）、「薬物 EC_{50} 」（ E_{max} の50%での薬物濃度）および副作用が含まれる。

10

【0048】

「胃腸酵素」または「GI酵素」は、口から肛門に至る解剖学的部位を包含する胃腸（GI）管にある酵素を指す。トリプシンはGI酵素の例である。

【0049】

「胃腸酵素切断可能部分」または「GI酵素切断可能部分」は、GI酵素による切断を受け易い部位を含んでなる基を指す。例えば、「トリプシン切断可能部分」は、トリプシンによる切断を受け易い部位を含んでなる基を指す。

【0050】

「胃腸酵素インヒビター」または「GI酵素インヒビター」は、胃腸酵素の基質に対する作用を阻害することが可能な任意の因子を指す。この用語はまた、胃腸酵素インヒビターの塩も包含する。例えば、「トリプシンインヒビター」は、トリプシンの基質に対する作用を阻害することが可能な任意の因子を指す。

20

【0051】

「医薬組成物」は少なくとも1つの化合物を指し、さらに、それと共に化合物が患者に投与される薬学的に許容できるキャリアを含んでなってもよい。

【0052】

「薬学的に許容できる塩」は、化合物の所望される薬理活性を有する化合物の塩を指す。そのような塩として：（1）塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸によって形成されるか；または酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルピン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸によって形成される酸付加塩；または（2）化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンによって置き換えられるか；またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基と配位結合する場合に形成される塩が挙げられる。

30

40

【0053】

本明細書において使用する用語「溶媒和物」は、溶質、例えばプロドラッグまたはその薬学的に許容できる塩の1つ以上の分子と溶媒の1つ以上の分子とによって形成される複合体または凝集体を指す。かかる溶媒和物は、典型的に、実質的に一定のモル比の溶質と溶媒とを有する結晶性固体である。代表的な溶媒として、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸などが挙げられる。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物である。

【0054】

50

「薬学的に許容できるキャリア」は、それと共に、またはその中において化合物が投与される希釈剤、補助剤、賦形剤またはビヒクルを指す。

【0055】

「予防する」または「予防」または「予防法」は、疼痛などの病態の発生リスクを低減することを指す。

【0056】

「プロドラッグ」は、活性薬剤を放出するために体内での転換を必要とする活性薬剤の誘導体を指す。特定の実施形態では、転換は酵素転換である。プロドラッグは、必ずではないが、多くの場合に活性薬剤に変換されるまで薬理的に不活性である。

【0057】

「プロモイエティ」は、活性薬剤中の官能基を遮蔽するために使用する場合、活性薬剤をプロドラッグに変換する保護基の形態を指す。典型的には、プロモイエティは、生体内で酵素的または非酵素的的手段により切断される1つ以上の結合を介して薬物に結合し得る。

【0058】

疼痛などの任意の病態を「治療する」または「治療」は、特定の実施形態において、病態を改善すること（即ち、病態の発達を阻止または低減すること）を指す。特定の実施形態では、「治療する」または「治療」は、患者によって認識され得ない少なくとも1つの物理パラメータを改善することを指す。特定の実施形態では、「治療する」または「治療」は、物理的に（例えば、認識可能な徴候の安定化）、生理学的（例えば、物理パラメータの安定化）、またはその両方のいずれかで病態を阻害することを指す。特定の実施形態では、「治療する」または「治療」は、病態の発生を遅延させることを指す。

【0059】

「治療有効量」は、疼痛などの病態を防止または治療するために患者に投与する場合の化合物の量（例えばプロドラッグ）が、そのような治療を生じさせるのに十分であることを意味する。「治療有効量」は、化合物、患者の病態およびその重症度ならびに年齢、重量などに依存して、変動する。

【0060】

詳細な説明

本発明についてさらに詳細に説明する前に、本発明は、記載された特定の実施形態に限定されるものではなく、当然のことながら多様であり得ることは理解されたい。また、本明細書において使用する用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とすることで、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、特定の実施形態に限定されることを意図していないことも理解されたい。

【0061】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される単数形「a」、「an」および「the」は、別段文脈が明示しない限り、複数の指示対象も含むことが留意されなければならない。特許請求の範囲は、任意の随機的要素を除外するために起案され得ることもさらに留意される。従って、この記述は、特許請求の範囲の要素の列挙と関連して、「単に」、「唯一の」などのような排他的用語を使用するため、または「消極的な」限定を使用するための前提として働くように意図される。

【0062】

本明細書において使用する用語「a」実体または「an」実体は、その実体の1つ以上を指すことを理解すべきである。例えば、化合物（a compound）は、1つ以上（one or more）の化合物を指す。従って、用語「a」、「an」、「1つ以上（one or more）」および「少なくとも1つ（at least one）」は、同義的に使用することができる。同様に、用語「含んでなる」、「含む」および「有する」も、同義的に使用することができる。

【0063】

本明細書において考察する刊行物は、本出願の出願日前に開示されたもののみ提供している。本明細書には、先行本発明に基づいて、本発明がそのような刊行物に先行する権利

10

20

30

40

50

を有さないものと承認するように解釈されるものは含まれていない。さらに、提供した公開日は、実際の公開日とは異なることもあるため、独立して確認する必要がある。

【0064】

別段定義しない限り、本明細書において使用するすべての技術的および科学的用語は、本発明が属する当該技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または等価なあらゆる方法および材料は、本発明の実践または試験にも使用することができるが、ここで、好適な方法および材料について説明する。本明細書において言及するすべての刊行物は、引用する刊行物に関連する方法および/または材料を開示および説明するために、本明細書において参考として援用される。

10

【0065】

別段留意する場合を除いて、本実施形態の方法および教示内容は、一般的に、当該技術分野において周知の従来の方​​法に従って、ならびに本明細書を通して引用および考察した様々な一般的小および特定の参考文献において記載のとおり、実施される。例えば、Loudon, Organic Chemistry, Fourth Edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001を参照のこと。

20

【0066】

主題化合物を命名するために本明細書において使用する命名法を、本明細書の実施例に例示する。可能である場合、この命名法は、一般的に、市販のAutoNomソフトウェア(MDL, San Leandro, Calif.)を使用して誘導した。

【0067】

明確にするため個別の実施形態との関連において説明される本発明の特定の特徴は、単一の実施形態に組み合わせて提供されてもよいことが理解される。逆に、簡潔にするため単一の実施形態との関連において説明される本発明の様々な特徴が、個別に、または任意の好適な部分的組み合わせで提供されてもよい。可変基により表現される化学基に関する実施形態のあらゆる組み合わせが、本発明に具体的に包含され、および一つ一つの組み合わせが安定な化合物(即ち、分離し、特性決定し、および生物活性について試験することができる化合物)である化合物を包含する限りにおいて、かかる組み合わせがまさに個々にかつ明示的に開示されたものとして本明細書に開示される。加えて、かかる可変基を説明する実施形態に列挙される化学基のあらゆる部分的な組み合わせもまた、具体的に本発明に包含され、および化学基の一つ一つのかかる部分的な組み合わせがまさに個々にかつ明示的に本明細書に開示されたものとして本明細書に開示される。

30

【0068】

一般的合成手順

開示される化合物の合成に有用な一般に公知の化学合成スキームおよび条件を提供する一般的な参考文献が多く利用可能である(例えば、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001; または Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, Fourth Edition, New York: Longman, 1978を参照のこと)。

40

【0069】

本明細書に記載されるとおりの化合物は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、分取薄層クロマトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよびイオン交換クロ

50

マトグラフィーなどのクロマトグラフ手段を含め、当該技術分野において公知の手段のいずれかにより精製することができる。順相および逆相ならびにイオン性樹脂を含む任意の好適な固定相を使用することができる。例えば、Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd Edition, ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; および Thin Layer Chromatography, ed. E. Stahl, Springer-Verlag, New York, 1969を参照のこと。

【0070】

本開示物の化合物の調製方法のいずれかの間、対象の分子のいずれかにおける感受性または反応性の基を保護することが必要となる、および/または望ましいことがあり得る。これは、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth edition, Wiley, New York 2006などの標準的な著書に説明されるとおりの従来の保護基を用いて達成することができる。保護基は、好都合な後続の段階で当該技術分野により公知の方法を用いて取り除くことができる。

10

【0071】

本明細書に記載される化合物は、1つ以上のキラル中心および/または二重結合を含んでもよく、従って、二重結合異性体(即ち、幾何異性体)、エナンチオマーまたはジアステレオマーなどの立体異性体として存在してもよい。従って、立体異性的に純粋な(例えば、幾何学的に純粋、エナンチオマー的に純粋またはジアステレオマー的に純粋な)形態を含む化合物のすべての可能なエナンチオマーおよび立体異性体ならびにエナンチオマーおよび立体異性混合物が、本明細書における化合物の説明に含まれる。エナンチオマーおよび立体異性混合物は、当業者に周知の分離技術またはキラル合成技術を使用して、それらの成分のエナンチオマーまたは立体異性体に分割することができる。化合物はまた、エノール型、ケト型およびそれらの混合物を含むいくつかの互変異性型で存在してもよい。従って、本明細書において示す化学的構造は、例示される化合物のすべての可能な互変異性体型を包含する。記載される化合物はまた、同位体標識化合物を含み、ここで1個以上の原子は、天然において従来見出される原子質量とは異なる原子質量を有する。本明細書に開示される化合物に組み入れられ得る同位体の例として、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O などが挙げられるが、これらに限定されない。化合物は、非溶媒和形態、ならびに水和形態を含む溶媒和形態で存在してもよい。一般に、化合物は水和または溶媒和されていてもよい。特定の化合物は複数の結晶質形態または非晶質形態で存在してもよい。一般に、すべての物理形態は、本明細書で考慮される使用について等価であり、本開示物の範囲内にあることが意図される。

20

30

【0072】

代表的な実施形態

ここで様々な実施形態を詳細に参照する。本発明はこれらの実施形態に限定されないことは理解されるであろう。むしろ、認められる特許請求の範囲の趣旨および範囲に含まれ得るとおりの代替例、変形例、および均等物を網羅することが意図される。

40

【0073】

本開示物は、医薬組成物、およびその使用方法を提供し、ここで医薬組成物は、ケトン含有オピオイドの酵素制御放出を提供するケトン修飾オピオイドプロドラッグと、任意選択の酵素インヒビターであって、プロドラッグからのケトン含有オピオイドの酵素制御放出を仲介する1つ以上の酵素と相互作用することによりプロドラッグの酵素切断を減弱させる酵素インヒビターとを含んでなる。本開示物は、任意選択のトリプシンインヒビターと、切断されるとケトン含有オピオイドの放出を促進するトリプシン切断可能部分を含むケトン修飾オピオイドプロドラッグとを含んでなる医薬組成物を提供する。

【0074】

一態様によれば、本実施形態は、トリプシン切断可能なケトン修飾オピオイドプロドラッ

50

グと、任意選択のトリプシンインヒビターとを含んでなる医薬組成物を含む。ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターの例を以下に記載する。

【0075】

ケトン含有オピオイド

「オピオイド」は、オピオイド受容体における相互作用によってその薬理学的作用を及ぼす化学物質を指す。オピオイドは、単離された天然産物、合成化合物または半合成化合物であってよい。「ケトン含有オピオイド」は、ケトン基を含有する一部のオピオイドを指す。本明細書で使用される時、ケトン含有オピオイドは、エノール化可能なケトン基を含有するオピオイドである。ケトン含有オピオイドは、芳香族基および脂肪族アミン基を構造上異なる方法でオピオイド受容体に提供するファルマコフォアを有する化合物である。例えば、Foye's Principles of Medicinal Chemistry, Sixth Edition, ed. T. L. Lemke and D. A. Williams, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 特にChapter 24, 653~678頁を参照のこと。

10

【0076】

例えば、ケトン含有オピオイドとして、アセチルモルホン(acetylmorphine)、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ケトベミドン、メサドン、ナロキソン、N-メチルナロキソン、ナルトレキソン、N-メチルナルトレキソン、オキシコドン、オキシモルホン、およびペンタモルホン(pentamorphone)が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0077】

特定の実施形態では、ケトン含有オピオイドはヒドロコドンまたはオキシコドンである。

【0078】

本明細書に記載される官能性の少なくとも一部を有するオピオイドが開発されることが考えられる；そのようなオピオイドは本開示物の範囲の一部として含まれる。

【0079】

ケトン修飾オピオイドプロドラッグ

本開示物は、ケトン含有オピオイドの酵素制御放出を提供するケトン修飾オピオイドプロドラッグを提供する。ケトン修飾オピオイドプロドラッグでは、プロモイエティがケトン部分のエノール酸素原子を介してケトン含有オピオイドに結合する。ケトン修飾オピオイドプロドラッグでは、ケトン含有オピオイドの対応するエノール基の水素原子がプロモイエティとの共有結合に置き換えられている。

30

【0080】

本明細書に開示されるとおり、トリプシン切断可能なケトン修飾オピオイドプロドラッグは、トリプシン切断可能部分、即ちトリプシンによる切断を受け易い部位を有する部分を含んでなるプロモイエティを含んでなるケトン修飾オピオイドプロドラッグである。そのようなプロドラッグは、トリプシン切断可能部分を含んでなるプロモイエティに共有結合したケトン含有オピオイドを含んでなり、ここでトリプシンによるトリプシン切断可能部分の切断が、薬物の放出を仲介する。切断は薬物放出を惹起し、それに寄与し、またはそれを生じさせることができる。

40

【0081】

環化可能なスパー脱離基と切断可能部分とを含んでなるプロモイエティを有するケトン修飾オピオイドプロドラッグ

特定の実施形態によれば、ケトン含有オピオイドの酵素制御放出を提供するケトン修飾オピオイドプロドラッグが提供される。本開示物は、プロモイエティが環化可能なスパー脱離基と切断可能部分とを含んでなるケトン修飾オピオイドを提供する。特定の実施形態では、ケトン含有オピオイドは、酵素切断可能な部分で保護された窒素求核種を有するスパー脱離基である置換基をエノール酸素原子が有する対応する化合物であり、スパー脱離基および窒素求核種の配置は、切断可能部分が酵素切断されると窒素求核種が環状尿素を形成し、スパー脱離基から化合物が遊離してケトン含有オピオイドを提

50

供することが可能であるような配置である。

【0082】

対応するプロドラッグは、投与後に活性化される制御されたケトン含有オピオイド放出を提供する。プロドラッグはケトン含有オピオイドの放出を惹起するのに酵素切断を必要とし、従ってケトン含有オピオイドの放出速度は酵素切断の速度および環化の速度の双方に依存する。従ってこのプロドラッグは、意図的な過量服用によるか、注射によるなどの不適切な経路での投与か、または即時利用可能な家庭用化学品を使用した化学修飾によるかに関わらず、偶発的過量服用または乱用され易さが抑えられている。このプロドラッグは、それが不適切に投与されても過剰に高い血漿中活性薬物濃度を提供しないように構成され、および酵素切断と、それに続く制御された環化による以外には容易に分解されず、活性薬物を提供することができない。

10

【0083】

アミド結合を介して窒素求核種に連結された酵素切断可能な部分は、例えば、アミノ酸もしくはペプチド、またはアミノ酸もしくはペプチドの() N - アシル誘導体 (例えば薬学的に許容できるカルボン酸の N - アシル誘導体) の残基であってよい。ペプチドは、例えば、最大約 100 アミノ酸残基を含み得る。各アミノ酸は有利には、L - アミノ酸などの、天然に存在するアミノ酸であってよい。天然に存在するアミノ酸の例は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンである。従って、酵素切断可能な部分の例としては、以上に列挙する L - アミノ酸およびその N - アシル誘導体、ならびに以上に列挙する L - アミノ酸の少なくとも 2 つから形成されるペプチドおよびその N - アシル誘導体の残基が挙げられる。

20

【0084】

ケトン含有オピオイドが放出されるときに形成される環状の基は、好都合には薬学的に許容できるものであり、特に薬学的に許容できる環状尿素である。環状尿素は概して極めて安定しており、毒性が低いことは理解されるであろう。

【0085】

式 KC - (I) および式 KC - (I I)

本開示物の組成物は、以下に示す式 KC - (I) および式 KC - (I I) の化合物を含む。式 KC - (I) および式 KC - (I I) の化合物は、オキシコドンおよびヒドロコドンのプロドラッグである。本開示物の医薬組成物および方法もまた、式 KC - (I) および式 KC - (I I) の化合物を企図する。

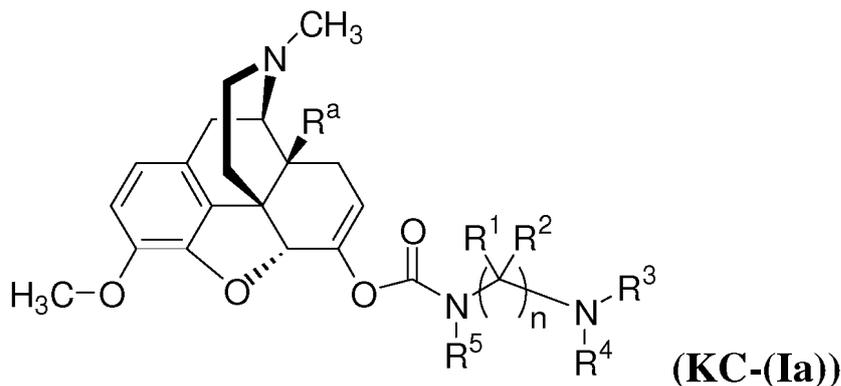
30

【0086】

式 KC - (I)

その組成物の態様の一つにおいて、本実施形態は、式 KC - (I a) :

【化 1 2】



40

の化合物であって、式中：

50

R^a は水素またはヒドロキシルであり；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；あるいは

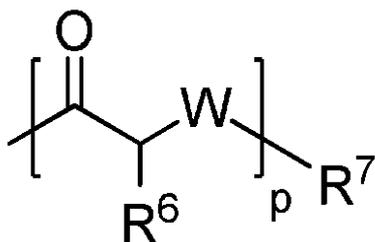
R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成し；

n は 2 ~ 4 の整数であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、

【化 13】



であり；

各 R^6 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各 W が、独立して、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

各 R^8 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R^6 および R^8 は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

p は 1 ~ 100 の整数であり；かつ

R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。

【0087】

その組成物の態様の一つにおいて、本実施形態は、式 KC - (Ib)：

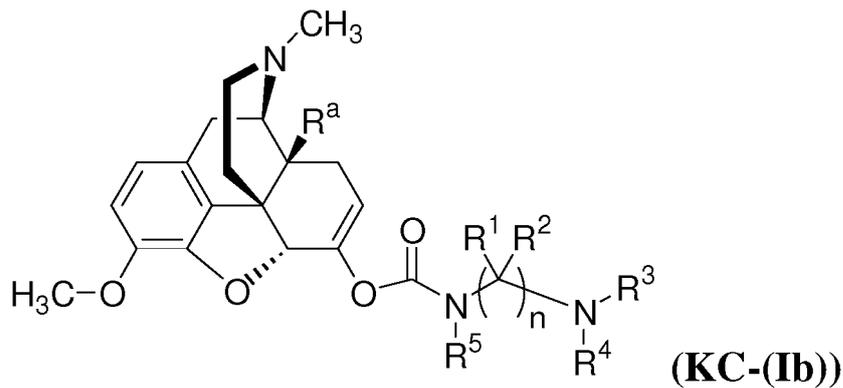
10

20

30

40

【化 1 4】



10

の化合物であって、式中：

R^a は水素またはヒドロキシルであり；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；あるいは

R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し

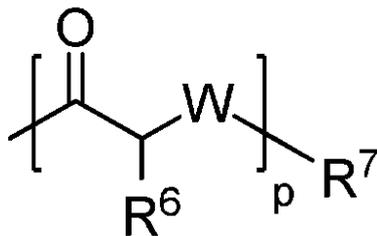
；

n は 2 ~ 4 の整数であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、

【化 1 5】



であり；

各 R^6 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各 W が、独立して、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

各 R^8 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R^6 および R^8 は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

p は 1 ~ 100 の整数であり；かつ

R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、

30

40

50

置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。

【0088】

式KC - (I)に対する参照は、式KC - (Ia)および式KC - (Ib)の化合物を含むことが意図される。

【0089】

式KC - (I)において、 R^a は水素またはヒドロキシルであり得る。ある場合において、 R^a は水素である。他の場合には、 R^a はヒドロキシルである。

【0090】

式KC - (I)において、 R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択されてもよい。ある場合において、 R^5 は(1-6C)アルキルである。他の場合には、 R^5 は(1-4C)アルキルである。他の場合には、 R^5 はメチルまたはエチルである。他の場合には、 R^5 はメチルである。ある場合において、 R^5 はエチルである。

10

【0091】

ある場合において、 R^5 は置換アルキルである。ある場合において、 R^5 は、カルボン酸、カルボン酸エステルまたはカルボン酸アミドなどのカルボン酸基で置換されたアルキル基である。ある場合において、 R^5 は、 $-(CH_2)_n-COOH$ 、 $-(CH_2)_n-COOCH_3$ 、または $-(CH_2)_n-COOCH_2CH_3$ であり、ここでnは1~10の数である。ある場合において、 R^5 は、 $-(CH_2)_5-COOH$ 、 $-(CH_2)_5-COOCH_3$ 、または $-(CH_2)_5-COOCH_2CH_3$ である。

20

【0092】

ある場合において、式KC - (I)において R^5 は、アリールアルキルまたは置換アリールアルキルである。ある場合において、式KC - (I)において R^5 はアリールアルキルである。ある場合において、 R^5 は置換アリールアルキルである。ある場合において、 R^5 は、カルボン酸、カルボン酸エステルまたはカルボン酸アミドなどのカルボン酸基で置換されたアリールアルキル基である。ある場合において、 R^5 は、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、または $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ であり、ここでqは1~10の整数である。ある場合において、 R^5 は、 $-CH_2(C_6H_4)-COOH$ 、 $-CH_2(C_6H_4)-COOCH_3$ 、または $-CH_2(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ である。

30

【0093】

ある場合において、式KC - (I)において R^5 はアリールである。ある場合において、 R^5 は置換アリールである。ある場合において、 R^5 は、カルボン酸、カルボン酸エステルまたはカルボン酸アミドなどのカルボン酸基でオルト置換、メタ置換またはパラ置換されたアリール基である。ある場合において、 R^5 は、 $-(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(C_6H_4)-COOCH_3$ 、または $-(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ である。

【0094】

式KC - (I)において、各 R^1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され得る。ある場合において、 R^1 は水素またはアルキルである。ある場合において、 R^1 は水素である。ある場合において、 R^1 はアルキルである。ある場合において、 R^1 はアシルである。ある場合において、 R^1 はアミノアシルである。

40

【0095】

式KC - (I)において、各 R^2 は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され得る。ある場合において、 R^2 は水素またはアルキルである。ある場合において、 R^2 は水素である。ある場合において、 R^2 はアルキルである。ある場合において、 R^2 はアシルである。ある場合において、 R^2 はアミノアシルである。

50

【0096】

ある場合において、 R^1 および R^2 は水素である。ある場合において、同じ炭素上の R^1 および R^2 は双方ともアルキルである。ある場合において、同じ炭素上の R^1 および R^2 はメチルである。ある場合において、同じ炭素上の R^1 および R^2 はエチルである。

【0097】

ある場合において、隣接する R^1 および R^1 は双方ともアルキルであり、かつ隣接する R^2 および R^2 は双方とも水素である。ある場合において、隣接する R^1 および R^1 は双方ともエチルであり、かつ隣接する R^2 および R^2 は双方とも水素である。ある場合において、隣接する R^1 および R^1 は双方ともメチルであり、かつ隣接する R^2 および R^2 は双方とも水素である。

10

【0098】

ある場合において、式 KC - (I) 中の $- [C(R^1)(R^2)]_n -$ の鎖におけるすべての炭素が置換されるとは限らない。ある場合において、 $- [C(R^1)(R^2)]_n -$ の鎖には、メチルまたはエチルなどの異なるアルキル置換基の組み合わせがある。

【0099】

ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、メチル、エチルまたは他のアルキルであり、かつ R^5 はアルキルである。ある場合において、隣接する R^1 および R^1 は双方ともアルキルであり、かつ隣接する R^2 および R^2 は双方とも水素であり、かつ R^5 はアルキルである。ある場合において、隣接する R^1 および R^1 は双方ともエチルであり、かつ隣接する R^2 および R^2 は双方とも水素であり、かつ R^5 はアルキルである。ある場合において、隣接する R^1 および R^1 は双方ともメチルであり、かつ隣接する R^2 および R^2 は双方とも水素であり、かつ R^5 はアルキルである。

20

【0100】

ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、メチル、エチルまたは他のアルキルであり、かつ R^5 は置換アルキルである。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、メチル、エチルまたは他のアルキルであり、かつ R^5 は、カルボン酸、カルボン酸エステルまたはカルボン酸アミドなどのカルボン酸基で置換されたアルキル基である。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、メチル、エチルまたは他のアルキルであり、かつ R^5 は、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、または $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ であり、ここで q は 1 ~ 10 の整数である。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、メチル、エチルまたは他のアルキルであり、かつ R^5 は、カルボキサミドで置換されたアルキル基である。

30

【0101】

式 KC - (I) では、 R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル基を形成することができる。ある場合において、 R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基を形成することができる。それ故、ある場合において、同じ炭素上の R^1 および R^2 は、スピロ環を形成する。ある場合において、 R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、置換シクロアルキル基を形成することができる。ある場合において、隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基を形成することができる。ある場合において、隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、置換シクロアルキル基を形成することができる。

40

【0102】

式 KC - (I) において、 R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、アリール基または置換アリール基を形成し得るか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、アリール基または置換アリール基を形成し得る。ある場合において、隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、フェニル環を形成する。ある場合において、隣接する炭素原

50

子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、置換フェニル環を形成する。ある場合において、隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、ナフチル環を形成する。

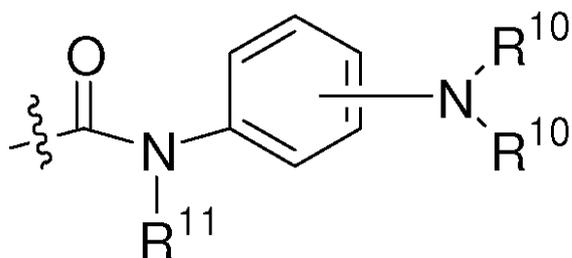
【0103】

ある場合において、 R^1 および R^2 のうち一方はアミノアシルである。

【0104】

ある場合において、 R^1 および R^1 のうち一方または両方は、フェニレンジアミンを含んでなるアミノアシルである。ある場合において、 R^1 および R^2 のうち一方は、

【化16】



10

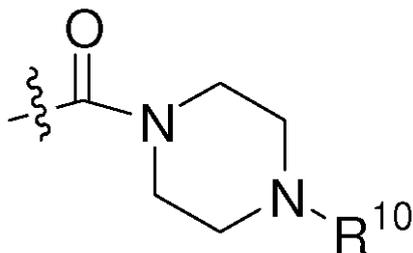
であって；ここで、各 R^{10} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、およびアシルから選択され、そして R^{11} は、アルキルまたは置換アルキルである。ある場合において、 R^{10} のうち少なくとも1つは、アシルである。ある場合において、 R^{10} のうち少なくとも1つは、アルキルまたは置換アルキルである。ある場合において、 R^{10} のうち少なくとも1つは、水素である。ある場合において、 R^{10} のうち両方が水素である。

20

【0105】

ある場合において、 R^1 および R^2 のうち一方は

【化17】



30

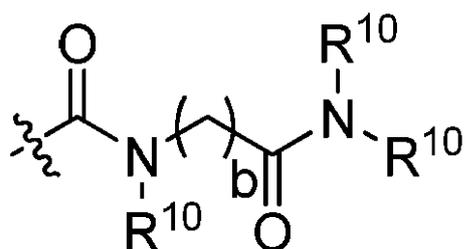
であり；ここで、 R^{10} は、水素、アルキル、置換アルキル、またはアシルである。ある場合において、 R^{10} はアシルである。ある場合において、 R^{10} はアルキルまたは置換アルキルである。ある場合において、 R^{10} は水素である。

40

【0106】

ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は

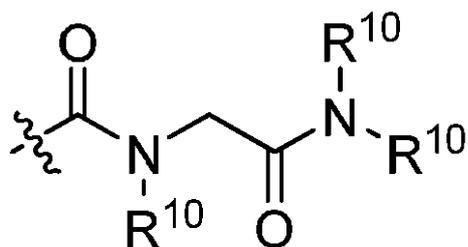
【化 1 8】



10

であり；式中、各 R^{10} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、またはアシルであり、かつ b は 1 ~ 5 の数である。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は

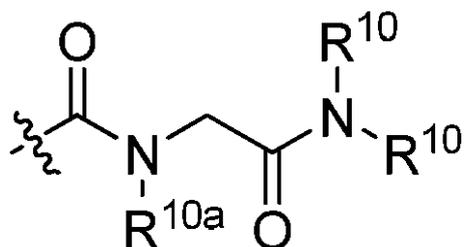
【化 1 9】



20

であり；式中、各 R^{10} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、またはアシルである。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は

【化 2 0】



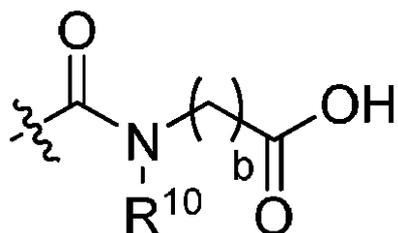
30

であり；式中、 R^{10a} はアルキルであり、かつ各 R^{10} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、またはアシルである。

【0 1 0 7】

ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は

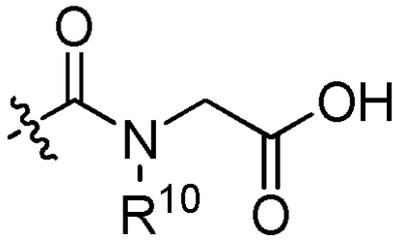
【化 2 1】



40

であり；式中、 R^{10} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、またはアシルであり、かつ b は 1 ~ 5 の数である。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は

【化 2 2】



であり；式中、 R^{10} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、またはアシルである。

【0108】

ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ などのアミノアシル基であり、式中、各 R^{10a} および R^{10b} は、水素、アルキル、置換アルキル、およびアシルから独立して選択される。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ などのアミノアシル基であり、式中、 R^{10a} はアルキルであり、かつ R^{10b} は置換アルキルである。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ などのアミノアシル基であり、式中、 R^{10a} はアルキルであり、かつ R^{10b} は、カルボン酸またはカルボキシルエステルで置換されたアルキルである。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ などのアミノアシル基であり、式中、 R^{10a} はメチルであり、かつ R^{10b} は、カルボン酸またはカルボキシルエステルで置換されたアルキルである。

【0109】

ある場合において、 R^1 または R^2 は、分子内環化の速度をモジュレートすることができる。 R^1 または R^2 は、 R^1 および R^2 が両方とも水素である対応する分子と比較して、分子内環化の速度を増加することができる。ある場合において、 R^1 または R^2 は、電子吸引基または電子供与基を含んでなる。ある場合において、 R^1 または R^2 は、電子吸引基を含んでなる。ある場合において、 R^1 または R^2 は、電子供与基を含んでなる。

【0110】

電子吸引置換基を官能化することが可能な原子および基は、有機化学の分野において周知である。それらは、電気陰性原子および電気陰性原子を含有する基を含む。そのような基は、電子密度の誘導性吸引を介して、位における求核性窒素の塩基度またはプロトン化状態を低下するように機能する。そのような基はまた、アルキレン鎖に沿った他の位置上に位置することができる。例として、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子）、アシル基（例えば、アルカノイル基、アロイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基またはアミノカルボニル基（例えば、カルバモイル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニルもしくはアリールアミノカルボニル基）、オキソ(=O)置換基、ニトリル基、ニトロ基、エーテル基（例えば、アルコキシ基）およびオルト位、パラ位またはオルト位およびパラ位の両方において置換基を有するフェニル基（各置換基は、ハロゲン原子、フルオロアルキル基（例えば、トリフルオロメチル）、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基から独立して選択される）が挙げられる。電子吸引置換基のそれぞれは、独立して、これらから選択することができる。

【0111】

ある場合において、 $-[C(R^1)(R^2)]_n-$ は、 $-CH(CH_2F)CH(CH_2F)-$ ； $-CH(CHF_2)CH(CHF_2)-$ ； $-CH(CF_3)CH(CF_3)-$ ； $-CH_2CH(CF_3)-$ ； $-CH_2CH(CHF_2)-$ ； $-CH_2CH(CH_2F)-$ ； $-CH_2CH(F)CH_2-$ ； $-CH_2C(F_2)CH_2-$ ； $-CH_2CH(C(O)NR^{20}R^{21})-$ ； $-CH_2CH(C(O)OR^{22})-$ ； $-CH_2CH(C(O)OH)-$ ； $-CH(CH_2F)CH_2CH(CH_2F)-$ ； $-CH(CHF_2)CH_2CH(CHF_2)-$ ； $-CH(CF_3)CH_2CH(CF_3)-$ ； $-CH_2CH_2CH(C$

F_3) - ; - $CH_2CH_2CH(CHF_2)$ - ; - $CH_2CH_2CH(CH_2F)$ - ; - $CH_2CH_2CH(C(O)NR^{23}R^{24})$ - ; - $CH_2CH_2CH(C(O)OR^{25})$ - ; および - $CH_2CH_2CH(C(O)OH)$ - から選択され、式中、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} は、それぞれ独立して、水素または (1 - 6 C) アルキルを表し、そして R^{24} および R^{25} は、それぞれ独立して、(1 - 6 C) アルキルを表す。

【0112】

式 KC - (I) において、n は 2 ~ 4 の整数であってもよい。ある場合において、n は 2 である。他の場合には、n は 3 である。他の場合には、n は 4 である。

【0113】

式 KC - (I) において、 R^4 は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択される L - アミノ酸の残基、もしくは前記アミノ酸のいずれかの N - アシル誘導体の残基；または、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも 2 つの L - アミノ酸残基から構成されるペプチドの残基、もしくはその N - アシル誘導体の残基であり得る。そのようなペプチドは、2 ~ 約 100 アミノ酸長であり得る。N - アシル誘導体の例として、アセチル誘導体、ベンゾイル誘導体、マロニル誘導体、ピペロニル誘導体またはスクシニル誘導体が挙げられる。

10

20

【0114】

ある場合において、 R^4 は、L - アルギニンまたは L - リジンの残基であるか、あるいは L - アルギニンまたは L - リジンの N - アシル誘導体の残基である。

【0115】

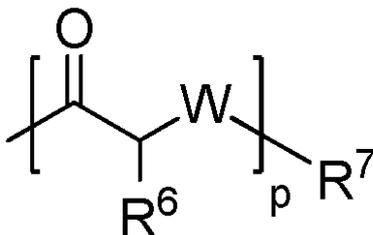
ある場合において、式 KC - (I) における p が 1 より大きいとき、 $-N(R^3)(R^4)$ の窒素に隣接する R^4 は、L - アルギニンまたは L - リジンの残基である。ある場合において、p が 1 より大きいとき、 $-N(R^3)(R^4)$ の窒素に隣接する R^4 は、L - アルギニンまたは L - リジンの残基であり、かつ第 1 の残基が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも 1 つのさらなる L - アミノ酸残基に結合する。ペプチドの末端残基は、そのような L - アミノ酸のいずれかの N - アシル誘導体であってもよい。ある場合において、 R^4 は、ジペプチドまたはその N - アシル誘導体である。ある場合において、R は、トリペプチドまたはその N - アシル誘導体である。

30

【0116】

式 KC - (I) において、 R^4 は

【化 23】



である。

【0117】

式 KC - (I) において、各 R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換ア

40

50

リール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されてもよく、あるいは場合により、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成してもよい。

【0118】

ある場合において、式 KC - (I) において R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択される。ある場合において、 R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択される。ある場合において、 R^6 は水素である。ある場合において、 R^6 はアルキルである。ある場合において、 R^6 は置換アルキルである。ある場合において、 R^6 は、アリールアルキルまたは置換アリールアルキルである。ある場合において、 R^6 は、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルである。

10

【0119】

ある場合において、 R^6 は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンまたはバリンなどのアミノ酸の側鎖である。ある場合において、 R^6 は、L-アラニン、L-アルギニン、L-アスパラギン、L-アスパラギン酸、L-システイン、L-グリシン、L-グルタミン、L-グルタミン酸、L-ヒスチジン、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-リジン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-プロリン、L-セリン、L-スレオニン、L-トリプトファン、L-チロシンまたはL-バリンなどのL-アミノ酸の側鎖である。

20

【0120】

ある場合において、 R^6 は、 $-CH_2CH_2CH_2NH(C=NH)NH_2$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ である。

【0121】

式 KC - (I) において、各 W は独立して、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であってもよい。ある場合において、W は $-NR^8-$ である。ある場合において、W は $-O-$ である。ある場合において、W は $-S-$ である。

30

【0122】

式 KC - (I) において、各 R^8 は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリールまたは置換アリールであってもよく、あるいは場合により、各 R^6 および R^8 は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0123】

ある場合において、式 KC - (I) において R^8 は水素またはアルキルである。ある場合において、 R^8 は水素である。ある場合において、 R^8 はアルキルである。ある場合において、 R^8 はアリールである。ある場合において、 R^6 および R^8 は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成する。

40

【0124】

式 KC - (I) において、p は 1 ~ 100 の整数であってもよく、かつ各 R^6 は任意のアミノ酸の側鎖から独立して選択されてもよい。ある場合において、p は 1 ~ 50 の整数である。ある場合において、p は、1 ~ 90、80、70、60、50、40、30、20、または 10 の整数である。ある場合において、p は約 100 である。ある場合において、p は約 75 である。ある場合において、p は約 50 である。ある場合において、p は約

50

25である。ある場合において、pは約20である。ある場合において、pは約15である。ある場合において、pは約10である。ある場合において、pは約9である。ある場合において、pは約8である。ある場合において、pは約7である。ある場合において、pは約6である。ある場合において、pは約5である。ある場合において、pは約4である。ある場合において、pは約3である。ある場合において、pは約2である。ある場合において、pは約1である。

【0125】

ある場合において、 $-N(R^3)(R^4)$ の窒素に隣接する R^4 の R^6 は、 $-CH_2CH_2CH_2NH(C=NH)NH_2$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ であり、かつ任意のさらなる R^6 が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンまたはバリンから独立して選択される任意のアミノ酸の側鎖であってよい。

10

【0126】

式KC-(I)において、 R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択され得る。

【0127】

ある場合において、 R^7 は、水素、アルキル、アシル、または置換アシルである。ある場合において、 R^7 は水素である。ある場合において、 R^7 はアルキルである。ある場合において、 R^7 はアシルまたは置換アシルである。ある場合において、 R^7 はアシルである。ある場合において、 R^7 は置換アシルである。ある場合において、 R^7 は、アセチル、ベンゾイル、マロニル、ピペロニルまたはスクシニルであってもよい。

20

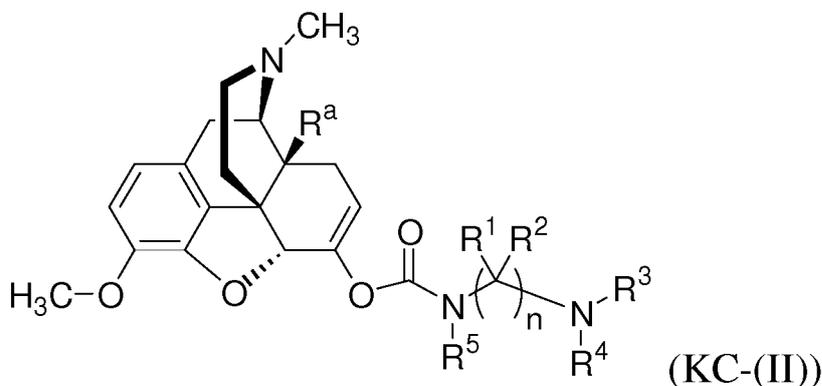
【0128】

式KC-(II)

式KC-(II)の化合物は、 R^5 が、(1-6C)アルキル、(1-6C)置換アルキル、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、および $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ から選択され、ここでqは1~10の整数であり；nが2または3であり； R^3 が水素であり； R^4 がL-アミノ酸またはペプチドであって、L-アミノ酸から構成され得るペプチドである式KC-(I)の化合物である。その組成物の態様の一つにおいて、本実施形態は、式KC-(II)

30

【化24】



40

の化合物を提供し、式中：

R^a は水素またはヒドロキシルであり；

R^5 は、(1-6C)アルキル、(1-6C)置換アルキル、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、および $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ から選択され、ここでqは1~10の整数であり；

50

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；あるいは

R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し；

n は2または3であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択されるL-アミノ酸の残基、もしくは前記アミノ酸のいずれかのN-アシル誘導体の残基；または、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも2つのL-アミノ酸残基から構成されるペプチドの残基、もしくはそのN-アシル誘導体の残基である。

【0129】

式KC-(II)の特定の実施形態では、 R^4 は、アルギニンおよびリジンから選択されるL-アミノ酸の残基である。

【0130】

ある場合において、式KC-(II)において R^4 が2個以上のアミノ酸を含んでなるペプチドであるとき、 $-N(R^3)(R^4)$ の窒素に隣接する R^4 は、L-アルギニンまたはL-リジンの残基である。ある場合において、 R^4 は、ジペプチドまたはそのN-アシル誘導体である。ある場合において、 R^4 は、トリペプチドまたはそのN-アシル誘導体である。

【0131】

式KC-(II)における特定の実施形態では、 R^4 は、そのN-アシル誘導体の残基である。ある場合において、 R^4 は、そのN-アシル誘導体の残基であり、ここでN-アシル誘導体は、限定はされないがマロニルおよびスクシニルなど、置換されている。

【0132】

式KC-(III)~式KC-(V)

本開示物の組成物は、以下に示す式KC-(III)~式KC-(V)の化合物を含む。本開示物の医薬組成物および方法もまた、式KC-(III)~式KC-(V)の化合物を企図する。

【0133】

式KC-(III)

その組成物の態様の一つにおいて、本実施形態は、式KC-(IIIa)：

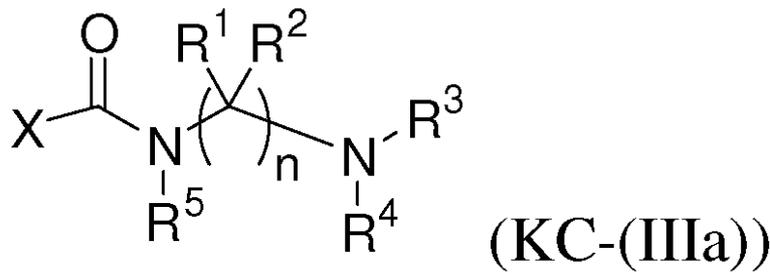
10

20

30

40

【化 2 5】



10

の化合物であって、式中：

Xはケトン含有オピオイドの残基を表し、ここでケトンの対応するエノール基の水素原子は、 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ との共有結合に置換され；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；あるいは

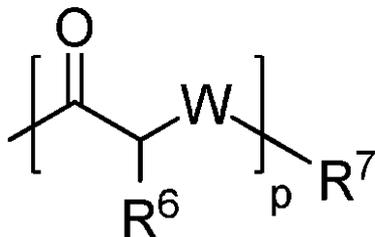
R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つの R^2 基または R^3 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成し；

nは2～4の整数であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、

【化 2 6】



であり；

各 R^6 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各Wが、独立して、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

各 R^8 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R^6 および R^8 は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

pは1～100の整数であり；かつ

R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換ア

30

40

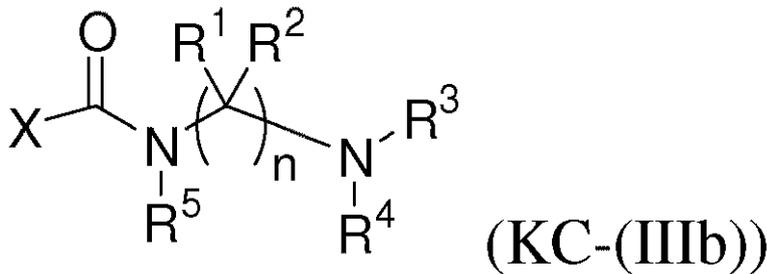
50

リールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。

【0134】

その組成物の態様の一つにおいて、本実施形態は、式 KC - (IIIb) :

【化27】



10

の化合物であって、式中：

Xはケトン含有オピオイドの残基を表し、ここでケトンの対応するエノール基の水素原子は、 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ との共有結合に置換され；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；あるいは

R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し；

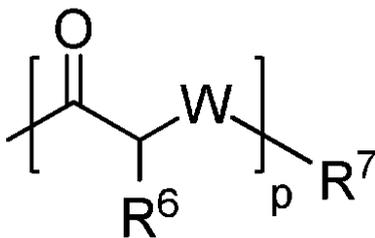
；

nは2～4の整数であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、

【化28】



40

であり；

各 R^6 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各Wが、独立して、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

各 R^8 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R^6 および R^8 は独立して、それらが結合する原

50

子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

p は 1 ~ 100 の整数であり；かつ

R⁷ は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。

【0135】

式 KC - (III) に対する参照は、式 KC - (IIIa) および KC - (IIIb) の化合物を含むことが意図される。

【0136】

式 KC - (III) において、R⁵ は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され得る。ある場合において、R⁵ は (1-6C) アルキルである。他の場合には、R⁵ は (1-4C) アルキルである。他の場合には、R⁵ はメチルまたはエチルである。他の場合には、R⁵ はメチルである。ある場合において、R⁵ はエチルである。

【0137】

ある場合において、R⁵ は置換アルキルである。ある場合において、R⁵ は、カルボン酸、カルボン酸エステルまたはカルボン酸アミドなどのカルボン酸基で置換されたアルキル基である。ある場合において、R⁵ は、- (CH₂)_n - COOH、- (CH₂)_n - COOCH₃、または - (CH₂)_n - COOCH₂CH₃ であり、ここで n は 1 ~ 10 の数である。ある場合において、R¹ は、- (CH₂)₅ - COOH、- (CH₂)₅ - COOCH₃、または - (CH₂)₅ - COOCH₂CH₃ である。

【0138】

ある場合において、式 KC - (III) において R⁵ は、アリールアルキルまたは置換アリールアルキルである。ある場合において、式 KC - (III) において R⁵ はアリールアルキルである。ある場合において、R⁵ は置換アリールアルキルである。ある場合において、R⁵ は、カルボン酸、カルボン酸エステルまたはカルボン酸アミドなどのカルボン酸基で置換されたアリールアルキル基である。ある場合において、R⁵ は、- (CH₂)_q (C₆H₄) - COOH、- (CH₂)_q (C₆H₄) - COOCH₃、または - (CH₂)_q (C₆H₄) - COOCH₂CH₃ であり、ここで q は 1 ~ 10 の整数である。ある場合において、R⁵ は、- CH₂ (C₆H₄) - COOH、- CH₂ (C₆H₄) - COOCH₃、または - CH₂ (C₆H₄) - COOCH₂CH₃ である。

【0139】

ある場合において、式 KC - (III) において R⁵ はアリールである。ある場合において、R⁵ は置換アリールである。ある場合において、R⁵ は、カルボン酸、カルボン酸エステルまたはカルボン酸アミドなどのカルボン酸基でオルト置換、メタ置換またはパラ置換されたアリール基である。ある場合において、R⁵ は、- (C₆H₄) - COOH、- (C₆H₄) - COOCH₃、または - (C₆H₄) - COOCH₂CH₃ である。

【0140】

式 KC - (III) において、各 R¹ は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され得る。ある場合において、R¹ は水素またはアルキルである。ある場合において、R¹ は水素である。ある場合において、R¹ はアルキルである。ある場合において、R¹ はアシルである。ある場合において、R¹ はアミノアシルである。

【0141】

式 KC - (III) において、各 R² は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され得る。ある場合において、R² は水素またはアルキルである。ある場合において、R² は水素である。ある場合において、R² はアルキルである。ある場合において、R² はアシルである。ある場合において、R² はアミノアシルである。

10

20

30

40

50

【0142】

ある場合において、 R^1 および R^2 は水素である。ある場合において、同じ炭素上の R^1 および R^2 は双方ともアルキルである。ある場合において、同じ炭素上の R^1 および R^2 はメチルである。ある場合において、同じ炭素上の R^1 および R^2 はエチルである。

【0143】

ある場合において、隣接する R^1 および R^1 は双方ともアルキルであり、かつ隣接する R^2 および R^2 は双方とも水素である。ある場合において、隣接する R^1 および R^1 は双方ともエチルであり、かつ隣接する R^2 および R^2 は双方とも水素である。ある場合において、隣接する R^1 および R^1 は双方ともメチルであり、かつ隣接する R^2 および R^2 は双方とも水素である。

10

【0144】

ある場合において、式 $KC - (III)$ 中の $- [C(R^1)(R^2)]_n -$ の鎖におけるすべての炭素が置換されるとは限らない。ある場合において、 $- [C(R^1)(R^2)]_n -$ の鎖には、メチルまたはエチルなどの異なるアルキル置換基の組み合わせが存在する。

【0145】

ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、メチル、エチルまたは他のアルキルであり、かつ R^5 はアルキルである。ある場合において、隣接する R^1 および R^1 は双方ともアルキルであり、かつ隣接する R^2 および R^2 は双方とも水素であり、かつ R^5 はアルキルである。ある場合において、隣接する R^1 および R^1 は双方ともエチルであり、かつ隣接する R^2 および R^2 は双方とも水素であり、かつ R^5 はアルキルである。ある場合において、隣接する R^1 および R^1 は双方ともメチルであり、かつ隣接する R^2 および R^2 は双方とも水素であり、かつ R^5 はアルキルである。

20

【0146】

ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、メチル、エチルまたは他のアルキルであり、かつ R^5 は置換アルキルである。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、メチル、エチルまたは他のアルキルであり、かつ R^5 は、カルボン酸、カルボン酸エステルまたはカルボン酸アミドなどのカルボン酸基で置換されたアルキル基である。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、メチル、エチルまたは他のアルキルであり、かつ R^5 は、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、または $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ であり、ここで q は 1 ~ 10 の整数である。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、メチル、エチルまたは他のアルキルであり、かつ R^5 は、カルボキサミドで置換されたアルキル基である。

30

【0147】

式 $KC - (III)$ では、 R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成することができる。ある場合において、 R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基を形成することができる。それ故、ある場合において、同じ炭素上の R^1 および R^2 は、スピロ環を形成する。ある場合において、 R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、置換シクロアルキル基を形成することができる。ある場合において、隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基を形成することができる。ある場合において、隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、置換シクロアルキル基を形成することができる。

40

【0148】

ある場合において、 R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、アリール基または置換アリール基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、アリール基または置換アリール基を形成し得る。ある場合において、隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合す

50

る炭素原子と共に、フェニル環を形成する。ある場合において、隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、置換フェニル環を形成する。ある場合において、隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、ナフチル環を形成する。

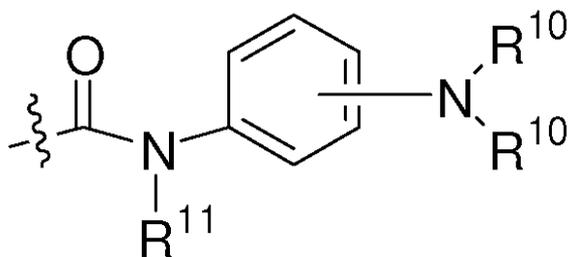
【0149】

ある場合において、 R^1 および R^2 のうち一方はアミノアシルである。

【0150】

ある場合において、 R^1 および R^2 のうち一方または両方は、フェニレンジアミンを含んでなるアミノアシルである。ある場合において、 R^1 および R^2 のうち一方は、

【化29】

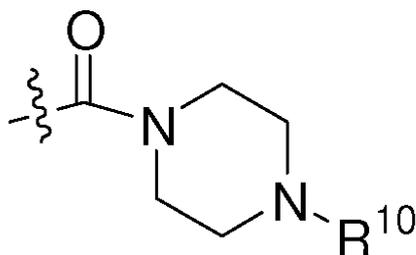


であって；ここで、各 R^{10} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、およびアシルから選択され、そして R^{11} は、アルキルまたは置換アルキルである。ある場合において、 R^{10} のうち少なくとも1つは、アシルである。ある場合において、 R^{10} のうち少なくとも1つは、アルキルまたは置換アルキルである。ある場合において、 R^{10} のうち少なくとも1つは、水素である。ある場合において、 R^{10} のうち両方が水素である。

【0151】

ある場合において、 R^1 および R^2 のうち一方は

【化30】



であり；ここで、 R^{10} は、水素、アルキル、置換アルキル、またはアシルである。ある場合において、 R^{10} はアシルである。ある場合において、 R^{10} はアルキルまたは置換アルキルである。ある場合において、 R^{10} は水素である。

【0152】

ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、

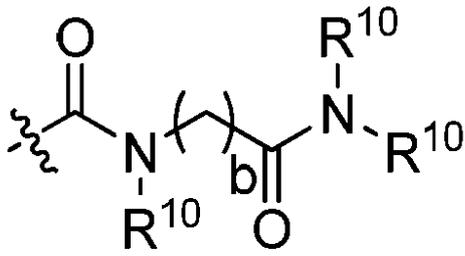
10

20

30

40

【化 3 1】

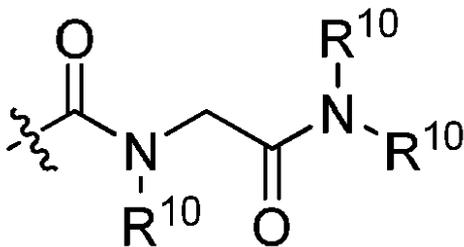


10

であり

；式中、各 R^{10} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、またはアシルであり、かつ b は 1 ~ 5 の数である。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、

【化 3 2】

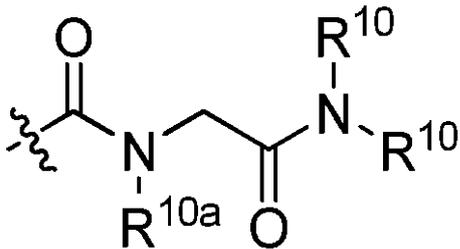


20

であり

；式中、各 R^{10} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、またはアシルである。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、

【化 3 3】



30

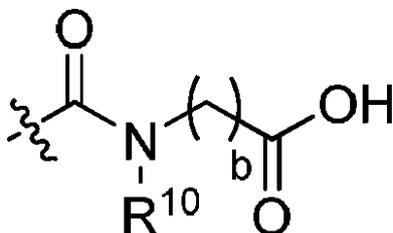
であり；式中、 R^{10a} はアルキルであり、かつ各 R^{10} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、またはアシルである。

【0 1 5 3】

ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、

40

【化 3 4】

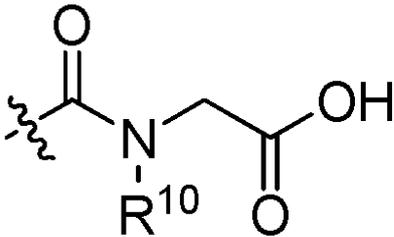


であり

50

; 式中、 R^{10} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、またはアシルであり、かつ b は 1 ~ 5 の数である。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、

【化 3 5】



10

であり; 式中、 R^{10} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、またはアシルである。

【0154】

ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ などのアミノアシル基であり、式中、各 R^{10a} および R^{10b} は、水素、アルキル、置換アルキル、およびアシルから独立して選択される。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ などのアミノアシル基であり、式中、 R^{10a} はアルキルであり、かつ R^{10b} は置換アルキルである。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ などのアミノアシル基であり、式中、 R^{10a} はアルキルであり、かつ R^{10b} は、カルボン酸またはカルボキシルエステルで置換されたアルキルである。ある場合において、 R^1 および R^2 の一方は、 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ などのアミノアシル基であり、式中、 R^{10a} はメチルであり、かつ R^{10b} は、カルボン酸またはカルボキシルエステルで置換されたアルキルである。

20

【0155】

ある場合において、 R^1 または R^2 は、分子内環化の速度をモジュレートすることができる。 R^1 または R^2 は、 R^1 および R^2 が両方とも水素である対応する分子と比較して、分子内環化の速度を増加することができる。ある場合において、 R^1 または R^2 は、電子吸引基または電子供与基を含んでなる。ある場合において、 R^1 または R^2 は、電子吸引基を含んでなる。ある場合において、 R^1 または R^2 は、電子供与基を含んでなる。

30

【0156】

電子吸引置換基を官能化することが可能な原子および基は、有機化学の分野において周知である。それらは、電気陰性原子および電気陰性原子を含有する基を含む。そのような基は、電子密度の誘導性吸引を介して、位における求核性窒素の塩基度またはプロトン化状態を低下するように機能する。そのような基はまた、アルキレン鎖に沿った他の位置上に位置することができる。例として、ハロゲン原子(例えば、フッ素原子)、アシル基(例えば、アルカノイル基、アロイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アリーロキシカルボニル基またはアミノカルボニル基(例えば、カルバモイル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニルもしくはアリールアミノカルボニル基))、オキソ(=O)置換基、ニトリル基、ニトロ基、エーテル基(例えば、アルコキシ基)およびオルト位、パラ位またはオルト位およびパラ位の両方において置換基を有するフェニル基(各置換基は、ハロゲン原子、フルオロアルキル基(例えば、トリフルオロメチル)、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基から独立して選択される)が挙げられる。電子吸引置換基のそれぞれは、独立して、これらから選択することができる。

40

【0157】

ある場合において、 $-[C(R^1)(R^2)]_n-$ は、 $-CH(CH_2F)CH(CH_2F)-$; $-CH(CHF_2)CH(CHF_2)-$; $-CH(CF_3)CH(CF_3)-$; $-CH_2CH(CF_3)-$; $-CH_2CH(CHF_2)-$; $-CH_2CH(CH_2F)-$; $-CH_2CH(F)CH_2-$; $-CH_2C(F_2)CH_2-$; $-CH_2CH(C(O)NR^{20}R^{21})-$; $-CH_2CH(C(O)OR^{22})-$; $-CH_2CH(C(O)$

50

OH) - ; - CH (CH₂F) CH₂ CH (CH₂F) - ; - CH (CHF₂) CH₂ CH (CHF₂) - ; - CH (CF₃) CH₂ CH (CF₃) - ; - CH₂ CH₂ CH (CF₃) - ; - CH₂ CH₂ CH (CHF₂) - ; - CH₂ CH₂ CH (CH₂F) - ; - CH₂ CH₂ CH (C (O) NR^{2 3} R^{2 4}) - ; - CH₂ CH₂ CH (C (O) OR^{2 5}) - ; および - CH₂ CH₂ CH (C (O) OH) - から選択され、式中、R^{2 0}、R^{2 1}、R^{2 2} および R^{2 3} は、それぞれ独立して、水素または (1 - 6 C) アルキルを表し、そして R^{2 4} および R^{2 5} は、それぞれ独立して、 (1 - 6 C) アルキルを表す。

【 0 1 5 8 】

式 KC - (I I I) において、n は 2 ~ 4 の整数であってもよい。ある場合において、n は 2 である。他の場合には、n は 3 である。他の場合には、n は 4 である。

10

【 0 1 5 9 】

式 KC - (I I I) において、R⁴ は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択される L - アミノ酸の残基、もしくは前記アミノ酸のいずれかの N - アシル誘導体の残基；または、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも 2 つの L - アミノ酸残基から構成されるペプチドの残基、もしくはその N - アシル誘導体の残基であってもよい。そのようなペプチドは、2 ~ 約 1 0 0 アミノ酸長であり得る。N - アシル誘導体の例として、アセチル誘導体、ベンゾイル誘導体、マロニル誘導体、ピペロニル誘導体またはスクシニル誘導体が挙げられる。

20

【 0 1 6 0 】

ある場合において、R⁴ は、L - アルギニンまたは L - リジンの残基であるか、あるいは L - アルギニンまたは L - リジンの N - アシル誘導体の残基である。

【 0 1 6 1 】

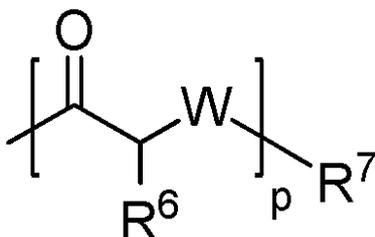
ある場合において、式 KC - (I I I) において p が 1 より大きいとき、- N (R³) (R⁴) の窒素に隣接する R⁴ は、L - アルギニンまたは L - リジンの残基である。ある場合において、p が 1 より大きいとき、- N (R³) (R⁴) の窒素に隣接する R⁴ は、L - アルギニンまたは L - リジンの残基であり、かつ第 1 の残基が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも 1 つのさらなる L - アミノ酸残基に結合する。ペプチドの末端残基は、このようなアミノ酸のいずれかの N - アシル誘導体であってもよい。ある場合において、R⁴ は、ジペプチドまたはその N - アシル誘導体である。ある場合において、R はトリペプチドまたはその N - アシル誘導体である。

30

【 0 1 6 2 】

式 KC - (I I I) において、R⁴ は、
【化 3 6 】

40



である。

50

【 0 1 6 3 】

式 K C - (I I I) において、各 R⁶ は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択され得るか、あるいは場合により、R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し得る。

【 0 1 6 4 】

ある場合において、式 K C - (I I I) において R⁶ は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択される。ある場合において、R⁶ は、水素、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから選択される。ある場合において、R⁶ は水素である。ある場合において、R⁶ はアルキルである。ある場合において、R⁶ は置換アルキルである。ある場合において、R⁶ は、アリールアルキルまたは置換アリールアルキルである。ある場合において、R⁶ は、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルである。

10

【 0 1 6 5 】

ある場合において、R⁶ は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンまたはバリンなどのアミノ酸の側鎖である。ある場合において、R⁶ は、L - アラニン、L - アルギニン、L - アスパラギン、L - アスパラギン酸、L - システイン、L - グリシン、L - グルタミン、L - グルタミン酸、L - ヒスチジン、L - イソロイシン、L - ロイシン、L - リジン、L - メチオニン、L - フェニルアラニン、L - プロリン、L - セリン、L - スレオニン、L - トリプトファン、L - チロシンまたは L - バリンなどの L - アミノ酸の側鎖である。

20

【 0 1 6 6 】

ある場合において、R⁶ は、 $-CH_2CH_2CH_2NH(C=NH)NH_2$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ である。

30

【 0 1 6 7 】

式 K C - (I I I) において、各 W は独立して、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であってもよい。ある場合において、W は $-NR^8-$ である。ある場合において、W は $-O-$ である。ある場合において、W は $-S-$ である。

【 0 1 6 8 】

式 K C - (I I I) において、各 R⁸ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリールまたは置換アリールであってもよく、あるいは場合により、各 R⁶ および R⁸ は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成する。

40

【 0 1 6 9 】

ある場合において、式 K C - (I I I) において R⁸ は水素またはアルキルである。ある場合において、R⁸ は水素である。ある場合において、R⁸ はアルキルである。ある場合において、R⁸ はアリールである。ある場合において、R⁶ および R⁸ は、独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【 0 1 7 0 】

式 K C - (I I I) において、p は 1 ~ 100 の整数であってもよく、かつ各 R⁶ は任意のアミノ酸の側鎖から独立して選択されてもよい。ある場合において、p は 1 ~ 50 の整数である。ある場合において、p は、1 ~ 90、80、70、60、50、40、30、

50

20、または10の整数である。ある場合において、pは約100である。ある場合において、pは約75である。ある場合において、pは約50である。ある場合において、pは約25である。ある場合において、pは約20である。ある場合において、pは約15である。ある場合において、pは約10である。ある場合において、pは約9である。ある場合において、pは約8である。ある場合において、pは約7である。ある場合において、pは約6である。ある場合において、pは約5である。ある場合において、pは約4である。ある場合において、pは約3である。ある場合において、pは約2である。ある場合において、pは約1である。

【0171】

ある場合において、 $-N(R^3)(R^4)$ の窒素に隣接する R^4 の R^6 は、 $-CH_2CH_2CH_2NH(C=NH)NH_2$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ であり、そして任意のさらなる R^6 が、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンまたはバリンから独立して選択される任意のアミノ酸の側鎖であってよい。

10

【0172】

式KC-(III)において、 R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択され得る。

20

【0173】

ある場合において、 R^7 は、水素、アルキル、アシル、または置換アシルである。ある場合において、 R^7 は水素である。ある場合において、 R^7 はアルキルである。ある場合において、 R^7 はアシルまたは置換アシルである。ある場合において、 R^7 はアシルである。ある場合において、 R^7 は置換アシルである。ある場合において、 R^7 は、アセチル、ベンゾイル、マロニル、ピペロニルまたはスクシニルであってよい。

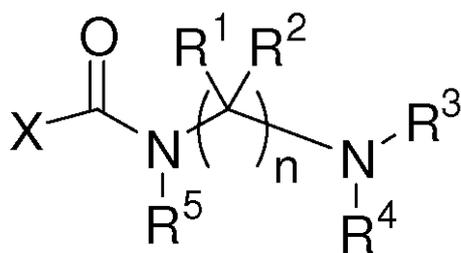
【0174】

式KC-(IV)

式KC-(IV)の化合物は、 R^5 が、(1-6C)アルキル、(1-6C)置換アルキル、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、および $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ から選択され、ここでqは1~10の整数であり；nが2または3であり； R^3 が水素であり； R^4 がL-アミノ酸またはペプチドであって、L-アミノ酸から構成され得るペプチドである式KC-(III)の化合物である。その組成物の態様の一つにおいて、本実施形態は、式KC-(IV)：

30

【化37】



40

の化合物であって、式中：

Xはケトン含有オピオイドの残基を表し、ここでケトンの対応するエノール基の水素原子は、 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ との共有結合に置換され；

R^5 は、(1-6C)アルキル、(1-6C)置換アルキル、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)$

50

) - COOH、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、および $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ から選択され、ここでqは1～10の整数であり；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；あるいは

R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し；

nは2または3であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択されるL-アミノ酸の残基、もしくは前記アミノ酸のいずれかのN-アシル誘導体の残基；または、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも2つのL-アミノ酸残基から構成されるペプチドの残基、もしくはそのN-アシル誘導体の残基である、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。

【0175】

式KC-(IV)における特定の実施形態では、 R^4 は、アルギニンおよびリジンから選択されるL-アミノ酸の残基である。

【0176】

ある場合には、式KC-(IV)において R^4 が2個以上のアミノ酸を含んでなるペプチドであるとき、 $-N(R^3)(R^4)$ の窒素に隣接する R^4 は、L-アルギニンまたはL-リジンの残基である。ある場合において、 R^4 は、ジペプチドまたはそのN-アシル誘導体である。ある場合において、 R^4 はトリペプチドまたはそのN-アシル誘導体である。

【0177】

式KC-(IV)における特定の実施形態では、 R^4 は、そのN-アシル誘導体の残基である。ある場合において、 R^4 は、そのN-アシル誘導体の残基であり、ここでN-アシル誘導体は、限定はされないがマロニルおよびスクシニルなど、置換されている。

【0178】

式KC-(V)

式KC-(V)の化合物は、 R^4 がトリプシン切断可能部分である式KC-(III)の化合物である。

【0179】

その組成物の態様の一つにおいて、本実施形態は、式KC-(V)：

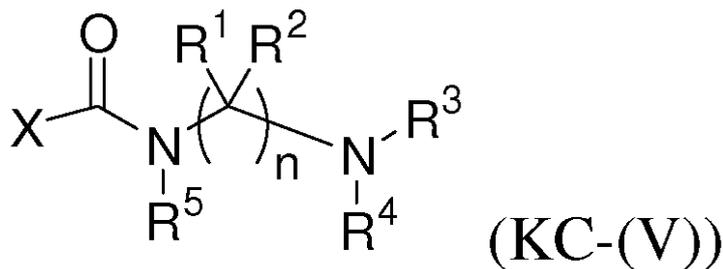
10

20

30

40

【化 3 8】



10

の化合物であって、式中：

Xはケトン含有オピオイドの残基を表し、ここでケトンの対応するエノール基の水素原子は、 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ との共有結合に置換され；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；あるいは

R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成し；

nは2～4の整数であり；

R^3 は水素であり；

R^4 はトリプシン切断可能部分である、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。

【0180】

式KC-(V)において、 R^4 はトリプシン切断可能部分である。トリプシン切断可能部分は、トリプシンにより切断されることが可能な構造部分である。ある場合において、トリプシン切断可能部分は、トリプシンの活性部位に適合することができ、かつプロドラッグを切断可能な結合で切断されるように配置することが可能な荷電部分を含んでなる。例えば、この荷電部分は、生理学的pHで荷電部分として存在する塩基性部分であってもよい。

【0181】

特定の実施形態では、式KC-(V)において R^4 は、 $-C(O)-CH(R^{6a})-NH(R^{7a})$ であり、式中、 R^{6a} は、トリプシン切断可能部分である R^4 をもたらすアミノ酸の側鎖またはアミノ酸の側鎖の誘導体を表す。誘導体は、修飾、部分的置換、ホモログ化、トランケーション、または酸化状態の変更により別の物質から変化した物質を指す。

【0182】

例えば、トリプシン切断可能部分を形成するため、 R^{6a} は、リジン(L-リジンなど)、アルギニン(L-アルギニンなど)、ホモリジン、ホモアルギニン、およびオルニチンの側鎖を含むことができるが、これらに限定されない。 R^4 の他の値は、アルギニンミミック、アルギニンホモログ、アルギニントランケート、酸化状態が変化するアルギニン(例えば、代謝物)、リジンミミック、リジンホモログ、リジントランケート、および酸化状態が変化するリジン(例えば、代謝物)を含むが、これらに限定されない。アルギニンミミックおよびリジンミミックの例としては、アリールグアニジン類、アリールアミジン

50

類（置換ベンズアミジン類）、ベンジルアミン類、および（ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル）メタンアミンおよびその誘導体が挙げられる。

【0183】

ある場合において、式KC-(V)において R^{6a} は、 $-CH_2CH_2CH_2NH(C=NH)NH_2$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ を表し、 R^4 が結合する炭素原子の配置は、L-アミノ酸における配置に対応する。

【0184】

式KC-(V)において、 R^{7a} は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される。ある場合において、 R^{7a} は、アミノ酸またはアミノ酸のN-アシル誘導体である。ある場合において、 R^{7a} は、ペプチドまたはそのようなペプチドのN-アシル誘導体であり、ここでペプチドは1~100アミノ酸を含んでなり、かつ各アミノ酸は独立して選択され得る。ある場合において、ペプチドには1~50アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには1~90、80、70、60、50、40、30、20、または10アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約100アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約75アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約50アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約25アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約20アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約15アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約10アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約9アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約8アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約7アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約6アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約5アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約4アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約3アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約2アミノ酸がある。ある場合において、ペプチドには約1アミノ酸がある。

10

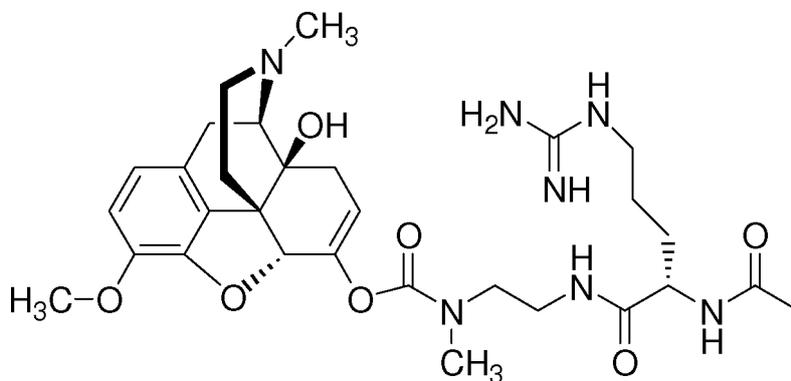
20

【0185】

詳細な目的の化合物、およびその塩または溶媒和物または立体異性体としては：
オキシコドン6-(N-メチル-N-(2-N'-アセチルアルギニルアミノ))エチルカルバメート：

30

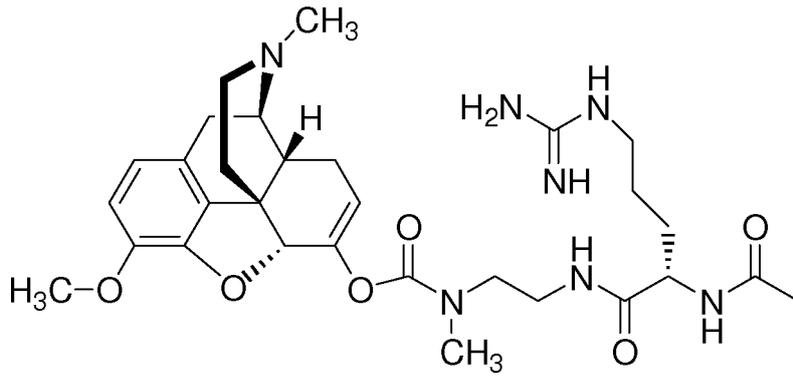
【化39】



40

ヒドロコドン6-(N-メチル-N-(2-N'-アセチルアルギニルアミノ))エチルカルバメート：

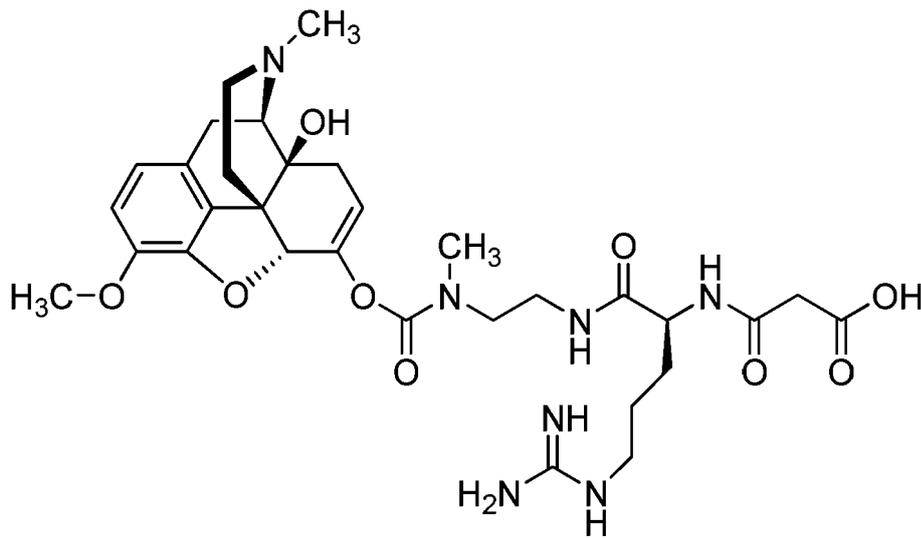
【化 4 0】



10

オキシコドン 6 - (N - メチル - N - (2 - N ' - マロニルアルギニルアミノ)) エチルカルバメート :

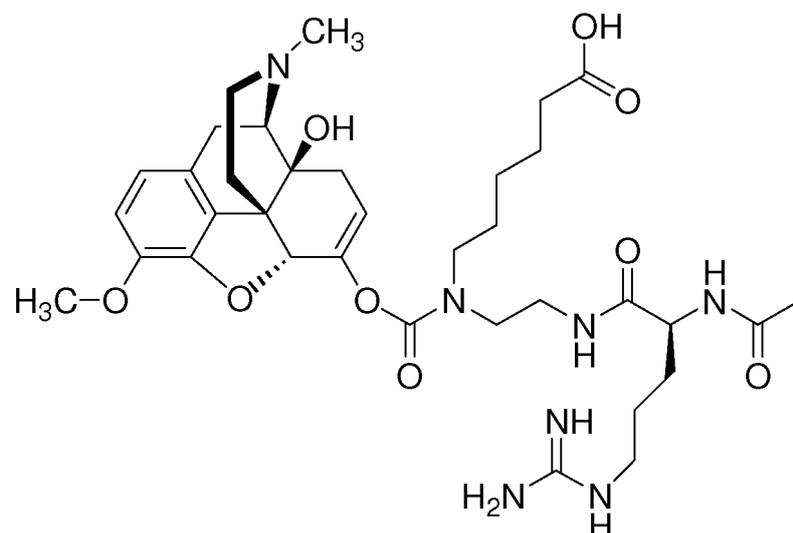
【化 4 1】



20

オキシコドン 6 - (N - 5 ' - カルボキシペンチル - N - (2 - N ' - アセチルアルギニルアミノ)) エチルカルバメート :

【化 4 2】

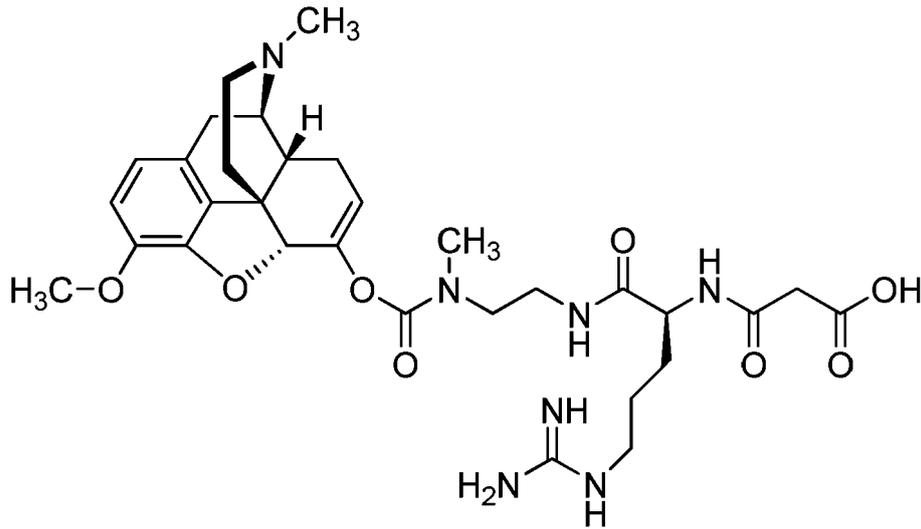


40

50

ヒドロコドン 6 - (N - メチル - N - (2 - N ' - マロニルアルギニルアミノ)) エチルカルバメート :

【化 4 3】

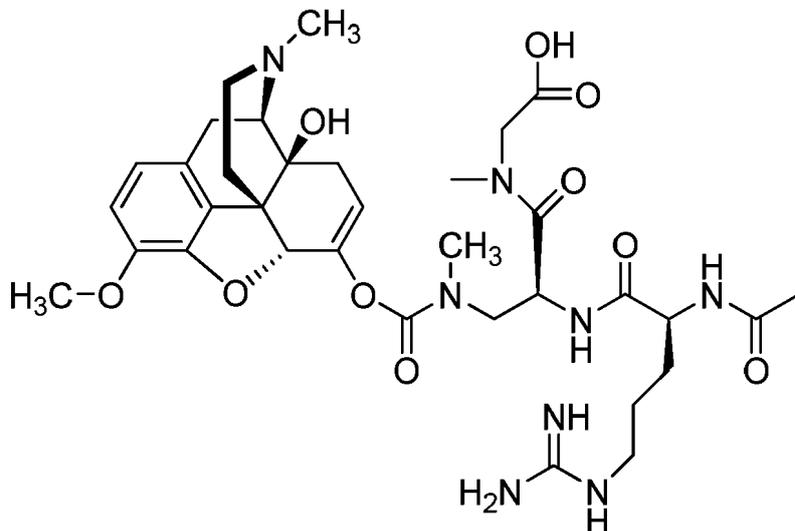


10

オキシコドン 6 - (N - メチル - N - (2 - N ' - アセチルアルギニルアミノ - 2 - (N - メチル - N - カルボキシメチル - アセトアミド)) エチルカルバメート :

20

【化 4 4】



30

が挙げられ、

ここでアミノ酸残基は L 配置である。

40

【 0 1 8 6】

本実施形態は、一般式 KC - (I) ~ KC - (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含んでなる医薬組成物を提供する。

【 0 1 8 7】

本実施形態は、一般式 KC - (I I I) ~ KC - (V) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含んでなる医薬組成物を提供する。

【 0 1 8 8】

本実施形態は、一般式 KC - (I) ~ KC - (I I) の化合物以外の本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含んでなる医薬組成物を提供する。

【 0 1 8 9】

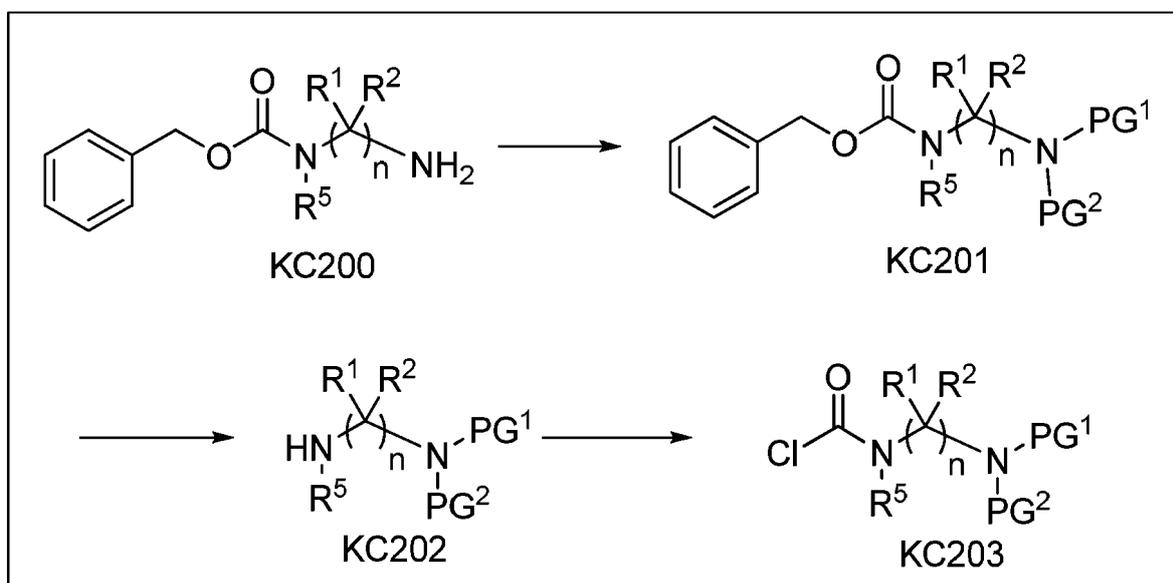
50

式 KC - (I) ~ KC - (VI) の一般的合成手順

式 KC - (I) および式 KC - (II) の化合物の代表的な合成を以下のスキームに示す。式 KC - (III) ~ 式 KC - (VI) の化合物もまた、開示される方法を用いて合成することができる。化合物 KC 2 0 3 についての代表的な合成をスキーム KC - 1 に示す。スキーム KC - 1 における用語 R^1 、 R^2 、 R^5 、および n は、本明細書に定義される。用語 PG^1 および PG^2 はアミノ保護基である。

【化 4 5】

スキーム KC-1



10

20

30

40

50

【 0 1 9 0 】

スキーム KC - 1 において、化合物 KC 2 0 0 は市販の出発物質である。あるいは、化合物 KC 2 0 0 は、市販の出発物質および / または従来の合成方法により調製された出発物質を使用して、様々な異なる合成経路を経て合成することができる。

【 0 1 9 1 】

引き続きスキーム KC - 1 を参照すると、化合物 KC 2 0 0 がアミノ基で保護されて化合物 KC 2 0 1 が形成され、ここで PG^1 および PG^2 はアミノ保護基である。アミノ保護基については、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth edition, Wiley, New York 2006に見出すことができる。代表的なアミノ保護基としては、ホルミル基；アシル基、例えばアセチルなどのアルカノイル基；tert - ブトキシカルボニル (Boc) などのアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル (Cbz) および 9 - フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) などのアリアルメトキシカルボニル基；ベンジル (Bn)、トリチル (Tr)、および 1 - ジ - (4' - メトキシフェニル) メチルなどのアリアルメチル基；トリメチルシリル (TMS) および tert - ブチルジメチルシリル (TBS) などのシリル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 9 2 】

特定の実施形態では、 PG^1 および PG^2 は Boc 基である。化合物 KC 2 0 1 上に Boc 基を形成するための条件は、Greene and Wutsに見出すことができる。一つの方法は、化合物 KC 2 0 0 のジ - tert - ブチルジカーボネートとの反応である。この反応は場合により、DMA P などの活性化剤の存在下で実行されてもよい。

【 0 1 9 3 】

引き続きスキーム KC - 1 を参照すると、化合物 KC 2 0 1 上のカルボキシベンジル基が

脱保護されて化合物KC202が形成される。カルボキシベンジル基を除去する条件は、Greene and Wutsに見出すことができる。カルボキシベンジル基を除去する方法には、化合物KC201の水素化分解または化合物KC201のHBrによる処理が含まれる。カルボキシベンジル基を除去する一つの方法は、化合物KC201を水素およびパラジウムと反応させることである。

【0194】

引き続きスキームKC-1を参照すると、化合物KC202をホスゲンと反応させることにより化合物KC203が形成される。ホスゲンと反応させると、化合物KC202のアミノ基に塩化アシルが形成される。ホスゲンの代わりとして、ジホスゲンまたはトリホスゲンなどの他の試薬が機能し得る。

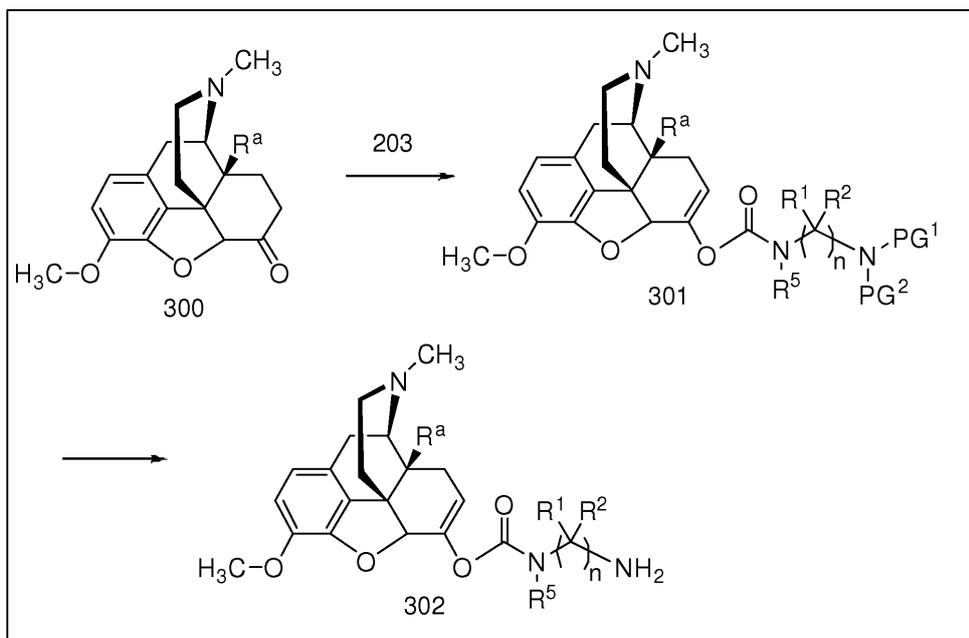
10

【0195】

化合物KC302についての代表的な合成をスキームKC-2に示す。スキーム2における用語 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および n は、本明細書に定義される。用語 PG^1 および PG^2 はアミノ保護基である。

【化46】

スキームKC-2



20

30

【0196】

スキームKC-2において、化合物KC300は市販の出発物質である。あるいは、化合物KC300は、市販の出発物質および/または従来の合成方法により調製された出発物質を使用して、様々な異なる合成経路を経て合成することができる。

【0197】

引き続きスキームKC-2を参照すると、化合物KC300を化合物KC203と反応させることにより化合物KC301が形成される。この反応では、化合物KC300のエノラートが化合物KC203の塩化アシルと反応してカルバメートを形成する。

40

【0198】

引き続きスキームKC-2を参照すると、保護基 PG^1 および PG^2 が化合物KC301から除去されて化合物KC302を形成する。アミノ基を除去する条件は、Greene and Wutsに見出すことができる。 PG^1 および PG^2 がBoc基である場合、保護基は、トリフルオロ酢酸による処理など、酸性条件で除去することができる。

【0199】

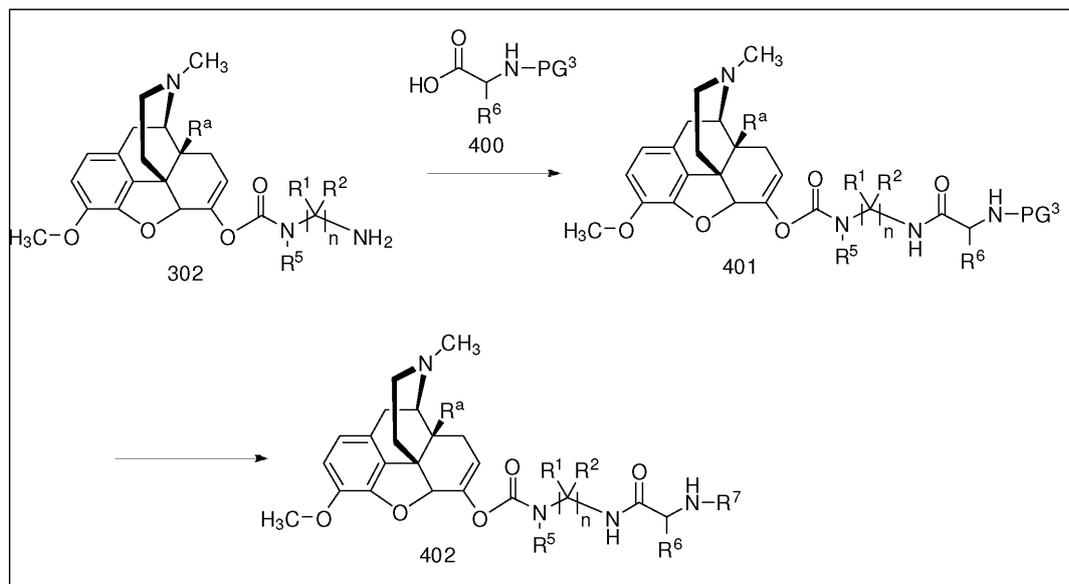
化合物KC402についての代表的な合成をスキームKC-3に示す。スキームKC-3における用語 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および n は、本明細書に定義される。

50

用語 PG³ はアミノ保護基である。

【化 4 7】

スキーム KC-3



10

20

【0200】

スキーム KC - 3 において、化合物 KC 400 は市販の出発物質である。あるいは、化合物 KC 400 は、市販の出発物質および / または従来の合成方法により調製された出発物質を使用して、様々な異なる合成経路を経て合成することができる。

【0201】

引き続きスキーム KC - 3 を参照すると、化合物 KC 302 を化合物 KC 400 と反応させることにより、ペプチドカップリング反応で化合物 KC 401 が形成される。ペプチドカップリング反応は、典型的には従来のペプチドカップリング試薬を用い、典型的にはエチルジイソプロピルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン (DIEA) などのトリアルキルアミンの存在下で、従来のカップリング反応条件に基づき行われる。使用に好適なカップリング試薬として、例えば、エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノ) プロピルカルボジイミド (EDC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) などのカルボジイミド類、および N, N' - カルボニルジイミダゾール、2 - エトキシ - 1 - エトキシカルボニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン (EEDQ)、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (BOP)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HATU) などの他の周知されているカップリング試薬が挙げられる。場合により、N - ヒドロキシスクシンイミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (HOAT)、N, N - ジメチルアミノピリジン (DMAPI) などの周知のカップリングプロモーターがこの反応に用いられてもよい。典型的には、このカップリング反応は、約 0 ~ 約 60 の範囲の温度で約 1 ~ 約 72 時間にわたり THF または DMF などの不活性希釈剤中で行われる。ある場合には、DMF 中の HATU および DIEA の存在下で化合物 KC 302 を化合物 KC 400 と反応させて化合物 KC 401 が形成される。

30

40

【0202】

引き続きスキーム KC - 3 を参照すると、化合物 KC 401 はアミノ保護基が除去され、かつ R⁷ 基が付加されて、化合物 KC 402 に転換される。ある場合にはアミノ保護基が R⁷ であり、アミノ保護基の除去は任意選択である。

【0203】

50

本明細書に開示されるとおり、代表的なアミノ保護基としては、ホルミル基；アシル基、例えばアセチルなどのアルカノイル基；*tert*-ブトキシカルボニル（*Boc*）などのアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル（*Cbz*）および9-フルオレニルメトキシカルボニル（*Fmoc*）などのアリールメトキシカルボニル基；ベンジル（*Bn*）、トリチル（*Tr*）、および1,1-ジ-（4'-メトキシフェニル）メチルなどのアリールメチル基；トリメチルシリル（*TMS*）および*tert*-ブチルジメチルシリル（*TBS*）などのシリル基などが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、 PG^3 は*Boc*基である。 PG^3 が*Boc*基である場合、保護基は、トリフルオロ酢酸による処理など、酸性条件で除去することができる。

【0204】

ある場合において、化合物KC401に R^7 基が付加される。 R^7 を付加するための条件は R^7 のアイデンティティに依存し、当業者には公知である。ある場合において、 R^7 は、アセチル、ベンゾイル、マロニル、ピペロニルまたはスクシニルなどのアシル基である。

【0205】

式KC-(I)の化合物のN-アシル誘導体は、好都合には、適切なアシル化剤、例えば無水酢酸（N-アセチル化合物を調製するため）などの無水物または酸ハロゲン化物を使用して式KC-(I)の対応する化合物をアシル化することにより調製されてもよい。反応は、好都合には、非反応性の塩基、例えばトリエチルアミンなどの第三級アミンの存在下を実施される。好都合な溶媒として、ジメチルホルムアミドなどのアミド類が挙げられる。反応を実施する温度は好都合には、周囲温度など、0~100の範囲である。

【0206】

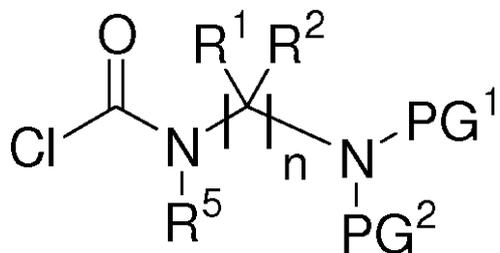
引き続きスキームKC-3を参照すると、 R^6 部分に存在する保護基などの他の保護基が用いられた場合には、他の保護基の除去が実施され得る。他の保護基を除去するための条件はその保護基のアイデンティティに依存し、当業者には公知である。それらの条件はまた、Greene and Wutsにも見出すことができる。

【0207】

本明細書でさらに詳細に説明するとおり、本開示物は、本開示物の化合物またはその塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体を調製するのに有用な方法および中間体を提供する。従って本開示物は、本開示物の化合物の調製方法を提供し、この方法は：

式：

【化48】



の化合物を、式

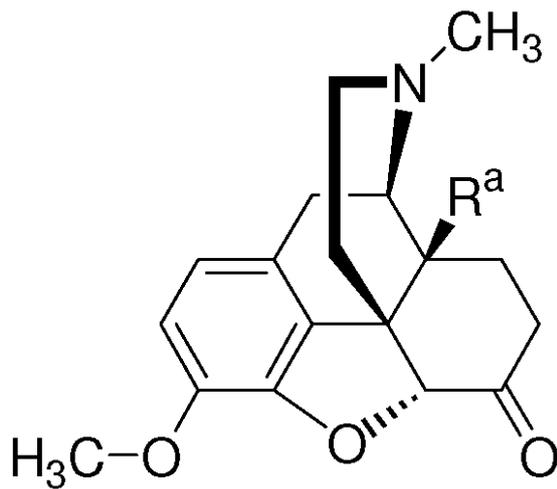
10

20

30

40

【化 4 9】



10

の化合物と接触させる工程を含み、式中、 PG^1 および PG^2 はアミノ保護基である。

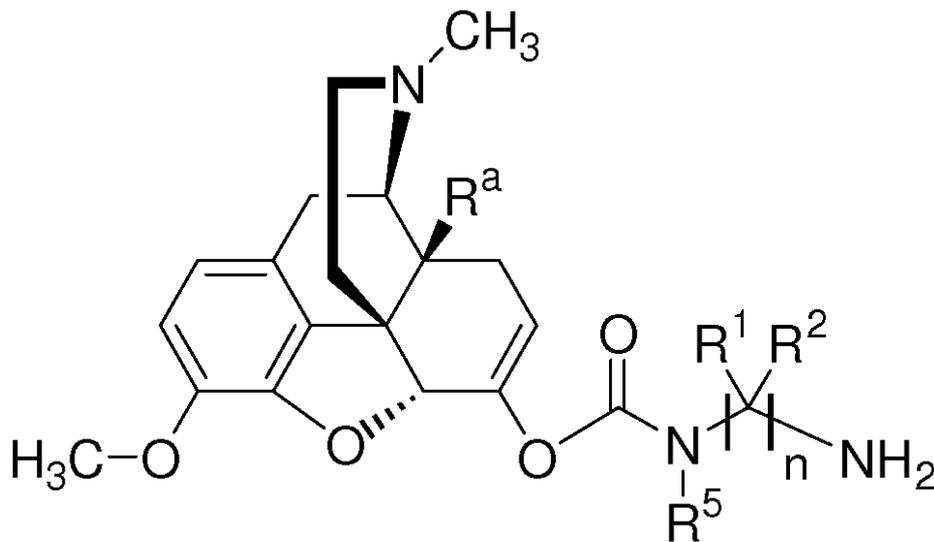
【0208】

従って、および本明細書でさらに詳細に説明するとおり、本開示物は、本開示物の化合物の調製方法を提供し、この方法は：

20

式：

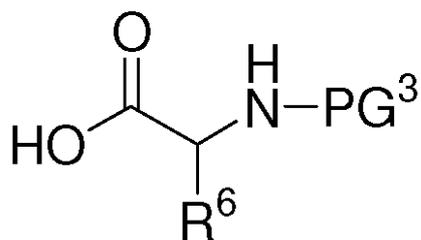
【化 5 0】



30

の化合物を、式

【化 5 1】



40

の化合物と接触させる工程を含み、式中、 PG^3 はアミノ保護基である。

【0209】

50

ある場合において、上記の方法は、本開示物の化合物の塩を形成する工程をさらに含む。実施形態は本明細書に記載される他の方法に関し；および本明細書に記載される方法のいずれかにより調製された生成物に関する。

【0210】

トリプシンインヒビター

ケトン修飾オピオイドプロドラッグの酵素的に切断可能な部分を切断することが可能な酵素は、プロテアーゼであってもよい。特定の実施形態では、この酵素は、胃腸（GI）管にある酵素、即ち胃腸酵素、またはGI酵素である。この酵素は、胃、腸、膵臓もしくは刷子縁の酵素などの消化酵素またはペプチド加水分解に参与するものなどのGI微生物叢の酵素であってもよい。例として、ペプシンAまたはペプシンBなどのペプシン；トリプシン；キモトリプシン；エラスターゼ；カルボキシペプチダーゼAまたはカルボキシペプチダーゼBなどのカルボキシペプチダーゼ；アミノペプチダーゼNまたはアミノペプチダーゼAなどのアミノペプチダーゼ；エンドペプチターゼ；エキソペプチダーゼ；ジペプチジルアミノペプチダーゼIVなどのジペプチジルアミノペプチダーゼ；ジペプチダーゼ；トリペプチダーゼ；またはエンテロペプチダーゼが挙げられる。特定の実施形態では、酵素は、GI刷子縁上またはその中にある細胞質プロテアーゼである。特定の実施形態では、酵素はトリプシンである。従って、特定の実施形態では、対応する組成物は患者に経口投与される。

10

【0211】

本開示物は、GI酵素インヒビターを含んでなる組成物を提供する。そのようなインヒビターは、本明細書に開示されるGI酵素のいずれかの少なくとも1つを阻害することができる。GI酵素インヒビターの例は、トリプシンインヒビターなどのプロテアーゼインヒビターである。

20

【0212】

本明細書で使用する用語「トリプシンインヒビター」は、トリプシンの基質に対する作用を阻害することが可能な任意の因子を指す。用語「トリプシンインヒビター」はまた、トリプシンインヒビターの塩も包含する。トリプシンを阻害する因子の能力は、当該技術分野において周知のアッセイを用いて測定することができる。例えば、典型的なアッセイでは、1単位が、1ベンゾイル-L-アルギニンエチルエステル単位（BAEE-U）だけトリプシン活性を低減するインヒビターの量に対応する。1BAEE-Uは、pH7.6および25°Cにおける253nmの吸光度を1分間あたり0.001だけ増加させる酵素の量である。例えば、K. Ozawa, M. Laskowski, 1966, J. Biol. Chem. 241, 3955およびY. Birk, 1976, Meth. Enzymol. 45, 700を参照のこと。ある場合において、トリプシンインヒビターは、S1ポケットおよびS3/4ポケットなどのトリプシンの活性部位と相互作用することができる。S1ポケットはアスパラギン酸残基を有し、この残基は正に帯電した部分に対して親和性を有する。S3/4ポケットは疎水性ポケットである。本開示物は、特異的トリプシンインヒビターおよび非特異的セリンプロテアーゼインヒビターを提供する。

30

【0213】

当該技術分野において公知のトリプシンインヒビターは、トリプシンに特異的なインヒビターならびにトリプシンおよびその他のキモトリプシンなどのプロテアーゼを阻害するインヒビターの双方とも、多く存在する。本開示物は、タンパク質、ペプチド、および小分子であるトリプシンインヒビターを提供する。本開示物は、不可逆的インヒビターまたは可逆的インヒビターであるトリプシンインヒビターを提供する。本開示物は、競合的インヒビター、非競合的インヒビター、または不競合的インヒビターであるトリプシンインヒビターを提供する。本開示物は、天然、合成または半合成トリプシンインヒビターを提供する。

40

【0214】

トリプシンインヒビターは様々な動物または植物供給源から誘導することができる：例えば、ダイズ、トウモロコシ、ライマメおよび他のマメ、カボチャ、ヒマワリ、ウシならび

50

に他の動物の膵臓および肺、ニワトリおよびシチメンチョウの卵白、ダイズベースの調製粉乳、および哺乳動物の血液。トリプシンインヒビターはまた微生物起源であってもよい：例えば、アンチパイン；例えば、H. Umezawa, 1976, Meth. Enzymol. 45, 678を参照のこと。

【0215】

一実施形態において、トリプシンインヒビターはダイズから誘導される。ダイズ (Glycine max) から誘導されるトリプシンインヒビターは容易に入手可能であり、ヒトの食用として安全であると考えられる。これには、トリプシンを阻害するSBTI、ならびにトリプシンおよびキモトリプシンを阻害するBowman-Birkインヒビターが含まれるが、それらに限定されない。このようなトリプシンインヒビターは、例えばSigma-Aldrich、St. Louis, MO, USAから入手可能である。

10

【0216】

トリプシンインヒビターは、天然化合物または合成化合物のいずれかの、アルギニンミミックまたはリジンミミックであり得る。特定の実施形態では、トリプシンインヒビターはアルギニンミミックまたはリジンミミックであり、ここでアルギニンミミックまたはリジンミミックは合成化合物である。本明細書で使用されるとき、アルギニンミミックまたはリジンミミックとは、トリプシンのP¹ポケットに対する結合能および/またはトリプシン活性部位機能の阻害能を有する化合物を含み得る。アルギニンまたはリジンミミックは切断可能な部分であっても、または切断不可能な部分であってもよい。

20

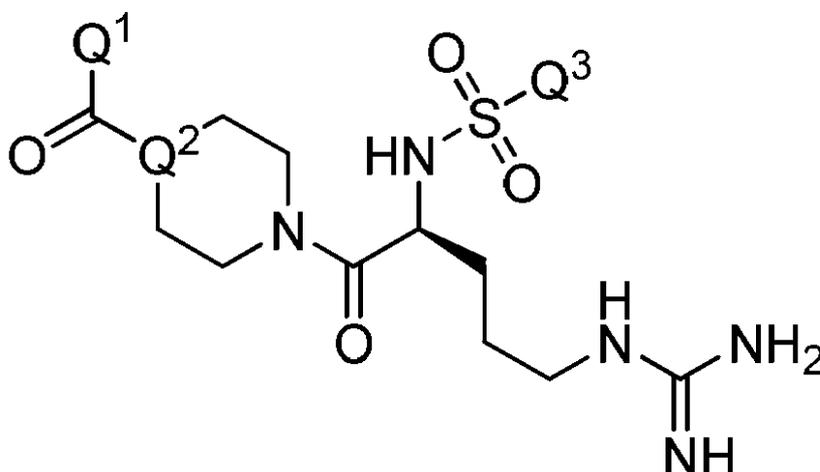
【0217】

アルギニンミミックおよび/またはリジンミミックであるトリプシンインヒビターの例として、アリアルグアニジン、ベンズアミジン、3,4-ジクロロイソクマリン、ジイソプロピルフルオロホスフェート、メシル酸ガベキサート、およびフェニルメタンスルホニルフルオリド、またはその置換型もしくは類似体が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、トリプシンインヒビターは、クロロケトン部分、アルデヒド部分、またはエポキシド部分などの共有結合的に修飾可能な基を含んでなる。トリプシンインヒビターの他の例は、アプロチニン、カモスタットおよびペントタミジンである。

【0218】

トリプシンインヒビターの他の例は、以下の式の化合物を含み：

【化52】



40

式中：

Q¹ は、-O-Q⁴ または -Q⁴-COOH から選択され、ここで Q⁴ は C₁-C₄ アルキルであり；

Q² は、N または CH であり；かつ

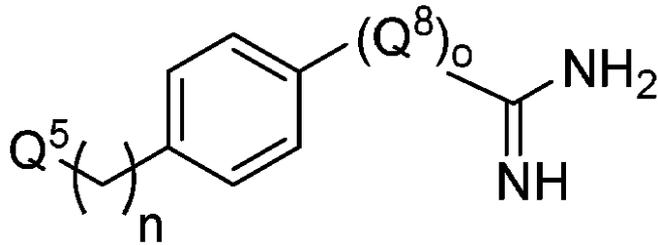
Q³ は、アリアルまたは置換アリアルである。

50

【0219】

特定のトリプシンインヒビターは、以下の式の化合物を含み：

【化53】



10

式中：

Q^5 は、 $-C(O)-COOH$ または $-NH-Q^6-Q^7-SO_2-C_6H_5$ であって、ここで、

Q^6 は $-(CH_2)_p-COOH$ であり；

Q^7 は $-(CH_2)_r-C_6H_5$ であり；

Q^8 は NH であり；

n は、0～2の数であり；

o は、0または1であり；

p は、1～3の整数であり；かつ

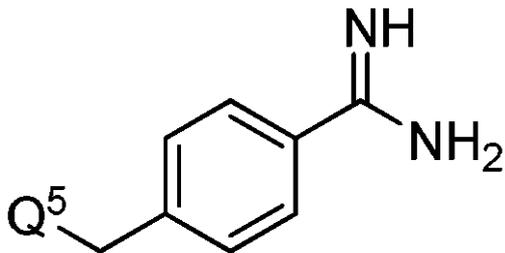
r は、1～3の整数である。

20

【0220】

特定のトリプシンインヒビターは、以下の式の化合物を含み：

【化54】



30

式中：

Q^5 は、 $-C(O)-COOH$ または $-NH-Q^6-Q^7-SO_2-C_6H_5$ であって、ここで

Q^6 は $-(CH_2)_p-COOH$ であり；

Q^7 は $-(CH_2)_r-C_6H_5$ であり；かつ

p は、1～3の整数であり；かつ

r は、1～3の整数である。

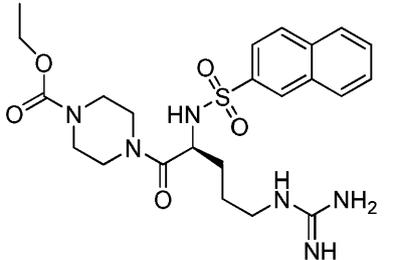
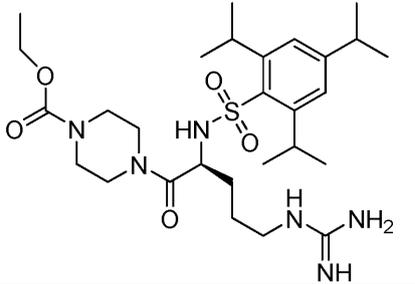
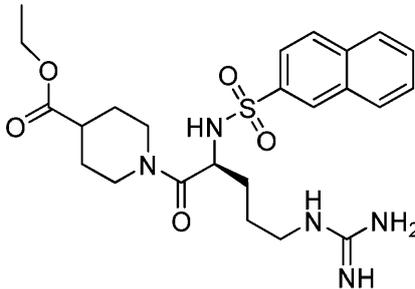
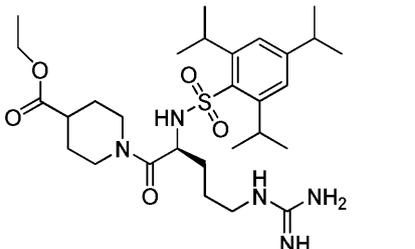
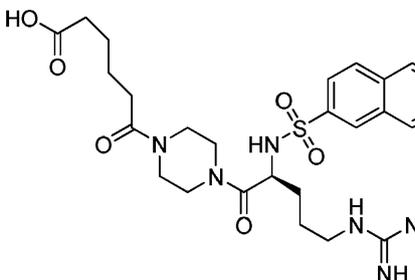
40

【0221】

特定のトリプシンインヒビターは以下を含む：

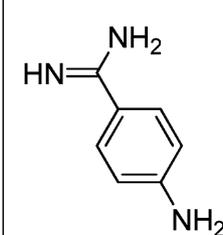
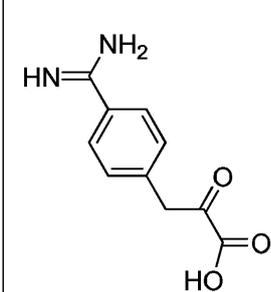
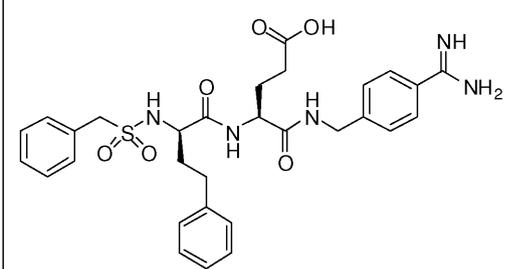
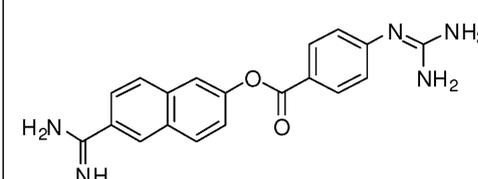
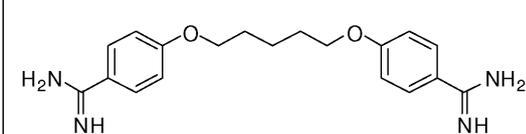
【0222】

【表 a】

化合物 101		(S)-エチル 4-(5-グアニジノ-2-(ナフタレン-2-スルホンアミド)ペンタノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート	10
化合物 102		(S)-エチル 4-(5-グアニジノ-2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニルスルホンアミド)ペンタノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート	20
化合物 103		(S)-エチル 1-(5-グアニジノ-2-(ナフタレン-2-スルホンアミド)ペンタノイル)ピペラジン-4-カルボキシレート	30
化合物 104		(S)-エチル 1-(5-グアニジノ-2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニルスルホンアミド)ペンタノイル)ピペラジン-4-カルボキシレート	40
化合物 105		(S)-6-(4-(5-グアニジノ-2-(ナフタレン-2-スルホンアミド)ペンタノイル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキサン酸	

【 0 2 2 3 】

【表 b】

化合物 106		4-アミノベンズイミドアミド (また 4-アミノベンズアミジン)	
化合物 107		3-(4-カルバミドイルフェニル)-2-オキソプロパン酸	10
化合物 108		(S)-5-(4-カルバミドイルベンジルアミノ)-5-オキソ-4-((R)-4-フェニル-2-(フェニルメチルスルホンアミド)ブタンアミド)ペンタン酸	20
化合物 109		6-カルバミドイルナフタレン-2-イル 4-(ジアミノメチレンアミノ)ベンゾエート	
化合物 110		4,4'-(ペンタン-1,5-ジイルビス(オキシ))ジベンズイミドアミド	30

【0224】

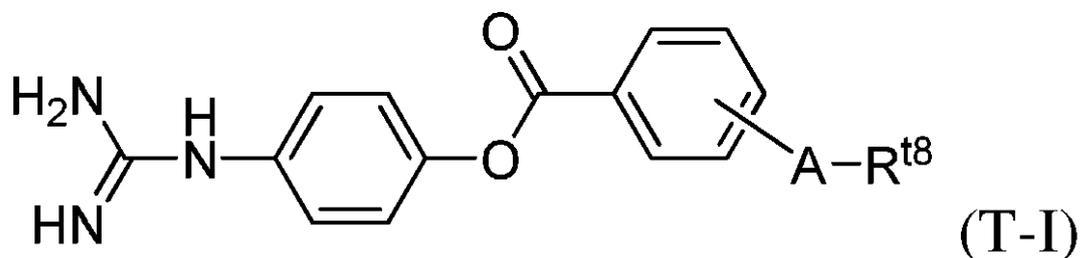
特定の実施形態では、トリプシンインヒビターは、SBTI、BBSI、化合物101、化合物106、化合物108、化合物109、または化合物110である。特定の実施形態では、トリプシンインヒビターはカモスタットである。

【0225】

特定の実施形態では、トリプシンインヒビターは式T-I:

40

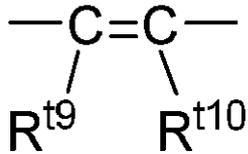
【化55】



50

の化合物であって、式中、
A は、以下の式の群を表し：

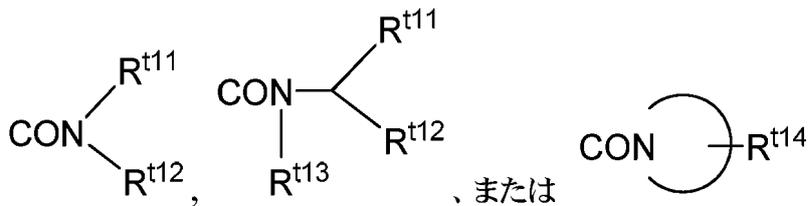
【化 5 6】



10

$\text{R}^{\text{t}9}$ および $\text{R}^{\text{t}10}$ は、各々が独立して水素原子または C_{1-4} アルキル基を表し、
 $\text{R}^{\text{t}8}$ は、以下の式から選択される群を表し：

【化 5 7】



20

式中、 $\text{R}^{\text{t}11}$ 、 $\text{R}^{\text{t}12}$ および $\text{R}^{\text{t}13}$ は、各々が独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) フェニル基、
- (3) フェニル基により置換された C_{1-4} アルキル基、
- (4) C_{1-10} アルキル基、
- (5) C_{1-10} アルコキシル基、
- (6) 1~3 個の二重結合を有する C_{2-10} アルケニル基、
- (7) 1~2 個の三重結合を有する C_{2-10} アルキニル基、
- (8) 式： $\text{R}^{\text{t}15} - \text{C}(\text{O})\text{X}\text{R}^{\text{t}16}$ の群、

式中、 $\text{R}^{\text{t}15}$ は単結合または C_{1-8} アルキレン基を表し、

30

X は酸素原子または NH 基を表し、かつ

$\text{R}^{\text{t}16}$ は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、フェニル基またはフェニル基により置換された C_{1-4} アルキル基を表す、または

- (9) C_{3-7} シクロアルキル基；

を表し、

構造

【化 5 8】



40

は、1~2 個の窒素原子または酸素原子を含む 4~7 員単環式ヘテロ環を表し、

$\text{R}^{\text{t}14}$ は、水素原子、フェニル基により置換された C_{1-4} アルキル基または式： $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{t}17}$ の群を表し、式中 $\text{R}^{\text{t}17}$ は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基またはフェニル基により置換された C_{1-4} アルキル基を表し；

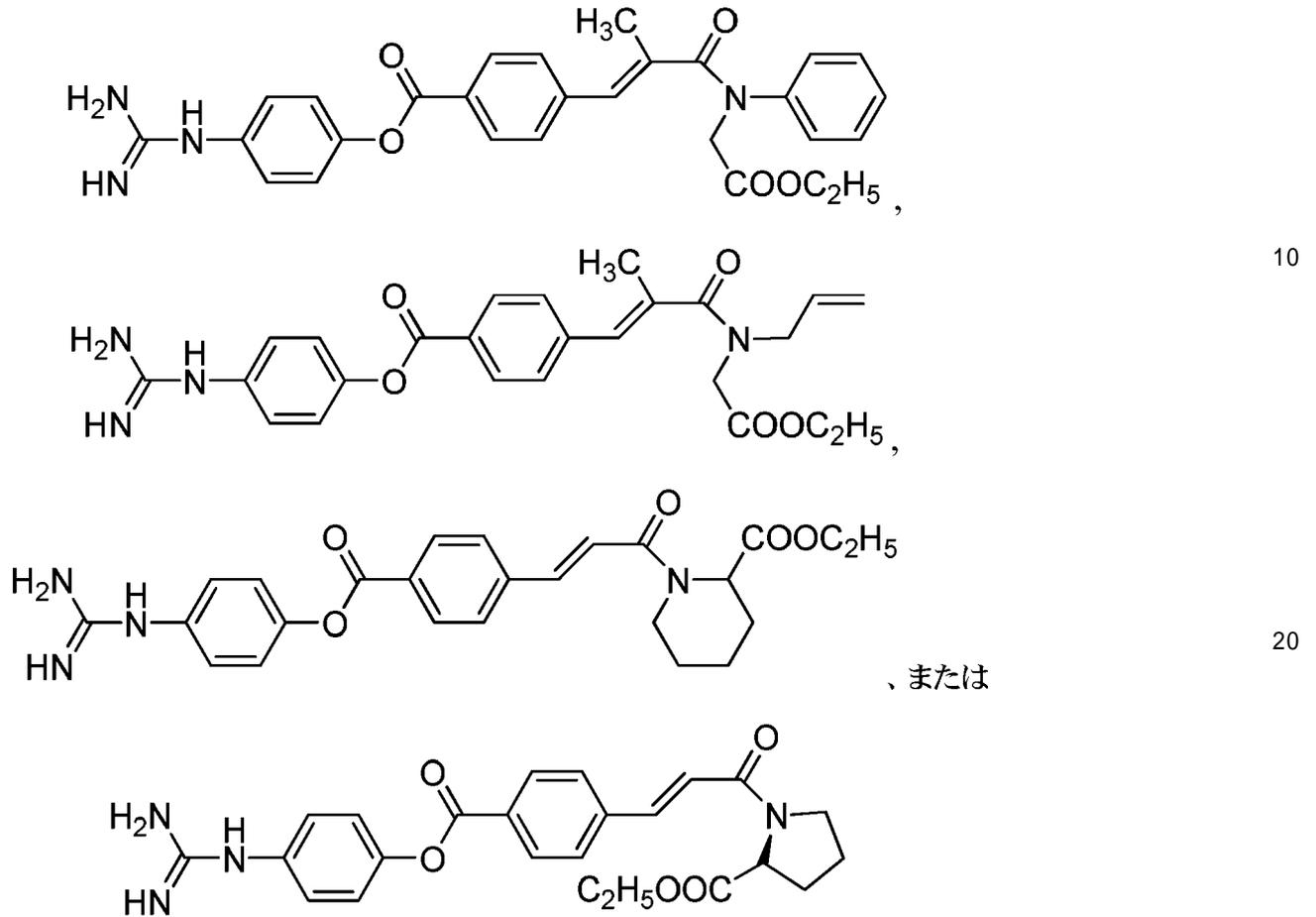
ただし、 $\text{R}^{\text{t}11}$ 、 $\text{R}^{\text{t}12}$ および $\text{R}^{\text{t}13}$ が同時に水素原子を表すことはない、化合物またはその非毒性の塩、酸付加塩もしくは水和物である。

【0 2 2 6】

50

特定の実施形態では、トリプシンインヒビターは、以下から選択される化合物である：

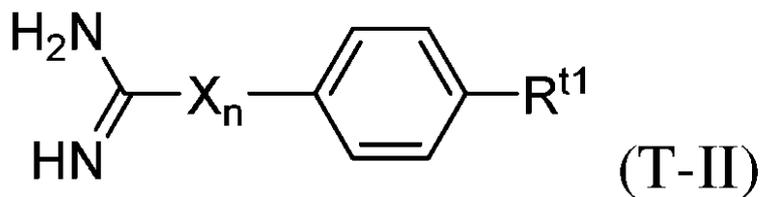
【化 5 9】



【 0 2 2 7】

特定の実施形態では、トリプシンインヒビターは、式 T - I I :

【化 6 0】



の化合物であり、式中、

X は NH であり；

N は 0 または 1 であり；かつ

R^{t1} は、水素、ハロゲン、ニトロ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノアシル、グアニジン、アミジノ、カルバミド、アミノ、置換アミノ、ヒドロキシル、シアノおよび $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$ から選択され、ここで各 m は独立して 0 ~ 2 であり；かつ；Rⁿ¹ および Rⁿ² は、水素および C₁₋₄ アルキルから独立して選択される。

【 0 2 2 8】

特定の実施形態では、式 T - I I において R^{t1} は、グアニジノまたはアミジノである。

【0229】

特定の実施形態では、式 T - I I において R^{t1} は、 $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$ であり、ここで m は 1 であり、かつ R^{n1} および R^{n2} はメチルである。

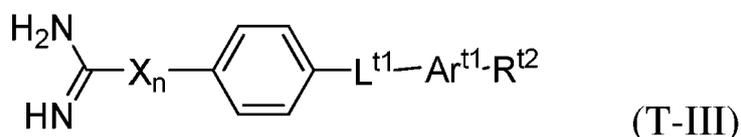
【0230】

特定の実施形態では、トリプシンインヒビターは式 T - I I I の化合物である：

【0231】

特定の実施形態では、トリプシンインヒビターは式 T - I I I :

【化61】



10

の化合物であり、式中、

X は NH であり；

n は 0 または 1 であり；

L^{t1} は、 $-C(O)-O-$ ； $-O-C(O)-$ ； $-O-(CH_2)_m-O-$ ； $-OCH_2-Ar^{t2}-CH_2O-$ ； $-C(O)-NR^{t3}-$ ；および $-NR^{t3}-C(O)-$ から選択され；

20

R^{t3} は、水素、 C_{1-6} アルキル、および置換 C_{1-6} アルキルから選択され；

Ar^{t1} および Ar^{t2} は、独立して置換または非置換アリール基であり；

m は 1 ~ 3 の数であり；かつ

R^{t2} は、水素、ハロゲン、ニトロ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノアシル、グアニジン、アミジノ、カルバミド、アミノ、置換アミノ、ヒドロキシル、シアノおよび $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$ から選択され、ここで各 m は、独立して 0 ~ 2 であり；かつ R^{n1} および R^{n2} は、水素および C_{1-4} アルキルから独立して選択される。

30

【0232】

特定の実施形態では、式 T - I I I において、 R^{t2} はグアニジノまたはアミジノである。

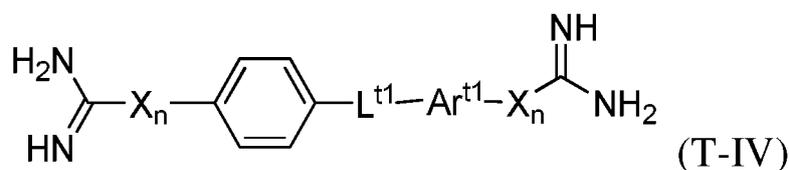
【0233】

特定の実施形態では、式 T - I I I において、 R^{t2} は、 $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$ であり、ここで m は 1 であり、かつ R^{n1} および R^{n2} はメチルである。

【0234】

特定の実施形態では、トリプシンインヒビターは、式 T - I V :

【化62】



40

の化合物であり、式中、

各 X は NH であり；

各 n は、独立して、0 または 1 であり；

L^{t1} は、 $-C(O)-O-$ ； $-O-C(O)-$ ； $-O-(CH_2)_m-O-$ ； $-OCH_2$

50

$-Ar^{t2}-CH_2O-$; $-C(O)-NR^{t3}-$; および $-NR^{t3}-C(O)-$ から選択され;

R^{t3} は、水素、 C_{1-6} アルキル、および置換 C_{1-6} アルキルから選択され;
 Ar^{t1} および Ar^{t2} は、独立して、置換または非置換アリール基であり; かつ
 m は 1 ~ 3 の数である。

【0235】

特定の実施形態では、式 T - IV において、 Ar^{t1} または Ar^{t2} はフェニルである。

【0236】

特定の実施形態では、式 T - IV において、 Ar^{t1} または Ar^{t2} はナフチルである。

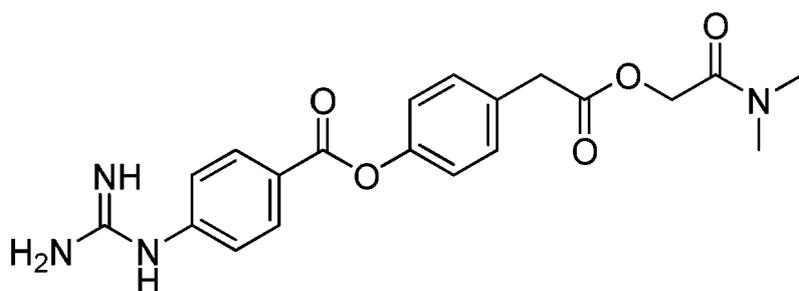
【0237】

特定の実施形態では、トリプシンインヒビターは化合物 109 である。

【0238】

特定の実施形態では、トリプシンインヒビターは

【化63】



である。

【0239】

特定の実施形態では、トリプシンインヒビターは化合物 110 またはそのビス - アリール
 アミジンバリエーションである; 例えば、J. D. Geratz, M. C. - F. Cheng
 and R. R. Tidwell (1976) J. Med. Chem. 19, 634
 - 639 を参照のこと。

【0240】

本実施形態による医薬組成物が 1 つ以上の他のトリプシンインヒビターをさらに含んでな
 り得ることは理解されるであろう。

【0241】

本発明はまた、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グ
 ルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メ
 チオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシ
 ン、もしくはバリンのアミノ酸またはそのバリエーションを含んでなる本明細書に開示される
 プロドラッグと組み合わせて使用することのできるタンパク同化に関わる他の酵素のイン
 ヒビターも含むことが理解されるべきである。アミノ酸バリエーションは、天然に存在するア
 ミノ酸から修飾されたアミノ酸であって、しかし天然に存在するアミノ酸の活性と同様の
 活性をなお含んでなるアミノ酸を指す。

【0242】

プロドラッグとトリプシンインヒビターとの組み合わせ

上記に考察されるとおり、本開示物は、トリプシンインヒビターと、切断されるとケト
 ン含有オピオイドの放出を促進するトリプシン切断可能部分を含有するケトン修飾オピオ
 イドプロドラッグとを含んでなる医薬組成物を提供する。ケトン修飾オピオイドプロドラ
 ッグとトリプシンインヒビターとを含有する組成物の例を以下に記載する。

【0243】

式 KC - (I) ~ 式 KC - (II) とトリプシンインヒビターとの組み合わせ

本実施形態は、トリプシンインヒビターと、一般式 KC - (I) ~ 一般式 KC - (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩とを含んでなる医薬組成物を提供する。本実施形態は、式 T - I ~ 式 T - V I の化合物と、一般式 KC - (I) ~ 一般式 KC - (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩とを含んでなる医薬組成物を提供する。本実施形態は、化合物 109 と、一般式 KC - (I) ~ 一般式 KC - (I I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【 0 2 4 4 】

特定の実施形態は、式 KC - (I) の化合物とトリプシンインヒビターとの組み合わせを提供し、ここで式 KC - (I) のケトン含有オピオイドおよびトリプシンインヒビターは以下の表に示される。特定の実施形態は、式 KC - (I I) の化合物とトリプシンインヒビターとの組み合わせを提供し、ここで式 KC - (I I) のケトン含有オピオイドおよびトリプシンインヒビターもまた以下の表に示される。

10

【 0 2 4 5 】

【 表 c 】

指示されるオピオイドを有する式 KC-(I)の プロドラッグ; および トリプシンインヒビター		指示されるオピオイドを有する式 KC-(II)の プロドラッグ; および トリプシンインヒビター	
オキシコドン; SBTI	ヒドロコドン; SBTI	オキシコドン; SBTI	ヒドロコドン; SBTI
オキシコドン; BBSI	ヒドロコドン; BBSI	オキシコドン; BBSI	ヒドロコドン; BBSI
オキシコドン; 化合物 101	ヒドロコドン; 化合物 101	オキシコドン; 化合物 101	ヒドロコドン; 化合物 101
オキシコドン; 化合物 106	ヒドロコドン; 化合物 106	オキシコドン; 化合物 106	ヒドロコドン; 化合物 106
オキシコドン; 化合物 108	ヒドロコドン; 化合物 108	オキシコドン; 化合物 108	ヒドロコドン; 化合物 108
オキシコドン; 化合物 109	ヒドロコドン; 化合物 109	オキシコドン; 化合物 109	ヒドロコドン; 化合物 109
オキシコドン; 化合物 110	ヒドロコドン; 化合物 110	オキシコドン; 化合物 110	ヒドロコドン; 化合物 110

20

30

【 0 2 4 6 】

式 KC - (I I I) ~ 式 KC - (V) とトリプシンインヒビターとの組み合わせ

本実施形態は、トリプシンインヒビターと一般式 KC - (I I I) ~ 一般式 KC - (V) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩とを含んでなる医薬組成物を提供する。本実施形態は、式 T - I ~ 式 T - V I の化合物と一般式 KC - (I I I) ~ 一般式 KC - (V) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩とを含んでなる医薬組成物を提供する。本実施形態は、化合物 109 と一般式 KC - (I I I) ~ 一般式 KC - (V) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩とを含んでなる医薬組成物を提供する。

40

【 0 2 4 7 】

本実施形態は、トリプシンインヒビターと、一般式 KC - (I) ~ 一般式 KC - (I I) の化合物以外の本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容できる塩とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【 0 2 4 8 】

特定の実施形態は、式 KC - (I I I) の化合物とトリプシンインヒビターとの組み合わせを提供し、ここで式 KC - (I I I) のケトン含有オピオイドおよびトリプシンインヒビターは以下の表に示される。特定の実施形態は、式 KC - (I V) の化合物とトリプシンインヒビターとの組み合わせを提供し、ここで式 KC - (I V) のケトン含有オピオイドおよびトリプシンインヒビターは以下の表に示される。特定の実施形態は、式 KC - (

50

V) の化合物とトリプシンインヒビターとの組み合わせを提供し、ここで式 KC - (V) のケトン含有オピオイドおよびトリプシンインヒビターは以下の表に示される。

【 0 2 4 9 】

【 表 d 】

指定されるオピオイドを有する式 KC-(III)のプロドラッグ;および トリプシンインヒビター		指定されるオピオイドを有する式 KC-(IV)のプロドラッグ;および トリプシンインヒビター		指定されるオピオイドを有する式 KC-(V)のプロドラッグ;および トリプシンインヒビター	
オキシコドン; SBTI	ヒドロコドン; SBTI	オキシコドン; SBTI	ヒドロコドン; SBTI	オキシコドン; SBTI	ヒドロコドン; SBTI
オキシコドン; BBSI	ヒドロコドン; BBSI	オキシコドン; BBSI	ヒドロコドン; BBSI	オキシコドン; BBSI	ヒドロコドン; BBSI
オキシコドン; 化合物 101	ヒドロコドン; 化合物 101	オキシコドン; 化合物 101	ヒドロコドン; 化合物 101	オキシコドン; 化合物 101	ヒドロコドン; 化合物 101
オキシコドン; 化合物 106	ヒドロコドン; 化合物 106	オキシコドン; 化合物 106	ヒドロコドン; 化合物 106	オキシコドン; 化合物 106	ヒドロコドン; 化合物 106
オキシコドン; 化合物 108	ヒドロコドン; 化合物 108	オキシコドン; 化合物 108	ヒドロコドン; 化合物 108	オキシコドン; 化合物 108	ヒドロコドン; 化合物 108
オキシコドン; 化合物 109	ヒドロコドン; 化合物 109	オキシコドン; 化合物 109	ヒドロコドン; 化合物 109	オキシコドン; 化合物 109	ヒドロコドン; 化合物 109
オキシコドン; 化合物 110	ヒドロコドン; 化合物 110	オキシコドン; 化合物 110	ヒドロコドン; 化合物 110	オキシコドン; 化合物 110	ヒドロコドン; 化合物 110

10

20

【 0 2 5 0 】

化合物 KC - 2 とトリプシンインヒビターとの組み合わせ

特定の実施形態は、化合物 KC - 2 とトリプシンインヒビターとの組み合わせを提供し、ここでトリプシンインヒビターは以下の表に示される。

【 0 2 5 1 】

【 表 e 】

化合物	トリプシンインヒビター
化合物 KC-2	SBTI
化合物 KC-2	BBSI
化合物 KC-2	化合物 101
化合物 KC-2	化合物 106
化合物 KC-2	化合物 108
化合物 KC-2	化合物 109
化合物 KC-2	化合物 110

30

40

【 0 2 5 2 】

ケトン修飾オピオイドプロドラッグと他の薬物との組み合わせ

本開示物は、医薬組成物中に含まれるケトン修飾オピオイドプロドラッグとさらなるプロドラッグまたは薬物とを提供する。かかるプロドラッグまたは薬物は、さらなる鎮痛または他の利益を提供し得る。例として、オピオイド、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) および他の鎮痛薬が挙げられる。一実施形態では、オピオイド作動プロドラッグまたは薬物が、オピオイド拮抗プロドラッグまたは薬物と組み合わせ

50

れ得る。他の例として、鎮痛以外に、または鎮痛に加えて利益を有する薬物またはプロドラッグが挙げられる。本実施形態は、ケトン修飾オピオイドプロドラッグと、アセトアミノフェンとを含んでなり、かつ場合によりトリプシンインヒビターを含んでなる医薬組成物を提供する。また、その薬学的に許容できる塩も含まれる。

【0253】

特定の実施形態では、ケトン修飾オピオイドプロドラッグは、一般式KC - (I) ~ 一般式KC - (V)の化合物である。

【0254】

特定の実施形態では、トリプシンインヒビターは、SBTI、BBSI、化合物101、化合物106、化合物108、化合物109、および化合物110から選択される。特定の実施形態では、トリプシンインヒビターはカモスタットである。

10

【0255】

特定の実施形態では、医薬組成物は、ケトン修飾オピオイドプロドラッグと、非オピオイド薬物と、少なくとも1つのオピオイドまたはオピオイドプロドラッグとを含んでなり得る。

【0256】

医薬組成物および使用方法

本実施形態に従う医薬組成物は、薬学的に許容できるキャリアをさらに含んでなり得る。組成物は、例えば、錠剤、カプセル、薄フィルム、粉末、懸濁液、溶液、シロップ、分散液またはエマルジョンとして経口（バツカルおよび舌下を含む）投与に適切な形態で簡単に製剤化される。組成物は、製剤における従来の成分、例えば、1つ以上のキャリア、結合剤、潤滑剤、賦形剤（例えば、制御放出の特徴を付与するため）、pH調整剤、甘味剤、充填剤、着色剤またはさらなる活性薬剤を含有することができる。

20

【0257】

患者は、ヒトであっても、また他の哺乳動物、例えば、家畜、動物園の動物、ならびにネコ、イヌまたはウマなどの伴侶動物であってもよい。

【0258】

別の態様において、本実施形態は、疼痛の治療に使用される上記のとおり医薬組成物を提供する。本実施形態に係る医薬組成物は、例えば、疼痛を患う、または疼痛を患うリスクがある患者の治療において有用である。従って、本開示物は、対象において疼痛を治療または予防する方法を提供し、この方法は、本開示物の組成物を対象に投与する工程を含む。本開示物は、治療もしくは予防において使用される、または医薬品として使用される本開示物の組成物を提供する。本開示物はまた、医薬品を製造するための、特に疼痛の治療用または予防用医薬品を製造するための本開示物の組成物の使用も提供する。

30

【0259】

本開示物の組成物は、限定はされないが、急性痛、慢性痛、神経因性疼痛、急性外傷痛、関節炎痛、骨関節炎痛、関節リウマチ痛、筋肉骨格痛、口腔外科術後痛、歯痛、筋筋膜痛、癌性疼痛、内臓痛、糖尿病性疼痛、筋肉痛、ヘルペス後神経痛、慢性骨盤痛、子宮内膜症痛、骨盤内炎症性疼痛および分娩関連疼痛を含む疼痛の治療または予防において使用することができる。急性痛として、急性外傷痛または術後痛が挙げられるが、これらに限定はされない。慢性痛として、神経因性疼痛、関節炎痛、骨関節炎痛、関節リウマチ痛、筋肉骨格痛、歯痛、筋筋膜痛、癌性疼痛、糖尿病性疼痛、内臓痛、筋肉痛、ヘルペス後神経痛、慢性骨盤痛、子宮内膜症痛、骨盤内炎症性疼痛および背痛が挙げられるが、これらに限定はされない。

40

【0260】

本開示物は、疼痛の治療におけるケトン修飾オピオイドプロドラッグとトリプシンインヒビターとの使用を提供する。本開示物は、疼痛の予防におけるケトン修飾オピオイドプロドラッグとトリプシンインヒビターとの使用を提供する。

【0261】

本開示物は、疼痛の治療用医薬品の製造におけるケトン修飾オピオイドプロドラッグとト

50

リブシンインヒビターとの使用を提供する。本開示物は、疼痛の予防用医薬品の製造におけるケトン修飾オピオイドプロドラッグとトリブシンインヒビターとの使用を提供する。

【0262】

別の態様において、本実施形態は、治療を必要とする患者において疼痛を治療する方法を提供し、この方法は、上記のとおり医薬組成物の有効量を投与する工程を含んでなる。

別の態様において、本実施形態は、治療を必要とする患者において疼痛を予防する方法を提供し、この方法は、上記のとおり医薬組成物の有効量を投与する工程を含んでなる。

【0263】

本明細書に開示される組成物が患者に投与されて有効となる（即ち、疼痛の治療または予防に有効であるのに十分なケトン含有オピオイドの血中濃度を提供するため）の量は、特定の組成物のバイオアベイラビリティ、特定の組成物の消化管における酵素活性化に対する感受性、組成物中に存在するトリブシンインヒビターの量および効力、ならびに患者の人種、年齢、体重、性別および状態、投与方法および処方医師の判断などの他の要因に依存し得る。一般に、用量は、ケトン修飾オピオイドプロドラッグが体重1キログラムあたり0.01ミリグラム～1キログラムあたり20ミリグラム（mg/kg）のプロドラッグの範囲となる用量であってよい。例えば、オキシコドンまたはヒドロコドンの残基を含んでなるプロドラッグは、0.02～0.5 mg/kg 体重または0.01 mg/kg～10 mg/kg 体重または0.01～2 mg/kg 体重の範囲の遊離オキシコドンまたはヒドロコドンを投与するのと等価な用量で投与することができる。組成物がオキシコドンまたはヒドロコドンプロドラッグを含んでなる一実施形態では、組成物は、血中で達成されるオキシコドンまたはヒドロコドンのレベルが0.5 ng/ml～10 ng/mlの範囲であるような用量で投与することができる。

10

20

【0264】

トリブシンインヒビターが患者に投与されて有効となる（即ち、本明細書に開示される化合物を単独投与するとケトン含有オピオイドの過剰な曝露がもたらされるであろう場合にケトン含有オピオイドの放出を減弱させる）ための量は、特定のプロドラッグの有効用量および特定のインヒビターの効力、ならびに患者の人種、年齢、体重、性別および状態、投与方法および処方医師の判断などの他の要因に依存し得る。一般に、インヒビターの用量は、本明細書に開示されるプロドラッグ1 mgあたり0.05 mg～50 mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、インヒビターの用量は、本明細書に開示されるプロドラッグ1 mgあたり0.001 mg～50 mgの範囲であり得る。一実施形態において、インヒビターの用量は、本明細書に開示されるプロドラッグ1マイクロモルあたり0.01ナノモル～100マイクロモルの範囲であり得る。

30

【0265】

所望の薬物動態プロファイルを有するプロドラッグおよびインヒビターの用量単位

本開示物は、所望の薬物動態（PK）プロファイルを提供することができるプロドラッグおよびインヒビターの用量単位を提供する。用量単位は、本明細書に開示されるとおりの基準PKプロファイルと比較して改変されたPKプロファイルを提供することができる。改変PKプロファイルが改変された薬力学的（PD）プロファイルをもたらし得ることは理解されるであろう。そのような用量単位の複数の摂取もまた、所望のPKプロファイルを提供し得る。

40

【0266】

特に具体的に明記されない限り、本明細書で使用される「用量単位」は、GI酵素切断可能なプロドラッグ（例えば、トリブシン切断可能なプロドラッグ）とGI酵素インヒビター（例えば、トリブシンインヒビター）との組み合わせを指す。「単一用量単位」は、GI酵素切断可能なプロドラッグ（例えば、トリブシン切断可能なプロドラッグ）とGI酵素インヒビター（例えば、トリブシンインヒビター）との組み合わせの単一の単位であり、ここで単一用量単位は薬物の治療有効量（即ち、治療効果を生じさせるのに十分な量の薬物、例えば、それぞれの薬物の治療ウィンドウ、即ち治療域の範囲内の用量）を提供する。「複数用量単位（multiple dose units）」または「複数の用量

50

単位 (multiples of a dose unit) 」またはある「複数の用量単位 (multiple of a dose unit) 」は、少なくとも2つの単一用量単位を指す。

【0267】

本明細書で使用されるとき、「PKプロファイル」は、血中または血漿中における薬物濃度のプロファイルを指す。そのようなプロファイルは、時間に対する薬物濃度の関係（即ち、「濃度 - 時間PKプロファイル」）または薬物濃度の摂取用量数に対する関係（即ち、「濃度 - 用量PKプロファイル」）であり得る。PKプロファイルはPKパラメータにより特徴付けられる。

【0268】

本明細書で使用されるとき、「PKパラメータ」は、血中または血漿中における薬物濃度の尺度を指し、例えば：1) 「薬物Cmax」、血中または血漿中で達成される薬物の最高濃度；2) 「薬物Tmax」、摂取後Cmaxに達するまでの経過時間；および3) 「薬物曝露量」、特定の期間にわたり血中または血漿中に存在する薬物の総濃度（これは特定の期間（t）にわたる薬物放出の経時変化の曲線下面積（AUC）を使用して計測することができる）である。1つ以上のPKパラメータを改変することにより改変されたPKプロファイルがもたらされる。

【0269】

本開示物の用量単位の特徴を説明するため、PKプロファイルを定義する「PKパラメータ値」は、薬物Cmax（例えば、ケトン含有オピオイドCmax）、全薬物曝露量（例えば、曲線下面積）（例えば、ケトン含有オピオイド曝露量）および1 / (薬物Tmax)（1 / Tmaxの低下が基準Tmaxに対するTmaxの遅延を示すように）（例えば、1 / ケトン含有オピオイドTmax）を含む。従って基準PKパラメータ値に対するPKパラメータ値の低下は、例えば、薬物Cmaxの低下、薬物曝露量の低下、および/またはTmaxの遅延を示し得る。

【0270】

本開示物の用量単位は、改変PKプロファイル、例えば、インヒビターの非存在下で（即ち、インヒビターなしで）所与の用量のプロドラッグを投与することにより達成されるものと異なるPKプロファイルを提供するように適合され得る。例えば用量単位は、同じ量だがインヒビターが存在しない場合のプロドラッグ用量の摂取と比較して、薬物Cmaxの低下、薬物Tmaxの遅延および/または薬物曝露量の低下のうちの少なくとも1つをもたらし得る。このような改変は、用量単位にインヒビターを含めることによるものである。

【0271】

本明細書で使用されるとき、「薬力学的（PD）プロファイル」は、患者（または対象または使用者）における薬物の効力のプロファイルを指し、これはPDパラメータにより特徴付けられる。「PDパラメータ」には、「薬物Emax」（最大薬物効力）、「薬物EC50」（Emaxの50%での薬物濃度）、および副作用が含まれる。

【0272】

図1は、一定用量のプロドラッグについての、インヒビター濃度の増加がPKパラメータ薬物Cmaxに対して及ぼす影響の例を示す概略図である。低濃度のインヒビターでは、薬物Cmax（Y軸）のインヒビター濃度（X軸）に対するプロットのプラトー部分により示されるとおり、薬物放出に対する検出可能な影響はないこともある。インヒビター濃度が上昇すると、プロドラッグからの薬物放出が減弱される濃度に達して薬物Cmaxが低下し、または抑制される。従って、本開示物の用量単位についてのインヒビターのプロドラッグPKパラメータに対する影響は、検出不能から中程度、完全阻害（即ち、検出可能な薬物の放出がない）までの範囲をとり得る。

【0273】

用量単位は、単一用量の摂取後に所望のPKプロファイル（例えば、濃度 - 時間PKプロファイル）をもたらしように適合され得る。用量単位は、複数用量単位（例えば、少なく

10

20

30

40

50

とも2、少なくとも3、少なくとも4またはそれ以上の用量単位)の摂取後に所望のPKプロファイル(例えば、濃度-用量PKプロファイル)を提供するように適合され得る。

【0274】

改変PKプロファイルを提供する用量単位

用量単位におけるプロドラッグとインヒビターとの組み合わせは、単一用量の摂取後に所望の(または「予め選択された」)PKプロファイル(例えば、濃度-時間PKプロファイル)を提供することができる。そのような用量単位のPKプロファイルは、予め選択された薬物 C_{max} 、予め選択された薬物 T_{max} または予め選択された薬物曝露量のうちの1つ以上により特徴付けることができる。用量単位のPKプロファイルは、インヒビターの非存在下でプロドラッグの等価投薬量(即ち、インヒビターを欠いていることを除いては用量単位と同じである用量)により達成されるPKプロファイルと比較して改変されたものであり得る。

10

【0275】

改変PKプロファイルは、基準PKパラメータ値(例えば、インヒビターを含まないことを除き用量単位と等価なプロドラッグ投薬量を摂取した後のPKプロファイルのPKパラメータ値)と比べて低下したPKパラメータ値を有し得る。例えば用量単位は、薬物 C_{max} の低下、薬物曝露量の低下、および/または薬物 T_{max} の遅延をもたらすことができる。

【0276】

図2は、単一用量単位の改変濃度-時間PKプロファイルの例を示す概略的なグラフを提示する。パネルAは、インヒビターの非存在下または存在下におけるプロドラッグの摂取からある期間(X軸)経った後の血中または血漿中薬物濃度(Y軸)の概略図である。パネルAにおける上側の実線は、インヒビターなしでプロドラッグを摂取した後の薬物濃度の例を提供する。パネルAにおける下側の破線は、同じ用量のプロドラッグをインヒビターと共に摂取した後の薬物濃度を表す。インヒビターをプロドラッグと共に摂取すると、インヒビターの非存在下で同量のプロドラッグを摂取して得られる薬物 C_{max} と比べ、薬物 C_{max} の低下がもたらされる。パネルAはまた、プロドラッグをインヒビターと共に摂取した後の全薬物曝露量もまた、インヒビターを伴わない同量のプロドラッグの摂取と比べて低下することも示す。

20

【0277】

図2のパネルBは、改変濃度-時間PKプロファイルを有する用量単位の別の例を提供する。パネルAと同じく、上側の実線が、インヒビターなしにプロドラッグを摂取した後の経時的な血中または血漿中薬物濃度を表し、一方、下側の破線が、同量のプロドラッグをインヒビターと共に摂取した後の薬物濃度を表す。この例では、用量単位は、薬物 C_{max} の低下、薬物曝露量の低下、および薬物 T_{max} の遅延(即ち、インヒビターを伴わない同用量のプロドラッグの摂取と比べたときの(1/薬物 T_{max})の低下)を有するPKプロファイルを提供する。

30

【0278】

図2のパネルCは、改変濃度-時間PKプロファイルを有する用量単位の別の例を提供する。パネルAと同じく、実線が、インヒビターなしにプロドラッグを摂取した後の経時的な血中または血漿中薬物濃度を表し、一方、破線が、同量のプロドラッグをインヒビターと共に摂取した後の薬物濃度を表す。この例では、用量単位は、薬物 T_{max} の遅延(即ち、インヒビターを伴わない同用量のプロドラッグの摂取と比べたときの(1/薬物 T_{max})の低下)を有するPKプロファイルを提供する。

40

【0279】

改変されたPKプロファイル(例えば、薬物のPKプロファイルまたはインヒビターを伴わないプロドラッグのPKプロファイルと比較したときの薬物 C_{max} の低下および/または薬物 T_{max} の遅延)をもたらす用量単位は、患者の必要性に合わせた薬物用量の調整(例えば、特定の用量単位の選択および/または投薬レジメンの選択による)、副作用の低減、および/または患者コンプライアンスの向上(薬物またはインヒビターを伴わ

50

いプロドラッグに関連する副作用または患者コンプライアンスと比較したとき)に利用が見出される。本明細書で使用されるとき、「患者コンプライアンス」は、処方された用量を著しく上回ることも、または著しく下回ることもない用量の摂取を含め、患者が臨床医(例えば、医師)の指示に従うかどうかを指す。かかる用量単位はまた、患者による誤用、乱用または過量服用のリスクを、薬物またはインヒビターを伴わないプロドラッグに関連するそのようなリスクと比較して低減する。例えば、薬物 C_{max} が低下した用量単位は、摂取に対する報酬が、同量の薬物、および/またはインヒビターを伴わない同量のプロドラッグの用量がもたらす報酬と比べて少ない。

【0280】

複数用量単位の摂取時に改変 PK プロファイルを提供する用量単位

10

本開示物の用量単位は、複数の用量単位(例えば、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、またはそれ以上の用量単位)を摂取した後に所望の PK プロファイル(例えば、濃度-時間 PK プロファイルまたは濃度-用量 PK プロファイル)をもたらしように適合され得る。濃度-用量 PK プロファイルは、選択された PK パラメータと摂取される単一用量単位の数との間の関係を指す。このプロファイルは用量に比例して線形(線形性の PK プロファイル)または非線形(非線形性の PK プロファイル)であり得る。改変濃度-用量 PK プロファイルは、単一用量単位中に含まれるプロドラッグとインヒビターとの相対量を調整することにより、および/または異なるプロドラッグおよび/またはインヒビターを使用することにより、提供することができる。

【0281】

20

図3は、本開示物の用量単位(X軸)を複数摂取することにより提供され得る濃度-用量 PK プロファイル(薬物 C_{max} により例示される、Y軸)の例の概略図を提供する。各プロファイルは、漸増用量の薬物単独によって提供される濃度-用量 PK プロファイルと比較することができ、ここでは1用量による血中または血漿中薬物量が、本開示物の1用量単位によって血中または血漿中に放出される薬物量と等価な治療有効量に相当する。このような「薬物単独」PK プロファイルは、典型的には用量に比例し、45度の正の直線の傾きを有する。また、本開示物の用量単位を複数摂取して得られる濃度-用量 PK プロファイルはまた、他の基準、例えばインヒビターなしでプロドラッグの漸増用量数を摂取することにより提供される濃度-用量 PK プロファイルと比較してもよいことも理解されるべきであり、ここでは、インヒビターの非存在下で単一用量のプロドラッグにより血中または血漿中に放出される薬物量が、本開示物の1用量単位によって血中または血漿中に放出される薬物量と等価な治療有効量に相当する。

30

【0282】

図2におけるプロドラッグおよびインヒビター濃度間関係によって示されるとおり、用量単位はインヒビターを、摂取後の薬物放出に検出可能な影響を及ぼすことのない量で含むことができる。そのような用量単位の複数の摂取により、例えば漸増量のプロドラッグ単独の用量比例性 PK プロファイルと同様の、摂取される用量単位数と PK パラメータ値との間の関係が正の傾きの直線となるような濃度-用量 PK プロファイルを提供することができる。図3のパネルAがそのようなプロファイルを示す。プロドラッグ単独のプロファイルと比較して、インビボでそのような薬物 C_{max} の変化を検出不能な濃度-用量 PK プロファイルを提供する用量単位は、酵素切断可能なプロドラッグのそれぞれの酵素によるインビトロでの切断を低減または防止するのに十分なインヒビターを有する用量単位からのプロドラッグの酵素変換を妨げることに利用が見出され得る。

40

【0283】

図3のパネルBは、摂取される用量単位数と PK パラメータ値との間の関係が正の傾きの直線となるような濃度-用量 PK プロファイルを表し、ここでこのプロファイルはパネルAと比べて小さい傾きを呈する。この用量単位は、用量比例性を呈する基準 PK パラメータ値と比べて低下した PK パラメータ値(例えば、薬物 C_{max})を有するプロファイルを提供する。

【0284】

50

複数の用量単位を摂取した後の濃度 - 用量 P K プロファイルは非線形性であってもよい。図 3 のパネル C は、非線形性で二相性の濃度 - 用量 P K プロファイルを表す。この例では、二相性の濃度 - 用量 P K プロファイルは第 1 の相を含み、この相にわたっては濃度 - 用量 P K プロファイルは正の上昇を有し、次に第 2 の相を含み、この相にわたっては摂取される用量単位数と P K パラメータ値（例えば、薬物 C m a x）との間の関係は比較的平坦（実質的に傾きがゼロの直線）である。このような用量単位について、例えば、薬物 C m a x は選択された用量単位数（例えば、2、3、または 4 用量単位）に対しては増加し得る。しかしながらそれ以上の用量単位を摂取しても、薬物 C m a x の大幅な上昇はもたらされない。

【 0 2 8 5 】

図 3 のパネル D は、非線形性で二相性の濃度 - 用量 P K プロファイルの別の例を表す。この例では、二相性の濃度 - 用量 P K プロファイルは、濃度 - 用量 P K プロファイルが正の上昇を有する第 1 の相と、摂取される用量単位数と P K パラメータ値（例えば、薬物 C m a x）との間の関係が下降する第 2 の相とにより特徴付けられる。この濃度 - 用量 P K プロファイルを提供する用量単位は、選択された数の摂取用量単位（例えば、2、3、または 4 用量単位）に対しては薬物 C m a x の増加をもたらす。しかしながら、それ以上の用量単位を摂取しても、薬物 C m a x の大幅な上昇はもたらされず、むしろ薬物 C m a x の低下がもたらされる。

【 0 2 8 6 】

図 3 のパネル E は、摂取される用量単位数と P K パラメータ（例えば、薬物 C m a x）との間の関係が、傾きがゼロの直線である濃度 - 用量 P K プロファイルを表す。このような用量単位は、複数の用量単位の摂取によっても薬物 C m a x の大幅な上昇または低下はもたらされない。

【 0 2 8 7 】

図 3 のパネル F は、摂取される用量単位数と P K パラメータ値（例えば、薬物 C m a x）との間の関係が負の傾きの直線である濃度 - 用量 P K プロファイルを表す。従って摂取する用量単位数が増加するほど薬物 C m a x は低下する。

【 0 2 8 8 】

複数の用量単位が摂取されたときに濃度 - 用量 P K プロファイルを提供する用量単位は、過量服用、誤用、または乱用のリスクを低減する一方で治療レベルの薬物放出を提供するように投薬レジメンを調整することに利用が見出される。このようなリスクの低減は、基準、例えば薬物単独またはプロドラッグ単独での投与と比較することができる。一実施形態では、比例性の濃度 - 用量 P K プロファイルを提供する薬物またはプロドラッグの投与と比較してリスクが低減される。濃度 - 用量 P K プロファイルを提供する用量単位は、処方投薬量を上回る用量単位を不注意に摂取することによる患者の過量服用のリスクを低減することができる。このような用量単位は、患者の誤用（例えば、セルフメディケーションによる）のリスクを低減することができる。このような用量単位は、複数用量単位を意図的に摂取することによる乱用を抑止することができる。例えば、二相性の濃度 - 用量 P K プロファイルをもたらす用量単位は、限られた数の摂取用量単位については薬物放出の増加を許容し得るが、その後さらなる用量単位を摂取しても、薬物放出の増加は実現されない。別の例において、傾きがゼロの濃度 - 用量 P K プロファイルをもたらす用量単位では、摂取される用量単位数にかかわらず同様の薬物放出プロファイルを維持することが可能となり得る。

【 0 2 8 9 】

複数の用量単位の摂取は、例えば、選択された数（例えば、2、3、4 またはそれ以上）の単一用量単位の摂取により、インヒビターの非存在下での同じ数の用量の摂取と比較して P K パラメータ値の低下がもたらされるように、インヒビターの非存在下で同じ用量の複数を（薬物単独として、あるいはプロドラッグとして）摂取する場合と比べて P K パラメータ値の調整を提供することができる。

【 0 2 9 0 】

10

20

30

40

50

医薬組成物には、治療化合物がGI管で分解されないよう保護を提供するインヒビターを有するものが含まれる。インヒビターを薬物（即ち、プロドラッグでない）と組み合わせることにより、薬物がGI系で分解されないよう保護をもたらすことができる。この例では、インヒビターと薬物との組成物が、PKパラメータを増加させることによって改変PKプロファイルをもたらす。インヒビターはまた、GI酵素によって分解され易く、かつGI管外に作用部位を有するプロドラッグと組み合わせてもよい。この組成物では、インヒビターは摂取されたプロドラッグを、それがGI管外に分布して所望の作用部位で切断されるまでのGI管内で保護する。

【0291】

用量単位中のプロドラッグとインヒビターとの相対量を確定するために用いられる方法

10

所望のPKプロファイル、例えば所望の濃度-時間PKプロファイルおよび/または所望の濃度-用量PKプロファイルをもたらす用量単位は、プロドラッグとインヒビターとを、患者が摂取した後に所望の薬物PKプロファイルをもたらす薬物の放出を提供するのに有効な相対量で用量単位中に組み合わせることにより作製され得る。

【0292】

プロドラッグは、プロドラッグのGI酵素仲介性の薬物放出能力を決定することにより、用量単位中での使用に好適なものとして選択することができる。これは、インビトロ、インビボまたはエキソビボで達成することができる。

【0293】

インビトロアッセイは、反応混合物中にプロドラッグをGI酵素（例えば、トリプシン）と組み合わせることにより行われ得る。GI酵素はプロドラッグの切断を触媒するのに十分な量で反応混合物中に提供され得る。アッセイは好適な条件下で行われ、場合により、対象、例えばヒトのGI管内に認められる条件を模倣する条件下であってもよい。「プロドラッグ変換」は、プロドラッグからの薬物の放出を指す。プロドラッグ変換は、プロドラッグ変換の生成物（例えば、放出された薬物）のレベルを検出することにより、および/またはGI酵素の存在下で維持されるプロドラッグのレベルを検出することにより評価することができる。プロドラッグ変換はまた、プロドラッグ変換の生成物が生じる速度、またはプロドラッグが消失する速度を検出することによっても評価することができる。放出薬物の増加、またはプロドラッグの減少は、プロドラッグ変換が起こったことを示す。許容できる期間内にGI酵素の存在下で許容できるレベルのプロドラッグ変換を呈するプロドラッグが、プロドラッグ変換を仲介することが示されているGI酵素のインヒビターと組み合わせる用量単位中に使用するのに好適である。

20

30

【0294】

インビボアッセイは、プロドラッグを動物（例えば、ヒトまたは非ヒト動物、例えば、ラット、イヌ、ブタ等）に投与することにより、そのプロドラッグが用量単位中に使用するのに適切かどうかを評価することができる。この投与は経腸（例えば経口投与）であってもよい。プロドラッグ変換の検出は、例えばプロドラッグ変換の生成物（例えば、放出された薬物または放出された薬物の代謝物）を検出するか、または投与後の1つ以上の所望の時間点における動物の血中または血漿中のプロドラッグを検出することにより行うことができる。

40

【0295】

エキソビボアッセイ、例えば腸ループ（gut loop）または逆腸ループ（inverted gut loop）アッセイは、例えばプロドラッグを動物の腸の結紮部分に投与することにより、あるプロドラッグが用量単位中に使用するのに適切かどうかを評価することができる。プロドラッグ変換の検出は、例えば、プロドラッグ変換の生成物（例えば、放出された薬物または放出された薬物の代謝物）を検出するか、または投与後の1つ以上の所望の時間点における動物の結紮した腸ループ中のプロドラッグを検出することにより行うことができる。

【0296】

概してインヒビターは、例えば、それと共にインヒビターが同時投与されるプロドラッグ

50

からの薬物の放出を仲介する1つ以上のG I 酵素との相互作用における活性に基づき選択される。このようなアッセイは、酵素の存在下でプロドラッグと共に、またはプロドラッグなしで行われ得る。インヒビターはまた、G I系での半減期、効力、アビディティ、アフィニティ、分子の大きさおよび/または酵素阻害特性（例えば、酵素活性アッセイにおける阻害曲線の傾き度、阻害開始速度）などの特性に従い選択することができる。プロドラッグ-インヒビターの組み合わせに使用されるインヒビターは、インビトロ、インビボおよび/またはエキソビボアッセイを用いて選択することができる。

【0297】

一実施形態は、用量単位に製剤化するのに好適なプロドラッグおよびG I 酵素インヒビターを同定する方法であり、この方法は、プロドラッグ（例えば、ケトン修飾オピオイドプロドラッグ）と、G I 酵素インヒビター（例えば、トリプシンインヒビター）と、G I 酵素（例えば、トリプシン）とを反応混合物中に組み合わせる工程と、プロドラッグ変換を検出する工程とを含んでなる。このような組み合わせは、プロドラッグとインヒビターと酵素との間の相互作用について試験され、即ち、インヒビターがプロドラッグからの薬物の酵素制御放出を仲介する酵素とどのように相互作用するかを決定するために試験される。一実施形態において、G I 酵素インヒビターの非存在下におけるプロドラッグ変換と比較したときのG I 酵素インヒビターの存在下におけるプロドラッグ変換の低下は、そのプロドラッグおよびG I 酵素インヒビターが用量単位に製剤化するのに好適であることを示す。このような方法はインビトロアッセイであってもよい。

10

【0298】

一実施形態は、用量単位に製剤化するのに好適なプロドラッグおよびG I 酵素インヒビターを同定する方法であり、この方法は、プロドラッグおよびG I 酵素インヒビターを動物に投与する工程と、プロドラッグ変換を検出する工程とを含んでなる。一実施形態において、G I 酵素インヒビターの非存在下におけるプロドラッグ変換と比較したときのG I 酵素インヒビターの存在下におけるプロドラッグ変換の低下は、そのプロドラッグおよびG I 酵素インヒビターが用量単位に製剤化するのに好適であることを示す。このような方法はインビボアッセイであってもよい；例えば、プロドラッグおよびG I 酵素インヒビターは経口投与され得る。このような方法はまたエキソビボアッセイであってもよい；例えば、プロドラッグおよびG I 酵素インヒビターは経口投与されるか、または腸などの、少なくとも一時的に露出される組織に投与されてもよい。検出は、血中または血漿中またはそれぞれの組織において行われ得る。本明細書で使用される組織とは、組織それ自体を指し、また組織内の内容物を指すこともある。

20

30

【0299】

一実施形態は、用量単位に製剤化するのに好適なプロドラッグおよびG I 酵素インヒビターを同定する方法であり、この方法は、プロドラッグおよび胃腸（G I）酵素インヒビターを動物から取り出された動物組織に投与する工程と、プロドラッグ変換を検出する工程とを含んでなる。一実施形態において、G I 酵素インヒビターの非存在下におけるプロドラッグ変換と比較したときのG I 酵素インヒビターの存在下におけるプロドラッグ変換の低下は、そのプロドラッグおよびG I 酵素インヒビターが用量単位に製剤化するのに好適であることを示す。

40

【0300】

インビトロアッセイは、プロドラッグとインヒビターとG I 酵素とを反応混合物に組み合わせることにより行われ得る。G I 酵素は、プロドラッグの切断を触媒するのに十分な量で反応混合物中に提供されてもよく、およびアッセイは好適な条件下で、場合により対象、例えばヒトのG I 管内に認められる条件を模倣する条件下で行われてもよい。プロドラッグ変換は、プロドラッグ変換の生成物（例えば、放出された薬物）のレベルを検出することにより、および/またはG I 酵素の存在下で維持されるプロドラッグのレベルを検出することにより評価することができる。プロドラッグ変換はまた、プロドラッグ変換の生成物が生じる速度、またはプロドラッグが消失する速度を検出することにより評価することもできる。インヒビターの非存在下におけるプロドラッグ変換のレベルと比較したとき

50

インヒビターの存在下での改変されたプロドラッグ変換は、そのインヒビターが、プロドラッグ変換を減弱させ、かつ用量単位中に使用するのに好適であることを示す。一定量のプロドラッグと漸増量のインヒビターとを有するか、または一定量のインヒビターと漸増量のプロドラッグとを有する反応混合物を使用して、プロドラッグ変換の所望の改変をもたらすプロドラッグとインヒビターとの相対量を同定することができる。

【0301】

インビボアッセイは、プロドラッグとインヒビターとを動物に同時投与することによりプロドラッグとインヒビターとの組み合わせを評価することができる。そのような同時投与は経腸であってもよい。「同時投与」は、プロドラッグとインヒビターとの別個の用量としての、または組み合わせた用量としての（即ち、同じ製剤中での）投与を指す。プロドラッグ変換の検出は、例えば、プロドラッグ変換の生成物（例えば、放出された薬物または薬物代謝物）を検出することによるか、または投与後の1つ以上の所望の時間点における動物の血中または血漿中のプロドラッグを検出することにより行うことができる。例えばインヒビターを伴わないプロドラッグと比較したときに所望のPKプロファイルをもたらすプロドラッグ変換レベルを提供するプロドラッグとインヒビターとの組み合わせを同定することができる。

10

【0302】

所望のPKプロファイルをもたらすプロドラッグとインヒビターとの相対量の組み合わせは、動物に一定量のプロドラッグと漸増量のインヒビターとを、または一定量のインヒビターと漸増量のプロドラッグとを投与することにより同定することができる。次に、1つ以上のPKパラメータ、例えば、薬物C_{max}、薬物T_{max}、および薬物曝露量を評価することができる。所望のPKプロファイルをもたらすプロドラッグとインヒビターとの相対量は、用量単位中に使用されるプロドラッグおよびインヒビターの量として同定される。プロドラッグとインヒビターとの組み合わせのPKプロファイルは、例えばインヒビターを伴わないプロドラッグと比べたときのPKパラメータ値の低下により特徴付けることができる。インヒビターを伴わずプロドラッグを投与した後の対応するPKパラメータ値と比べたインヒビター対プロドラッグの組み合わせのPKパラメータ値の低下（例えば、薬物C_{max}の低下、1/薬物T_{max}の低下（即ち、薬物T_{max}の遅延）または薬物曝露量の低下）は、所望のPKプロファイルを提供することのできるインヒビター対プロドラッグの組み合わせを示し得る。アッセイは、インヒビターとプロドラッグとの種々の相対量で行うことができる。

20

30

【0303】

インビボアッセイを使用して、複数（例えば、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4またはそれ以上）の用量単位を摂取した後に所望の濃度-用量PKプロファイルをもたらす用量単位を提供するプロドラッグとインヒビターとの組み合わせを同定することができる。エキソビボアッセイは、プロドラッグおよびインヒビターを、結紮した腸の管腔内への注入による導入（例えば、腸ループ、または腸管ループアッセイ、または逆腸アッセイ（*inverted gut assay*））によることを含め、腸などの、動物の組織および/またはその内容物に直接投与することにより行うことができる。エキソビボアッセイはまた、動物から組織および/またはその内容物を切除し、かかる組織および/または内容物にプロドラッグおよびインヒビターを導入することにより行うこともできる。

40

【0304】

例えば、単一用量単位に望ましいプロドラッグの用量（例えば、効果的な血漿中薬物レベルを提供する量）が選択される。次に、単一用量単位の複数であって、当該の複数とPKパラメータとの間の関係が試験されるべき複数が、選択される。例えば、濃度-用量PKプロファイルが2、3、4、5、6、7、8、9または10用量単位の摂取に対して設計される場合、当該の同じ用量単位数の摂取と等価なプロドラッグの量が決定される（「高用量」と称される）。用量単位の複数は、単一用量単位の摂取と比べて薬物C_{max}が改変される時点で摂取された丸薬数に基づき選択されてもよい。例えば、プロファイルが乱用の抑止をもたらすべき場合、複数としては例えば10が選択され得る。インヒビターと

50

プロドラッグとの異なる相対量を用いて様々な異なるインヒビター（例えば、インヒビターのパネルからの）を試験することができる。アッセイを用いることにより、治療上有効な単一用量単位を達成するのに最適なインヒビターとプロドラッグとの1つ以上の組み合わせを同定することができ、ここでかかる組み合わせは、複数の用量単位として摂取されるとき、同じ複数の薬物またはプロドラッグ単独での摂取と比較して改変されたPKパラメータを提供する（ここで薬物またはプロドラッグ単独のいずれかの単一用量は、単一用量単位により放出される量と同量の薬物を血中または血漿中に放出する）。

【0305】

次に漸増量のインヒビターが動物に対して高用量のプロドラッグと同時投与される。高用量のプロドラッグの摂取後に所望の薬物Cmaxを提供するインヒビターの用量レベルが同定され、得られるインヒビター対プロドラッグ比が決定される。

10

【0306】

次にプロドラッグとインヒビターとが、高用量のプロドラッグで所望の結果を提供したインヒビター対プロドラッグ比と等価な量で同時投与される。次に対象のPKパラメータ値（例えば、薬物Cmax）が評価される。単一用量単位等価量の摂取後に所望のPKパラメータ値が得られた場合、次に所望の濃度-用量PKプロファイルをもたらす単一用量単位が同定される。例えば、ゼロ用量線形プロファイルが所望される場合、複数の数の単一用量単位を摂取した後も単一用量単位摂取後の薬物Cmaxが著しく増加することはない。

20

【0307】

用量単位の製造、製剤化、および包装方法

本開示物の用量単位は、当該技術分野において利用可能な製造方法を用いて作製することができ、例えば、錠剤、カプセル、薄フィルム、粉末、懸濁液、溶液、シロップ、分散液またはエマルジョンとして経腸（経口、口腔および舌下を含む）投与に最適な様々な形態であり得る。用量単位は、医薬製剤における従来の成分、例えば1つ以上のキャリア、結合剤、潤滑剤、賦形剤（例えば、制御放出特性を付与するため）、pH調整剤、香味剤（例えば、甘味剤）、充填剤、着色剤またはさらなる活性薬剤を含有することができる。本開示物の用量単位は、望ましい場合には、胃酸からの保護を促進する腸溶性コーティングまたは他の1つ以上の成分を含むことができる。

30

【0308】

用量単位は任意の最適なサイズまたは形状であってよい。用量単位は、経腸投与に最適な任意の形状、例えば、楕円体、レンズ形、円形、矩形、円柱形などであってよい。

【0309】

乾燥用量単位として提供される用量単位は、約1マイクログラム～約1グラムの全重量を有することができ、約5マイクログラム～1.5グラム、約50マイクログラム～1グラム、約100マイクログラム～1グラム、50マイクログラム～750ミリグラムであることができ、約1マイクログラム～2グラムであってもよい。

40

【0310】

用量単位は、成分を任意の相対量で含んでなることができる。例えば用量単位は、用量単位の全重量あたり約0.1重量%～99重量%の活性成分（即ち、プロドラッグおよびインヒビター）（単一用量単位の全重量あたり0.1%～99%のプロドラッグとインヒビターとを合わせた総重量）であってもよい。いくつかの実施形態において、用量単位は、用量単位の全重量あたり10重量%～50重量%、20重量%～40重量%、または約30重量%の活性成分であってもよい。

40

【0311】

用量単位は、様々な異なる形態で提供されてもよく、場合により保存に最適な方法で提供されてもよい。例えば用量単位は、医薬組成物の収容に最適な容器内に配置することができる。容器は、例えば、瓶（例えば、キャップなどの密閉手段を備える）、プリスターパック（例えばこれは、1つ以上の用量単位をプリスターごとに封入することを提供し得る）、バイアル、軟質包装材（例えば、封着式マイラー（Mylar）またはプラスチック

50

袋)、アンブル(溶液状の単一用量単位用)、ドロップパー、薄フィルム、チューブなどであってもよい。

【0312】

容器はキャップ(例えば、スクリュウキャップ)を含んでもよく、これは容器内に配置された用量単位にアクセスできるようにするための開口部に被せる形で容器に着脱可能に連結される。

【0313】

容器は開封明示要素および/または不正開封防止要素として機能し得るシールを備えてもよく、このシールは容器内に配置された用量単位にアクセスした時点で破損する。このようなシール要素は、例えば、容器内に配置された用量単位にアクセスした時点で壊れるか、または他の形で改変される易壊性要素であってもよい。そのような易壊性シール要素の例として、容器の開口部を覆って配置されたシールであって、容器内の用量単位にアクセスするには破損させる必要があるシール(例えばシールを剥がす、および/またはシールに穴を開けることにより)が挙げられる。易壊性シール要素の例として、容器の開口部を囲み、かつキャップと接続した状態で配置された易壊性リングであって、容器内の用量単位にアクセスするためキャップを開けたときに壊れるリングが挙げられる。

10

【0314】

乾燥および液体用量単位は、用量単位が投薬ごとに分注される期間にわたり用量単位の安定性を維持するように適合されたサイズおよび構成の容器(例えば、瓶またはパッケージ、例えば軟質バッグ)に入れることができる。例えば容器は、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100またはそれ以上の単一の乾燥または液体用量単位を収容するサイズおよび構成であってもよい。容器は密封することができるか、または再密封可能であり得る。容器はカートンに包装されてもよい(例えば、製造者から薬局または他の調剤所に出荷するため)。そのようなカートンは、箱、筒、または他の構成であってもよく、任意の材料(例えば、厚紙、プラスチックなど)で作製され得る。包装システムおよび/またはそこに配置される容器は、1つ以上の添付ラベルを(例えば、ロット番号、用量単位の種類、製造者などの情報を提供するため)有し得る。

20

【0315】

容器は、例えば防湿層および/または遮光層を備えてもよく、それによりそこに収容される用量単位中の活性成分の安定性の維持が促進される。用量単位が乾燥用量単位である場合、容器は、容器内に配置された乾燥剤パックを含んでもよい。容器は単一用量単位または複数の用量単位を収容するように適合され得る。容器は、投与レジメンの管理を促進するロックアウト機構などの分注制御機構を含んでもよい。

30

【0316】

用量単位は固形または半固形の形態で提供されてもよく、および乾燥用量単位であってもよい。「乾燥用量単位」は、完全に液状の形態である以外の用量単位を指す。乾燥用量単位の例として、例えば、錠剤、カプセル(例えば、固形カプセル、液体を収容するカプセル)、薄フィルム、微粒子、顆粒、粉末などが挙げられる。用量単位は液体用量単位として提供されてもよく、ここで用量単位は、液状形態でプロドラッグとインヒビターとを含有する製剤の単一用量または複数用量として提供され得る。乾燥または液体用量単位の単一用量が密封容器内に配置され、場合により密封容器が、例えば処方された用量数を提供する包装システムに提供されてもよく、それにより用量単位の出荷が提供されるなどしてもよい。

40

【0317】

用量単位は、プロドラッグとインヒビターとが同じキャリアに、例えば同じマトリックス中に可溶化または懸濁されて存在するように製剤化されてもよい。あるいは、用量単位は2つ以上の部分から構成されてもよく、ここでプロドラッグとインヒビターとは同じ部分または異なる部分に提供されてもよく、および隣接する部分または隣接しない部分に提供されてもよい。

【0318】

50

用量単位は、それらが配置される容器に提供することができ、包装システムの一部として（場合により使用説明書付きで）提供されてもよい。例えば、異なる量のプロドラッグを含有する用量単位を別個の容器に提供することができ、それらの容器をより大きい容器に配置する（例えば、それにより出荷のため用量単位の保護を促進する）ことができる。例えば、本明細書に記載されるとおりの1つ以上の用量単位を別個の容器に提供することができ、ここでは異なる組成の用量単位が別個の容器に提供され、かつ別個の容器を分注用のパッケージの中に配置することができる。

【0319】

別の例において、用量単位は2チャンバ型ディスペンサーに提供されてもよく、ここで第1のチャンバがプロドラッグ製剤を収容し、かつ第2のチャンバがインヒビター製剤を収容する。このディスペンサーは、摂取前にプロドラッグ製剤とインヒビター製剤との混合をもたらすように適合され得る。例えば、ディスペンサーの2つのチャンバは取り外し可能な壁（例えば、易壊性の壁）により隔てられていてもよく、その壁が投与前に壊されるか、または取り外されることで2つのチャンバの製剤を混合することが可能となる。第1のチャンバおよび第2のチャンバは末端が、場合により共通のチャンバを介して、分注出口に至り得る。製剤は乾燥形態または液状形態、またはそれらの組み合わせで提供することができる。例えば、第1のチャンバの製剤が液体であってもよく、かつ第2のチャンバの製剤が乾燥体であってもよく、双方が乾燥体であってもよく、または双方が液体であってもよい。

10

【0320】

プロドラッグの制御放出、インヒビターの制御放出、またはプロドラッグとインヒビターとの双方の制御放出をもたらす用量単位が本開示によって企図され、ここで「制御放出」は、用量単位からのプロドラッグおよびインヒビターの一方または双方の、選択された期間にわたる、および/または予め選択された形での放出を指す。

20

【0321】

用量単位の使用方法

用量単位は、例えば本明細書に開示されるとおりのPKパラメータを抑制することによる、薬物を必要とする患者に対する薬物の副作用を低減し、および/または耐容性を向上する方法において利用が見出され、そのため有利である。従って本開示物は、薬物の投与に関連する副作用と比較したとき、および/またはインヒビターを伴わないプロドラッグの投与と比較したとき副作用の低減を提供するために、必要がある患者に本開示物の用量単位を投与することによる副作用の低減方法を提供する。本開示物はまた、薬物の投与と比較したとき、および/またはインヒビターを伴わないプロドラッグの投与と比較したとき耐容性の向上を提供するために、必要がある患者に本開示物の用量単位を投与することによる薬物の耐容性の向上方法も提供する。

30

【0322】

用量単位は、臨床医により処方された治療法に対する患者の患者コンプライアンスを向上させる方法において利用が見出され、この方法には、薬物の投与が関わる治療法と比較したとき、および/またはインヒビターを伴わないプロドラッグの投与と比較したとき患者コンプライアンスの向上をもたらすために、本明細書に記載される用量単位の投与を、治療法を必要とする患者に指示する工程が含まれる。この方法は、臨床医により指定された治療法が処方どおりに行われる可能性を高めることに役立つ。

40

【0323】

用量単位は、患者コンプライアンスおよび臨床医の管理の亢進をもたらすことができる。例えば、複数（例えば、2以上、3以上、または4以上）の用量単位が摂取されるとき、PKパラメータ（例えば、薬物C_{max}または薬物曝露量など）を制限することにより、より高用量の薬物を必要とする患者は臨床医の助力を求めざるを得ない。用量単位は、患者が容易に行うことのできる「セルフメディケーション」の程度の管理をもたらし得るとともに、さらには患者による用量の調整が許容範囲内の用量となることをもたらし得る。用量単位は、例えば、例えばPKパラメータの低下（例えば、薬物C_{max}の低下、薬物

50

曝露量の低下)により定義されるとおりの、有効用量ながらPKプロファイルが改変された薬物の送達を治療期間にわたってもたらずことにより、副作用の低減をもたらし得る。

【0324】

用量単位は、同時に、または短期間で服用される複数用量の摂取に伴い起こり得る薬物の偶発的過量服用のリスクを低減する方法において利用が見出される。本開示物のこの方法は、薬物の偶発的過量服用のリスクと比較したとき、および/またはインヒビターを伴わないプロドラッグの偶発的過量服用のリスクと比較したとき、偶発的過量服用のリスクの低減をもたらし得る。この方法には、プロドラッグの変換により放出される薬物を必要とする患者に対し、本明細書に記載される投薬量の投与を指示する工程が含まれる。この方法は、意図的な、または意図的でない用量単位の誤用による偶発的過量服用を回避することに役立ち得る。

10

【0325】

本開示物は、薬物の誤用および乱用を低減し、ならびに例えば同時に摂取された、複数の薬物用量の摂取に伴い起こり得る過量服用のリスクを低減する方法を提供する。これらの方法には、概して、プロドラッグと、プロドラッグからの薬物の放出を仲介するGI酵素のインヒビターとを用量単位中に組み合わせる工程が含まれ、ここでインヒビターは、例えば患者が複数の用量単位を摂取した後の、プロドラッグからの薬物の放出を減弱させるのに有効な量で用量単位中に存在する。これらの方法は、改変された濃度-用量PKプロファイルをもたらす一方で、処方臨床医が指示したとおりの単一用量単位からの治療上有効なレベルを提供する。これらの方法は、特にプロドラッグの変換が麻薬または他の乱用薬物(例えば、オピオイド)の放出をもたらす場合に、例えばプロドラッグの誤用および/または乱用に伴い起こり得るリスクの低減をもたらし得る。例えば、プロドラッグが乱用薬物の放出をもたらすとき、用量単位は乱用薬物の用量単位を複数摂取した後に生じ得る報酬の低減をもたらし得る。

20

【0326】

用量単位は、臨床医の薬物処方における柔軟性の亢進を提供し得る。例えば臨床医は、異なる用量強度を含む投薬レジメンを処方することができ、これには、プロドラッグの相対量が異なるか、インヒビターの量が異なるか、またはプロドラッグおよびインヒビターの双方の量が異なる2つ以上の異なる用量単位のプロドラッグおよびインヒビターが関わり得る。このような異なる強度の用量単位は、異なるPKパラメータ(例えば、本明細書に記載されるとおりの薬物曝露量、薬物C_{max}など)に従う薬物の送達をもたらし得る。例えば、第1の用量単位が摂取後に第1の用量の薬物の送達をもたらすことができ、かつ第2の用量単位が摂取後に第2の用量の薬物の送達をもたらすことができる。これらの用量単位の第1のプロドラッグ用量と第2のプロドラッグ用量とは異なる強度であってよく、例えば第2の用量が第1の用量より高くてもよい。従って臨床医は、異なる強度の2用量単位以上、または3用量単位以上の一群を処方することができ、これは、例えば患者の疼痛治療の必要性に従いオピオイド薬物の送達を増加させるため、セルフメディケーションの程度を促進する指示を伴い得る。

30

【0327】

プロドラッグからのケトン含有オピオイドのトリプシン仲介性放出による不正変換の防止
本開示物は、本明細書に開示される化合物とトリプシンインヒビターとを含んでなる組成物であって、薬物乱用の可能性を低減する組成物を提供する。トリプシンインヒビターは、使用者がインピトロでケトン含有オピオイドプロドラッグからのケトン含有オピオイドの放出を生じさせるためにトリプシンを適用することができないよう妨げ得る。例えば、乱用者がケトン含有オピオイドプロドラッグとトリプシンインヒビターとを含む本実施形態の組成物と共にトリプシンをインキュベートしようとした場合、トリプシンインヒビターが添加されたトリプシンの作用を低減し得るため、乱用目的でケトン含有オピオイドを放出させようとする試みが妨げられ得る。

40

【実施例】

【0328】

50

以下の実施例は、当業者に、本実施形態をどのように作製し、そして使用するかについて完全な開示および説明を提供するように記載されており、本発明者が自らの発明と考えている範囲を限定することを意図するものではなく、また下記の実験が、実施されるすべてまたは唯一の実験として表すことを意図するものでもない。使用する数字（例えば、量、温度など）に関して、正確性を確実にする努力は行ってきたが、いくつかの実験誤差および偏差は考慮されるべきである。別段示さない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度はセルシウス度であり、そして圧力は大気またはその付近におけるものである。標準的な略称を使用し得る。

【0329】

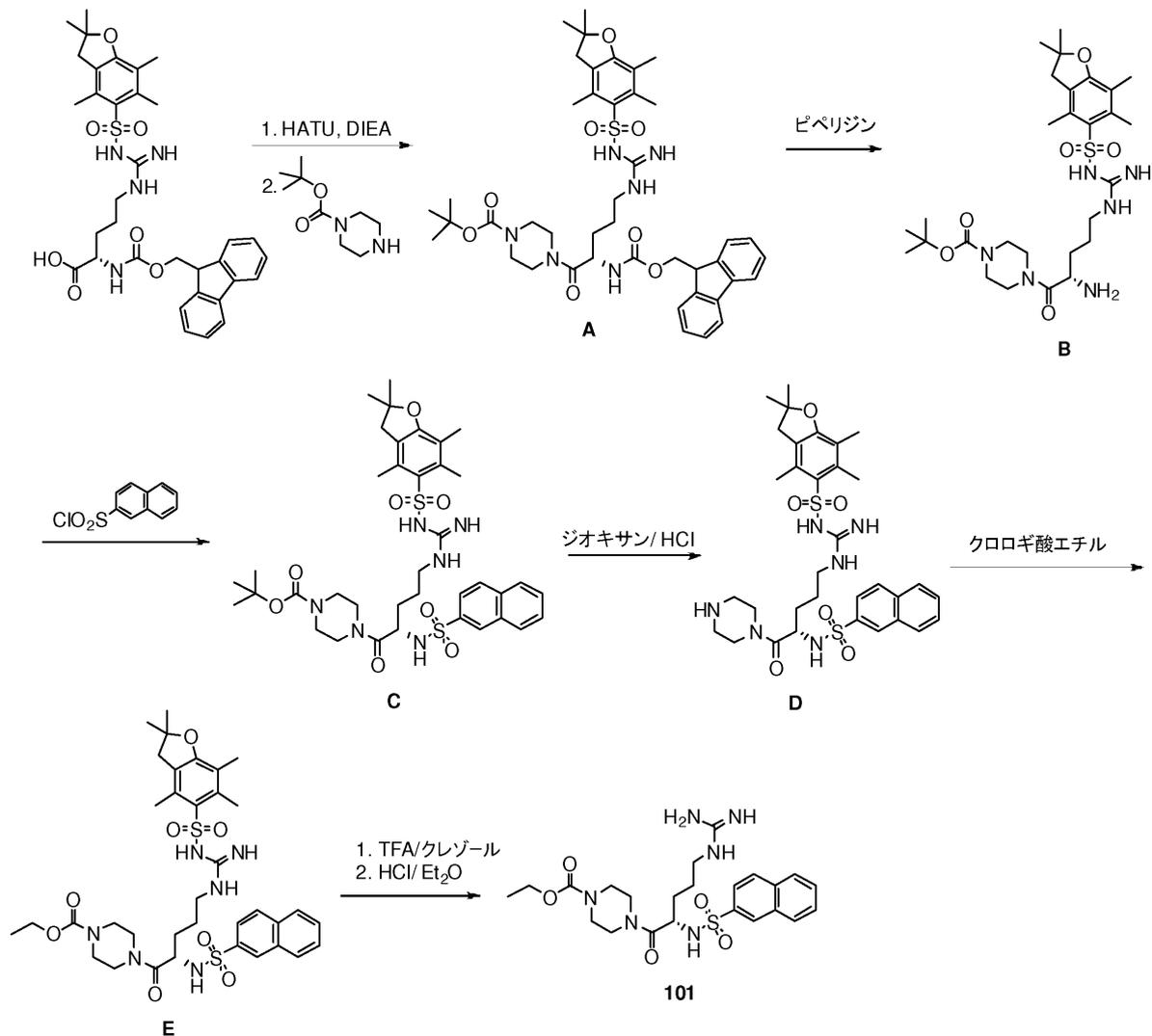
小分子トリプシンインヒビターの合成

10

実施例 1

(S) - エチル 4 - (5 - グアニジノ - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ペンタノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 101) の合成

【化 6 4】



20

30

40

調製 1

4 - [(S) - 5 - ({ アミノ - [(E) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - スルホニルイミノ] - メチル } - アミノ) - 2 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) - ペンタノイル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (A) の合成

DMF (200 mL) 中 Fmoc - Arg (Pbf) - OH 1 (25.0 g、38.5 mmol) の溶液に、室温で DIEA (13.41 mL、77.1 mmol) を添加した

50

。室温で10分間、攪拌した後、反応混合物を約5 にまで冷却した。反応混合物にHATU (16.11 g、42.4 mmol) を少しずつ添加し、そして20分間攪拌し、そしてDMF (50 mL) 中tert-ブチル-1-ピペラジンカルボキシレート (7.18 g、38.5 mmol) の溶液を滴下で添加した。反応混合物を約5 で5分間、攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで加温し、そして2時間、攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、そして残渣をEtOAc (500 mL) に溶解し、水 (2 × 750 mL)、1% H₂SO₄ (300 mL) および塩水 (750 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして減圧下で溶媒を取り除いて、100 mLの全容積とした。化合物Aを、EtOAc溶液 (100 mL) として、次の工程のために採取した。LC-MS [M+H] 817.5 (C₄₃H₅₆N₆O₈S+H、計算値：817.4)。

10

【0330】

調製2

4-[(S)-2-アミノ-5-({アミノ-[(E)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-スルホニルイミノ]-メチル}-アミノ)-ペンタノイル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(B)の合成

室温でEtOAc (175 mL) 中化合物A (46.2 mmol) の溶液にピペリジン (4.57 mL、46.2 mmol) を添加し、反応混合物を室温で18時間、攪拌した。次に溶媒を減圧下で取り除き、そして得られた残渣を、最小量のEtOAc (約50 mL) に溶解し、そしてヘキサン (約1 L) を添加した。沈殿した粗生成物を濾過して取り出し、EtOAc (約30 mL) およびヘキサン (約750 mL) で再び再結晶化させた。沈殿物を濾過して取り出し、ヘキサンで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、化合物B (28.0 g、46.2 mmol) を得た。LC-MS [M+H] 595.4 (C₂₈H₄₆N₆O₆S+H、計算値：595.3)。化合物Bを、さらなる精製を伴わずに使用した。

20

【0331】

調製3

4-[(S)-5-({アミノ-[(E)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-スルホニルイミノ]-メチル}-アミノ)-2-(ナフタレン-2-スルホニルアミノ)-ペンタノイル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(C)の合成

30

THF (250 mL) 中化合物B (28.0 g、46.2 mmol) の溶液に、1NのNaOH水溶液 (171 mL) を添加した。反応混合物を約5 にまで冷却し、THF (125 mL) 中2-ナフタレンスルホニルクロリド (26.19 g、115.6 mmol) の溶液を滴下で添加した。反応混合物を約5 で10分間、攪拌し、室温で2時間、攪拌を継続した。反応混合物をEtOAc (1 L) で希釈し、1NのNaOH水溶液 (1 L)、水 (1 L) および塩水 (1 L) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして減圧下で溶媒を取り除くことにより、化合物C (36.6 g、46.2 mmol) を得た。LC-MS [M+H] 785.5 (C₃₈H₅₂N₆O₈S₂+H、計算値：785.9)。化合物Cを、さらなる精製を伴わずに使用した。

40

【0332】

調製4

2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-スルホン酸1-アミノ-1-[(S)-4-(ナフタレン-2-スルホニルアミノ)-5-オキソ-5-ピペラジン-1-イル-ペンチルアミノ]-メト-(E)-イリデンアミド(D)の合成

ジオキサン (60 mL) 中化合物C (36.6 g、46.2 mmol) の溶液に、ジオキサン (58 mL) 中4MのHClを滴下で添加した。反応混合物を室温で1.5時間、攪拌した。Et₂O (600 mL) を反応混合物に添加し、沈殿した生成物を濾過して取り出し、Et₂Oで洗浄し、そして最終的に、減圧下で乾燥して、化合物D (34.5 g

50

、46.2 mmol)を得た。LC-MS [M+H] 685.4 (C₃₃H₄₄N₆O₆S₂+H、計算値：685.9)。化合物Dを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0333】

調製5

4-[(S)-5-({アミノ-[(E)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-スルホニルイミノ]-メチル}-アミノ)-2-(ナフトレン-2-スルホニルアミノ)-ペンタノイル]-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル(E)の合成

CHCl₃ (50 mL)中化合物D (8.0 g、11.1 mmol)の溶液に、DIEA (4.1 mL、23.3 mmol)を室温で添加し、そして15分間、撹拌した。混合物を約5 にまで冷却し、エチルクロロホルメート (1.06 mL、11.1 mmol)を滴下で添加した。室温で一晩(約18時間)撹拌した後、溶媒を減圧下で取り除いた。残渣をMeOH (約25 mL)に溶解し、そしてEt₂O (約500 mL)を添加した。沈殿した粗生成物を濾過して取り出し、Et₂Oで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、化合物E (8.5 g、11.1 mmol)を得た。LC-MS [M+H] 757.6 (C₃₆H₄₈N₆O₈S₂+H、計算値：757.9)。化合物Eを、さらなる精製を伴わずに使用した。

10

【0334】

(S)-エチル4-(5-グアニジノ-2-(ナフトレン-2-スルホンアミド)ペンタノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(化合物101)の合成

5% m-クレゾール/TFA (50 mL)の溶液を、室温で化合物E (8.5 g、11.1 mmol)に添加した。1時間、撹拌した後、反応混合物をEt₂O (約500 mL)で沈殿させた。沈殿物を濾過し、Et₂Oで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、粗生成物を得た。粗生成物を、調製用逆相HPLCによって精製した。[カラム：VARIAN、LOAD&LOCK、L&L 4002-2、パッキング：Microsorb 100-10C18、注入容積：約15 mL×2、注入流速：20 mL/min、100% A、(水/0.1% TFA)、流速：100 mL/min、分画：30秒間(50 mL)方法：0% B (MeCN/0.1% TFA) / -60% B / 60分 / 100 mL/min / 254 nm]。減圧下で、純粋画分から溶媒を取り出した。2×i-PrOH (50 mL)を伴う共エバポレーションによって、微量の水を取り出した。残渣を最小量のi-PrOHに溶解し、そしてEt₂O中2 MのHClで沈殿させた。生成物を濾過して取り出し、そしてEt₂Oで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、HCl塩7として化合物101 (3.78 g、63%収率、99.4%純度)を得た。LC-MS [M+H] 505.4 (C₃₈H₅₂N₆O₈S₂+H、計算値：505.6)。

20

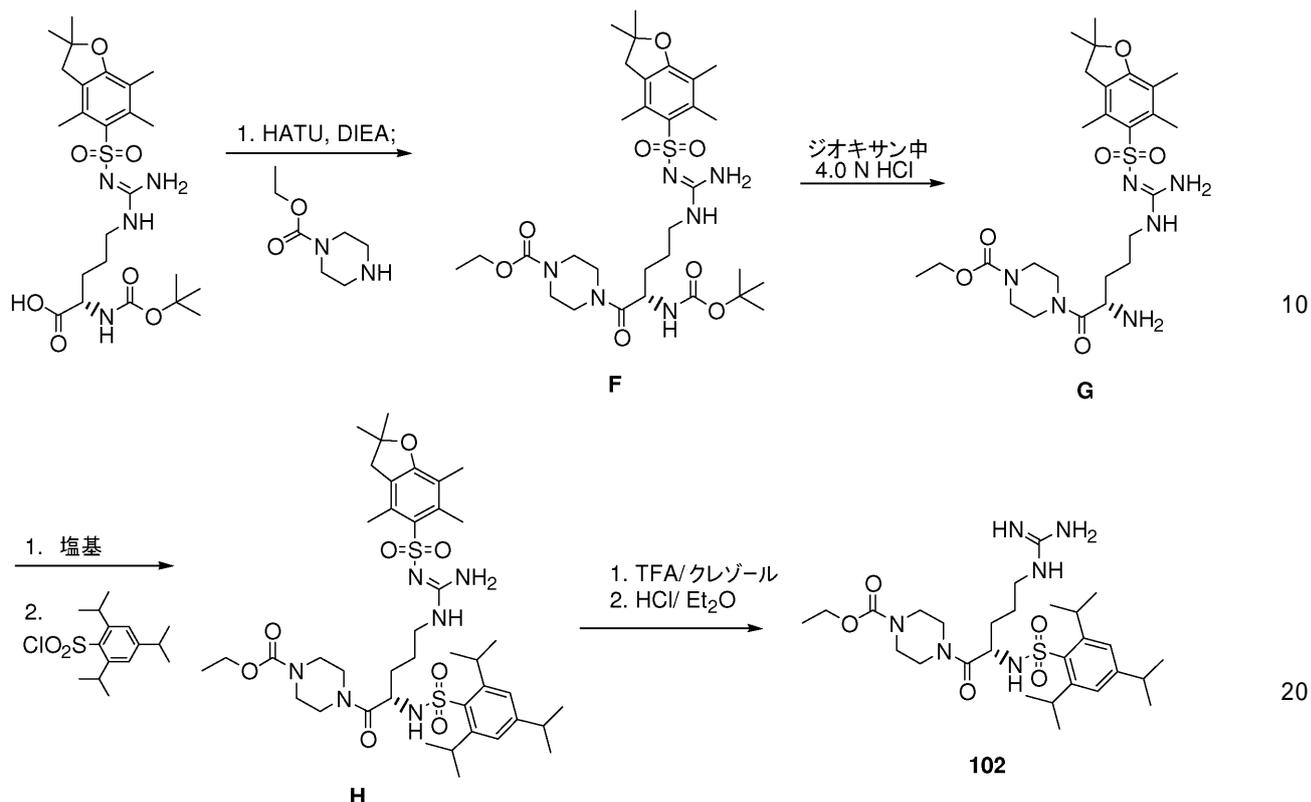
30

【0335】

実施例2

(S)-エチル4-(5-グアニジノ-2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニルスルホンアミド)ペンタノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(化合物102)の合成

【化 6 5】



【 0 3 3 6】

調製 6

4 - [(S) - 5 - ({ アミノ - [(E) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - スルホニルイミノ] - メチル } - アミノ) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタノイル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル (F) の合成

DMF (10 mL) 中 Boc - Arg (Pbf) - OH (13.3 g、25.3 mmol) の溶液に、DIEA (22.0 mL、126.5 mmol) を室温で添加し、そして 15 分間、撹拌した。次いで、反応混合物を約 5 ℃ にまで冷却し、そして HATU (11.5 g、30.3 mmol) を少しずつ添加し、そして 30 分間、撹拌し、続いて、DMF (30 mL) 中エチル - 1 - ピペラジincarboxylate (4.0 g、25.3 mmol) を滴下で添加した。40 分間後、反応混合物を EtOAc (400 mL) で希釈し、そして H₂O (1 L) に注いだ。EtOAc (2 × 400 mL) で抽出し、そして H₂O (800 mL)、2% H₂SO₄ (500 mL)、H₂O (2 × 800 mL) および塩水 (800 mL) で洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、そして溶媒を減圧下で取り除いた。得られた油性残渣を、減圧下で乾燥して、泡状固体として化合物 F (16.4 g、24.5 mmol) を得た。LC-MS [M + H] 667.2 (C₃₁H₅₀N₆O₈S + H、計算値：667.8)。化合物 F を、さらなる精製を伴わずに使用した。

【 0 3 3 7】

調製 7

4 - [(S) - 2 - アミノ - 5 - ({ アミノ - [(E) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 スルホニルイミノ] - メチル } - アミノ) - ペンタノイル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル (G) の合成

ジクロロメタン (90 mL) 中化合物 F (20.2 g、30.2 mmol) の溶液を、1,4 - ジオキサン (90 mL、363.3 mmol) 中 4.0 N の HCl で処置し、そして室温で 2 時間、撹拌した。次に、減圧下でほとんどのジクロロメタン (約 90%) を

30

40

50

取り除き、そしてEt₂O(約1L)を添加した。得られた沈殿物を濾過して取り出し、Et₂Oで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、化合物G(17.8g、30.2mmol)を得た。LC-MS[M+H]567.8(C₂₆H₄₂N₆O₆S+H、計算値:567.8)。化合物Gを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0338】

調製8

4-[(S) - 5 - ({アミノ - [(E) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - スルホニルイミノ] - メチル } - アミノ) - 2 - (2, 4, 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホニルアミノ) - ペンタノイル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル(H)の合成

THF(7mL)中化合物G(1.0g、1.8mmol)の溶液に、3.1NのNaOH水溶液(4.0mL)を添加し、そして5分間、撹拌した。反応混合物を約5にまで冷却し、次いで、THF(5mL)中トリプシル(tripsyl)クロリド(2.2g、7.3mmol)の溶液を滴下で添加し、そして室温で一晩(約18時間)撹拌した。反応混合物をH₂O(130mL)で希釈し、2% H₂SO₄(15mL)で酸性化し、そしてEtOAc(3×80mL)で抽出した。有機層を合わせ、そしてH₂O(2×400mL)、飽和NaHCO₃(100mL)、H₂O(200mL)および塩水(200mL)で洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、そして減圧下で溶媒を取り除いて、(2.9g)の粗生成物を得た。これを、順相フラッシュクロマトグラフィ(5~10% MeOH / DCM)によって精製して、化合物H(0.52g、1.0mmol)を得た。LC-MS[M+H]833.8(C₄₁H₆₄N₆O₈S₂+H、計算値:834.1)。

【0339】

(S) - エチル 4 - (5 - グアニジノ - 2 - (2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニルスルホンアミド) ペンタノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 102) の合成

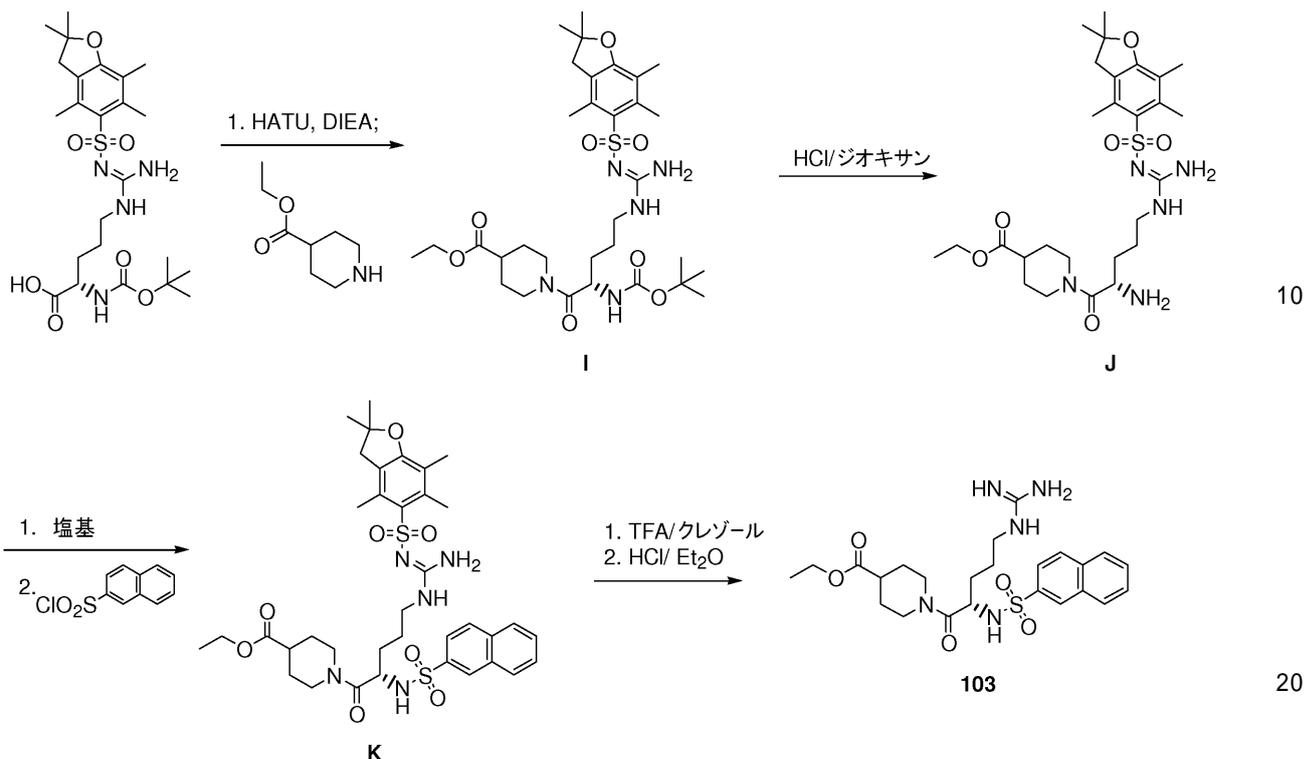
5% m - クレゾール / TFA (40 mL) の溶液を、室温で化合物H(3.73g、3.32mmol)に添加した。45分間、撹拌した後、溶媒を減圧下で取り除いた。残渣をジクロロメタン(100mL)に溶解し、H₂O(3×200mL)および塩水(200mL)で洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、次いで溶媒を減圧下で取り除いた。残渣をジクロロメタン(約5mL)に溶解し、次いでヘキサン(約250mL)を添加し、そして沈殿物を形成させた。これをヘキサンので洗浄し、そして減圧下で乾燥して、粗生成物(1.95g)を得た。粗生成物を、逆相HPLCによって精製した[カラム: VARIAN、LOAD & LOCK、L & L 4002 - 2、パッキング: Microsorb 100 - 10C18、注入容積: 約15mL、注入流速: 20mL/min、100% A、(水 / 0.1% TFA)、流速: 100mL/min、分画: 30秒間(50mL)方法: 25% B (MeCN / 0.1% TFA) / 70% B / 98分 / 100mL/min / 254nm]。減圧下で、純粋画分から溶媒を取り除いた。2×i-PrOH(50mL)を伴う共エバポレーションによって、微量の水を取り除いた。残渣を最小量のi-PrOHに溶解し、そしてEt₂O中2MのHClで沈殿させた。生成物を濾過して取り除き、そしてEt₂Oで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、化合物102のHCl塩(0.72g、35%収率、99.8%純度)を得た。LC-MS[M+H]581.6(C₂₈H₄₈N₆O₅S+H、計算値:581.7)。

【0340】

実施例3

(S) - エチル 1 - (5 - グアニジノ - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ペンタノイル) ピペラジン - 4 - カルボキシレートHCl塩(化合物103)の合成

【化 6 6】



調製 9

1 - [b o c - A r g (P b f)] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (I) の合成

DMF (15 mL) 中 B o c - A r g (P b f) - O H (3 . 4 g 、 6 . 3 6 m m o l) および H A T U (2 . 9 g 、 7 . 6 3 m m o l) の溶液に、 D I E A (7 . 4 m L 、 4 2 . 4 m m o l) を添加し、そして反応混合物を 10 分間、室温で撹拌した。DMF (6 mL) 中エチルイソニコテート (1 . 0 g 、 6 . 3 6 m m o l) の溶液を、滴下で反応混合物に添加した。反応混合物を、室温で 1 時間、撹拌し、次いで、 E t O A c (150 mL) で希釈し、そして水 (500 mL) を注いだ。生成物を E t O A c (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を、 0 . 1 N の H C l 水溶液 (200 mL) 、 2 % 重炭酸ナトリウム水溶液 (200 mL) 、水 (200 mL) および塩水 (200 mL) で洗浄した。その後有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで減圧下でエバポレートした。得られた油性生成物を、減圧下で一晩乾燥して、粘性固体として化合物 I (3 . 7 g 、 5 . 5 7 m m o l) を得た。LC - MS [M + H] 666 . 5 (C₃₂ H₅₁ N₅ O₈ S + H 、計算値 : 666 . 7) 。化合物 I を、さらなる精製を伴わずに使用した。

【 0 3 4 1 】

調製 10

1 - [A r g (P b f)] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル H C l 塩 (J) の合成

ジクロロメタン (25 mL) 中化合物 I (4 . 7 g 、 7 . 0 7 m m o l) の溶液に、ジオキサン中 4 N の H C l (25 . 0 mL 、 84 . 84 m m o l) を添加し、そして反応混合物を、室温で 2 時間、撹拌した。反応混合物を、減圧下で、約 20 mL の溶媒にまで濃縮し、次いで、ジエチルエーテル (250 mL) で希釈して、白色の微細沈殿物を生成させた。反応混合物を、 1 時間、撹拌し、そして固体をエーテル (50 mL) で洗浄し、そして減圧下で一晩乾燥して、微粉として化合物 J (4 . 3 g 、 7 . 0 7 m m o l) を得た。LC - MS [M + H] 566 . 5 (C₂₇ H₄₃ N₅ O₆ S + H 、計算値 : 566 . 7) 。化合物 J を、さらなる精製を伴わずに使用した。

40

50

【0342】

調製 1 1

1 - [5 (S) - (N ' - P b f - グアニジノ) - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホニルアミノ) - ペンタノイル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (K) の合成
 THF (5 mL) および水 (3 mL) の混合物中の化合物 J (1 . 1 g 、 1 . 6 mmol) および NaOH (260 mg 、 5 . 9 mmol) の溶液に、THF (10 mL) 中 2 - ナフトロスルホニルクロリド (0 . 91 g 、 2 . 5 mmol) の溶液を、約 5 で攪拌しながら滴下で添加した。反応混合物を室温で 1 時間、攪拌し、次いで、水 (5 mL) で希釈した。1 N の HCl 水溶液 (5 mL) を添加して、pH 約 3 を得た。さらなる水を添加し (20 mL) 、そして生成物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を取り出し、次いで、2 % 重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) 、水 (50 mL) および塩水 (50 mL) で洗浄した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下でエバポレートした。形成した油性生成物を、減圧下で一晩、乾燥して、油性泡状固体として化合物 K (1 . 3 g 、 1 . 6 mmol) を得た。LC - MS [M + H] 756 . 5 (C₃₇H₄₉N₅O₈S₂ + H 、計算値 : 756 . 7) 。化合物 K を、さらなる精製を伴わずに使用した。

10

【0343】

(S) - エチル 1 - (5 - グアニジノ - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ペンタノイル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート HCl 塩 (化合物 103) の合成

フラスコに、化合物 K (1 . 3 g 、 1 . 6 mmol) を添加し、次いで、5 % m - クレゾール / TFA (10 mL) で処置した。反応混合物を室温で 1 時間、攪拌した。次に、反応混合物を、5 mL の容積にまで、減圧下で濃縮した。次いで、ジエチルエーテル (200 mL) を残渣に添加し、そして細かい白色の沈殿物を形成させた。沈殿物を濾過して取り出し、そしてエーテル (2 × 25 mL) で洗浄した。得られた固体を減圧下で一晩乾燥して、粗物質を得、調製用逆相 HPLC によってこれを精製した。[Nanosyn - Pack Microsorb (100 - 10) C - 18 カラム (50 × 300 mm) ; 流速 = 100 mL / min ; 注入容積 12 mL (DMSO - 水、1 : 1、v / v) ; 移動相 A : 100 % 水、0 . 1 % TFA ; 移動相 B : 100 % ACN、0 . 1 % TFA ; 290 分における 5 % B ~ 55 % B の勾配溶離、254 nm での検出] 。所望の化合物を含有する画分を合わせ、そして減圧下で濃縮した。残基を i - PrOH (50 mL) に溶解し、そして減圧下でエバポレートした (2 回反復した) 。次に、残渣を i - PrOH (5 mL) に溶解し、そして 2 N の HCl / エーテル (100 mL、200 mmol) で処置して、白色の沈殿物を得た。それを減圧下で一晩乾燥して、白色固体として化合物 103 (306 mg、31 % 収率、95 . 7 % 純度) を得た。LC - MS [M + H] 504 . 5 (C₂₄H₃₃N₅O₅S + H、計算値 : 504 . 6) 。

20

30

【0344】

実施例 4

(S) - エチル 1 - (5 - グアニジノ - 2 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニルスルホンアミド) ペンタノイル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート HCl 塩 (化合物 104) の合成

40

% T F A ; 移動相 B : 1 0 0 % A C N 、 0 . 1 % T F A ; 9 0 分における 3 5 % B ~ 7 0 % B の勾配溶離、 2 5 4 n m での検出]。所望の化合物を含有する画分を合わせ、そして減圧下で濃縮した。残基を i - P r O H (1 0 0 m L) に溶解し、そして減圧下でエバポレートした (2 回反復した)。残渣を i - P r O H (5 m L) に溶解し、そして 2 N の H C l / エーテル (1 0 0 m L 、 2 0 0 m m o l) で処置して、油性の残渣を得た。それを減圧下で一晩乾燥して、粘性固体として化合物 1 0 4 (1 . 0 8 g 、 6 2 . 8 %) を得た。L C - M S [M + H] 5 8 0 . 6 (C ₂₉ H ₄₉ N ₅ O ₅ S + H 、 計算値 : 5 8 0 . 8)。

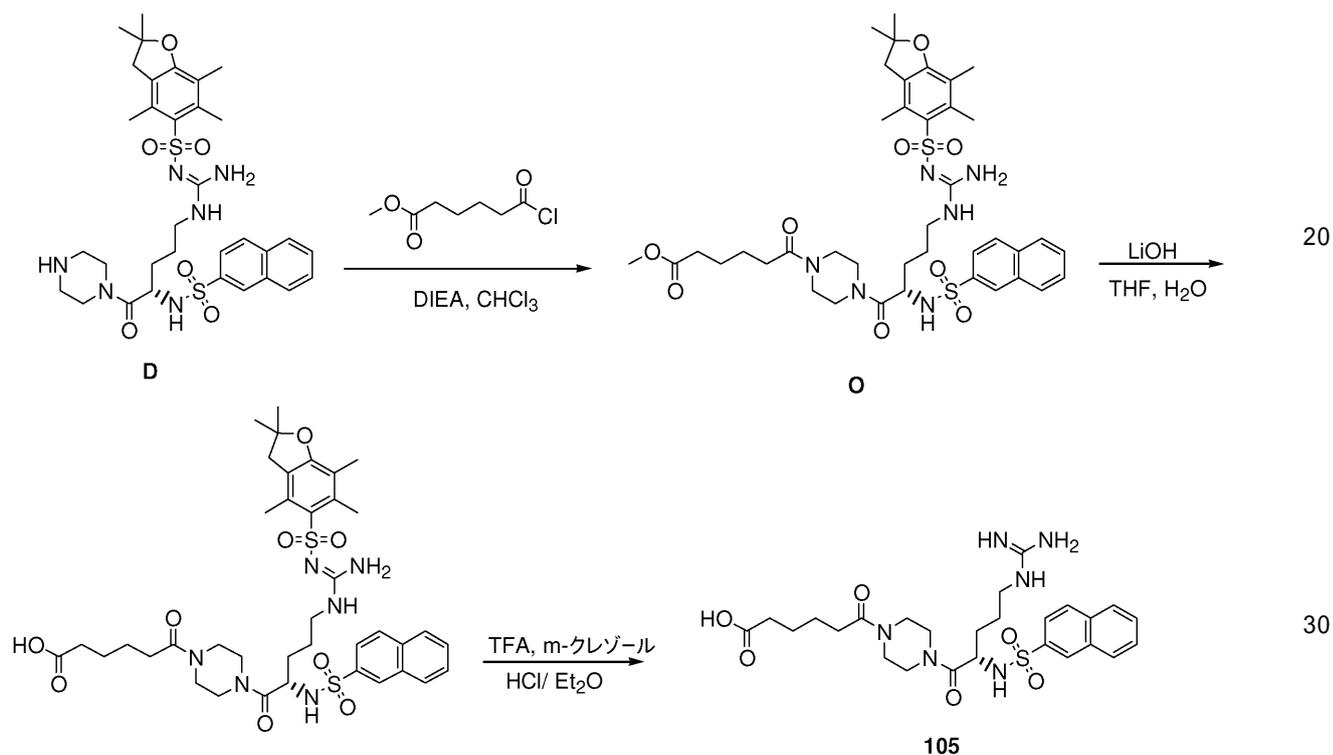
【 0 3 4 6 】

実施例 5

10

(S) - 6 - (4 - (5 - グアニジノ - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホンアミド) ペンタノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキサン酸 (化合物 1 0 5) の合成

【 化 6 8 】



調製 1 3

6 - { 4 - [(S) - 5 - ({ アミノ - [(E) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - スルホニルイミノ] - メチル } - アミノ) - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホニルアミノ) - ペンタノイル] - ピペラジン - 1 - イル } - 6 - オキソ - ヘキサン酸メチルエステル (O) の合成

CHCl₃ (5 0 m L) 中化合物 D (1 . 5 g 、 2 . 0 8 m m o l) の溶液に、D I E A (1 . 2 1 m L 、 4 . 1 6 m m o l) を添加し、続いてアジポイルクロリド (0 . 8 3 m L 、 6 . 9 3 m m o l) を滴下で添加した。反応混合物を室温で一晩 (約 1 8 時間) 、攪拌した。減圧下で溶媒を取り除き、そして残渣を減圧下で乾燥させて、化合物 O (2 . 1 g 、 定量値を超えた量) を得た。L C - M S [M + H] 8 2 7 . 5 (C ₄₀ H ₅₄ N ₆ O ₉ S ₂ + H 、 計算値 : 8 2 7 . 3)。化合物 O を、さらなる精製を伴わずに使用した。

【 0 3 4 7 】

調製 1 4

6 - { 4 - [(S) - 5 - ({ アミノ - [(E) - 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - スルホニルイミノ] - メチル } - アミノ) - 2 - (ナフタレン - 2 - スルホニルアミノ) - ペンタノイル] - ピペラジン - 1 - イル } - 6

50

- オキソヘキサン酸 (P) の合成

THF (5 mL)、H₂O (5 mL) 中化合物 O (2.1 g、2.08 mmol) の溶液に、2 M の LiOH 水溶液 (6 mL) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間、撹拌した。溶媒を減圧下で取り除き、次いで、残渣を、水 (約 50 mL) に溶解し、飽和 NaHSO₄ 水溶液 (約 100 mL) で酸性にし、そして EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして溶媒を取り出すことにより、化合物 P (1.72 g、2.08 mmol) を得た。LC-MS [M+H]⁺ 813.5 (C₃₉H₅₂N₆O₉S₂+H、計算値：813.3)。化合物 P を、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0348】

(S)-6-(4-(5-グアニジノ-2-(ナフタレン-2-スルホンアミド)ペンタノイル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキサン酸 (化合物 105) の合成

5% m-クレゾール/TFA (25 mL) の溶液を、室温で化合物 P (1.72 g、2.08 mmol) に添加した。30 分間、撹拌した後、反応混合物を、Et₂O (約 200 mL) の添加により沈殿させた。沈殿物を濾過し、Et₂O で洗浄し、そして減圧下で乾燥して、粗生成物を得た。粗生成物を、調製用逆相 HPLC によって精製した [カラム：VARIAN、LOAD & LOCK、L & L 4002-2、パッキング：Microsorb 100-10C18、注入容積：約 25 mL、注入流速：20 mL/min、95% A、(水/0.1% TFA)、流速：100 mL/min、分画：30 秒間 (50 mL) 方法：5% B (MeCN/0.1% TFA) / 5 分 / 25% B / 20 分 / 25% B / 15 分 / 50% B / 25 分 / 100 mL/min / 254 nm]。減圧下で、純粋画分から溶媒を取り除いた。i-PrOH (25 mL) を伴う共エバポレーションによって、微量の水を取り除いた (2 回反復した)。残渣を最小量の i-PrOH に溶解し、次いで、Et₂O (約 50 mL) 中 2 M の HCl を添加し、そして Et₂O (約 250 mL) で希釈した。形成した沈殿物を濾過して取り出し、そして Et₂O で洗浄し、そして減圧下で乾燥して、化合物 105 の HCl 塩として生成物 (0.74 g、59% 収率、98.9% 純度) を得た。LC-MS [M+H]⁺ 561.4 (C₂₆H₃₆N₆O₆S+H、計算値：561.2)。

【0349】

実施例 6

3-(4-カルバムイミドイルフェニル)-2-オキソプロパン酸 (化合物 107) の合成

化合物 107、即ち、3-(4-カルバムイミドイルフェニル)-2-オキソプロパン酸は、Richter *et al*, *Pharmazie*, 1977, 32, 216-220 およびそれに含有される参考文献に記載の方法のような当業者に既知の方法を使用して、生成することができる。本明細書において使用した化合物 107 の純度は、76% と見積もられ、見積もり値は、HPLC によってこの化合物の低い UV 吸収性に起因した。質量スペクトルデータ：LC-MS [M+H]⁺ 207.0 (C₁₀H₁₀N₂O₃+H、計算値：207.1)。

【0350】

実施例 7

(S)-5-(4-カルバムイミドイルベンジルアミノ)-5-オキソ-4-((R)-4-フェニル-2-(フェニルメチルスルホンアミド)ブタンアミド)ペンタン酸 (化合物 108) の合成

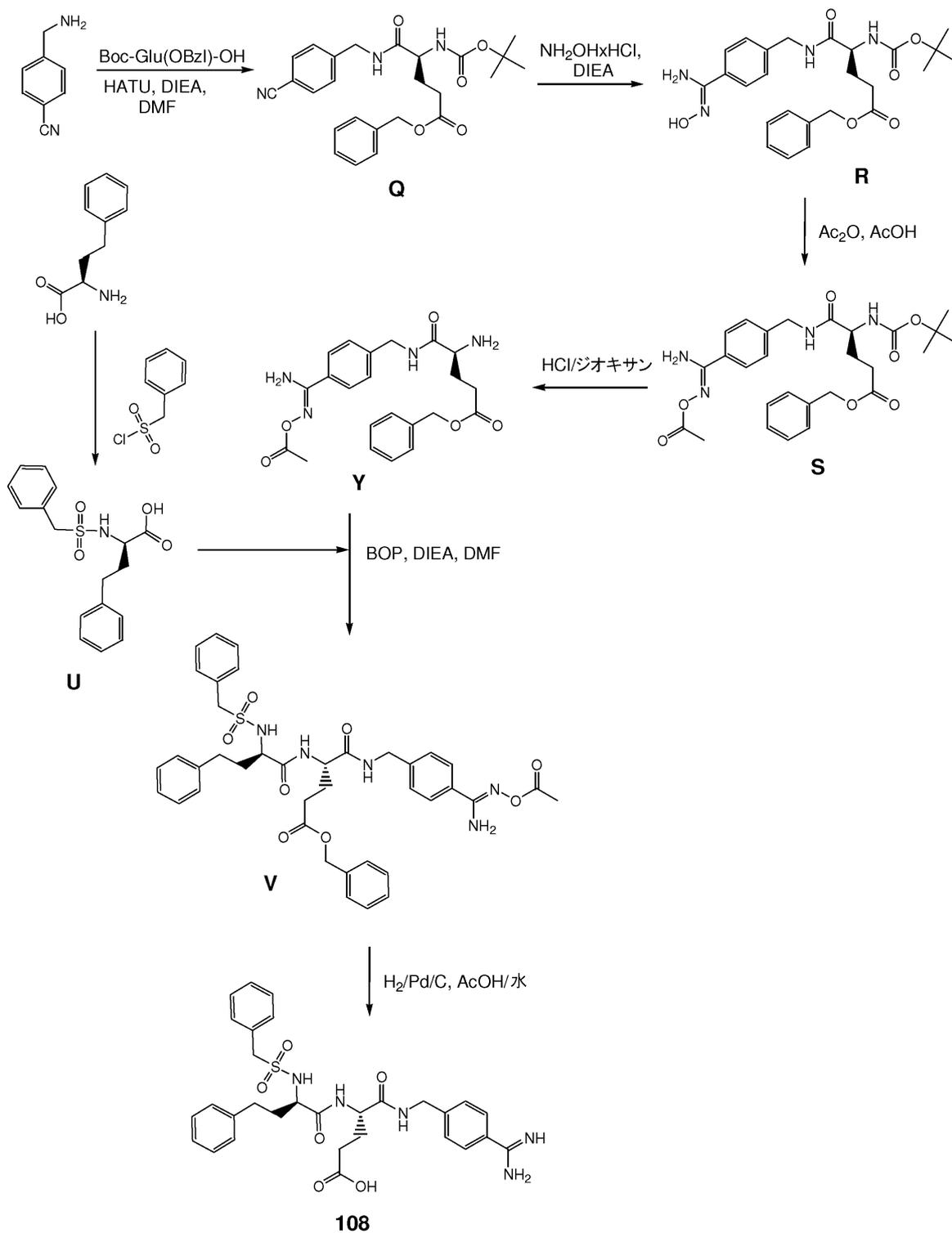
10

20

30

40

【化 6 9】



調製 1 5

(S)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-シアノ-ベンジルカルバモイル)-酪酸ベンジルエステル(Q)の合成

DMF(50 mL)中Boc-Glu(OBzl)-OH(7.08 g、21.0 mmol)、BOP(9.72 g、22.0 mmol)およびDIEA(12.18 mL、70.0 mmol)の溶液を、室温で20分間維持し、続いて、4-(アミノメチル)ベンゾニトリルヒドロクロリド(3.38 g、20.0 mmol)を添加した。反応混合物を室温でさらに1時間、攪拌し、そしてEtOAc(500 mL)で希釈した。得られた溶液を、水(100 mL)、5% NaHCO₃水溶液(100 mL)および水(2 × 100

mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、エバポレートし、そして減圧下で乾燥させて、黄色がかったオイルとして化合物Q(9.65g、収量が定量値を超えた)を提供した。LC-MS[M+H]452.0(C₂₅H₂₉N₃O₅+H、計算値:452.4)。化合物Qを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0351】

調製16

(S)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ベンジルカルバモイル]-酪酸ベンジルエステル(R)の合成

エタノール(無水、150mL)中化合物Q(9.65g、20.0mmol)、ヒドロキシルアミンヒドロクロリド(2.10g、30.0mmol)およびDIEA(5.22mL、30.0mmol)の溶液を、6時間、還流した。反応混合物を室温にまで冷却し、そしてさらに16時間、撹拌した。次いで、溶媒を、減圧下でエバポレートした。得られた残渣を減圧下で乾燥して、黄色がかったオイルとして化合物R(14.8g、収量が定量値を超えた)を提供した。LC-MS[M+H]485.5(C₂₅H₃₂N₄O₆+H、計算値:485.8)。化合物Rを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0352】

調製17

(S)-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[4-(N-アセチルヒドロキシカルバムイミドイル)-ベンジルカルバモイル]-酪酸ベンジルエステル(S)の合成

酢酸(100mL)中化合物R(14.8g、20.0mmol)および無水酢酸(5.7mL、60.0mmol)の溶液を、室温で45分間、撹拌し、次いで、溶媒を、減圧下でエバポレートした。得られた残渣を、EtOAc(300mL)で希釈し、そして水(2×75mL)および塩水(75mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、エバポレートし、そして減圧下で乾燥させて、黄色がかった固体として化合物S(9.58g、18.2mmol)を提供した。LC-MS[M+H]527.6(C₂₇H₃₄N₄O₇+H、計算値:527.9)。化合物Sを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0353】

調製18

(S)-4-[4-(N-アセチルヒドロキシカルバムイミドイル)-ベンジルカルバモイル]-酪酸ベンジルエステル(T)の合成

化合物S(9.58g、18.2mmol)を1,4-ジオキサン(50mL)に溶解し、そして4NのHCl/ジオキサン(50mL、200mmol)により室温で1時間、処置した。次に、溶媒を、減圧下でエバポレートした。得られた残渣を、エーテル(200mL)と共に粉碎した。得られた沈殿物を濾過し、エーテル(100mL)およびヘキサン(50mL)で洗浄し、そして減圧下で乾燥して、オフホワイト色固体として化合物T(9.64g、収量が定量値を超えた)を提供した。LC-MS[M+H]426.9(C₂₂H₂₆N₄O₅+H、計算値:427.3)。化合物Tを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0354】

調製19

(R)-4-フェニル-2-フェニルメタンスルホニルアミノ-酪酸(U)の合成

1,4-ジオキサン(80mL)および水(50mL)の混合物中D-ホモ-フェニルアラニン(10.0g、55.9mmol)およびNaOH(3.35g、83.8mmol)の溶液を、約5にまで冷却し、続いて、pH>10を維持しながら、-トルエンスルホニルクロリド(16.0g、83.8mmol;3.2gずつ5部分)および1.12MのNaOH(50mL、55.9mmol;10mLずつ5部分)を交互に添加した。反応混合物を、2%H₂SO₄水溶液で、pH=約2にまで酸性にした。得られた溶液を、EtOAc(2×200mL)で抽出した。得られた有機層を水(3×75mL)で洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させ、次いで、溶媒を減圧下でエバポレートした。

得られた残渣を、減圧下で乾燥して、白色固体として化合物U (12.6 g、37.5 mmol) を提供した。LC-MS [M+H] 334.2 (C₁₇H₁₉NO₄S+H、計算値：333.4)。化合物Uを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0355】

調製20

(S)-4-[4-(N-アセチルヒドロキシカルバムイミドイル)-ベンジルカルバモイル]-4-((R)-4-フェニル-2-フェニルメタンスルホニルアミノ-ブチリルアミノ)-酪酸ベンジルエステル(V)の合成

DMF (250 mL) 中化合物U (5.9 g、17.8 mmol)、化合物Tジヒドロクロリド (18.0 mmol)、BOP (8.65 g、19.6 mmol) およびDIEA (10.96 mL、19.6 mmol) の溶液を、室温で2時間、攪拌した。反応混合物を、EtOAc (750 mL) で希釈し、そして水 (200 mL) で抽出した。次に、形成した沈殿物を濾過し、EtOAc (200 mL) および水 (200 mL) で洗浄し、そして室温で一晩 (約18時間) 乾燥させて、オフホワイト色固体として化合物V (8.2 g、11.0 mmol) を提供した。LC-MS [M+H] 743.6 (C₃₉H₄₃N₅O₈S+H、計算値：743.9)。化合物Vを、さらなる精製を伴わずに使用した。

10

【0356】

(S)-5-(4-カルバムイミドイルベンジルアミノ)-5-オキソ-4-((R)-4-フェニル-2-(フェニルメチルスルホンアミド)ブタンアミド)ペンタン酸(化合物108)の合成

化合物V (8.0 g、10.77 mmol) を酢酸 (700 mL) に溶解し、続いて、水 (50 mL) 中懸濁液としてPd/C (5% wt、3.0 g) を添加した。反応混合物を、室温で3時間、水素化 (Parr装置、5 psi H₂) に供した。触媒を、焼結ガラス漏斗上のCeliteのパッドにおいて濾過し、そしてメタノールで洗浄した。濾液を減圧下でエバポレートして、無色のオイルとして化合物108を提供した。LC-MS [M+H] 594.2 (C₃₀H₃₅N₅O₆S+H、計算値：594)。得られたオイルを水 (150 mL) に溶解し、そしてHPLC精製に供した。[Nanosyn-Pack YMC-ODS-A (100-10) C-18カラム (75×300 mm); 流速=250 mL/min; 注入容積150 mL; 移動相A: 100%水、0.1% TFA; 移動相B: 100%アセトニトリル、0.1% TFA; 4分における10% Bでの均一濃度溶離、18分における24% Bまでの勾配溶離、20分における24% Bでの均一濃度溶離、溶出68分における24% B~58% Bの勾配溶離; 254 nmでの検出]。所望の化合物を含有する画分を合わせ、そして減圧下で濃縮した。残渣をi-PrOH (75 mL) に溶解し、そして減圧下でエバポレートして (手順を2回反復した)、白色固体として化合物108 (4.5 g、70%収率、98.0%純度) を提供した。LC-MS [M+H] 594.2 (C₃₀H₃₅N₅O₆S+H、計算値：594)。保持時間* : 3.55分。

20

30

* - [Chromolith SpeedRod RP-18e C18カラム (4.6×50 mm); 流速1.5 mL/min; 移動相A: 0.1% TFA/水; 移動相B 0.1% TFA/アセトニトリル; 5% B~100% Bで9.6分間の勾配溶離、検出254 nm]。

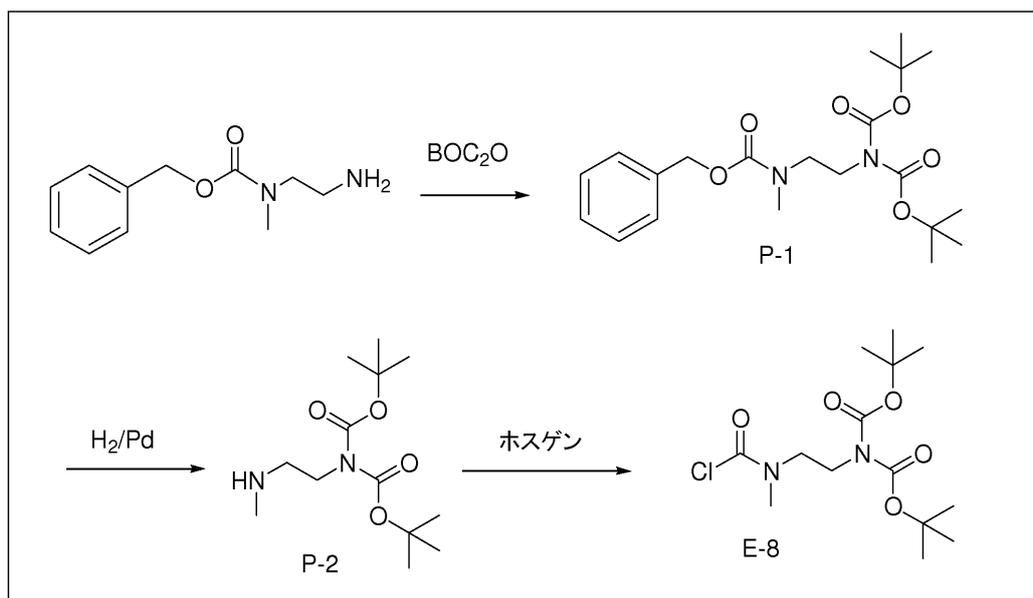
40

【0357】

ケトン修飾オピオイドプロドラッグの合成

実施例8: N,N-ビス(tert-ブチル)N'-2-(クロロカルボニル(メチル)アミノ)エチルカルバメートの合成

【化 7 0】



10

調製 2 1 : [2 - (ベンジルオキシカルボニル - メチル - アミノ) - エチル] - ジカルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (P - 1) の合成

20

2 - (アミノエチル) - メチル - カルバミン酸ベンジルエステル (2 . 0 g 、 9 . 6 mmol) を室温でジクロロエテン (DCE) (20 mL) に溶解した。トリエチルアミン (NEt_3) (1 . 40 mL 、 11 . 5 mmol) を添加し、続いてジ - *tert* - ブチルジカーボネート (BOC_2O) (10 . 5 g 、 48 mmol) およびジメチルアミノピリジン (DMAPI) (120 mg) を添加した。反応混合物を窒素 (N_2) 下に室温で 2 時間、攪拌し、次いで、60 で 16 時間、加熱した。次いで、反応混合物を濃縮した。残渣を、4 / 1 のヘキサン / EtOAc を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、86 % 収率で P - 1 (3 . 4 g 、 8 . 3 mmol) を得た。MS : (m/z) 計算値 : 408 . 2、実測値 ($M + \text{Na}^+$) 431 . 9。

30

【 0 3 5 8 】

調製 2 2 : N 1 , N 1 - ビス - BOC - N 2 - メチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (P - 2) の合成

P - 1 (1 . 3 g 、 3 . 18 mmol) をメタノール / EtOAc (それぞれ 10 mL / 3 mL) に溶解した。混合物を脱気し、 N_2 で飽和させた。炭素上のパラジウム (Pd / C) (330 mg 、 炭素上 5 %) を添加した。混合物を Parr ハイドロジェネーター フラスコ (50 psi H_2) において 4 時間、振盪した。次いで、混合物をセリットパッドで濾過し、濾液を濃縮して、P - 2 (1 . 08 g 、 収量が定量値 (*quantitative*) を超えた) を得た。P - 2 を、さらなる精製を伴わずに使用した。

40

【 0 3 5 9 】

N , N - ビス (*tert* - ブチル) N ' - 2 - (クロロカルボニル (メチル) アミノ) エチルカルバメート (E - 8) の合成

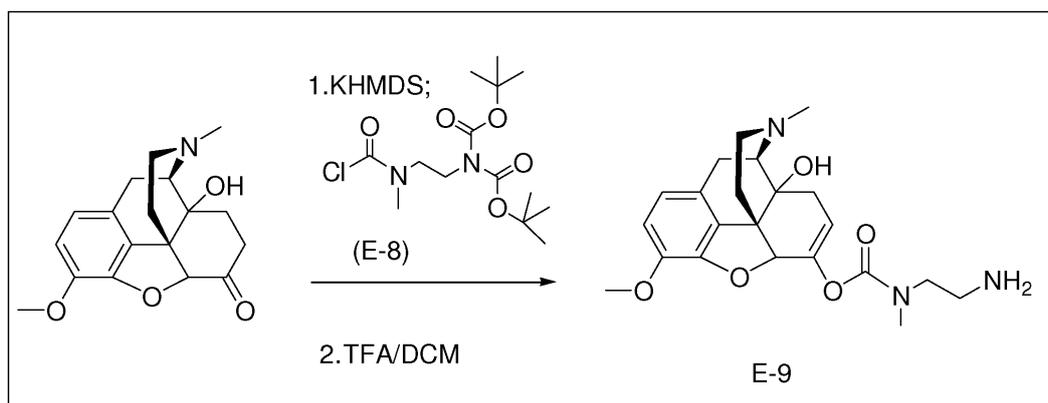
P - 2 (500 mg 、 1 . 82 mmol) および NEt_3 (0 . 4 mL 、 2 . 74 mmol) をジクロロメタン (4 mL) 中に共に混合した。混合物を、予め 0 に冷却したホスゲン溶液 (5 . 5 mL 、 トルエン中 0 . 5 M) に添加した。反応混合物を 0 で 1 時間、攪拌し、続いてエーテル (20 mL) で希釈し、そして濾紙で濾過した。濾液を濃縮し、そしてショートシリカゲルカラム (10 cm \times 3 cm) に通過させ、3 / 1 のヘキサン / EtOAc で溶離した。画分を濃縮して、無色の固体として定量的 (*quantitative*) 収率で N , N - ビス (*tert* - ブチル) N ' - 2 - (クロロカルボニル (メチル) アミノ) エチルカルバメート (E - 8) (615 mg 、 1 . 82 mmol) を得た。MS : (m/z) 計算値 : 336 . 1、実測値 ($M + \text{Na}^+$) 359 . 8。

50

【0360】

実施例9：オキシコドン6-(N-メチル-N-(2-アミノ)エチルカルバメート-2-TFA)の合成

【化71】



10

オキシコドン6-(N-メチル-N-(2-アミノ)エチルカルバメート-2-TFA)の合成

オキシコドン遊離塩基(6.5g、20.6mmol)を、脱気した乾燥テトラヒドロフラン(120mL)に溶解し、そしてドライアイス/アセトン浴を使用して混合物を-10に冷却した。カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(KHMDS)(103.0mL、51.6mmol、トルエン中0.5M)を、カニューレを用いて添加した。混合物をN₂下に-5未満で30分間、撹拌した。次いで、THF(30mL)中の、実施例8に説明するとおり調製したN,N-ビス(tert-ブチル)N'-2-(クロロカルボニル(メチル)アミノ)エチルカルバメート(8.0g、23.7mmol)(E-8)を、カニューレを用いて15分間で添加した。混合物を-5で30分間、撹拌した。THF(10mL)中塩化カルバモイル(4.0g、11.9mmol)のもう一つの分量を添加した。反応物を室温で2時間、撹拌した。重炭酸ナトリウム(10mL、飽和水溶液)を添加した。混合物を、その最初の容積の半分まで減圧下で濃縮した。EtOAc(50mL)を添加し、そして層を分離した。有機相を水(3×20mL)、塩水(40mL)でさらに洗浄し、次いで濃縮した。残渣を、DCM/MeOH(勾配100/1~100/15)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の泡を55%収率(7.0g、13.4mmol)で得た。この物質を、室温でDCM/トリフルオロ酢酸(TFA)(20mL/20mL)の1:1混合物に溶解し、そして1時間、撹拌した。次いで、溶液を減圧下で濃縮して、濃厚な油としてオキシコドン6-(N-メチル-N-(2-アミノ)エチルカルバメート-2-TFA(7.3g、11.4mmol、99%純度)を得た。MS:(m/z)計算値:415.2、実測値(M+H⁺)416.5。オキシコドン6-(N-メチル-N-(2-アミノ)エチルカルバメート-2-TFA(E-9)を、さらなる精製なしに使用した。

20

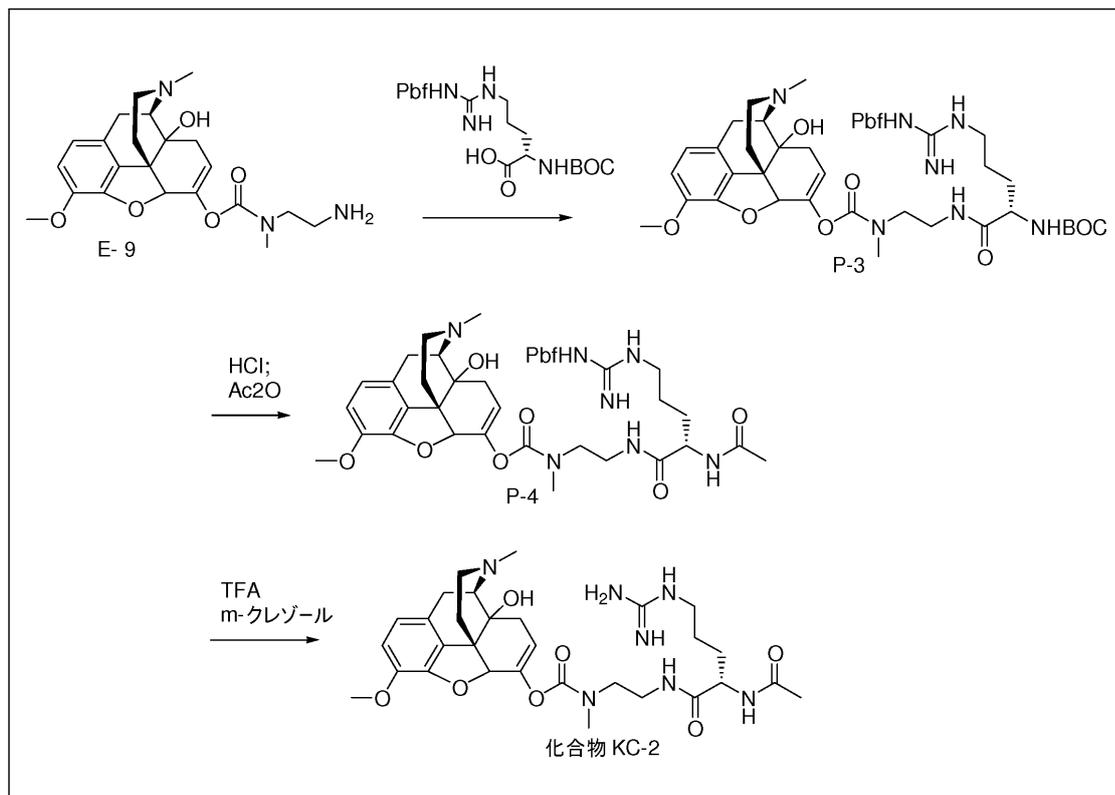
30

【0361】

実施例10：オキシコドン6-(N-メチル-N-(2-N'-アセチルアルギニルアミノ)エチルカルバメート(化合物KC-2)の合成

40

【化 7 2】



10

20

調製 2 3 : オキシコドン 6 - (N - メチル - N - (2 - N ' - B o c - アルギニル (P b f) アミノ)) エチルカルバメート (P - 3) の合成

実施例 9 に記載のとおり調製したオキシコドン 6 - (N - メチル - N - (2 - アミノ) エチルカルバメート - 2 T F A (7 . 3 g 、 1 1 . 4 m m o l) を、ジメチルホルムアミド (D M F) (6 0 m L) に溶解した。B o c - A r g (P b f) - O H (6 . 0 g 、 1 1 . 4 m m o l) 、 H A T U (4 . 7 5 g 、 1 2 . 5 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) (6 . 0 m L 、 3 4 . 4 m m o l) を、この順序で添加した。反応物を室温で 2 時間、撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、そして残渣を E t O A c / 水 (1 0 0 m L / 6 0 m L) の間で分配した。有機層を、水 (6 0 m L) 、塩水 (5 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、そして濃縮して、粗 P - 3 (1 1 . 0 g) を得た。P - 3 を、さらなる精製を伴わずに使用した。

30

【 0 3 6 2 】

調製 2 4 : オキシコドン 6 - (N - メチル - N - (2 - N ' - アセチルアルギニル (P b f) アミノ)) エチルカルバメート (P - 4) の合成

上記のとおり調製した P - 3 (1 1 . 0 g) をジオキサン (1 0 m L) に溶解し、0 に冷却した。ジオキサン中塩酸 (H C l) 溶液 (4 N 、 3 0 m L) を添加した。混合物を室温で 3 時間、撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。1 0 g の粗混合物を、D C M (6 0 m L) 中 D I P E A (5 . 0 m L 2 8 . 5 m m o l) 混合物に溶解した。無水酢酸 (1 . 4 m L 、 1 4 . 3 m m o l) を滴下で添加した。反応混合物を室温で 2 時間、撹拌した。次いで、N a H C O ₃ (3 0 m L 、 飽和水溶液) を添加した。層を分離し、そして D C M 層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、P - 4 (8 . 5 g) を得た。P - 4 を、さらなる精製を伴わずに使用した。

40

【 0 3 6 3 】

ビス - T F A 塩としてのオキシコドン 6 - (N - メチル - N - (2 - N ' - アセチルアルギニルアミノ)) エチルカルバメート (化合物 K C - 2) の合成

P - 4 (8 . 5 g) を、T F A (3 0 m L) 中 m - クレゾール (3 m L) の混合物に溶解した。混合物を室温で 3 時間、撹拌した。次いで、T F A を減圧下で取り除いた。残渣

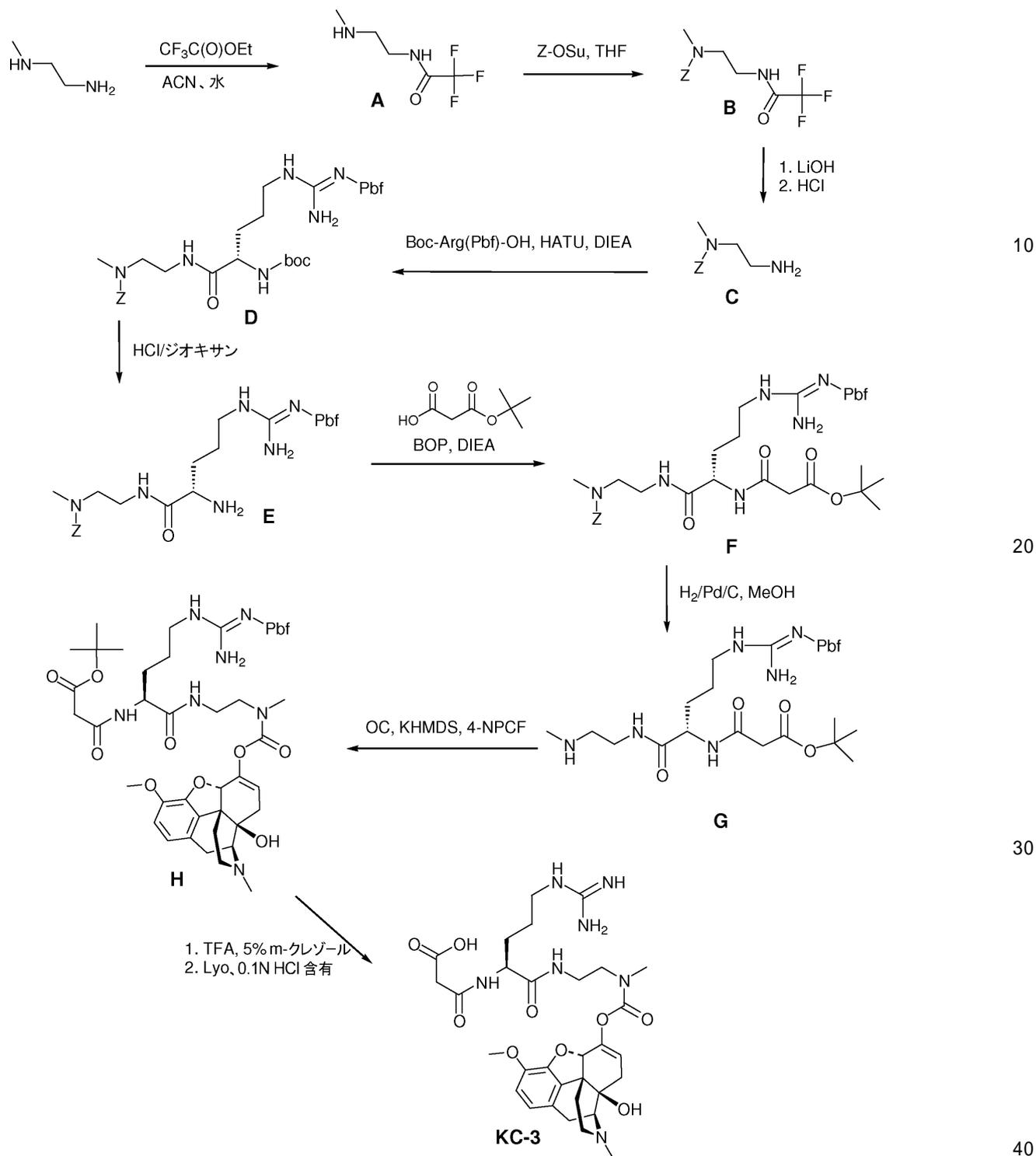
50

を、MeOH (10 mL) に溶解し、そしてエーテル中の攪拌 HCl 溶液 (40 mL、2 M) に滴下で添加した。白色の固体を濾過し、そしてエチルエーテル (4 × 30 mL) で洗浄した。白色の固体を、分取 HPLC によりさらに精製し (*RP-18e C18 カラム (4.6 × 50 mm) ; 流速 1.5 mL/min ; 移動相 A : 0.1% TFA / 水 ; 移動相 B : 0.1% TFA / アセトニトリル (CH₃CN) ; 勾配溶離)、化合物 KC-2 (3.5 g、4.1 mmol、96.6% 純度) を得た。MS : (m/z) 計算値 : 613.7、実測値 (M + H⁺) 614.5。

【0364】

実施例 11 : N - { (S) - 4 - グアニジノ - 1 - [2 - (メチル - [(5R, 9R, 13S, 14S) - 4, 5a - エポキシ - 6, 7 - ジデヒドロ - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチルモルフィナン - 6 - オキシ] カルボニル - アミノ) - エチルカルバモイル] - ブチル } - マロンアミド酸 (化合物 KC - 3) の合成

【化 7 3】



調製 25 : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (2 - メチルアミノ - エチル) - アセトアミド (A) の合成

ACN (350 mL) および水 (7.8 mL, 436 mmol) の混合物中 N - メチルエチレンジアミン (27.0 g, 364 mmol) およびトリフルオロ酢酸エチル (96.6 mL, 812 mmol) の溶液を、一晩、攪拌しながら還流した。溶媒を減圧下でエバポレートした。残渣を、*i*-PrOH (3×100 mL) と共に再エバポレートし、続いて加熱 - 冷却により DCM (500 mL) から結晶化させた。形成した結晶を濾過し、 DCM で洗浄し、そして減圧下で乾燥して、白色の固体粉末として化合物 **A** (88.3 g, 85%) を提供した。

【0365】

調製26：メチル - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - エチル] - カルバミン酸ベンジルエステル (B) の合成

THF (350 mL) 中化合物 A (88.2 g、311 mmol) および DIEA (54.1 mL、311 mmol) の溶液を氷浴で冷却し、続いて THF (150 mL) 中 N - (ベンジルオキシカルボニル) スクシンイミド (76.6 g、307 mmol) の溶液を、滴下で 20 分間の期間、添加した。反応混合物の温度を周囲温度にまで上昇させ、そして攪拌をさらに 30 分間継続した。次いで、溶媒をエバポレートし、そして得られた残渣を EtOAc (600 mL) に溶解した。有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液 (2 × 150 mL) および塩水 (150 mL) で抽出した。有機層をエバポレートして、黄色がかったオイルとして化合物 B を提供した。LC - MS [M + H] 305.1 (C₁₃H₁₅F₃N₂O₃ + H、計算値：305.3)。化合物 B を、MeOH 溶液として、精製を伴わずに次の反応で直接使用した。

10

【0366】

調製27：(2 - アミノ - エチル) - メチル - カルバミン酸ベンジルエステル (C) の合成

MeOH (1.2 L) 中化合物 B (約 311 mmol) の溶液に、水 (120 mL) 中 LiOH (14.9 g、622 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を周囲温度で 3 時間、攪拌した。溶媒を最初の容積の 75% にまでエバポレートし、続いて水 (400 mL) で希釈した。溶液を EtOAc (2 × 300 mL) で抽出した。有機層を塩水 (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下でエバポレートした。残渣をエーテル (300 mL) に溶解し、そして 2 N の HCl / エーテル (200 mL) で処置した。形成した沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、白色の固体として化合物 C の塩酸塩 (67.8 g、89%) を提供した。LC - MS [M + H] 209.0 (C₁₁H₁₆N₂O₂ + H、計算値：209.3)。化合物 C を、DMF 溶液として、精製を伴わずに次の反応で直接使用した。

20

【0367】

調製28：{ 2 - [boc - Arg (Pbf)] - アミノエチル } - メチル - カルバミン酸ベンジルエステル (D) の合成

DMF (150 mL) 中 Boc - Arg (Pbf) - OH (16.0 g、約 30.4 mmol)、化合物 C 塩酸塩 (8.2 g、33.4 mmol) および DIEA (16.9 mL、97.2 mmol) の溶液を、氷浴で冷却し、続いて、HATU (13.8 g、36.4 mmol) の溶液を、滴下で 20 分間で添加した。反応混合物の温度を周囲温度にまで上昇させ、そして攪拌をさらに 1 時間、継続した。反応混合物を EtOAc (1 L) で希釈し、そして水 (3 × 200 mL) および塩水 (200 mL) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、そしてエバポレートして、黄色がかったオイルとして化合物 D (24.4 g、収量が定量値を超えた) を提供した。LC - MS [M + H] 717.4 (C₃₅H₅₂N₆O₈S + H、計算値：717.9)。化合物 D を、ジオキサン溶液として、精製を伴わずに次の反応で直接使用した。

30

【0368】

調製29：{ 2 - [H - Arg (Pbf)] - アミノエチル } - メチル - カルバミン酸ベンジルエステル (E) の合成

化合物 D (24.4 g、約 30.4 mmol) をジオキサン (150 mL) に溶解し、そして周囲温度で 1 時間、4 N の HCl / ジオキサン (150 mL、600 mmol) で処置した。次いで、溶媒をエバポレートした。残渣を i - PrOH (100 mL) に懸濁し、そして混合物をエバポレートした (手順を 2 回反復した)。次いで、残渣を減圧下で乾燥して、黄色がかった固体として化合物 E (21.1 g、収量が定量値を超えた) を提供した。LC - MS [M + H] 617.5 (C₃₀H₄₄N₆O₆S + H、計算値：617.8)。化合物 E を、DMF 溶液として、精製を伴わずに次の反応で直接使用した。

40

【0369】

50

調製 30 : { 2 - [2 - tert - ブチルマロニル - Arg (P b f)] - アミノエチル } - メチル - カルバミン酸ベンジルエステル (F) の合成

DMF (100 mL) 中化合物 E (21.1 g、約 30.4 mmol)、マロン酸モノ - tert - ブチル (5.9 mL、36.7 mmol)、BOP (16.2 g、36.7 mmol) および DIEA (14.9 mL、83.5 mmol) の溶液を周囲温度で 1 時間、維持した。反応混合物を EtOAc (1 L) で希釈し、そして水 (500 mL)、5 % NaHCO₃ 水溶液 (500 mL)、水 (3 × 500 mL) および塩水 (500 mL) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、次いでエバポレートして、黄色がかった無定形固体として化合物 F (24.5 g、97 %) を提供した。LC - MS [M + H] 759.6 (C₃₇ H₅₄ N₆ O₉ S + H、計算値 : 759.9)。化合物 F を、さらなる精製を伴わずに使用した。

【 0370 】

調製 31 : N - { 2 - [2 - tert - ブチルマロニル - Arg (P f b)] } - N' - メチル - エタン - 1, 2 - ジアミン (G) の合成

化合物 F (12.3 g、16.7 mmol) をメタノール (100 mL) に溶解し、続いて、水 (2 mL) 中 Pd / C (5 % wt、2.0 g) 懸濁液を添加した。反応混合物を周囲温度で 1 時間、水素化 (Parr 装置、70 psi H₂) に供した。次いで、触媒を濾過し、そしてメタノールで洗浄した。濾液を減圧下でエバポレートして、無色の無定形固体として化合物 G (10.0 g、99 %) を提供した。LC - MS [M + H] 625.5 (C₂₉ H₄₈ N₆ O₇ S + H、計算値 : 625.8)。化合物 G を、さらなる精製を伴わずに使用した。

【 0371 】

調製 32 : オキシコドン遊離塩基

塩酸オキシコドン (10.0 g、28.5 mmol) をクロロホルム (150 mL) に溶解し、そして 5 % NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、そしてエバポレートした。残渣を、一晚、減圧下で乾燥して、白色の固体としてオキシコドン遊離塩基 (8.3 g、93 %) を提供した。

【 0372 】

調製 33 : N - { (S) - 4 - (2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチルジヒドロベンゾフラン - 5 - スルホニル - グアニジノ) - 1 - [2 - (メチル - [(5 R, 9 R, 13 S, 14 S) - 4, 5 a - エポキシ - 6, 7 - ジデヒドロ - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチルモルフィナン - 6 - オキシ] カルボニル - アミノ) - エチルカルバモイル] - ブチル } - マロンアミド酸 tert - ブチルエステル (H) の合成

THF (400 mL) 中オキシコドン遊離塩基 (6.6 g、21.0 mmol) の溶液を - 20 にまで冷却し、続いて、トルエン中 KHMDS の 0.5 M 溶液 (46.3 mL、23.1 mmol) を添加した。次いで、得られた溶液を、THF (100 mL) 中 4 - ニトロ - クロロギ酸フェニル (4.3 g、21.0 mmol) の溶液に - 20 において滴下で 20 分間の期間、添加した。反応物を - 20 でさらに 1 時間、維持し、続いて、- 20 で THF (200 mL) 中化合物 G (10.0 g、16.1 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を周囲温度にまで加温させ、そして一晚、攪拌した。溶媒を減圧下でエバポレートした。得られた残渣を EtOAc (20 mL) に溶解し、そしてエーテル (1 L) で沈殿させた。形成した沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、オフホワイトの固体として化合物 H (13.6 g、87 %) を提供した。LC - MS [M + H] 966.9 (C₄₈ H₆₇ N₇ O₁₂ S + H、計算値 : 966.2)。

【 0373 】

N - { (S) - 4 - グアニジノ - 1 - [2 - (メチル - [(5 R, 9 R, 13 S, 14 S) - 4, 5 a - エポキシ - 6, 7 - ジデヒドロ - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチルモルフィナン - 6 - オキシ] カルボニル - アミノ) - エチルカルバモイル] - ブチル } - マロンアミド酸 (化合物 KC - 3) の合成

化合物 H (13.6 g、14.1 mmol) を、5 % m - クレゾール / TFA (100

10

20

30

40

50

mL) 混合物に溶解した。反応混合物を周囲温度で1時間、維持し、続いてエチルエーテル(1L)で希釈した。形成した沈殿物を濾過し、エーテルおよびヘキサンで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、オフホワイトの固体として化合物KC-3のTFA塩(11.4g、81%)を提供した。LC-MS[M+H]658.6(C₃₁H₄₃N₇O₉+H、計算値:658.7)。

【0374】

粗化合物KC-3のTFA塩(11.4g、11.4mmol)を水(50mL)に溶解した。得られた溶液をHPLC精製に供した。[Nanosyn-Pack YMC-GELODS A(100-10)C-18カラム(75×500mm);流速:250mL/min;注入容積50mL;移動相A:100%水、0.1%TFA;移動相B:100%ACN、0.1%TFA;4分における0%Bでの均一濃度溶離、20分における0%~10%Bでの勾配溶離、30分における10%Bでの均一濃度溶離、41分における10%B~30%Bでの勾配溶離;254nmでの検出]。化合物KC-3を含有する画分を合わせ、そして減圧下で濃縮した。そのTFA対イオンを、0.1NのHClを使用した凍結乾燥によってHCl対イオンに置き換えて、白色の固体として化合物KC-3のHCl塩(4.2g、41%収率)を提供した。LC-MS[M+H]658.6(C₃₁H₄₃N₇O₉+H、計算値:658.7)。

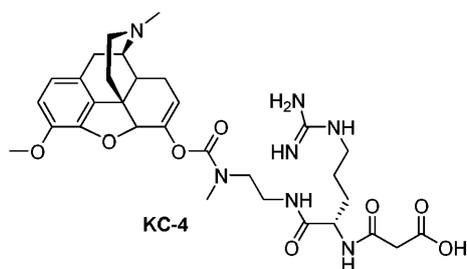
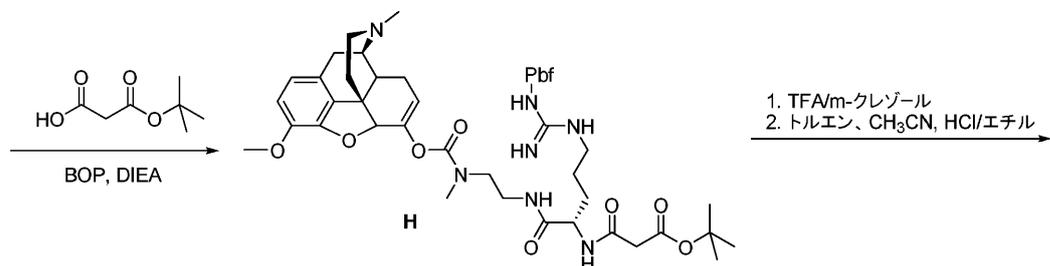
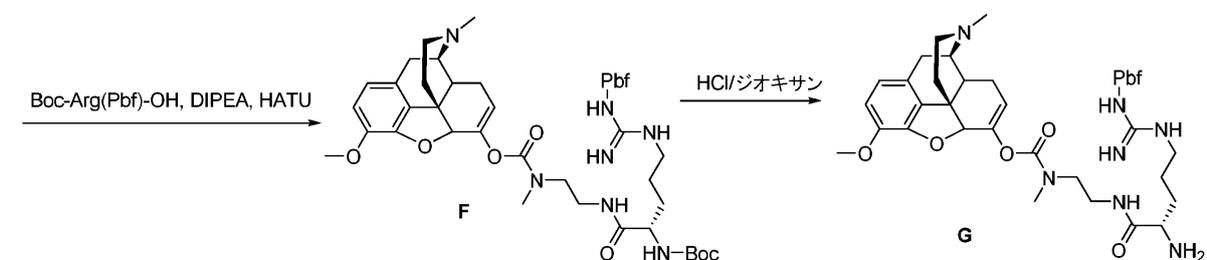
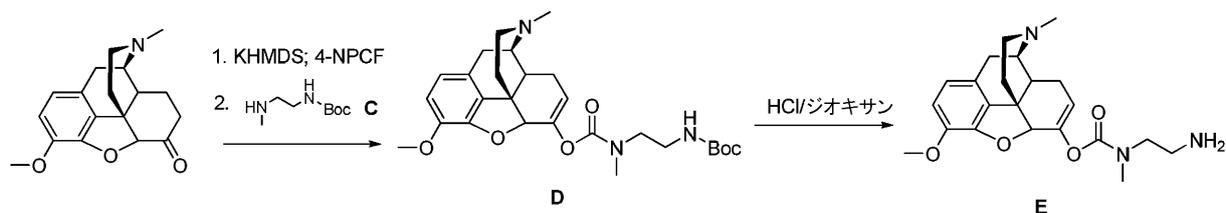
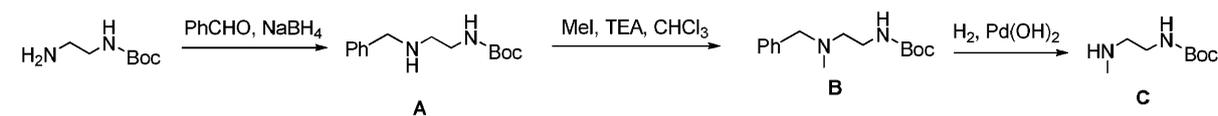
10

【0375】

実施例12:N-(S)-1-{2-[(ジヒドロコデイン-6-エニルオキシカルボニル)-メチルアミノ]-エチルカルバモイル-4-グアニジノ}-ブチル)-マロンアミド酸(化合物KC-4)の合成

20

【化 7 4】



調製 34 : *tert*-ブチル 2-(ベンジルアミノ)エチルカルバメート (A) の合成
 メタノール (60 mL) 中 *tert*-ブチル 2-アミノエチルカルバメート (6.4 g、
 40.0 mmol) の溶液に、ベンズアルデヒド (4.7 g、44.0 mmol) および
 分子篩 3 を添加した。周囲温度で一晩、撹拌した後、混合物を約 -10
 にまで冷却し (氷/塩浴)、そして分量ずつ NaBH_4 (9.1 g、240.0 mmol) で 30 分
 間、処置した。すべて添加した後、浴槽を取り除き、そして反応混合物を周囲温度で 16
 時間、撹拌した。溶媒をエバポレートし、そして残渣を EtOAc (150 mL) 中に取り、
 そして水 (100 mL) に注いだ。有機層を 0.5 N の HCl (3 × 100 mL) で
 抽出した。合わせた水溶液を 0 にまで冷却し、飽和 NaHCO_3 で塩基性化し、そして
 CHCl_3 (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (200 mL) で洗浄
 した。 MgSO_4 で乾燥および濾過した後、溶媒を減圧下でエバポレートして、無色のオ
 イルとして化合物 A (9.2 g、36.8 mmol、92%) を得た。LC-MS [M +
 H] 251.2 ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$ 、計算値 : 251.3)。TLC R_f (D
 CM/MeOH 9 : 1) : 0.30。化合物 A を、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0376】

調製 35 : *tert*-ブチル 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルカルバメー

10

20

30

40

50

ト (B) の合成

クロロホルム (5 0 m L) 中化合物 A (6 . 2 g 、 2 5 . 0 m m o l) および T E A (3 . 0 g 、 2 9 . 7 m m o l 、 4 . 1 3 m L) の冷却した (約 5) 溶液に、ヨードメタン (4 . 2 g 、 2 9 . 7 m m o l 、 1 . 8 5 m L) を添加した。圧力管を密封し、そして混合物を周囲温度で 2 0 時間、撹拌した。次いで、混合物をエーテル (3 0 0 m L) で沈殿し；白色の固体を濾過して取り出し、そしてエーテル (5 0 m L) で洗浄した。濾液を濃縮し、そして残渣の黄色のオイル (5 . 2 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M 中 2 ~ 1 0 % の M e O H 勾配) により精製して、無色のオイルとして化合物 B (3 . 3 g 、 1 2 . 5 m m o l 、 5 0 %) を得た。T L C R_f (D C M / M e O H 9 : 1) : 0 . 5 5 。 L C - M S [M + H] 2 6 4 . 3 (C₁₅H₂₄N₂O₂ + H、計算値 : 2 6 4 . 4) 。

10

【 0 3 7 7 】

調製 3 6 : t e r t - ブチル 2 - (メチルアミノ) エチルカルバメート (C) の合成

フラスコに、炭素 (3 . 1 g) 上の 2 0 % P d (O H)₂、M e O H (2 0 0 m L) 中化合物 B (3 . 3 g 、 1 2 . 5 m m o l) および水 (1 0 m L) を、H₂ (4 0 p s i) に曝露しながら添加した。2 . 5 時間後、反応混合物をセリットで濾過し、そして減圧下で濃縮した。次いで、水を添加し (5 0 m L)、そして混合物の p H を 1 2 にし (1 N の N a O H を添加することにより)、そして D C M (3 x 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を M g S O₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、無色のオイルとして化合物 C (2 . 0 g 、 1 1 . 7 m m o l 、 9 4 %) を得た。L C - M S [M + H] 6 8 6 . 5 (C₃₅H₅₁N₅O₇S + H、計算値 : 6 8 5 . 9) 。化合物 C を、さらなる精製を伴わずに使用した。

20

【 0 3 7 8 】

調製 3 7 : [2 - (N - ジヒドロコデイン - 6 - エニルオキシカルボニル - N - メチルアミノ) エチル] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (D) の合成

無水 T H F (1 5 0 m L) 中ヒドロコドン (2 . 9 g 、 9 . 8 m m o l 、 遊離塩基) の冷却した (- 5) 溶液に、トルエン中 K H M D S の 0 . 5 M 溶液 (1 1 . 6 m m o l 、 2 3 . 3 m L) を 2 0 分間で滴下で添加した。黄色の溶液をこの温度で 3 0 分間、撹拌した。この溶液を、無水 T H F (4 0 m L) 中 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (1 . 9 g 、 9 . 5 m m o l) の冷却溶液 (- 3 0) にカニユーレを用いて 1 5 分間、添加した。浴槽を取り除き、そして混合物を周囲温度で 1 5 分間、撹拌してから、無水 T H F (1 5 m L) 中化合物 C (2 . 3 g 、 1 1 . 6 m m o l) の溶液により 1 0 分間で滴下で処置した。周囲温度で 1 8 時間、撹拌した後、反応混合物を飽和 N a H C O₃ 溶液 (7 m L) でクエンチした。得られた沈殿物を濾過し、E t O A c (3 0 m L) で洗浄し、そして濾液を減圧下で濃縮した。残渣を E t O A c (3 0 0 m L) 中に取り、そして水 (1 0 0 m L) および 2 % H₂S O₄ 水溶液 (3 0 m L) の混合物で洗浄した。水層を 2 N の N a O H で p H 1 2 に塩基性化し、そして E t O A c (2 x 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 4 0 0 m L) および塩水 (3 0 0 m L) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮すると、黄色がかった泡状固体 (5 . 9 g) が得られ、それを H P L C により精製した。[N a n o s y n - P a c k M i c r o s o r b (1 0 0 - 1 0) C - 1 8 カラム (5 0 x 3 0 0 m m) ; 流速 : 1 0 0 m L / m i n ; 注入容積 : 6 5 m L ; 移動相 A : 1 0 0 % 水、0 . 1 % T F A ; 移動相 B : 1 0 0 % アセトニトリル、0 . 1 % T F A ; 5 分における 1 0 % B での均一濃度溶離、8 分における 1 8 % B までの勾配溶離、2 0 分における 1 8 % B での均一濃度溶離、4 4 分における 1 8 % B ~ 4 0 % B での勾配溶離 ; U V 2 5 4 n m での検出] 。所望の化合物を含有する画分を合わせ、そして減圧下で濃縮した。残渣をトルエン (3 0 m L) で処置することにより微量の水を取り除き、続いて、減圧下でエバポレートした (手順を 2 回反復した) 。分離した画分は、化合物 D および b o c 脱保護化合物 E (4 . 3 7 g 、 7 . 8 5 m m o l 、 8 3 %) の 1 : 1 混合物である。L C - M S [M + H] 5 0 0 . 2 (C₂₇H₃₇N₃O₆ + H、計算値 : 5 0 0 . 6) 。保持時間 [C h r o m o l i t h S p e e d R o d R P - 1

30

40

50

8 e C18カラム(4.6×50mm);流速:1.5mL/min;移動相A:0.1%TFA/水;移動相B:0.1%TFA/ACN;5%B~100%Bで9.6分間の勾配溶離、検出254nm]:3.52min(化合物D)、1.82(化合物E)。

【0379】

調製38:ジヒドロコデイン-6-エニル-2-アミノエチルメチルカルバメート(E)の合成

DCM(40mL)中化合物D(4.4g、8.8mmol)の溶液を、ジオキサン(105mmol、26mL)中4MのHClで処置すると、いくらかの沈殿物の形成が生じた。アセトニトリル(20mL)を添加することにより混合物をホモジナイズし、そして周囲温度で45分間、撹拌した。エーテル(400mL)を添加し、そして得られた白色沈殿物を濾過し、エーテル(50mL)およびヘキサン(50mL)で洗浄して、次いで減圧下で乾燥して、オフホワイトの固体として化合物E(2.4g、4.7mmol、58%)を得た。LC-MS[M+H]400.3(C₂₂H₂₉N₃O₄+H、計算値:400.5)。化合物Eを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0380】

調製39:{2-[boc-Arg(Pbf)]-アミノメチル}-エチルカルバミン酸ヒドロコドンエステル(F)の合成

化合物E(2.0g、4.0mmol)、Boc-Arg(Pbf)-OH(2.0g、3.8mmol)およびHATU(1.7g、4.3mmol)をDMF(40mL)に溶解し、約5にし、そしてDIPEA(3.2mL、18.1mmol)により10分間で滴下で処置した。反応混合物を約5でさらに10分間、撹拌し、次いで周囲温度に加熱し、続いて30分間、撹拌した。次いで反応物をEtOAc(200mL)で希釈し、水(250mL)に注いだ。層を分離し、水溶液をEtOAc(2×150mL)で抽出し、そして合わせた有機層を2%H₂SO₄水溶液(30mL)、水(2×250mL)および塩水(250mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、黄色がかった泡状固体として化合物F(3.0g、3.2mmol、83%)を得た。LC-MS[M+H]908.7(C₄₆H₆₅N₇O₁₀S+H、計算値:909.1)。化合物Fを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0381】

調製40:{2-[H-Arg(Pbf)]-アミノメチル}-エチルカルバミン酸ヒドロコドンエステル(G)の合成

DCM(20mL)中化合物F(3.0g、3.3mmol)の溶液を、ジオキサン中4MのHCl(39mmol、9.8mL)で処置し、そして周囲温度で30分間、撹拌した。エーテル(500mL)を添加し、そして得られた白色の沈殿物を濾過し、エーテル(50mL)およびヘキサン(50mL)で洗浄し、次いで、減圧下で乾燥して、オフホワイトの固体として化合物Gを得た(2.7g、3.0mmol、93%)。LC-MS[M+H]808.7(C₄₁H₅₇N₇O₈S+H、計算値:809.0)。化合物Gを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0382】

調製41:N-(S)-1-{2-[(ジヒドロコデイン-6-エニルオキシカルボニル)-メチルアミノ]-エチルカルバモイル-4-グアニジノ(Pbf)}-ブチル}-マロンアミド酸tert-ブチルエステル(H)の合成

化合物G(2.7g、3.0mmol)の冷却溶液(約5)に、DMF(25mL)中マロン酸モノtert-ブチル(474mg、3.0mmol、438μL)を添加し、続いて、BOP(1.4g、3.2mmol)を5分間で添加し、そして最後にDIEA(1.6g、12.1mmol、2.1mL)を滴下で10分間で添加した。さらに15分後、氷浴を取り除き、そして混合物を周囲温度で撹拌した。45分後、反応混合物をEtOAc(300mL)で希釈し、そして水(200mL)に注いだ。層を分離し、そして水層をEtOAc(2×250mL)で抽出した。合わせた有機層を水(500mL)、2%H₂SO₄水溶液(100mL)、水(3×500mL)および塩水(2×50

10

20

30

40

50

0 mL) で洗浄した。MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧下でエバポレートし、そして残渣を高真空下で乾燥して、黄色がかった固体としてH (1.7 g、1.8 mmol、58%) を得た。LC-MS [M+H]⁺ 950.8 (C₄₈H₆₇N₇O₁₁S+H、計算値：951.2)。化合物Hを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0383】

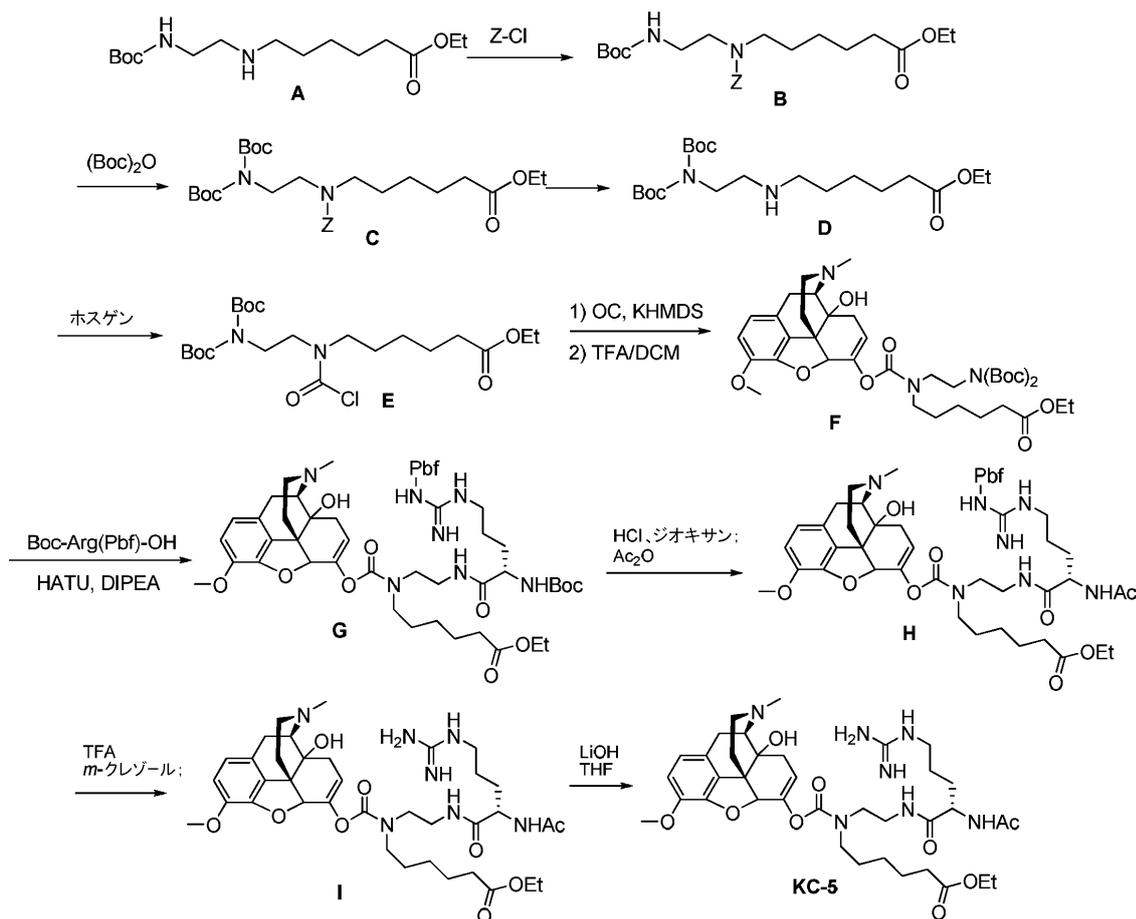
N - ((S) - 1 - { 2 - [(ジヒドロコデイン - 6 - エニルオキシカルボニル) - メチルアミノ] - エチルカルバモイル - 4 - グアニジノ - ブチル) - マロンアミド酸 (化合物 KC - 4) の合成

5% m - クレゾール / TFA (45 mL) 中化合物H (1.7 g、1.8 mmol) の溶液を周囲温度で撹拌した。1時間後、混合物をエーテル (300 mL) で希釈した。得られた微細懸濁液を濾過し、固体をエーテル (30 mL) およびヘキサン (30 mL) で洗浄し、そして減圧下で15分間、乾燥した。粗物質を水 (35 mL) に溶解し、そしてHPLCにより精製した [Nanosyn - Pack Microsorb (100 - 10) C - 18カラム (50 × 300 mm) ; 流速 : 100 mL / min ; 注入容積 : 35 mL ; 移動相A : 100% 水、0.1% TFA ; 移動相B : 100% アセトニトリル、0.1% TFA ; 10分における0 ~ 10% Bでの勾配溶離、20分における10% Bでの均一濃度溶離、60分における10% B ~ 42% Bでの勾配溶離 ; UV 254 nmでの検出]。所望の化合物を含有する画分を合わせ、そして減圧下で濃縮した。残渣をトルエン (50 mL) で処置して微量の水を取り除き、そして減圧下で共エバポレートした (手順を2回反復した)。残渣をアセトニトリル (5 mL) に溶解し、エーテル (20 mL) 中2.0 MのHClで処置し、続いて、エーテル (100 mL) で希釈した。得られた固体を濾過し、エーテル (20 mL) およびヘキサン (20 mL) で洗浄し、そして減圧下で一晩乾燥して、白色の固体の塩酸塩として化合物KC - 4 (1.1 g、86% 収率) を提供した。LC-MS [M+H]⁺ 642.5 (C₃₁H₄₃N₇O₈+H、計算値 : 642.7)。純度 > 95% (UV / 254 nm)。保持時間 [Chromolith Speed Rod RP - 18e C18カラム (4.6 × 50 mm) ; 流速 : 1.5 mL / min ; 移動相A : 0.1% TFA / 水 ; 移動相B : 0.1% TFA / ACN ; 5% B ~ 100% Bで9.6分間の勾配溶離、検出 254 nm] : 2.24分。

【0384】

実施例 13 : 6 - { [2 - (2 - アセチルアミノ - 5 - グアニジノ - ペンタノイルアミノ) - エチル] - [(5R, 9R, 13S, 14S) - 4, 5a - エポキシ - 6, 7 - ジデヒドロ - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチルモルフィナン - 6 - オキシ] - 1 - エニルオキシカルボニル - アミノ } - ヘキサン酸 (化合物 KC - 5) の合成

【化 7 5】



10

20

調製 4 2 : 6 - [ベンジルオキシカルボニル - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - エチル) - アミノ] - ヘキサン酸エチルエステル (B) の合成

化合物 A (26.8 g、88.6 mmol) を、周囲温度で DCM (200 mL) に溶解した。NEt₃ (12.5 mL、88.6 mmol) を添加し、続いて、Cbz-Cl (Z-Cl) (12.5 mL、88.6 mmol) を添加した。反応混合物を N₂ 下に周囲温度で 2 時間、撹拌した。反応混合物を NaHCO₃ (30 mL、飽和水溶液) で処置した。層を分離し、そして有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣を、4 / 1 ヘキサン / EtOAc を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、無色のオイルとして化合物 B (22.5 g、66.5 mmol、75%) を得た。

30

【 0 3 8 5 】

調製 4 3 : 中間体 (C) の合成

化合物 B (22.0 g、50.4 mmol) を、周囲温度で DCE (100 mL) に溶解した。NEt₃ (8.5 mL、61 mmol) を添加し、続いて、(Boc)₂O (33.0 g、151.2 mmol) および DMA P (615 mg、5.0 mmol) を添加した。反応混合物を N₂ 下に周囲温度で 2 時間、撹拌し、次いで、60 °C で 16 時間、加熱した。反応混合物を濃縮し、そして残渣を、4 / 1 ヘキサン / EtOAc を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、無色のオイルとして化合物 C (23.2 g、41.9 mmol、86%) を得た。MS : (m / z) 計算値 : 536.6、実測値 (M + Na⁺) 560.1。

40

【 0 3 8 6 】

調製 4 4 : 中間体 (D) の合成

化合物 C (22.5 g、41.9 mmol) を、EtOH (50 mL) に溶解した。混合物を脱気し、そして N₂ で飽和した。Pd / C (500 mg、炭素上 5%) を添加した

50

。混合物を Parr ハイドロジェネーター フラスコにおいて 2 atm の H_2 下で 2 時間、振盪した。次いで、混合物をセリットパッドで濾過し、そして濾液を濃縮して、無色のオイルとして粗化合物 D (21.0 g、52.2 mmol、粗製) を得た。この物質を、さらなる精製を伴わずに使用した。

【 0387 】

調製 45 : 中間体 (E) の合成

化合物 D (21.0 g、52.2 mmol、粗化合物) および NEt_3 (11.0 mL、78.3 mmol) を DCM (150 mL) と共に混合した。混合物を、トルエン中の予め冷却した (氷 / 水浴) ホスゲン溶液 (41.2 mL、トルエン中 20% wt、約 83.3 mmol) に添加した。反応混合物を 0 で 2 時間、撹拌した。次いで、これを、最初の容積の 3 分の 1 にまで濃縮し、エーテル (50 mL) で希釈した。混合物を濾紙で濾過した。濾液を濃縮して、白色の固体として化合物 E (20.0 g、43.1 mmol、82%) を得た MS : (m / z) 計算値 : 464.2、実測値 (M + Na^+) 487.7。化合物 E を、さらなる精製を伴わずに使用した。

10

【 0388 】

調製 46 : 中間体 (F) の合成

オキシコドン遊離塩基 (1.0 g、3.2 mmol) を、乾燥 THF (脱気したもの) (15 mL) に溶解し、そしてドライアイス / アセトン浴を使用して混合物を - 10 にまで冷却した。KHMDs (7.6 mL、3.8 mmol、トルエン中 0.5 M) を、シリンジを用いて添加した。混合物を N_2 下に - 5 を下回る温度で 30 分間、撹拌した。次いで、THF (10 mL) 中化合物 E (1.5 g、3.2 mmol) を、シリンジを用いて 5 分間で添加した。混合物を - 5 で 30 分間、撹拌した。反応を周囲温度で 2 時間、継続した。 $NaHCO_3$ (10 mL、飽和水溶液) を添加した。混合物を、その最初の容積の半分にまで減圧下で濃縮した。EtOAc (20 mL) を添加し、そして層を分離した。有機相を水 (20 mL) および塩水 (20 mL) でさらに洗浄し、続いて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM / MeOH (勾配 100 / 1 ~ 100 / 15)) により精製して、無色のオイル (約 1.7 g、3.1 mmol、97%) を得た。この物質を、周囲温度で DCM / TFA (5 mL / 5 mL) の混合物に溶解し、そして 1 時間、撹拌した。次いで、これを減圧下で濃縮して、その TFA 塩として化合物 F (1.8 g、2.7 mmol、88%) を得た。MS : (m / z) 計算値 : 543.7、実測値 (M + H^+) 545.2。化合物 F を、さらなる精製を伴わずに使用した。

20

30

【 0389 】

調製 47 : 中間体 (G) の合成

化合物 F (1.8 g、2.6 mmol) を、撹拌しながら DMF (20 mL) に溶解した。Boc - Arg (Pbf) - OH (1.4 g、2.7 mmol)、HATU (1.1 g、2.9 mmol) および DIPEA (1.4 mL、8.0 mmol) を、撹拌しながら添加した。反応を周囲温度で 2 時間、継続した。次いで、混合物を濃縮し、そして残渣を EtOAc および水 (30 mL / 20 mL) の間で分配した。有機層を分離し、水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して、粗化合物 G (1.5 g、1.4 mmol、54%) を得た。MS : (m / z) 計算値 : 1052.3、実測値 (M + H^+) 1053.9。化合物 G を、さらなる精製を伴わずに使用した。

40

【 0390 】

調製 48 : 中間体 (H) の合成

粗化合物 G (1.5 g、1.4 mmol) をジオキサン (3 mL) 中に取り、そして氷 / 水浴で冷却した。ジオキサン (4 N、10 mL、40 mmol) 中 HCl 溶液を添加し、そして混合物を周囲温度で 3 時間、撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、白色の泡を得た。この物質を、DCM (20 mL) 中 DIPEA (0.8 mL、4.3 mmol) の混合物に溶解した。無水酢酸 (0.2 mL、2.1 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で 2 時間、撹拌した。 $NaHCO_3$ (20 mL、飽和水溶液) を添加した。層を分

50

離し、そしてDCM層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、中間体化合物H(0.85g、粗化合物)を得た。化合物Hを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0391】

6 - { [2 - (2 - アセチルアミノ - 5 - グアニジノ - ペンタノイルアミノ) - エチル] - [(5 R , 9 R , 1 3 S , 1 4 S) - 4 , 5 a - エポキシ - 6 , 7 - ジデヒドロ - 1 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 1 7 - メチルモルフィナン - 6 - オキシ] - 1 - エニルオキシカルボニル - アミノ } - ヘキサン酸 (化合物 KC - 5) の合成

化合物H(0.85g、粗化合物)を、TFA(20mL)中m-クレゾール(0.5mL)の混合物に溶解した。混合物を周囲温度で2時間、撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をMeOH(3mL)中に取り、そしてエーテル中の撹拌HCl溶液(20mL、2M、40mmol)に滴下で添加した。得られた白色の固体(化合物I)を濾過し、そしてエーテル(3×10mL)で洗浄した。次いで、化合物Iを周囲温度でTHF/H₂O(2mL/2mL)の混合物に溶解した。LiOH(41mg、1.7mmol)を一分量として添加した。混合物を4時間、撹拌した。次いで、AcOHを添加することにより混合物をpH約6まで酸性化した。次いで、混合物を濃縮し、そして残渣を、RP-18e C18カラム(4.6×50mm);流速:1.5mL/min;移動相A:0.1%TFA/水;移動相B:0.1%TFA/CH₃CN;勾配溶離を使用した分取HPLCにより精製した。回収した画分を凍結乾燥させて、白色の固体として化合物KC-5(TFA塩)を得た。この固体を0.1NのHCl(水溶液)で処置し、そして凍結乾燥して、白色の泡として化合物KC-5の対応するHCl塩を得た(406mg、化合物Eから38%、100%純度)。MS:(m/z)計算値:713.8、実測値(M+H⁺)714.5。

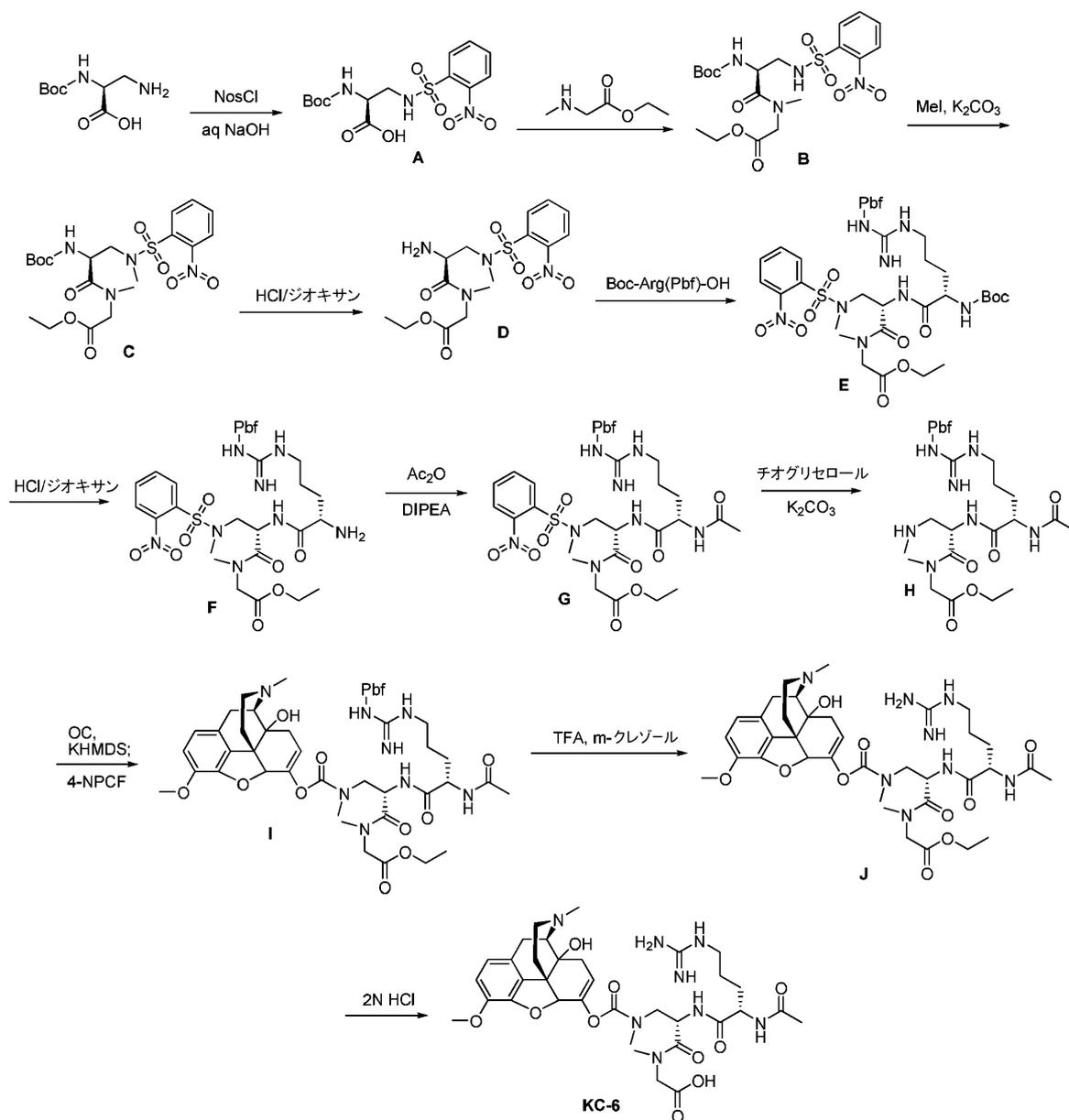
【0392】

実施例14:({(S)-2-(S)-2-アセチルアミノ-5-グアニジノ-ペンタノイルアミノ)-3-[(オキシコドン-エニルオキシカルボニル)-メチル-アミノ]-プロピオニル}-メチル-アミノ)-酢酸(化合物KC-6)

10

20

【化 7 6】



10

20

30

調製 49 : (S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロピオン酸 (A)

(S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - アミノ - プロピオン酸 (14 . 9 g、73 . 2 mmol) を、THF (45 mL) および 3 N の NaOH 水溶液 (45 mL) の混合物に溶解した。反応混合物を - 10 にまで冷却し、そして塩化ノシル (17 . 9 g、80 . 5 mmol) を THF 溶液 (75 mL) として滴下で 30 分間で添加した。反応混合物を - 10 で 45 分間、攪拌し、続いて、周囲温度で 30 分間、攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、2% H_2SO_4 水溶液で (pH 約 2 まで) 酸性化し、そしてさらなる水 (450 mL) で希釈した。生成物を EtOAc (合計 600 mL) で抽出し、そして水 (3×400 mL) および塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、クリーム色の固体として化合物 A (20 . 0 g、70% 収率) を得た。LC - MS [M + H - Boc] 290 . 3 ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_8\text{S} + \text{H}$ 、計算値 : 390 . 4)。純度 > 95% (UV / 254 nm)。化合物 A を、さらなる精製を伴わずに使用した。

40

50

【 0 3 9 3 】

調製 50 : { [(S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロピオニル] - メチル - アミノ } - 酢酸エチルエステル (B)

サルコシンエチルエステルの遊離塩基形成手順 : サルコシンエチルエステル塩酸塩 (39.3 g、256.8 mmol) を、水 (300 mL) に溶解し、Et₂O (2 × 100 mL) で洗浄し、pH を約 pH 8 に調整し、CHCl₃ (3 × 100 mL) で抽出し、そして Na₂SO₄ で乾燥し、最後に濾過した。

【0394】

DMF (100 mL) 中化合物 A (10.0 g、25.7 mmol) の溶液に、HOBT (5.2 g、38.5 mmol) を添加し、そして反応混合物を -10 にまで冷却した。この反応混合物に、EDC-HCl (5.4 g、28.2 mmol) を分量ずつ 10 分間で添加し、そして -10 で 20 分間、撹拌した。反応混合物に、CHCl₃ (300 mL) 中サルコシンエチルエステル (256.8 mmol) を滴下で 30 分間で添加した。反応混合物をこの温度で 30 分間、撹拌し、続いて、周囲温度で一晩、撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で取り除き、そして残渣を EtOAc (500 mL) に溶解し、水 (3 × 300 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 × 300 mL) および塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮して、クリーム色の固体として化合物 B (11.5 g、91%) を得た。LC-MS [M+H]⁺ 489.5 (C₁₉H₂₈N₄O₉S+H、計算値 : 489.3)。純度 > 95% (UV/254 nm)。化合物 B を、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0395】

調製 51 : ({ (S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - [メチル - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - プロピオニル } - メチル - アミノ) - 酢酸エチルエステル (C)

化合物 B (8.0 g、16.3 mmol) を DMF (40 mL) に溶解し、そして反応混合物を -10 にまで冷却した。反応混合物に K₂CO₃ (6.8 g、49.1 mmol) を添加し、続いて、MeI (5.1 mL、81.9 mmol) を滴下で添加し、そして 0 で 1 時間、撹拌した。反応混合物を濾過し、そして EtOAc で洗浄した。溶媒を減圧下で取り除き、そして残渣を、EtOAc (250 mL) に溶解し、そして水 (500 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 250 mL) で抽出し、そして水 (250 mL) および塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、次いで減圧下で濃縮して、クリーム色の固体として化合物 C (8.1 g、98% 収率) を得た。LC-MS [M+H]⁺ 503.1 (C₂₀H₃₀N₄O₉S+H、計算値 : 503.5)。純度 > 95% (UV/254 nm)。化合物 C を、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0396】

調製 52 : ({ (S) - 2 - アミノ - 3 - [メチル - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - プロピオニル } - メチル - アミノ) - 酢酸エチルエステル (D)

化合物 C (6.9 g、13.8 mmol) を DCM (45 mL) に溶解し、次いで、周囲温度でジオキサン (40 mL) 中 4 M の HCl で処置した。反応混合物を周囲温度で 90 分間、撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、約 25 mL の全容積とし、そして Et₂O (400 mL) を添加した。沈殿生成物を濾過して取り出し、Et₂O (250 mL)、およびヘキサン (250 mL) で洗浄し、最後に減圧下で乾燥して、クリーム色の固体として化合物 D (6.3 g、100% 収率) を得た。LC-MS [M+H]⁺ 403.3 (C₁₅H₂₂N₄O₇S+H、計算値 : 403.4)。純度 > 95% (UV/254 nm)。化合物 D を、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0397】

調製 53 : ({ (S) - 2 - [(S) - 5 - ({ アミノ - [(Z) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - スルホニルイミノ] - メチル } - アミノ) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタノイルアミノ] - 3 - [メチル - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - プロピオニル } - メチル - ア

10

20

30

40

50

ミノ) - 酢酸エチルエステル (E)

DMF (35 mL) 中 Boc - Arg (Pbf) - OH (7.3 g、13.8 mmol)、DIPEA (7.7 mL、44.2 mmol) の溶液に、HATU (5.8 g、15.2 mmol) を添加し、そして5 で15分間、撹拌した。この反応混合物に、化合物D (6.3 g、13.8 mmol) を添加し、そして周囲温度で1時間、撹拌した。次いで、DMFを減圧下で取り除いて、約15 mLの全容積とした。反応混合物をEtOAc (250 mL) で希釈し、そして水 (500 mL) に注ぎ、EtOAc (2 x 250 mL) で抽出し、そして2% H₂SO₄ 水溶液 (150 mL)、水 (150 mL) および塩水 (150 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、次いでエバポレートすると油性残渣が得られ、これを一晚、高真空下で乾燥して、オフホワイトの固体として化合物E (7.4 g、59%) を得た。LC-MS [M+H]⁺ 911.5 (C₃₉H₅₈N₈O₁₃S+H、計算値: 912.05)。純度 > 95% (UV/254 nm)。化合物Eを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0398】

調製54: ({ (S) - 2 - [(S) - 2 - アミノ - 5 - ({ アミノ - [(Z) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - スルホニルイミノ] - メチル } - アミノ) - ペンタノイルアミノ] - 3 - [メチル - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - プロピオニル } - メチル - アミノ) - 酢酸エチルエステル (F)

DCM (24 mL) 中化合物E (7.4 g、8.2 mmol) を、周囲温度でジオキサン (24 mL) 中4 MのHClで処置した。反応混合物を周囲温度で1時間、撹拌した。DCMおよびほとんどのジオキサンを減圧下で取り除いて、約15 mLの全容積とし、そしてEt₂O (300 mL) を添加した。沈殿生成物を濾過して取り出し、Et₂O (150 mL) およびヘキサンで洗浄し、最後に減圧下で乾燥して、クリーム色の固体として化合物F (6.34 g、100% 収率) を得た。LC-MS [M+H]⁺ 811.4 (C₃₄H₅₀N₈O₁₁S₂+H、計算値: 811.94)。純度 > 95% (UV/254 nm)。化合物Fを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0399】

調製55: ({ (S) - 2 - [(S) - 2 - アセチルアミノ - 5 - ({ アミノ - [(Z) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - スルホニルイミノ] - メチル } - アミノ) - ペンタノイルアミノ] - 3 - [メチル - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - アミノ] - プロピオニル } - メチル - アミノ) - 酢酸エチルエステル (G)

5 でCHCl₃ (50 mL) 中化合物F (6.6 g、7.8 mmol) の溶液に、DIPEA (4.8 mL、27.4 mmol) を添加し、続いて、Ac₂O (0.9 mL、9.4 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で30分間、撹拌した。溶媒を減圧下で取り除き、次いで、残渣を水 (500 mL) およびEtOAc (500 mL) で希釈した。有機層を分離し、そして水 (300 mL)、2% H₂SO₄ 水溶液 (200 mL)、水 (2 x 300 mL) および塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして溶媒を減圧下で取り除いて、化合物G (5.5 g、82%) を得た。LC-MS [M+H]⁺ 853.4 (C₃₆H₅₂N₈O₁₂S₂+H、計算値: 853.9)。純度 > 95% (UV/254 nm)。化合物Gを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0400】

調製56: ({ (S) - 2 - [(S) - 2 - アセチルアミノ - 5 - ({ アミノ - [(Z) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - スルホニルイミノ] - メチル } - アミノ) - ペンタノイルアミノ] - 3 - メチルアミノ - プロピオニル } - メチル - アミノ) - 酢酸エチルエステル (H)

周囲温度でDMF (21 mL) 中化合物G (5.5 g、6.5 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (8.9 g、64.5 mmol) を添加し、続いて、チオグリセロール (5.6 m

10

20

30

40

50

L、64.5 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で1時間、攪拌し、濾過して取り出し、そしてDMFを減圧下で取り除いた。残渣を水(500 mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×300 mL)およびCHCl₃(2×300 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、そして溶媒を減圧下で取り除いて、粗生成物を得た。この粗生成物を、EtOAcで溶離し、続いてCHCl₃中10% MeOHで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物H(1.3 g、30%)を得た。LC-MS[M+H]⁺ 668.3 (C₃₀H₄₉N₇O₈S+H、計算値: 667.8)。純度>95% (UV/254 nm)。

【0401】

調製57: ({ (S) - 2 - [(S) - 2 - アセチルアミノ - 5 - ({ アミノ - [(Z) - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - スルホニルイミノ] - メチル } - アミノ) - ペンタノイルアミノ] - 3 - [(オキシコドン - エニルオキシカルボニル) - メチル - アミノ] - プロピオニル } - メチル - アミノ) - 酢酸エチルエステル (I)

-60 でTHF(100 mL)中オキシコドン遊離塩基(2.0 g、6.3 mmol)の溶液に、0.5 MのKHMDs(13.9 mL、7.0 mmol)を滴下で添加した。反応混合物を30分間、攪拌し、次いで、-60 でTHF(100 mL)中4-ニトロフェニルクロロホルメート(1.3 g)の溶液に移し、そして30分間、攪拌した。アミン化合物H(3.2 g、4.9 mmol)の溶液を、THF(20 mL)溶液として反応混合物に添加した。-60 で15分間、攪拌した後、冷却浴を取り除き、そして反応物を周囲温度で一晩、攪拌した。オキシコドン遊離塩基の別の分量(1.0 g、3.2 mmol)を、上記の手順を用いて活性化し、そして上記のとおり反応混合物に添加し、そして攪拌を一晩、継続した。反応の完了はLC-MSにより判断した。溶媒を取り除き、そして残渣をMeOH(約25 mL)に溶解し、そしてEt₂O(400 mL)で沈殿した。沈殿物をEt₂Oおよびヘキサンで洗浄し、そして減圧下で乾燥した。生成物を、水およびDMSOに溶解し、そしてHPLCにより精製した。[Nanosyn-Pack Microsorb(100-10)C-18カラム(50×300 mm); 流速: 100 mL/min; 注入容積15 mL; 移動相A: 100%水、0.1% TFA; 移動相B: 100% ACN、0.1% TFA; 33分における0%~33% Bでの勾配溶離、30分における33% Bでの均一濃度溶離、33分における33% B~50% Bでの勾配溶離; 254 nmでの検出]。所望の画分を合わせ、そして減圧下で乾燥して、化合物I(5 g、92%収率)を得た。LC-MS[M+H]⁺ 979.6 (C₄₈H₆₆N₈O₁₂S+H、計算値: 980.15)。純度>95% (UV/254 nm)。

【0402】

調製58: ({ (S) - 2 - ((S) - 2 - アセチルアミノ - 5 - グアニジノ - ペンタノイルアミノ) - 3 - [(オキシコドン - エニルオキシカルボニル) - メチル - アミノ] - プロピオニル } - メチル - アミノ) - 酢酸エチルエステル (J)

化合物I(5 g、4.5 mmol)をTFA(25 mL)中5% m-クレゾールで処置した。1時間後、エーテル(400 mL)を反応混合物に添加した。沈殿生成物を濾過して取り出し、Et₂Oおよびヘキサンで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、化合物J(3.2 g、65%収率)を得た。LC-MS[M+H]⁺ 757.7 (C₃₆H₅₂N₈O₁₀+H、計算値: 757.9)。純度>95% (UV/254 nm)。化合物Jを、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0403】

({ (S) - 2 - ((S) - 2 - アセチルアミノ - 5 - グアニジノ - ペンタノイルアミノ) - 3 - [(オキシコドン - エニルオキシカルボニル) - メチル - アミノ] - プロピオニル } - メチル - アミノ) - 酢酸 (化合物KC-6)

化合物Jを2NのHCl水溶液(75 mL)で処置し、そして55 で6.5時間、加熱した。加熱を取り除き、そして反応混合物を約5 にまで冷却し、そしてNaHCO₃飽和水溶液でpHを約pH6に調整した。ほとんどの水を減圧下で取り除いて、約50 m

10

20

30

40

50

Lの全容積とした。この溶液をHPLC精製に供した。[Nanosyn-Pack Microsorb (100-10) C-18カラム (50×300mm); 流速: 100 mL/min; 注入容積 15 mL; 移動相 A: 100% 水、0.1% TFA; 移動相 B: 100% ACN、0.1% TFA; 2分における0% Bでの均一濃度溶離、14分における0%~8% Bでの勾配溶離、30分における8% Bでの均一濃度溶離、55分における8% B~33% Bでの勾配溶離; 254 nmでの検出]。所望の画分を合わせ、そして減圧下で乾燥し、続いて、0.1 NのHClを使用して凍結乾燥し、HCl塩として化合物 KC-6 (1.5 g、48% 収率) を得た。LC-MS [M+H]⁺ 729.6 (C₃₄H₄₈N₈O₁₀+H、計算値: 729.8)。純度 > 95% (UV/254 nm)。

【0404】

生物学的データ

実施例 15: ラットへのPO投与後のオキシコドンプロドラッグの薬物動態

この例は、ラットにおいてオキシコドン6-(N-メチル-N-(2-N'-アセチルアルギニルアミノ))エチルカルバメート(実施例10に記載するとおり生成され、本明細書では化合物KC-2とも称される)またはオキシコドンを経口(PO)投与した後のオキシコドンの血漿中濃度を比較する。

【0405】

化合物KC-2およびオキシコドンを各々生理食塩水に溶解し、等モル用量(それぞれ20 mg/kgおよび10 mg/kg)で内頸静脈カテーテルを挿入した雄性Sprague Dawleyラットに強制経口投与によって投与した; 1群あたり4匹のラットに投与した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、5,400 rpm、4 で5分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから100マイクロリットル(μl)の血漿を、1 μlのギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを5~10秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いで高速液体クロマトグラフィー/質量分析法(HPLC/MS)による分析まで貯蔵した。

【0406】

表1は、4匹のラットの各群についてのオキシコドンの血漿中C_{max}(最大血漿中濃度)値およびT_{max}(最大血漿中濃度に達したときの投与後の経過時間)値(平均±標準偏差)を示す。また、オキシコドンの代謝物であるオキシモルホンについてのC_{max}値およびT_{max}値も示す。

【0407】

【表1】

表1.オキシコドンまたは化合物KC-2をPO投与されたラットにおけるオキシコドン(OC)およびオキシモルホン(OM)の血漿中C_{max}値およびT_{max}値

投与化合物	C _{max} OC (ng/mL OC)	T _{max} OC (hr)	C _{max} OM (ng/mL OM)	T _{max} OM (hr)
オキシコドン	14.7 ± 6.5	0.63 ± 0.43	18.4 ± 10.0	0.50 ± 0.35
化合物 KC-2	3.8 ± 1.1	3.8 ± 1.5	3.9 ± 1.6	3.8 ± 1.5

【0408】

図4は、20 mg/kgの化合物KC-2(実線)または10 mg/kgのオキシコドン(破線)をラットにPO投与した後のオキシコドンの経時的な平均血漿中濃度(±標準偏差)を比較する。

【0409】

表1および図4の結果は、化合物KC-2の投与が、オキシコドンの投与と比較してC_{max}の抑制およびT_{max}の遅延を呈するオキシコドン血漿中濃度をもたらすことを示す。

【0410】

10

20

30

40

50

実施例 16：ラットへの IV 投与後のオキシコドンプロドラッグの薬物動態

この例は、オキシコドン 6 - (N - メチル - N - (2 - N ' - アセチルアルギニルアミノ)) エチルカルバメート (実施例 10 に記載するとおり生成され、本明細書では化合物 KC - 2 と称される) を静脈内 (IV) 投与した後のラットにおけるプロドラッグおよびオキシコドンの血漿中濃度を比較する。

【 0 4 1 1 】

化合物 KC - 2 を生理食塩水に溶解し、4 匹の内頸静脈カテーテルを挿入した雄性 Sprague Dawley ラットに 2 mg / kg の用量で尾静脈注射した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、5,400 rpm、4 で 5 分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから 100 マイクロリットル (μ l) の血漿を、1 μ l のギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを 5 ~ 10 秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いで高速液体クロマトグラフィー / 質量分析法 (HPLC / MS) による分析まで貯蔵した。

10

【 0 4 1 2 】

表 2 は、化合物 KC - 2、オキシコドンおよびオキシモルホン (オキシコドンの代謝物) の血漿中 C_{max} 値 (平均 \pm 標準偏差) を示す。

【 0 4 1 3 】

【 表 2 】

表 2. 化合物 KC-2 を IV 投与されたラットにおける化合物 KC-2、オキシコドンおよびオキシモルホンの血漿中 C_{max} 値

20

計測した血漿中化合物	C_{max} (ng/mL)
化合物 KC-2	2680 \pm 755
オキシコドン	0.798 \pm 0.1
オキシモルホン	0.118 \pm 0.1

30

【 0 4 1 4 】

図 5 は、2 mg / kg の化合物 KC - 2 をラットに IV 投与した後の化合物 KC - 2 (実線) およびオキシコドン (破線) の経時的な平均血漿中濃度 (\pm 標準偏差) を比較する。Y 軸上の数値はまた、それぞれ化合物 KC - 2 およびオキシコドンの C_{max} 値も表す。

【 0 4 1 5 】

表 2 および図 5 は、化合物 KC - 2 を IV 投与されたラットにおけるオキシコドンの血漿中濃度が、化合物 KC - 2 の血漿中濃度の僅か 0 . 0 3 % であることを実証し、化合物 KC - 2 の IV 投与が、オキシコドンの有意な放出をもたらさないことを示している。

【 0 4 1 6 】

実施例 17：オキシコドンプロドラッグのインビトロ安定性

40

この実施例は、種々の容易に入手可能な家庭用化学品および酵素製剤に対するオキシコドン 6 - (N - メチル - N - (2 - N ' - アセチルアルギニルアミノ)) エチルカルバメート (実施例 10 に記載するとおり生成され、本明細書では化合物 KC - 2 と称される) の安定性を実証する。

【 0 4 1 7 】

化合物 KC - 2 を室温 (RT) または 80 で 1 時間または 24 時間 (hr) のいずれかにわたり以下の家庭用化学品に曝露した：ウォッカ (40 % アルコール)、重曹 (飽和重炭酸ナトリウム溶液、pH 9)、Ammonia - D (pH 11) 入り W I N D E X (登録商標) および酢 (5 % 酢酸)。化合物 KC - 2 はまた、以下の酵素含有組成物にも、RT で 1 hr または 24 hr にわたり曝露した：GNC (登録商標) Super Dige

50

s t i v e (5 m L の水に溶解した 2 カプセルの G N C S u p e r D i g e s t i v e E n z y m e s)、軟化剤 (A d o l f の食肉軟化剤、主にパパイン、濃度が 0 . 1 2 3 g / m L と なるよう水に溶解し、瓶のラベルに掲載されているマリネの濃度を近似した)、およびサブチリシン (s u b t i l i s n) (4 m L の水に溶解した 8 錠の U L T R A Z Y M E (登録商標) コンタクトレンズ洗浄剤 (A d v a n c e d M e d i c a l O p t i c s))。サンプルを記載のとおりインキュベートし、1 h r および 2 4 h r でアリコートを取り出し、各々を 8 5 % リン酸溶液の 5 0 % または 1 0 0 % の溶液に添加して p H 4 以下の最終 p H を達成して安定化させた。次に安定化したアリコートを水で 4 倍 ~ 6 倍希釈し、ボルテックス混合して H P L C にかけた。

【 0 4 1 8 】

10

図 6 は、化合物 K C - 2 を上記の様々な家庭用化学品および酵素含有組成物に曝露したときのオキシコドンの放出を実証する。曝露後の化合物 K C - 2 の残留率が黒色のバーで示され、化合物 K C - 2 のオキシコドンへの変換率が、黒線の輪郭を有する薄い陰影付きのバーで示される。これらの結果は、化合物 K C - 2 をこれらの様々な条件に曝露して生じるオキシコドンへの変換が実質的に 1 0 % 未満であることを示している。

【 0 4 1 9 】

実施例 1 8 : いくつかの候補トリプシンインヒビターのインビトロ I C 5 0 データ

いくつかの候補トリプシンインヒビター、即ち化合物 1 0 1 ~ 1 0 5、1 0 7 および 1 0 8 を、本明細書の実施例に記載するとおり生成した。化合物 1 0 6 (4 - アミノベンズアミジンとしても公知である)、化合物 1 0 9 および化合物 1 1 0 は、S i g m a - A l d r i c h (S t . L o u i s , M O) から入手可能である。

20

【 0 4 2 0 】

化合物 1 0 1 ~ 1 1 0 ならびに S B T I および B B S I の各々の最大半数阻害濃度 (I C 5 0 または I C ₅₀) 値を、B e r g m e y e r , H U e t a l , 1 9 7 4 , M e t h o d s o f E n z y m a t i c A n a l y s i s V o l u m e 1 , 2 ^{n d} e d i t i o n , 5 1 5 - 5 1 6 , B e r g m e y e r , H U , e d . , A c a d e m i c P r e s s , I n c . N e w Y o r k , N Y に記載されるとおりの改良トリプシンアッセイを用いて決定した。

【 0 4 2 1 】

表 3 は、指定されるトリプシンインヒビターの各々についての I C 5 0 値を示す。

30

【 0 4 2 2 】

【表 3】

表 3. 特定のトリプシンインヒビターの IC50 値

化合物	IC50 値
101	2.0 E-5
102	7.5 E-5
103	2.3 E-5
104	2.7 E-5
105	4.1 E-5
106	2.4 E-5
107	1.9 E-6
108	8.8 E-7
109	9.1 E-7
110	1.8 E-5
SBTI	2.7 E-7
BBSI	3.8 E-7

10

20

【0423】

表 3 の結果は、化合物 101 ~ 110 のそれぞれがトリプシン阻害活性を呈することを示している。

【0424】

実施例 19：インビトロでの化合物 KC - 2 からのオキシコドンのトリプシン仲介性トリプシン放出に対するトリプシン阻害効果

30

化合物 KC - 2 (実施例 10 に記載のとおり調製することができる) を、化合物 109 (カタログ番号 N0289、Sigma - Aldrich) の非存在下または存在下で、ウシ膵臓由来のトリプシン (カタログ番号 T8003、I 型、約 10,000 BAEE 単位 / mg タンパク質、Sigma - Aldrich) と共にインキュベートした。化合物 109 をインキュベーション混合物の一部とした場合、化合物 KC - 2 は他のインキュベーション成分の 5 分後に添加した。具体的には、反応は、0.523 mg / mL (0.761 mM) 化合物 KC - 2 · 2HCl、0.0228 mg / mL トリプシン、22.5 mM 塩化カルシウム、172 mM トリス pH 8、およびインキュベーションにインヒビターが含まれるかどうかに応じて 0.00108 mg / mL (2 μM) 化合物 109 または 0.25% DMSO を含んだ。反応は 37 °C で 24 hr 行った。サンプルを特定の時間点で回収し、アセトニトリル中の 0.5% ギ酸中に移してトリプシン活性を停止させ、LC - MS / MS による分析まで -70 °C 未満で貯蔵した。

40

【0425】

図 7 は、いかなるトリプシンインヒビターも存在しない場合 (黒色の記号) または化合物 109 が存在する場合 (白色の記号) に化合物 KC - 2 をトリプシンに曝露した結果を示す。四角形の記号は、この実施例に記載される条件下における経時的な化合物 KC - 2 の消失を示し、三角形の記号はオキシコドンの出現を表す。

【0426】

図 7 の結果は、本実施形態のトリプシンインヒビターが化合物 KC - 2 からのオキシコドンのトリプシン仲介性放出を減弱させることができることを示す。加えて、このようなト

50

トリプシンインヒビターは、トリプシンを利用して化合物KC-2からオキシコドンの放出を生じさせる使用者の能力を妨げることができる。

【0427】

表4は、化合物109の非存在下および存在下で化合物KC-2をトリプシンに曝露した結果を示す。結果は、トリプシンに曝露されたときのプロドラッグの時間単位の半減期（即ち、プロドラッグトリプシン半減期）およびトリプシンに対する単位あたりのオキシコドン形成速度として表す。

【0428】

【表4】

表4.インビトロでの化合物KC-2のオキシコドンへのトリプシン変換

プロドラッグ	トリプシンインヒビター無し		トリプシンインヒビター有り		
	プロドラッグのトリプシン半減期、h	オキシコドン形成速度、 umol/h/ トリプシン umol	化合物109	プロドラッグのトリプシン半減期、h	オキシコドン形成速度、 umol/h/ トリプシン umol
	平均±sd	平均±sd		平均±sd	平均±sd
KC-2	5.64±0.26	37.4±0.9	2 uM	116±118	nd*

*nd = 検出不可

【0429】

表4の結果は、トリプシンが本実施形態のプロドラッグからのオキシコドンの放出に影響を及ぼすことができること、および本実施形態のトリプシンインヒビターがトリプシン仲介性のオキシコドン放出を減弱させることができることを示す。

【0430】

実施例20：ラットに対する化合物KC-2およびトリプシンインヒビター化合物109の経口投与

表5に示すとおり、 $8.7 \mu\text{mol}/\text{kg}$ ($6 \text{mg}/\text{kg}$)の化合物KC-2の生理食塩水（実施例10に記載のとおり調製することができる）を、 $55 \mu\text{mol}/\text{kg}$ ($30 \text{mg}/\text{kg}$)の化合物109（カタログ番号3081、Tocris Bioscience, Ellisville, MO, USAまたはカタログ番号WS38665、Waterstone Technology, Carmel, IN, USA）の同時投与有り、または無しで、経口投与前に16～18hr絶食させた内頸静脈カテーテルを挿入した雄性Sprague Dawleyラット（1群あたり4匹）に強制経口投与によって投与した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、5,400rpm、4で5分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから100マイクロリットル（ μl ）の血漿を、2 μl の50%ギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを5～10秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いでHPLC/MSによる分析まで-80のフリーザーに貯蔵した。

【0431】

表5および図8は、トリプシンインヒビターの非存在下または存在下で化合物KC-2を投与したラットについてのオキシコドン曝露の結果を提供する。表5の結果は、(a)オキシコドン(OC)の最大血漿中濃度(C_{max})（平均±標準偏差）および(b)化合物KC-2の投与後に最大オキシコドン濃度に達するまでの時間(T_{max})（平均±標準偏差）として報告する。

【0432】

10

20

30

40

【表 5】

表 5. ラット血漿中におけるオキシコドンの Cmax 値および Tmax 値

KC-2 用量、 mg/kg	KC-2 用量、 μmol/kg	化合物 109 用量、 mg/kg	化合物 109 用量、 μmol/kg	OC Cmax ± sd, ng/mL	Tmax ± sd, hr
6	8.7	0	0	0.863 ± 0.69	3.00 ± 1.4
6	8.7	30	55	0.0468 ± 0.094	5.00 ± nc

定量の下限は 0.100 ng/mL であった;nc = 未計算

10

【0433】

図 8 は、トリプシンインヒビターとの同時投与有り、または無しで化合物 KC-2 を PO 投与した後のオキシコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を比較する。

【0434】

表 5 および図 8 の結果は、化合物 109 が化合物 KC-2 のオキシコドン放出能力を、Cmax の抑制および Tmax の遅延の双方によって減弱させることを示す。

【0435】

実施例 21: ラットへの PO 投与後の化合物 KC-2 の薬物動態

化合物 KC-2 (実施例 10 に記載のとおり調製することができる) の生理食塩水を、表 6 に示すとおり、経口投与前に 16 ~ 18 hr 絶食させた内頸静脈カテーテルを挿入した雄性 Sprague Dawley ラット (1 群あたり 4 匹) に強制経口投与によって投与した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、5,400 rpm、4 で 5 分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから 100 マイクロリットル (μl) の血漿を、2 μl の 50% ギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを 5 ~ 10 秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いで HPLC/MS による分析まで -80 のフリーザーに貯蔵した。

20

【0436】

表 6 および図 9 は、異なる用量の化合物 KC-2 を投与したラットについてのオキシコドン曝露の結果を提供する。表 6 の結果は、ラット群ごとに、(a) オキシコドン (OC) の最大血漿中濃度 (Cmax) (平均 ± 標準偏差)、(b) 化合物 KC-2 の投与後に最大オキシコドン濃度に達するまでの時間 (Tmax) (平均 ± 標準偏差) および (c) 0 ~ 24 hr の曲線下面積 (AUC) (平均 ± 標準偏差) として報告する。

30

【0437】

【表 6】

表 6. 化合物 KC-2 のラット PO 投与

用量、 mg/kg	用量 μmol/kg	OC Cmax ± sd, ng/mL	Tmax ± sd, hr	AUC ± sd, ng*hr/mL
1.3	1.9	0.144 ± 0.018	1.50 ± 0.58	0.445 ± 0.13
5	7.3	0.918 ± 0.30	2.75 ± 0.5	4.30 ± 1.1
6	8.7	0.863 ± 0.69	3.00 ± 1.4	4.29 ± 2.6
10	15	1.13 ± 0.75	3.75 ± 2.9	4.94 ± 2.2
20	29	3.84 ± 1.1	3.75 ± 1.5	30.9 ± 6.3
42	61	6.00 ± 2.4	3.00 ± 1.4	39.6 ± 18
50	73	7.03 ± 2.3	3.75 ± 1.5	59.9 ± 14

40

濃度の下限は 0.0500 ng/mL であった。但し例外として 20 mg/kg 用量は 0.0250 ng/mL であった。

50

【0438】

図9は、漸増用量の化合物KC-2をPO投与した後のオキシコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を比較する。

【0439】

図表6および9の結果は、オキシコドンの血漿中濃度が化合物KC-2用量に比例して増加することを示す。

【0440】

実施例22：トリプシンインヒビター化合物109と同時に投与される化合物KC-2のラットへの経口投与

化合物KC-2の生理食塩水を7.3 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ (5 mg/kg) および73 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ (50 mg/kg) で投与した。高いほうの用量を、経口投与前に16~18 hr絶食させた内頸静脈カテーテルを挿入した雄性Sprague Dawleyラット(1群あたり4匹)に、表7に示すとおり漸増濃度の化合物109(カタログ番号3081、Tocris Bioscienceまたはカタログ番号WS38665、Waterstone Technology)と強制経口投与によって同時投与した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、5,400 rpm、4で5分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから100マイクロリットル(μl)の血漿を、2 μl の50%ギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを5~10秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いでHPLC/MSによる分析まで-80のフリーザーに貯蔵した。

【0441】

表7および図10は、種々の用量の化合物KC-2を投与したラットについてのオキシコドン曝露の結果を提供する。表7の結果は、ラット群ごとに、(a)オキシコドン(OC)の最大血漿中濃度(C_{max}) (平均 \pm 標準偏差)、(b)化合物KC-2の投与後に最大オキシコドン濃度に達するまでの時間(T_{max}) (平均 \pm 標準偏差)および(c)0~24 hrの曲線下面積(AUC) (平均 \pm 標準偏差)として報告する。

【0442】

【表7】

表7. 化合物109の非存在下または存在下における化合物KC-2のラットPO投与

KC-2 用量、 mg/kg	KC-2 用量、 $\mu\text{mol}/\text{kg}$	化合物109 用量、 mg/kg	化合物109 用量、 $\mu\text{mol}/\text{kg}$	OC $C_{\text{max}} \pm$ sd, ng/mL	$T_{\text{max}} \pm$ sd, hr	AUC \pm sd, ng*hr/mL
5	7.3	0	0	0.918 \pm 0.30	2.75 \pm 0.5	4.30 \pm 1.1
50	73	0	0	7.03 \pm 2.3	3.75 \pm 1.5	59.9 \pm 14
50	73	10	19	4.44 \pm 1.5	6.50 \pm 1.7	51.0 \pm 16
50	73	20	37	2.25 \pm 0.89	7.25 \pm 1.5	29.2 \pm 8.9
50	73	30	56	1.77 \pm 0.57	6.50 \pm 1.7	19.8 \pm 7.6
50	73	40	74	1.64 \pm 0.96	5.75 \pm 1.5	16.5 \pm 5.9

定量の下限は0.0250 ng/mlであった

【0443】

図10は、化合物KC-2を漸増量のトリプシンインヒビター化合物109との同時投与でPO投与した後のオキシコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を比較する。

【0444】

表7および図10の結果は、オキシコドンを用量依存的に放出する化合物KC-2の能力を、 C_{max} およびAUCの抑制と T_{max} の遅延との双方によって減弱させる化合物109の能力を示す。

【0445】

実施例 23：インビトロヒト μ オピオイド受容体結合アッセイ

この例は、組換え HEK - 293 細胞中で発現したミュー (μ) オピオイド受容体に対する化合物 KC - 2 の親和性を計測する。

【0446】

全般的な手順は、Wang, J. - B., Johnson, P. S., Perscio, A. M., Hawkins, A. L., Griffin, C. A. および Uhl, G. R. (1994). FEBS Lett., 338: 217 - 222 により記載されるプロトコルに従う。より具体的には、アッセイは必要に応じて、オキシコドンまたは化合物 KC - 2 (実施例 10 に記載のとおり調製することができる) ならびに細胞表面上でヒト μ オピオイド受容体を発現する組換え HEK - 293 細胞、基準化合物 [d - Ala², N - Me - Phe⁴, Gly⁵ - オール] - エンケファリン (DAMGO)、放射性リガンド [³H] DAMGO (0.5 nM) および非特異的リガンドのナロキソン (10 μ M) を含んだ。反応混合物を 22 °C で 2 時間インキュベートした。次いで、サンプルをシンチレーション計数に供した。

10

【0447】

これらのアッセイでは、試験化合物の受容体に対する特異的結合は、過剰量の非標識リガンドの存在下で測定される全結合量と非特異的結合量との差として定義される。結果は特異的結合のコントロールの割合として、および試験化合物の存在下で得られたコントロール特異的結合の阻害割合として表される。IC₅₀ 値 ([³H] DAMGO 結合を 50% 阻害するのに必要な競合リガンドの濃度)、およびヒル係数 (nH) を、ヒルの式の曲線の当てはめを用いた競合曲線の非線形回帰分析により決定した。

20

【0448】

表 8 は、オキシコドンおよび化合物 KC - 2 の IC₅₀ 値を示す。

【0449】

【表 8】

表 8. IC₅₀ 値

化合物	IC ₅₀ ヒト μ オピオイド受容体
オキシコドン	1.2E-08
化合物 KC-2	2.2E-08

30

【0450】

これらのデータは、化合物 KC - 2 が、オキシコドンと比べて約 2 倍低い親和性で μ オピオイド受容体に結合することを実証する。

【0451】

実施例 24：インビトロでのヒト μ オピオイド受容体作動薬の細胞機能アッセイ

この実施例は、CHO 細胞中で発現した組換えヒト μ オピオイド受容体に曝露されたときに作動応答を生じさせる本開示物の特定の化合物の能力を計測する。

40

【0452】

全般的な手順は、Wang, J. - B., Johnson, P. S., Perscio, A. M., Hawkins, A. L., Griffin, C. A. および Uhl, G. R. (1994). FEBS Lett., 338: 217 - 222 に記載されるプロトコルに従う。より具体的には、アッセイは、表 9 に示す化合物のそれぞれと、細胞表面上でヒト μ オピオイド受容体を発現する組換えチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞とを含んだ。コントロール反応は、1 μ M の DAMGO を含んだ。反応混合物を 37 °C で 10 分間インキュベートし、反応産物はサイクリック AMP (cAMP) であった。サンプルをホモジニアス時間分解蛍光法 (HTRF (登録商標)) に供した。Hill plot ソフトウェアを使用した非線形回帰の当てはめにより、EC₅₀ 値 (最大半数の特異的応

50

答を生じる濃度)を決定した。

【0453】

表9は、3つの別個の実験からの結果を示す。化合物KC-2、化合物KC-3、化合物KC-5、および化合物KC-6(この各々は、それぞれ実施例10、11、13および14に記載のとおり調製することができる)についてのEC₅₀値が提供され、それぞれの同じ実験で計測したオキシコドンについてのEC₅₀値と比較される。また、同じ実験で計測した化合物KC-4(実施例12に記載のとおり調製することができる)およびヒドロコドンについてのEC₅₀値も示す。表9はまた、オキシコドンまたはヒドロコドンの、それぞれの当該薬物のプロドラッグに対する薬物対プロドラッグ(薬物/プロドラッグ)相対効力(即ち、ヒトμオピオイド受容体におけるEC₅₀)も提供する。

【0454】

【表9】

表9: EC₅₀ 値

実験番号	化合物	EC ₅₀ ヒトμオピオイド受容体	薬物/プロドラッグ相対効力
1	オキシコドン	1.2E-7	
1	化合物 KC-2	4.9E-7	4.1
2	オキシコドン	4.0E-8	
2	化合物 KC-3	1.6E-6	40
2	化合物 KC-5	2.0E-6	50
3	ヒドロコドン	8.8E-8	
3	化合物 KC-4	1.3E-6	15
3	オキシコドン	7.8E-8	
3	化合物 KC-6	1.8E-6	23

【0455】

表9の結果は、本実施形態のプロドラッグが、1より大きい薬物/プロドラッグ相対効力を呈することを示し;従って本実施形態のプロドラッグのヒトμオピオイド受容体における効力は、それが放出するそれぞれの薬物の効力より低い。

【0456】

実施例25: 化合物KC-2またはオキシコドンをラットにIV投与した後の薬物動態: 血漿中および脳脊髄液中への移行

この実施例は、プロドラッグ化合物KC-2およびオキシコドンをラットに静脈内(IV)投与した後のそれぞれの化合物の血漿中および脳脊髄液(CSF)中濃度を比較する。血漿/CSF分配係数から、化合物の血液脳関門透過能力を予測することができる。

【0457】

10mg/kgの用量の化合物KC-2(実施例10に記載のとおり調製することができる)、または等モル用量のオキシコドンを、各々生理食塩水に溶解し、4匹の雄性Sprague Dawleyラットに尾静脈注射した。15分後、ラットを二酸化炭素窒息により麻酔し、血液サンプルを採取し、5,400rpm、4で5分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから100マイクロリットル(μl)の血漿を、2μlの50%ギ酸が入った新しいチューブに移した。ポリウレタンカテーテル型MRE-040チューピング(Braintree Scientific, Inc., Braintree, MA)に接続した22×1インチゲージ針を使用して、CSF液を回収した。針は、大後頭孔の範囲で頂部稜の直下に挿入した;透明なCSF液をカテーテルに回収し、回収チューブに移した。CSFサンプルを5,400rpm、4で5分間遠心し、各サンプルから100μlのCSF液を新しいチューブに移した。血漿およびCSFサンプルを直ちにドライ

アイス中に置き、次いで高速液体クロマトグラフィー / 質量分析法 (H P L C / M S) による分析まで - 8 0 のフリーザーに貯蔵した。

【 0 4 5 8 】

表 1 0 の結果は、4 匹のラットの群ごとに、血漿中または C S F 中の示される化合物の平均濃度として報告する。表 1 0 はまた、血漿対 C S F (血漿 / C S F) 分配係数、即ち、示される化合物についての血漿中濃度の C S F 中濃度に対する比も提供する。

【 0 4 5 9 】

【 表 1 0 】

表 10. 化合物 KC-2 およびオキシコドンの平均血漿中および CSF 中濃度値および分配係数

10

化合物	血漿中化合物濃度、 ng/mL	CSF 中化合物濃度、 ng/mL	血漿/CSF 分配係数
化合物 KC-2	27,200	61.9	439
OC	3,257	863	3.8

【 0 4 6 0 】

表 1 0 の結果は、化合物 K C - 2 のオキシコドンに対する相対血漿 / C S F 分配係数が約 1 1 6 (即ち、4 3 9 / 3 . 8) であり ; 即ち化合物 K C - 2 は C S F 中への移行がオキシコドンより約 1 1 6 倍低いことを示している。加えて、実施例 2 4 に示されるとおり、化合物 K C - 2 の薬物 / プロドラッグ相対効力は約 4 . 1 である。従って、化合物 K C - 2 は、等モル量で静脈内投与されるとき、C N S μ オピオイド受容体における有効性がオキシコドンより約 4 7 5 倍 (即ち、1 1 6 \times 4 . 1) 低いと予想することができる。

20

【 0 4 6 1 】

実施例 2 6 : ラットへの P O 投与後の化合物 K C - 3 の薬物動態

この実施例は、ラットに経口 (P O) 投与したいくつかの濃度の化合物 K C - 3 の薬物動態を比較する。

【 0 4 6 2 】

化合物 K C - 3 (実施例 1 1 に記載のとおり調製することができる) の生理食塩水を、表 1 1 に示すとおり、経口投与前に 1 6 ~ 1 8 h r 絶食させた内頸静脈カテーテルを挿入した雄性 S p r a g u e D a w l e y ラット (1 群あたり 4 匹、但し 3 匹のラットを使用した場合の用量 4 6 m g / k g K C - 3 は例外とする) に強制経口投与によって投与した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、5 , 4 0 0 r p m、4 で 5 分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから 1 0 0 μ l の血漿を、2 μ l の 5 0 % ギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを 5 ~ 1 0 秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いで H P L C / M S による分析まで - 8 0 のフリーザーに貯蔵した。

30

【 0 4 6 3 】

表 1 1 および図 1 1 は、種々の用量の化合物 K C - 3 を投与したラットについてのオキシコドン曝露の結果を提供する。表 1 1 の結果は、ラット群ごとに、すべての用量について (a) オキシコドン (O C) の最大血漿中濃度 (C m a x) (平均 \pm 標準偏差)、(b) 化合物 K C - 3 の投与後に最大オキシコドン濃度に達するまでの時間 (T m a x) (平均 \pm 標準偏差) および (c) 0 ~ 2 4 h r の曲線下面積 (A U C) として報告し、但し 0 ~ 8 h r の A U C 値 (平均 \pm 標準偏差) を計算した場合の 1 . 4 m g / k g および 2 2 m g / k g の用量は例外とする。

40

【 0 4 6 4 】

【表 1 1】

表 11.ラット血漿中におけるオキシコドンの Cmax 値、Tmax 値および AUC 値

化合物	用量、 mg/kg	用量 μmol/kg	OC Cmax ± sd, ng/mL	Tmax ± sd, hr	AUC ± sd (ng x hr)/mL
KC-3	1.4	1.9	0.0992 ± 0.0084	2.25 ± 0.5	0.376 ± 0.14
KC-3	11	15	1.34 ± 0.31	2.00 ± 0.0	8.96 ± 4.9
KC-3	22	30	2.54 ± 0.34	2.00 ± 0.0	12.6 ± 1.9
KC-3	46	63	5.19 ± 0.76	3.33 ± 1.5	40.5 ± 17

定量の下限は 0.05 ng/mL であった

10

【0 4 6 5】

図 1 1 は、漸増用量の化合物 KC - 3 を P O 投与した後のオキシコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を比較する。

【0 4 6 6】

表 1 1 および図 1 1 の結果は、オキシコドンの血漿中濃度が、化合物 KC - 3 の用量に比例して増加することを示す。

【0 4 6 7】

実施例 2 7: ラットへの I V 投与後の化合物 KC - 3 の薬物動態

この実施例は、化合物 KC - 3 を静脈内 (I V) 投与した後のラットにおけるプロドラッグおよびオキシコドンの血漿中濃度を比較する。

20

【0 4 6 8】

化合物 KC - 3 (実施例 1 1 に記載のとおり調製することができる) を生理食塩水に溶解し、 2 mg / kg の用量で 4 匹の内頸静脈カテーテルを挿入した雄性 Sprague D awl e y ラットに尾静脈注射した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、 5 , 4 0 0 r p m、 4 で 5 分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから 1 0 0 μ l の血漿を、 2 μ l の 5 0 % ギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを 5 ~ 1 0 秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いで高速液体クロマトグラフィー / 質量分析法 (H P L C / M S) による分析まで - 8 0 のフリーザーに貯蔵した。

30

【0 4 6 9】

表 1 2 および図 1 2 は、化合物 KC - 3 を静脈内投与したラット群についての化合物 KC - 3 およびオキシコドン曝露の結果を提供する。表 1 2 の結果は、それぞれ化合物 KC - 3 およびオキシコドン (O C) の最大血漿中濃度 (C m a x) (平均 ± 標準偏差) として報告する。

【0 4 7 0】

【表 1 2】

表 12.ラット血漿中における化合物 KC-3 およびオキシコドンの Cmax 値

KC-3 用量、 mg/kg	KC-3 用量、 μmol/kg	KC-3 Cmax ± sd, ng/mL	OC Cmax ± sd, ng/mL
2	2.7	2620 ± 85	1.14 ± 0.48

定量の下限は 0.05 ng/mL であった

40

【0 4 7 1】

表 1 2 および図 1 2 は、化合物 KC - 3 を静脈内投与したラットにおけるオキシコドンの血漿中濃度が化合物 KC - 3 の血漿中濃度の僅か 0 . 0 4 % であることを実証し、化合物 KC - 3 の I V 投与がオキシコドンの血漿中への有意な放出をもたらさないことが示される。

50

【0472】

実施例28：ケトン修飾オピオイドプロドラッグからの薬物のインビトロでのトリプシン仲介性トリプシン放出に対するトリプシン阻害効果

この実施例は、本実施形態のプロドラッグを切断するトリプシンの能力およびそのような切断に対するトリプシンインヒビターの効果を実証する。

【0473】

化合物KC-3、化合物KC-4、化合物KC-5、または化合物KC-6を、それぞれウシ膵臓由来のトリプシン（カタログ番号T8003、I型、約10,000BAEE単位/mgタンパク質、Sigma-Aldrich）と共にインキュベートした。具体的に反応は、0.761mMの化合物KC-3・2HCl、化合物KC-5・2HCl、化合物KC-4・2HCl、または化合物KC-6・2HClと、22.5mMの塩化カルシウム、40~172mMのトリスpH8および0.25%DMSOを含み、表13Aに示すとおり異なるトリプシン活性を有した。反応を37で24時間行った。特定の時間点でサンプルを回収し、アセトニトリル中0.5%ギ酸に移してトリプシン活性を停止させ、LC-MS/MSによる分析まで-70未満で貯蔵した。

10

【0474】

化合物KC-3はまた、2マイクロモル濃度の(μM)トリプシンインヒビター化合物109の存在下でもインキュベートした。この場合、化合物KC-3は他のインキュベーション成分の5分後に添加した。他の反応およびサンプル処置条件は上記に記載したとおりとした。

20

【0475】

表13Aおよび表13Bは、トリプシンインヒビターの非存在下または存在下で試験化合物をトリプシンに曝露した結果を示す。結果は、時間単位におけるトリプシンに曝露されたときのプロドラッグの半減期（即ち、プロドラッグトリプシン半減期）および時間あたりBAEE単位のトリプシンあたりのマイクロモル単位(umol/h/BAEE U)におけるオキシコドンまたはヒドロコドンの形成速度として表す。

【0476】

【表13A】

表13A.インビトロでのプロドラッグのオキシコドンまたはヒドロコドンへのトリプシン変換

30

プロドラッグ	BAEE U トリプシン/mL	プロドラッグ トリプシン 半減期、h	オキシコドン 形成速度、 umol/h/BAEE U	ヒドロコドン 形成速度、 umol/h/BAEE U
		平均 ± sd	平均 ± sd	平均 ± sd
KC-3	241	8.92 ± 1.91	0.0684 ± 0.0009	na
KC-5	241	1.2 ± 0.04	0.135 ± 0.005	na
KC-4	241	6.35 ± 0.13	na	0.0911 ± 0.015
KC-4	4815	0.315 ± 0.004	na	0.0137 ± 0.0014
KC-6	241	nc	0.0118 ± 0.0042	na
KC-6	4815	nc	0.00571 ± 0.0002	na

nc = 未計算; na = 該当なし

40

【0477】

【表 1 3 B】

表 13B.インビトロでの化合物 KC-3 のオキシコドンへのトリプシン変換の化合物 109 による阻害

プロドラッグ	トリプシンインヒビター有り		
	化合物 109	プロドラッグトリプシン 半減期、h	オキシコドン形成速度, umol/h/BAEE U
		平均値 ± sd	平均値 ± sd
KC-3	2 uM	43.338 ± 40.637	nc

nc = 未計算

10

【0 4 7 8】

表 1 3 A の結果は、トリプシンが本実施形態のプロドラッグからのオキシコドンまたはヒドロコドンの放出を仲介し得ることを示す。表 1 3 B の結果は、本実施形態のトリプシンインヒビターが、本実施形態のケトン修飾オピオイドプロドラッグからのトリプシン仲介性の薬物放出を減弱させ得ることを示す。

【0 4 7 9】

実施例 2 9 : 化合物 KC - 3 およびトリプシンインヒビター化合物 1 0 9 のラットへの経口投与

この実施例は、経口投与された化合物 KC - 3 からの血漿中への薬物放出に影響を及ぼす本実施形態のトリプシンインヒビターの能力を実証する。

20

【0 4 8 0】

化合物 KC - 3 (実施例 1 1 に記載のとおり調製することができる) の生理食塩水を、 $6.8 \mu\text{mol} / \text{kg}$ ($5 \text{mg} / \text{kg}$) および $68 \mu\text{mol} / \text{kg}$ ($50 \text{mg} / \text{kg}$) の化合物 KC - 3 で、経口投与前に 16 ~ 18 hr 絶食させた内頸静脈カテーテルを挿入した雄性 Sprague Dawley ラット (1 群あたり 4 匹) に、表 1 4 に示すとおり
の漸増濃度の化合物 1 0 9 (カタログ番号 3 0 8 1、Tocris Bioscience
またはカタログ番号 WS 3 8 6 6 5、Waterstone Technology) の
同時投与有り、または無しで強制経口投与によって投与した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、 $5,400 \text{rpm}$ 、4 で 5 分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから
100 μl の血漿を、2 μl の 50 % ギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを
5 ~ 10 秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いで HPLC / MS
による分析まで - 80 のフリーザーに貯蔵した。

30

【0 4 8 1】

表 1 4 および図 1 3 は、トリプシンインヒビターの非存在下または存在下で化合物 KC - 3 を投与したラットについてのオキシコドン曝露の結果を提供する。表 1 4 の結果は、(a) オキシコドン (OC) の最大血漿中濃度 (C_{max}) (平均 ± 標準偏差)、(b) 化合物 KC - 3 の投与後に最大オキシコドン濃度に達するまでの時間 (T_{max}) (平均 ± 標準偏差) および (c) 0 ~ 24 hr の曲線下面積 (AUC) (平均 ± 標準偏差) として報告する。

40

【0 4 8 2】

【表 1 4】

表 14. ラット血漿中におけるオキシコドンの Cmax 値、Tmax 値および AUC 値

KC-3 用量、 mg/kg	KC-3 用量、 μmol/kg	化合物 109 用量、 mg/kg	化合物 109 用量、 μmol/kg	OC Cmax ± sd, ng/mL	Tmax ± sd, hr	AUC ± sd (ng x hr)/ mL
5	6.8	0	0	0.611 ± 0.10	3.00 ± 1.4	3.95 ± 1.6
50	68	0	0	7.08 ± 2.6	3.00 ± 1.4	59.1 ± 23
50	68	10	18.5	1.26 ± 0.34	8.00 ± 0.0	12.3 ± 2.9
50	68	20	37	1.05 ± 0.61	3.75 ± 1.5	10.5 ± 5.4
50	68	30	55	0.49 ± 0.19	4.50 ± 2.6	2.82 ± 1.3
50	68	40	74	0.47 ± 0.36	4.63 ± 3.1	2.71 ± 3.7

定量の下限は 0.025 ng/mL であった

【 0 4 8 3】

図 1 3 は、トリプシンインヒビターとの同時投与有り、または無しで化合物 KC - 3 を PO 投与した後のオキシコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を比較する。

【 0 4 8 4】

表 1 4 および図 1 3 の結果は、化合物 1 0 9 が化合物 KC - 3 のオキシコドン放出能力を、Cmax および AUC の抑制と Tmax の遅延との双方によって減弱させることを示している。

【 0 4 8 5】

実施例 3 0 : 化合物 KC - 3 またはオキシコドンをラットに IV 投与した後の薬物動態 : 血漿中および脳脊髄液中への移行

この実施例は、プロドラッグ化合物 KC - 3 およびオキシコドンをラットに静脈内 (IV) 投与した後のそれぞれの化合物の血漿中および脳脊髄液 (CSF) 中濃度を比較する。血漿 / CSF 分配係数から、化合物の血液脳関門透過能力を予測することができる。

【 0 4 8 6】

10 mg / kg の用量の化合物 KC - 3 (実施例 1 1 に記載のとおり調製することができる)、または等モル用量のオキシコドンを、各々生理食塩水に溶解し、4 匹の雄性 Sprague Dawley ラットに尾静脈注射した。2 分後、ラットを二酸化炭素窒息により麻酔し、血液サンプルを採取し、5,400 rpm、4 で 5 分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから 100 μl の血漿を、2 μl の 50 % ギ酸が入った新しいチューブに移した。ポリウレタンカテーテル型 MRE - 0 4 0 チューピング (Braintree Scientific, Inc.) に接続した 22 x 1 インチゲージ針を使用して、CSF 液を回収した。針は、大後頭孔の範囲で頂部稜の直下に挿入した ; 透明な CSF 液をカテーテルに回収し、回収チューブに移した。CSF サンプルを 5,400 rpm、4 で 5 分間遠心し、各サンプルから 100 μl の CSF 液を新しいチューブに移した。血漿および CSF サンプルを直ちにドライアイス中に置き、次いで高速液体クロマトグラフィー / 質量分析法 (HPLC / MS) による分析まで - 80 のフリーザーに貯蔵した。化合物 KC - 3 およびオキシコドンの経時的な血漿中および CSF 中への移行を調べるため、4 匹のラットのさらなる群について上記のとおり化合物を投与し、特定の時間点で麻酔した。上記のとおり血漿および CSF を回収して分析した。これらのラットの結果から、投与後に血漿および CSF コンパートメントで急速に平衡に達したこと、および CSF と血漿との間での分配程度が全時間点を通じて一貫していたことが示された。従って、表 1 5 には 2 分における時間点データのみを報告する。

【 0 4 8 7】

表 1 5 の結果は、4 匹のラットの群ごとに、血漿中または CSF 中の示される化合物の平

10

20

30

40

50

均濃度として報告する。表 15 はまた、血漿対 CSF (血漿 / CSF) 分配係数、即ち、示される化合物についての血漿中濃度の CSF 中濃度に対する比も提供する。

【 0 4 8 8 】

【 表 1 5 】

表 15. 化合物 KC-3 およびオキシコドンの平均血漿中および CSF 中濃度値および分配係数

化合物	血漿中化合物濃度、 ng/mL	CSF 中化合物濃度、 ng/mL	血漿/CSF 分配係数
化合物 KC-3	59,225	34.1	1,737
OC	10,300	2158	4.8

10

【 0 4 8 9 】

表 15 の結果は、化合物 KC - 3 のオキシコドンに対する相対血漿 / CSF 分配係数が約 364 (即ち、1,737 / 4.8) であり; 即ち化合物 KC - 3 は CSF 中への移行がオキシコドンより約 364 倍低いことを示している。加えて、実施例 24 に示されるとおり、化合物 KC - 3 の薬物 / プロドラッグ相対効力は約 40 である。従って、化合物 KC - 3 は、等モル量で静脈内投与されるとき、CNS μ オピオイド受容体における有効性がオキシコドンより約 14,500 倍 (即ち、364 \times 40) 低いと予想することができる。

20

【 0 4 9 0 】

実施例 31 : ラットにおける化合物 KC - 3 のインビボ耐容性

この実施例は、ラットに静脈内投与されたときに化合物 KC - 3 が耐容されたことを実証する。

【 0 4 9 1 】

本試験では、雄性ナイーブ Sprague - Dawley ラットを用量あたり 4 匹使用した。ラットを計量し、次にヒートランプの下に 15 ~ 20 分間置いて外側尾静脈を拡張した。投与量は体重に基づいた (1 mL / kg); 化合物 KC - 3 (実施例 11 に記載のとおり調製することができる) の投与は表 16 に示すとおりであった。投与前、ラットをブルーム (Broom) 型拘束器に入れ、シリンジおよび針を使用して薬物を尾静脈の一つに導入した。投与後、タイマーをセットし、臨床徴候についてラットを観察した。投与後 5 分に伏在静脈から血液サンプルを回収した。ラットは最長 24 時間まで観察した。結果を表 16 に示す。

30

【 0 4 9 2 】

【 表 1 6 】

表 16. ラットにおける化合物 KC-3 のインビボ耐容性

化合物	用量、 mg/kg	用量、 μ mol/kg	投与した ラット数	臨床所見
KC-3	71	97	4	2 匹が正常、および 2 匹が失調を伴ったが、2 分後に回復した。

40

【 0 4 9 3 】

表 16 の結果は、ラットが 97 μ mol / kg の用量の化合物 KC - 3 を耐容し、2 分以内に正常な活動を回復することを示す。

【 0 4 9 4 】

実施例 32 : オキシコドンプロドラッグ化合物 KC - 3 のインビトロ安定性

この実施例は、種々の容易に入手可能な家庭用化学品および酵素製剤に対する化合物 KC - 3 の安定性を実証する。

【 0 4 9 5 】

50

化合物 KC - 3 (実施例 11 に記載のとおり調製することができる) を室温 (RT) または 80 で 1 時間または 24 時間 (hr) のいずれかにわたり以下の家庭用化学品に曝露した: ウォッカ (40% アルコール)、重曹 (飽和重炭酸ナトリウム溶液、pH 9)、Ammonia - D 入り WINDEX (登録商標) (pH 11) および酢 (5% 酢酸)。化合物 KC - 3 はまた、以下の酵素含有組成物にも、RT で 1 hr または 24 hr にわたり曝露した: GNC (登録商標) Super Digestive (5 mL の水中に溶解した 2 カプセルの GNC Super Digestive Enzymes)、軟化剤 (Adolf の食肉軟化剤、主にパイン、濃度が 0.123 g/mL となるよう水に溶解し、瓶のラベルに掲載されているマリネの濃度を近似した)、およびサブチリシン (subtilisin) (4 mL の水に溶解した 8 錠の ULTRA ZYME (登録商標) コンタクトレンズ洗浄剤 (Advanced Medical Optics))。サンプルを記載のとおりインキュベートした。1 hr および 24 hr でアリコートを取り出し、各々を 85% リン酸溶液の 50% または 100% の溶液に添加して pH 4 以下の最終 pH を達成して安定化させた。次に安定化したアリコートを水で 4 倍 ~ 6 倍希釈し、ボルテックス混合して HPLC にかけた。

10

【0496】

図 14 は、化合物 KC - 3 を上記の様々な家庭用化学品および酵素含有組成物に曝露したときのオキシコドンの放出を実証する。曝露後の化合物 KC - 3 の残留率が黒色のバーで示され、化合物 KC - 3 のオキシコドンへの変換率が、黒線の輪郭を有する薄い陰影付きのバーで示される。これらの結果は、化合物 KC - 3 をこれらの様々な条件に曝露して生じるオキシコドンへの変換が実質的に 10% 未満であることを示している。

20

【0497】

実施例 33: ラットへの PO 投与後の化合物 KC - 4 の薬物動態

この実施例は、化合物 KC - 4 をラットに経口 (PO) 投与したときのヒドロコドンの血漿中への放出を実証する。

【0498】

化合物 KC - 4 (実施例 12 に記載のとおり調製することができる) の生理食塩水を、表 17 に示すとおり、経口投与前に 16 ~ 18 hr 絶食させた内頸静脈カテーテルを挿入した雄性 Sprague Dawley ラット (1 群あたり 4 匹) に強制経口投与によって投与した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、5,400 rpm、4 で 5 分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから 100 μ l の血漿を、2 μ l の 50% ギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを 5 ~ 10 秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いで HPLC / MS による分析まで -80 のフリーザーに貯蔵した。

30

【0499】

表 17 は、化合物 KC - 4 を経口投与したラットについてのヒドロコドン曝露の結果を提供する。表 17 の結果は、(a) ヒドロコドン (OC) の最大血漿中濃度 (Cmax) (平均 \pm 標準偏差)、(b) 化合物 KC - 4 の投与後に最大ヒドロコドン濃度に達するまでの時間 (Tmax) (平均 \pm 標準偏差) および (c) 0 ~ 24 hr の曲線下面積 (AUC) (平均 \pm 標準偏差) として報告する。

【0500】

【表 17】

40

表 17. ラット血漿中におけるヒドロコドンの Cmax 値、Tmax 値および AUC 値

化合物	用量、 mg/kg	用量 μ mol/kg	HC Cmax \pm sd, ng/mL	Tmax \pm sd, hr	AUC \pm sd (ng x hr)/mL
KC-4	6	8.4	0.0667 \pm 0.019	4.5 \pm 2.6	0.315 \pm 0.063

定量の下限は 0.025 ng/mL であった

【0501】

50

表 17 の結果は、化合物 KC - 4 の経口投与が、本実施形態のヒドロコドンプロドラッグによるヒドロコドンの放出をもたらすことを示す。

【 0 5 0 2 】

実施例 3 4 : 化合物 KC - 4 をラットに I V 投与した後の薬物動態

この実施例は、化合物 KC - 4 を静脈内 (I V) 投与した後のラットにおけるプロドラッグおよびヒドロコドンの血漿中濃度を比較する。

【 0 5 0 3 】

化合物 KC - 4 (実施例 1 4 に記載のとおり調製することができる) を生理食塩水に溶解し、4 匹の内頸静脈カテーテルを挿入した雄性 Sprague Dawley ラットに 2 mg / kg の用量で尾静脈注射した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、5, 400 rpm、4 で 5 分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから 100 μ l の血漿を、2 μ l の 50 % ギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを 5 ~ 10 秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いで高速液体クロマトグラフィー / 質量分析法 (HPLC / MS) による分析まで - 80 のフリーザーに貯蔵した。

10

【 0 5 0 4 】

表 1 8 および図 1 5 は、化合物 KC - 4 を静脈内投与したラットについての化合物 KC - 4 およびヒドロコドン曝露結果を提供する。表 1 8 の結果は、化合物 KC - 4 およびヒドロコドン (HC) のそれぞれの最大血漿中濃度 (Cmax) (平均 \pm 標準偏差) として報告する。

20

【 0 5 0 5 】

【 表 1 8 】

表 18. ラット血漿中における化合物 KC-4 およびヒドロコドンの Cmax 値

KC-4 用量、 mg/kg	KC-4 用量、 μ mol/kg	KC-4 Cmax \pm sd, ng/mL*	HC Cmax \pm sd, ng/mL^
2	2.8	3960 \pm 570	0.224 \pm 0.020

* 定量の下限は 0.05 ng/mL であった

^ 定量の下限は 0.025 ng/mL であった

30

【 0 5 0 6 】

表 1 8 および図 1 5 は、化合物 KC - 4 を静脈内投与したラットにおけるヒドロコドンの血漿中濃度が、化合物 KC - 4 の血漿中濃度の僅か 0 . 006 % であることを実証し、化合物 KC - 4 の I V 投与がヒドロコドンの血漿中への有意な放出をもたらさないことが示される。

【 0 5 0 7 】

実施例 3 5 : ラットに対する化合物 KC - 4 およびトリプシンインヒビター化合物 1 0 9 の経口投与

この実施例は、経口投与した化合物 KC - 4 からの血漿中への薬物放出に影響を及ぼす本実施形態のトリプシンインヒビターの能力を実証する。

40

【 0 5 0 8 】

化合物 KC - 4 (実施例 1 2 に記載のとおり調製することができる) の生理食塩水を 8 . 4 μ mol / kg (6 mg / kg) で、表 1 9 に示すとおり 55 μ mol / kg (30 mg / kg) の化合物 1 0 9 (カタログ番号 3081、Tocris Bioscience またはカタログ番号 WS38665、Waterstone Technology) の同時投与有り、または無しで、経口投与前に 16 ~ 18 hr 絶食させた内頸静脈カテーテルを挿入した雄性 Sprague Dawley ラット (1 群あたり 4 匹) に強制経口投与によって投与した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、5, 400 rpm、4 で 5 分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから 100 μ l の血漿を、2 μ l の 50 % ギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを 5 ~ 10 秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いで HPLC / MS による分析まで - 80 のフリーザー

50

に貯蔵した。

【0509】

表19および図16は、トリプシンインヒビターの非存在下または存在下で化合物KC-4を投与したラットについてのヒドロコドン曝露結果を提供する。表19の結果は、(a)ヒドロコドン(HC)の最大血漿中濃度(Cmax)(平均±標準偏差)、(b)化合物KC-4の投与後に最大ヒドロコドン濃度に達するまでの時間(Tmax)(平均±標準偏差)および(c)0~24hrの曲線下面積(平均±標準偏差)として報告する。

【0510】

【表19】

表19.ラット血漿中におけるヒドロコドンのCmax値、Tmax値およびAUC値

KC-4 用量、 mg/kg	KC-4 用量、 μmol/kg	化合物109 用量、 mg/kg	化合物109 用量、 μmol/kg	HC Cmax ± sd, ng/mL	Tmax ± sd, hr	AUC ±sd (ng x hr)/mL
6	8.4	0	0	0.0667 ± 0.019	4.5 ± 2.6	0.315 ± 0.063
6	8.4	30	55	0.0064 ± 0.013	8.0 ± 0.0	0.016 ± 0.032

定量の下限は0.025 ng/mLであった

10

【0511】

図16は、トリプシンインヒビターとの同時投与有り、または無しで化合物KC-4をPO投与した後のヒドロコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を比較する。

20

【0512】

表19および図16の結果は、化合物109が、化合物KC-4のヒドロコドン放出能力を、CmaxおよびAUCの抑制とTmaxの遅延との双方によって減弱させることを示す。

【0513】

実施例36：ラットへのPO投与後の化合物KC-5の薬物動態

この実施例は、化合物KC-5をラットに経口(PO)投与したときのオキシコドンの血漿中への放出を実証する。

30

【0514】

化合物KC-5(実施例13に記載のとおり調製することができる)の生理食塩水を、表20に示すとおり、経口投与前に16~18hr絶食させた内頸静脈カテーテルを挿入した雄性Sprague Dawleyラット(1群あたり4匹)に強制経口投与によって投与した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、5,400rpm、4で5分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから100μlの血漿を、2μlの50%ギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを5~10秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いでHPLC/MSによる分析まで-80のフリーザーに貯蔵した。

【0515】

表20および図17は、化合物KC-5を経口投与したラットについてのオキシコドン曝露の結果を提供する。表20の結果は、(a)オキシコドン(OC)の最大血漿中濃度(Cmax)(平均±標準偏差)、(b)化合物KC-5の投与後に最大オキシコドン濃度に達するまでの時間(Tmax)(平均±標準偏差)および(c)0~8hrの曲線下面積(AUC)(ng x hr)/mL(平均±標準偏差)として報告する。

40

【0516】

【表 20】

表 20.ラット血漿中におけるオキシコドン(OC)の Cmax 値、Tmax 値および AUC 値

化合物	用量、 mg/kg	用量、 μmol/kg	OC Cmax ± sd, ng/mL	Tmax ± sd, hr	AUC ± sd (ng x hr)/mL
KC-5	24	30.5	2.06 ± 0.45	2.0 ± 0.0	9.61 ± 1.4

定量の下限は 0.025 ng/mL であった

【0517】

10

図 17 は、化合物 KC - 5 を PO 投与した後のオキシコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を実証する。

【0518】

表 20 および図 17 の結果は、化合物 KC - 5 の経口投与が、オキシコドンの投与（実施例 15 を参照）と比較して Cmax および AUC の抑制ならびに Tmax の遅延を呈するオキシコドン血漿中濃度をもたらすことを示す。

【0519】

実施例 37 :

ラットへの IV 投与後の化合物 KC - 5 の薬物動態

この例は、化合物 KC - 5 を静脈内（IV）投与した後のラットにおけるプロドラッグおよびオキシコドンの血漿中濃度を比較する。

20

【0520】

化合物 KC - 5（実施例 13 に記載のとおり調製することができる）を生理食塩水に溶解し、4 匹の内頸静脈カテーテルを挿入した雄性 Sprague Dawley ラットに 2 mg/kg の用量で尾静脈注射した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、5,400 rpm、4 で 5 分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから 100 μl の血漿を、2 μl の 50%ギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを 5 ~ 10 秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いで高速液体クロマトグラフィー/質量分析法（HPLC/MS）による分析まで - 80 のフリーザーに貯蔵した。

【0521】

30

表 21 および図 18 は、化合物 KC - 5 を静脈内投与したラットについての化合物 KC - 5 およびオキシコドン曝露の結果を提供する。表 21 の結果は、化合物 KC - 5 およびオキシコドン（OC）のそれぞれの最大血漿中濃度（Cmax）（平均 ± 標準偏差）として報告する。

【0522】

【表 21】

表 21.ラット血漿中における化合物 KC-5 およびオキシコドンの Cmax 値

KC-5 用量、 mg/kg	KC-5 用量、 μmol/kg	KC-5 Cmax ± sd, ng/mL*	OC Cmax ± sd, ng/mL^
2	2.5	3140 ± 270	0.878 ± 0.78

40

* 定量の下限は 0.100 ng/mL であった

^ 定量の下限は 0.0125 ng/mL であった

【0523】

表 21 および図 18 は、化合物 KC - 5 を IV 投与したラットにおけるオキシコドンの血漿中濃度が、化合物 KC - 5 の血漿中濃度の僅か 0.028%であることを実証し、化合物 KC - 5 の IV 投与がオキシコドンの血漿中への有意な放出をもたらさないことが示される。

50

【0524】

実施例38：化合物KC-5またはオキシコドンをラットにIV投与した後の薬物動態：血漿中および脳脊髄液中への移行

この実施例は、プロドラッグ化合物KC-5およびオキシコドンラットに静脈内（IV）投与した後のそれぞれの化合物の血漿中および脳脊髄液（CSF）中濃度を比較する。血漿/CSF分配係数から、化合物の血液脳関門透過能力を予測することができる。

【0525】

10 mg/kgの用量の化合物KC-5（実施例13に記載のとおり調製することができる）、または等モル用量のオキシコドン、各々生理食塩水に溶解し、4匹の雄性Sprague Dawleyラットに尾静脈注射した。2分後、ラットを二酸化炭素窒息により麻酔し、血液サンプルを採取し、5,400rpm、4で5分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから100μlの血漿を、2μlの50%ギ酸が入った新しいチューブに移した。ポリウレタンカテーテル型MRE-040チュービング（Braintree Scientific, Inc.）に接続した22×1インチゲージ針を使用して、CSF液を回収した。針は大後頭孔の範囲で頂部稜の直下に挿入し、透明なCSF液をカテーテルに回収して回収チューブに移した。CSFサンプルを5,400rpm、4で5分間遠心し、各サンプルから100μlのCSF液を新しいチューブに移した。血漿およびCSFサンプルを直ちにドライアイス中に置き、次いで高速液体クロマトグラフィー/質量分析法（HPLC/MS）による分析まで-80のフリーザーに貯蔵した。化合物KC-5およびオキシコドンの経時的な血漿中およびCSF中への移行を調べるため、4匹のラットのさらなる群について上記のとおり化合物を投与し、特定の時間点で麻酔した。上記のとおり血漿およびCSFを回収して分析した。これらのラットの結果から、投与後に血漿およびCSFコンパートメントで急速に平衡に達したと、およびCSFと血漿との間での分配程度が全時間点を通じて一貫していたことが示された。従って、表22には2分における時間点データのみを報告する。

【0526】

表22の結果は、4匹のラットの群ごとに、血漿中またはCSF中の示される化合物の平均濃度として報告する。表22はまた、血漿対CSF（血漿/CSF）分配係数、即ち、示される化合物についての血漿中濃度のCSF中濃度に対する比も提供する。

【0527】

【表22】

表22.化合物KC-5およびオキシコドンの平均血漿中およびCSF中濃度値および分配係数

化合物	血漿中化合物濃度、 ng/mL	CSF中化合物濃度、 ng/mL	血漿/CSF分配係数
化合物KC-5	54,900	36.4	1,508
OC	10,300	2,158	4.8

【0528】

表22の結果は、化合物KC-5のオキシコドンに対する相対血漿/CSF分配係数が約316（即ち、1,508/4.8）であり；即ち化合物KC-5はCSF中への移行がオキシコドンより約316倍低いことを示している。加えて、実施例24に示されるとおり、化合物KC-5の薬物/プロドラッグ相対効力は約50である。従って、化合物KC-5は、等モル量で静脈内投与されるとき、CNSμオピオイド受容体における有効性がオキシコドンより約15,800倍（即ち、316×50）低いと予想することができる。

【0529】

実施例39：ラットへのPO投与後の化合物KC-6の薬物動態

この実施例は、化合物KC-6をラットに経口（PO）投与したときのオキシコドンの

血漿中への放出を実証する。

【0530】

化合物KC-6（実施例14に記載のとおり調製することができる）の生理食塩水を、表23に示すとおり、経口投与前に16～18hr絶食させた内頸静脈カテーテルを挿入した雄性Sprague Dawleyラット（1群あたり4匹）に強制経口投与によって投与した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、5,400rpm、4で5分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから100μlの血漿を、2μlの50%ギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを5～10秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いでHPLC/MSによる分析まで-80のフリーザーに貯蔵した。

【0531】

表23および図19は、化合物KC-6を経口投与したラットについてのオキシコドン曝露の結果を提供する。表23の結果は、(a)オキシコドン(OC)の最大血漿中濃度(Cmax)(平均±標準偏差)、(b)化合物KC-6の投与後に最大オキシコドン濃度に達するまでの時間(Tmax)(平均±標準偏差)および(c)0～8hrの曲線下面積(AUC)(ng×hr)/mL(平均±標準偏差)として報告する。

【0532】

【表23】

表23.ラット血漿中におけるオキシコドンのCmax値、Tmax値およびAUC値

化合物	用量、 mg/kg	用量 μmol/kg	OC Cmax ± sd, ng/mL	Tmax ± sd, hr	AUC ± sd (ng × hr)/mL
KC-6	24	30	2.72 ± 0.18	4.25 ± 1.5	15.1 ± 0.75

定量の下限は0.025 ng/mLであった

【0533】

図19は、化合物KC-6をPO投与した後のオキシコドン放出の経時的な平均血漿中濃度を実証している。

【0534】

表23および図19の結果は、化合物KC-6の経口投与が、オキシコドンの投与（実施例15を参照）と比較してCmaxおよびAUCの抑制ならびにTmaxの遅延を呈するオキシコドン血漿中濃度をもたらすことを示す。

【0535】

実施例40：ラットへのIV投与後の化合物KC-6の薬物動態

この実施例は、化合物KC-6を静脈内(IV)投与した後のラットにおけるプロドラッグおよびオキシコドンの血漿中濃度を比較する。

【0536】

化合物KC-6（実施例14に記載のとおり調製することができる）を生理食塩水に溶解し、4匹の内頸静脈カテーテルを挿入した雄性Sprague Dawleyラットに2mg/kgの用量で尾静脈注射した。特定の時間点で血液サンプルを採取し、5,400rpm、4で5分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから100μlの血漿を、2μlの50%ギ酸が入った新しいチューブに移した。チューブを5～10秒間ボルテックス攪拌し、直ちにドライアイス中に置き、次いで高速液体クロマトグラフィー/質量分析法(HPLC/MS)による分析まで-80のフリーザーに貯蔵した。

【0537】

表24および図20は、化合物KC-6を静脈内投与したラットについての化合物KC-6およびオキシコドン曝露の結果を提供する。表24の結果は、化合物KC-6およびオキシコドン(OC)のそれぞれの最大血漿中濃度(Cmax)(平均±標準偏差)として報告する。

【0538】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 24. ラット血漿中における化合物 KC-6 およびオキシコドンの Cmax 値

KC-6 用量、 mg/kg	KC-6 用量、 μmol/kg	KC-6 Cmax ± sd, ng/mL	OC Cmax ± sd, ng/mL
2	2.5	6360 ± 2300*	0.960 ± 0.22^

* 定量の下限は 0.05 ng/mL であった

^ 定量の下限は 0.1 ng/mL であった

10

【0539】

表 2 4 および図 2 0 は、化合物 KC - 6 を静脈内投与したラットにおけるオキシコドンの血漿中濃度が、化合物 KC - 6 の血漿中濃度の僅か 0 . 0 1 5 % であることを実証し、化合物 KC - 6 の I V 投与が、オキシコドンの血漿中への有意な放出をもたらさないことが示される。

【0540】

実施例 4 1 : 化合物 KC - 6 をラットに I V 投与した後の薬物動態 : 血漿中および脳脊髄液中への移行

この実施例は、プロドラッグ化合物 KC - 6 およびオキシコドンをラットに静脈内 (I V) 投与した後のそれぞれの化合物の血漿中および脳脊髄液 (C S F) 中濃度を比較する。血漿 / C S F 分配係数から、化合物の血液脳関門透過能力を予測することができる。

20

【0541】

7 . 5 m g / k g の用量の化合物 KC - 6 (実施例 1 4 に記載のとおり調製することができる)、および 7 . 5 m g / k g の用量のオキシコドンを、各々生理食塩水に溶解し、4 匹の雄性 Sprague Dawley ラットに尾静脈注射した。2 分後、ラットを二酸化炭素窒息により麻酔し、血液サンプルを採取し、5 , 4 0 0 r p m、4 で 5 分間遠心して血漿を回収し、各サンプルから 1 0 0 μ l の血漿を、2 μ l の 5 0 % ギ酸が入った新しいチューブに移した。ポリウレタンカテーテル型 M R E - 0 4 0 チューピング (B r a i n t r e e S c i e n t i f i c , I n c .) に接続した 2 2 × 1 インチゲージ針を使用して、C S F 液を回収した。針は大後頭孔の範囲で頂部稜の直下に挿入し、透明な C S F 液をカテーテルに回収して回収チューブに移した。C S F サンプルを 5 , 4 0 0 r p m、4 で 5 分間遠心し、各サンプルから 1 0 0 μ l の C S F 液を新しいチューブに移した。血漿および C S F サンプルを直ちにドライアイス中に置き、次いで高速液体クロマトグラフィー / 質量分析法 (H P L C / M S) による分析まで - 8 0 のフリーザーに貯蔵した。化合物 KC - 6 およびオキシコドンの経時的な血漿中および C S F 中への移行を調べるため、4 匹のラットのさらなる群について上記のとおり化合物を投与し、特定の時間点で麻酔した。上記のとおり血漿および C S F を回収して分析した。これらのラットの結果から、投与後に血漿および C S F コンパートメントで急速に平衡に達したこと、および C S F と血漿との間での分配程度が全時間点を通じて一貫していたことが示された。従って、表 2 5 には 2 分における時間点データのみを報告する。

30

40

【0542】

表 2 5 の結果は、4 匹のラットの群ごとに、血漿中または C S F 中の示される化合物の平均濃度として報告する。表 2 5 はまた、血漿対 C S F (血漿 / C S F) 分配係数、即ち、示される化合物についての血漿中濃度の C S F 中濃度に対する比も提供する。

【0543】

【表 25】

表 25.化合物 KC-6 およびオキシコドンの平均血漿中および CSF 中濃度値および分配係数

化合物	血漿中化合物濃度、 ng/mL	CSF 中化合物濃度、 ng/mL	血漿/CSF 分配係数
化合物 KC-6	60,400	74.1	815
OC	10,300	2,158	4.8

【0544】

10

表 25 の結果は、化合物 KC - 6 のオキシコドンに対する相対血漿 / C S F 分配係数が約 171 (即ち、815 / 4.8) であり；即ち化合物 KC - 6 は C S F 中への移行がオキシコドンより約 171 倍低いことを示している。加えて、実施例 24 に示されるとおり、化合物 KC - 6 の薬物 / プロドラッグ相対効力は約 23 である。従って、化合物 KC - 6 は、等モル量で静脈内投与されるとき、CNS μ オピオイド受容体における有効性がオキシコドンより約 3,940 倍 (即ち、171 \times 23) 低いと予想することができる。

【0545】

本発明について、その特定の実施形態を参考にして説明してきたが、本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更を行ってもよく、かつ同等のもの置き換えてもよいことが、当業者によって理解されるべきである。加えて、本発明の対照、趣旨および範囲に特定の状況、材料、組成物、プロセス、処理工程または工程を適応するために、多くの改変がなされ得る。そのような改変は、本明細書に添付の特許請求の範囲内にあることが意図される。

20

【図 1】

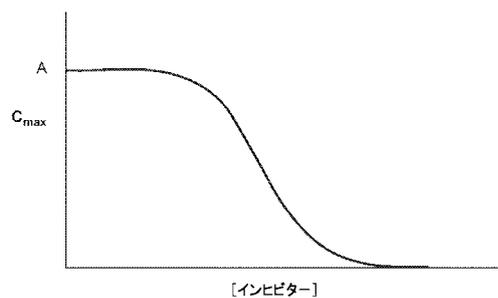


図 1

【図 2 - 1】

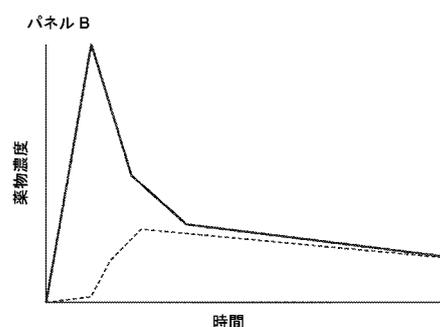
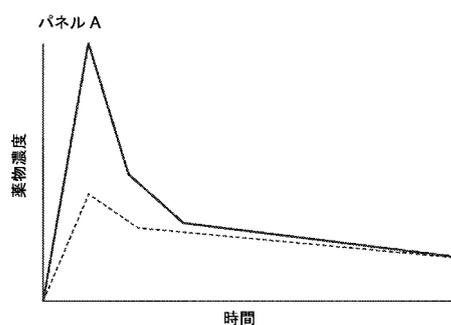


図 2

【 図 2 - 2 】

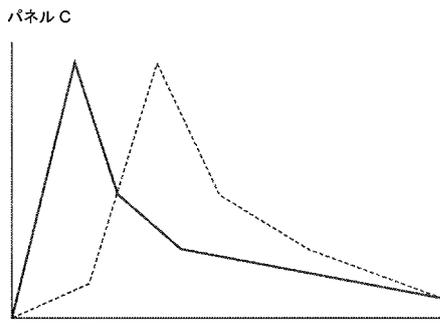


図 2 (続き)

【 図 3 】

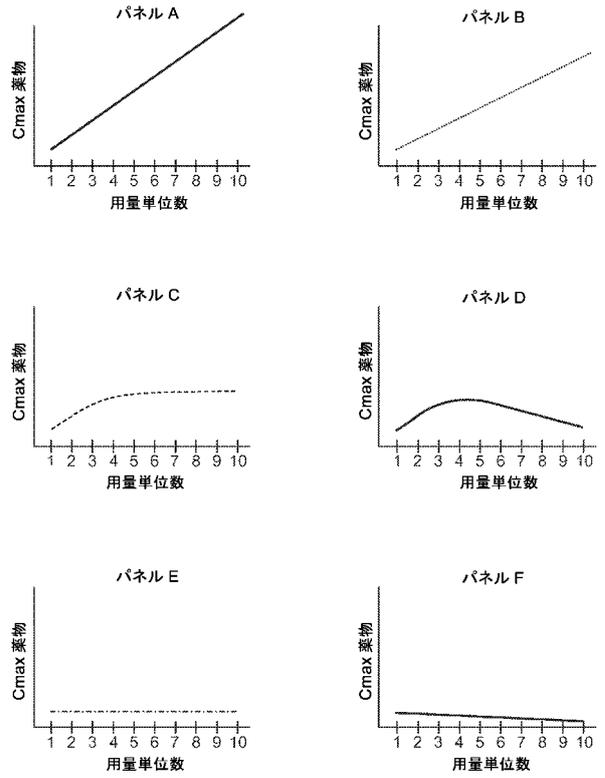


図 3

【 図 4 】

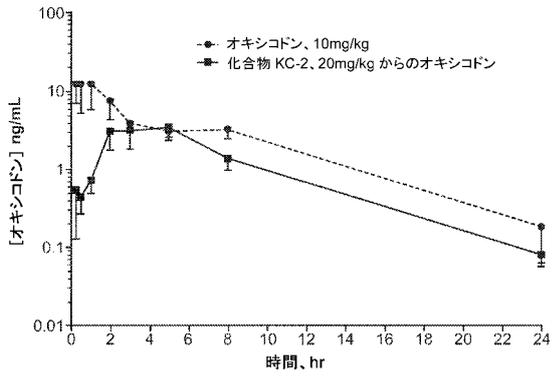


図 4

【 図 5 】

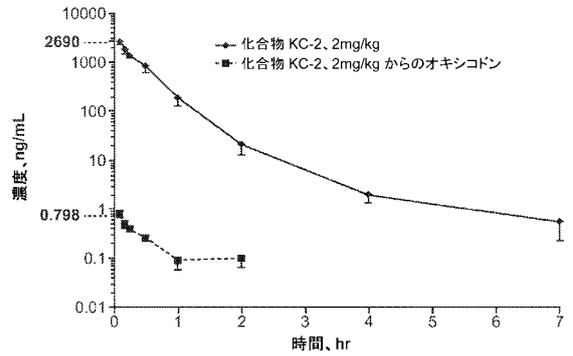


図 5

【 図 6 】

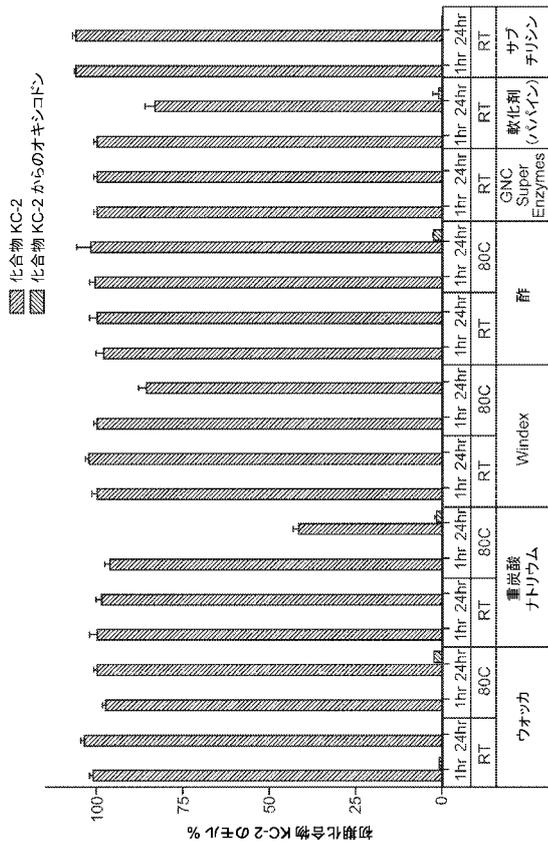


図 6

【 図 7 】

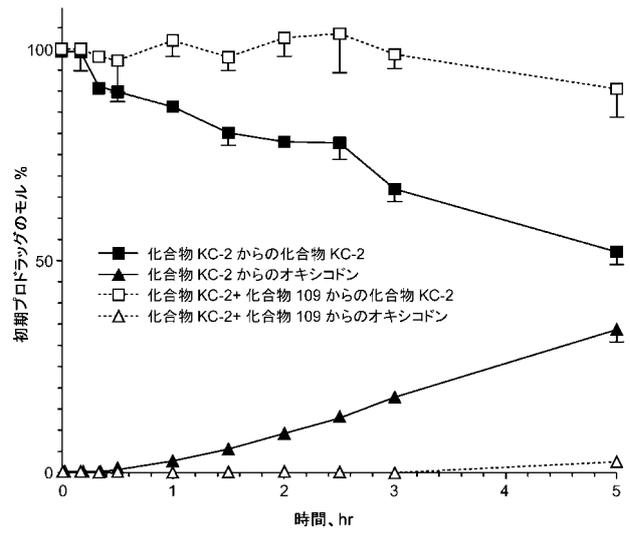


図 7

【 図 8 】

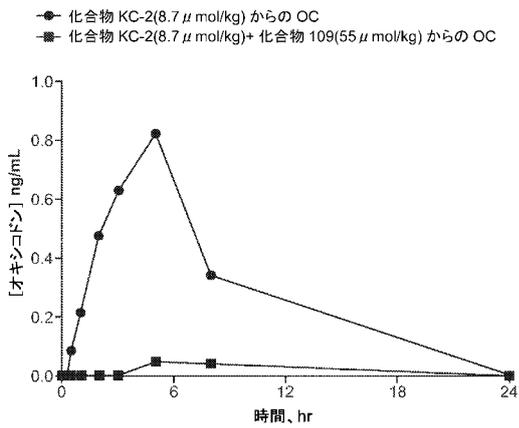


図 8

【 図 9 】

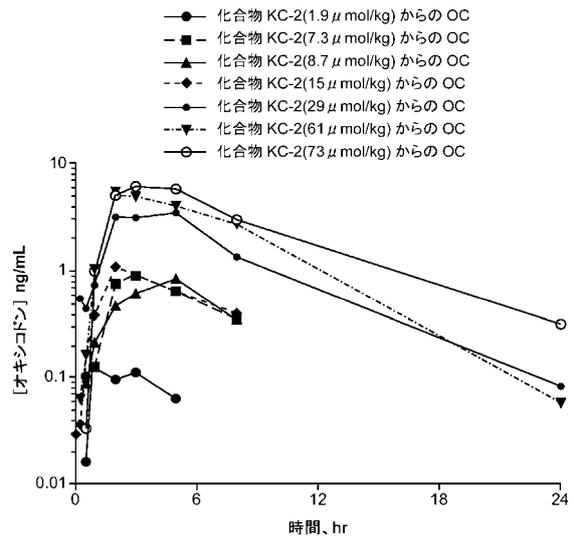


図 9

【 図 1 0 】

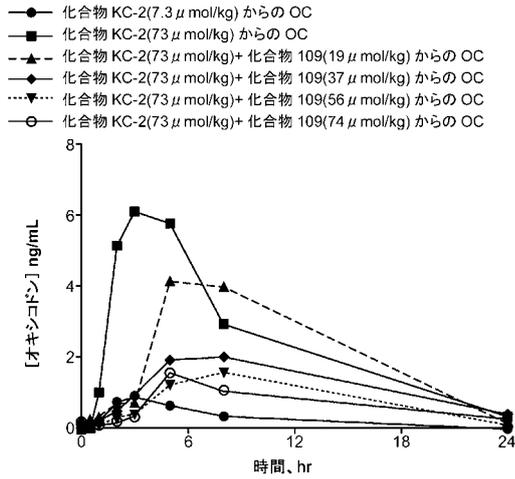


図 10

【 図 1 1 】

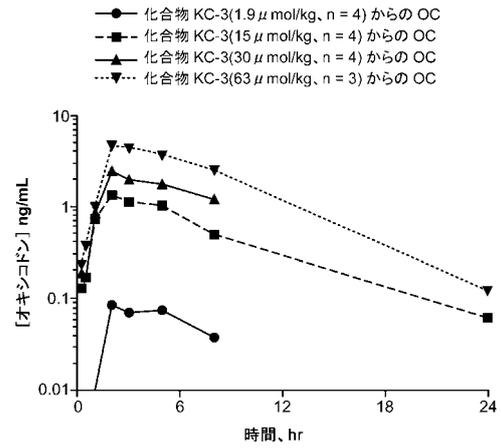


図 11

【 図 1 2 】

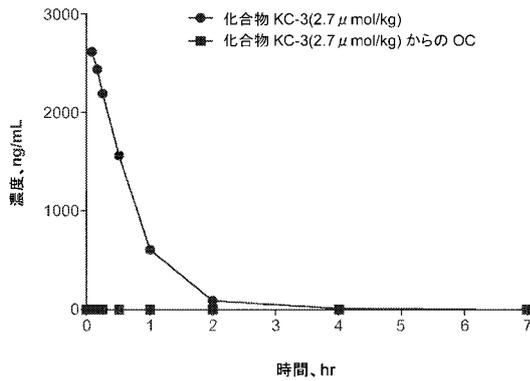


図 12

【 図 1 3 】

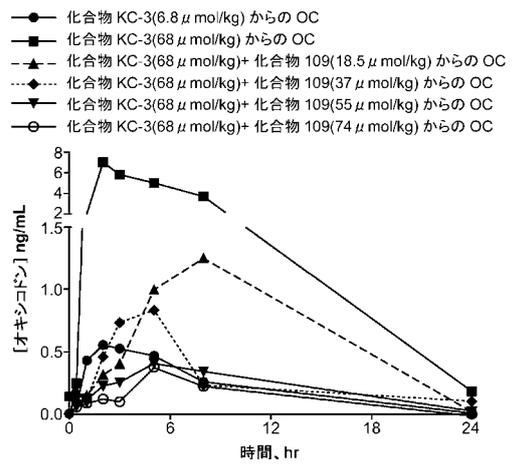


図 13

【 図 1 8 】

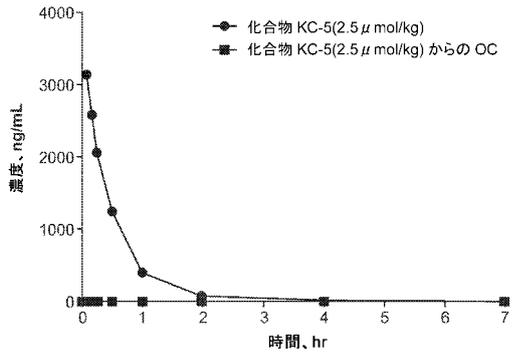


図 18

【 図 1 9 】

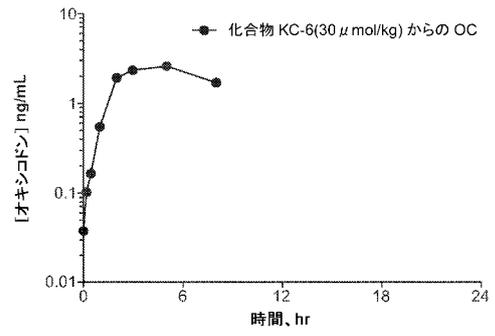


図 19

【 図 2 0 】

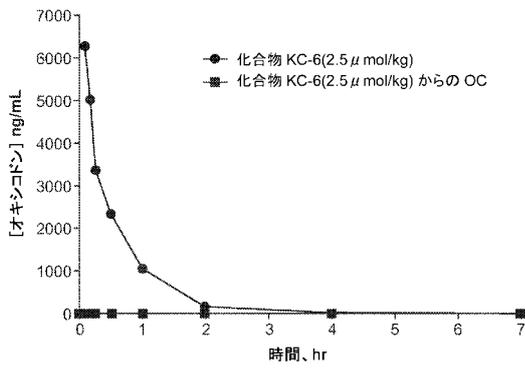


図 20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 10/31956
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61P 25/00; A61K 31/485; C07D 489/02 (2010.01) USPC - 514/289 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 514/289 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/282; 514/19; 514/253.02; 530/300; 544/361; 546/74 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); Google Search Terms Used: opioid prodrug, n-acetyl-L-arginine, arginine carbamate prodrug, trypsin inhibitor, enzyme cleavable prodrug, enzyme inhibitor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/0137618 A1 (JENKINS) 28 May 2009 (28.05.2009) para [0051]-[0054]	1-3, 52, 54-55, 57, 73
Y		4-8, 53, 56, 58-63, 69, 74-93 and 95-103
Y	US 2005/0176644 A1 (MICKLE et al.) 11 August 2005 (11.08.2005) fig. 1-4	4-8, 53, 56, 58-63, 74, 76-93, 99-101
Y	US 7,060,290 B1 (MORIMOTO et al.) 13 June 2006 (13.06.2006) col 1, ln 31-38	69, 75-93, 95-103
Y	US 2009/0209569 A1 (ARNELLE et al.) 20 August 2009 (20.08.2009) para [0074]	60, 62
Y	US 2009/0136980 A1 (BEBBINGTON et al.) 28 May 2009 (28.05.2009) para [0174]-[0180]	97-103
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 July 2010 (16.07.2010)		Date of mailing of the international search report 26 JUL 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 671-272-4300 PCT OSP: 671-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/31956

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 9-51, 64-68, 70-72 and 94 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p> <p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 295/20 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	
C 0 7 D 211/62 (2006.01)	C 0 7 D 295/20 A	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	C 0 7 D 211/62	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 31/4465 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	A 6 1 K 31/4465	
	C 1 2 N 9/99	

(81) 指定国 AP (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 フスフェルド, クレイグ オー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 7 0, サン カルロス, スイート ディー., ショア
ウェイ ロード 7 5

(72) 発明者 セローギー, ジュリー ディー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 7 0, サン カルロス, スイート ディー., ショアウ
エイ ロード 7 5

(72) 発明者 レイ, ジョナサン ダブリュー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 7 0, サン カルロス, スイート ディー., ショアウ
エイ ロード 7 5

F ターム (参考) 4C054 AA02 CC09 DD01 EE01 FF33
4C084 AA02 AA07 BA01 BA14 CA59 NA14 ZC202 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC50 CB23 MA02 MA06 NA06 NA15
ZA08 ZC39 ZC75