

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5693967号  
(P5693967)

(45) 発行日 平成27年4月1日(2015.4.1)

(24) 登録日 平成27年2月13日(2015.2.13)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 241/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 241/04	C S P
<b>A61K 47/48</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 47/48	
<b>A61K 47/34</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 47/34	
<b>A61P 29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 29/00	
<b>A61P 25/30</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 25/30	

請求項の数 8 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-544354 (P2010-544354)  
 (86) (22) 出願日 平成21年1月22日 (2009.1.22)  
 (65) 公表番号 特表2011-510078 (P2011-510078A)  
 (43) 公表日 平成23年3月31日 (2011.3.31)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2009/000475  
 (87) 國際公開番号 WO2009/094209  
 (87) 國際公開日 平成21年7月30日 (2009.7.30)  
 審査請求日 平成23年11月16日 (2011.11.16)  
 (31) 優先権主張番号 61/062,330  
 (32) 優先日 平成20年1月25日 (2008.1.25)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 313005927  
 ウエルズ ファーゴ バンク ナショナル  
 アソシエイション  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 100  
 17 ニューヨーク イースト フォーテ  
 イーセカンド ストリート 150  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (74) 代理人 100181674  
 弁理士 飯田 貴敏  
 (74) 代理人 100181641  
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

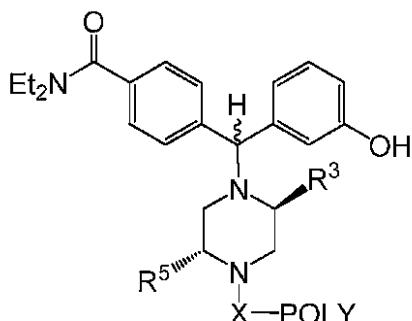
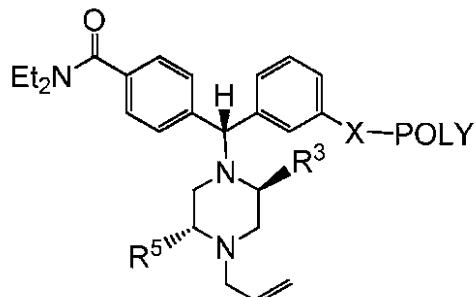
(54) 【発明の名称】オリゴマーージアリールピペラジンコンジュゲート

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

以下の2つの構造:

## 【化26】



10

および

のうち1つを含む化合物であって、各構造において、R<sup>5</sup>とR<sup>3</sup>は同一であって、HまたはC H<sub>3</sub>のいずれかであり、Xはスペーサー部分であり、そして、POLYはポリ(アルキレンオキシド)である、化合物。

## 【請求項2】

20

前記ポリ(アルキレンオキシド)が2~30のモノマーで構成される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記ポリ(アルキレンオキシド)が2~10のモノマーで構成される、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

前記ポリ(アルキレンオキシド)がアルコキシまたはヒドロキシエンドキャッピング部分を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

前記ポリ(アルキレンオキシド)がエーテル連結を介して連結される、請求項1~4の10いずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

前記ポリ(アルキレンオキシド)がエステル連結を介して連結される、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

請求項1に記載の化合物と、任意に、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

【請求項8】

請求項1に記載の化合物を含む組成物であって、前記化合物が剤形で存在する、組成物。

【発明の詳細な説明】 20

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第119条(e)に基づいて、2008年1月25日に出願された米国仮特許出願第61/062,330号(その開示全体を本明細書に援用する)の優先権の利益を主張するものである。

【0002】

本発明は、(特に)化学修飾のないオピオイドジアリールピペラジンと比して特定の利点を有する、化学修飾されたオピオイドジアリールピペラジンを含む。本明細書に記載の化学修飾されたオピオイドジアリールピペラジンは、(特に)創薬、薬物療法、生理学、有機化学およびポリマー化学分野に関する、および/またはこのような分野における1つまたは複数の用途を有する。

【背景技術】

【0003】

モルヒネなどのオピオイド薬は、痛みを有する患者を治療するために長く用いられている。オピオイド薬は、オピオイド受容体:ミュー(μ)受容体、カッパ(κ)受容体、デルタ(δ)受容体、およびシグマ(σ)受容体との相互作用を介してその鎮痛作用および他の薬理作用を及ぼす。

【0004】

モルヒネおよびその類似体などの周知の麻薬性オピエートは、オピエートミュー受容体に対して選択的である。ミュー受容体は、鎮痛、呼吸抑制、および胃腸管通過の阻害を媒介する。カッパ受容体は、鎮痛および鎮静を媒介する。シグマ受容体は、さまざまな生物学的活性を媒介する。

【0005】

オピオイドデルタ受容体の存在は、デルタ受容体のリガンドである内因性エンケファリンペプチドの単離および特性決定によって得られた最近の発見である。研究からは、デルタ受容体に関して重要な情報がもたらされているが、その機能についての明確な理解はいまだ得られていない。デルタ受容体は鎮痛を媒介するが、ミュー受容体に特徴的な方法によって腸管輸送を阻害することはないものと思われる。

【0006】

10

20

30

40

50

薬理学的には、オピオイド薬は、痛みの管理において、また、薬物中毒、アルコール中毒、薬物の過剰摂取、精神病、尿失禁、咳、肺水腫、下痢、鬱病、ならびに認知障害、呼吸障害、および胃腸障害への対処においても用いられる作用剤クラスに相当する。残念ながら、オピオイド薬の使用は乱用の可能性を伴う。また、オピオイド薬を経口投与すると、初回通過代謝が著しく高まることが多い。さらに、オピオイド薬の投与により、徐呼吸などのCNS媒介性作用が著しく強くなり、死亡に至り得る。よって、これらの、または他の特徴のいずれか一つでも軽減すれば、オピオイド薬は治療剤として一層望ましいものとなるであろう。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0007】

近年、効力が強く、かつ選択性的なデルタオピオイド受容体結合剤のクラスであるジアリールピペラジン（化合物BW373U86を含む）について記載がなされている（米国特許第5658908号明細書、およびChang, K. J., et al.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 267, 852-857 (1993)を参照のこと）。しかしながら、予備実験からは、BW373U86が痙攣を含む活動過多の亢進をもたらし得ることが示唆されている（Comer, S., et al.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 267, 888-895 (1993)）。よって、その使用に関連したこれらの副作用および/または他の副作用を低減できるのであれば、またはその薬理学を改善できるのであれば、オピオイドジアリールピペラジンによる薬物療法が改善されるであろう。よって、新規なオピオイドジアリールピペラジン化合物を開発することに対するいまだに満たされていない大きな需要がある。

20

【0008】

本発明は、従来技術におけるこれらの需要や他の需要に対処しようとするものである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の1つ以上の実施形態では、安定したまたは分解可能な連結によって水溶性非ペプチドオリゴマーと共有結合的に結合されたオピオイドジアリールピペラジン残基を含む化合物が得られる。

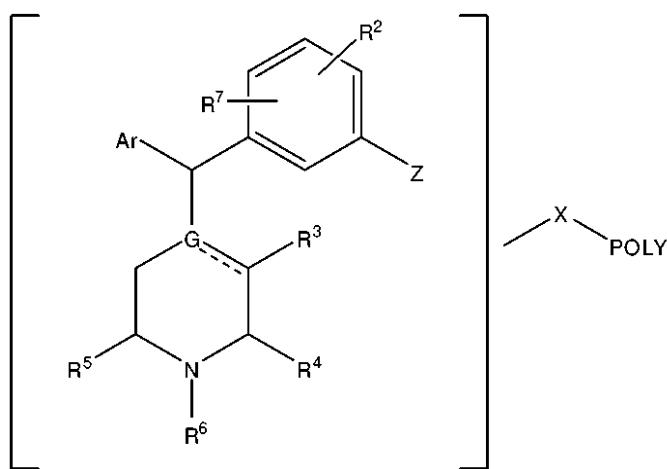
30

【0010】

本発明の例示としての化合物は、以下の構造を有するものを含む。

【0011】

【化1】



式 I-C

式中、

Arは、第1の環炭素原子上に置換基Yおよび第2の環炭素原子上に置換基R<sub>1</sub>を有する

50

、チオフェニル、チアゾリル、フラニル、ピロリル、フェニル、およびピリジルからなる群から選択される5員または6員芳香環であり、Arが環炭素原子において（すなわち、Arの環炭素原子において）結合し、

Yは、

水素；ハロゲン；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルコキシ；

式SR<sup>8</sup>のスルフィド（式中、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、またはフェニルである）；式SOR<sup>8</sup>のスルホキシド（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；

式SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>のスルホン（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；

10

ニトリル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシル；式NHC(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>のアルコキシカルボニルアミノ（カルバモイル）（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；カルボン酸、またはアルキルエステル；式CH<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のアミノメチル（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、同一であっても異なつてもよく、かつ、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>メトキシアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、もしくはフェニルであってもよく、またはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>とは一緒にになって、ピロリジニル、ピペリジニル、および4-メチル-ピペラジニルからなる群から選択される環を形成してもよい）；

式CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のカルボキサミド（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである）；

式SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のスルホンアミド（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである）；および

20

CONR<sup>9</sup>AB（式中、

Aは、6～12個の原子のアルキル部分またはポリエーテル部分を有する二価リガンドであり、ただし、酸素原子とNR<sup>9</sup>基との間に少なくとも2個の炭素原子があり、かつ2個の酸素原子が存在する場合には、それらの間に少なくとも2個の炭素原子があることを条件とし；および

Bは、二価リガンドAの第1の原子価結合に結合し、かつ二価リガンドAの他方の原子価結合に結合する化合物部分に対する二価リガンドAに関して対称な二量体形成部分である）；

からなる群から選択され、

Zは、ヒドロキシル、およびそのアシルエステル（そのアシル部分は、CH<sub>3</sub>CO、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO、およびMe<sub>3</sub>CCOからなる群から選択される）；

30

ヒドロキシメチル、およびそのアシルエステル（そのアシル部分は、CH<sub>3</sub>CO、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO、およびMe<sub>3</sub>CCOからなる群から選択される）；ならびに、アミノ、ホルムアミジルおよびベンゼンスルホンアミジルからなる群から選択され、Gは窒素であり、

R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>であり、

R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>であり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一であっても異なつてもよく、かつ独立に、水素およびメチルから選択され、ならびにR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>のうちの少なくとも1つは水素ではなく、ただし、メチル基の総数が2個以下であるという条件に従うものとし、

40

R<sup>6</sup>は、水素；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル；アリル；2-ブテン-1-イル；2-メチル-2-プロパン-1-イル；2-クロロ-2-プロパン-1-イル；C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ部分およびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル部分を有するアルコキシアルキル；C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>シアノアルキル；C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル部分を有するアミノカルボニルアルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレン部分およびC<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>アリール部分を有するアルキルアリール；ならびにR<sup>1</sup>～C<sub>2</sub>COR<sup>1</sup>～C<sub>3</sub>（式中、R<sup>1</sup>～C<sub>2</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンであり、およびR<sup>1</sup>～C<sub>3</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシである）からなる群から選択され、

R<sup>7</sup>は、水素またはフッ素であり、ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>7</sup>は、Zが-OHであるときのみフッ素であり得るという条件に従うものとし、

50

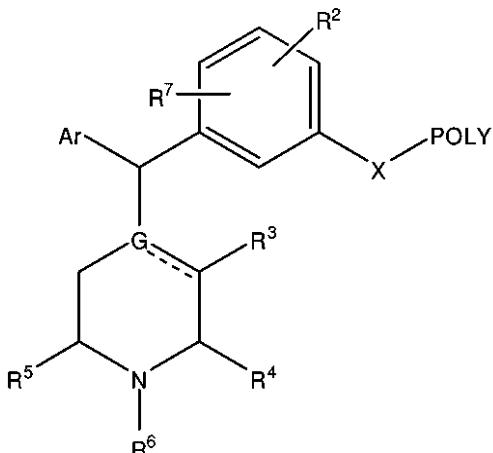
X は、スペーサー部分であり、かつ原子と共有結合的に結合され、  
POLY は、水溶性非ペプチドオリゴマーである。

【0012】

他の例示としての化合物は、以下の構造を有するものを含む。

【0013】

【化2】



式 Ia-C

10

式中、

Ar は、第1の環炭素原子上に置換基Yおよび第2の環炭素原子上に置換基R<sub>1</sub>を有する、チオフェニル、チアゾリル、フラニル、ピロリル、フェニル、およびピリジルからなる群から選択される5員または6員芳香環であり、Arが環炭素原子において（すなわち、Arの環炭素原子において）結合し、

Y は、水素；ハロゲン；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルコキシ；

式S R<sup>8</sup>のスルフィド（式中、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、またはフェニルである）；式S O R<sup>8</sup>のスルホキシド（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；

式S O<sub>2</sub> R<sup>8</sup>のスルホン（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；

ニトリル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシル；式N H C O<sub>2</sub> R<sup>8</sup>のアルコキシカルボニルアミノ（カルバモイル）（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；カルボン酸、またはアルキルエステル；式C H<sub>2</sub> N R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>のアミノメチル（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、同一であっても異なつてもよく、かつ、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>メトキシアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、もしくはフェニルであってもよく、またはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>とは一緒にになって、ピロリジニル、ピペリジニル、および4-メチル-ピペラジニルからなる群から選択される環を形成してもよい）；

式C O N R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>のカルボキサミド（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである）；

式S O<sub>2</sub> N R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>のスルホンアミド（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである）；および

C O N R<sup>9</sup> A B（式中、

A は、6～12個の原子のアルキル部分またはポリエーテル部分を有する二価リガンドであり、ただし、酸素原子とN R<sup>9</sup>基との間に少なくとも2個の炭素原子があり、かつ2個の酸素原子が存在する場合には、それらの間に少なくとも2個の炭素原子があることを条件とし；および

B は、二価リガンドAの第1の原子価結合に結合し、かつ二価リガンドAの他方の原子価結合に結合する化合物部分に対する二価リガンドAに関して対称な二量体形成部分である）；

からなる群から選択され、

20

30

40

50

G は窒素であり、

R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> であり、

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> であり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は、同一であっても異なってもよく、かつ独立に、水素およびメチルから選択され、ならびにR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> またはR<sup>5</sup> のうちの少なくとも1つは水素ではなく、ただし、メチル基の総数が2個以下であるという条件に従うものとし、

R<sup>6</sup> は、水素；C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル；C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル；アリル；2-ブテン-1-イル；2-メチル-2-プロペン-1-イル；2-クロロ-2-プロペン-1-イル；C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ部分およびC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル部分を有するアルコキシアルキル；C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> シアノアルキル；C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> ヒドロキシアルキル；C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル部分を有するアミノカルボニルアルキル；C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレン部分およびC<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub> アリール部分を有するアルキルアリール；ならびにR<sup>1</sup> ~ R<sup>2</sup> COR<sup>1</sup> ~ R<sup>3</sup> (式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>2</sup> はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレンであり、およびR<sup>1</sup> ~ R<sup>3</sup> はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシである) からなる群から選択され、

R<sup>7</sup> は、水素またはフッ素であり、

X は、スペーサー部分であり、

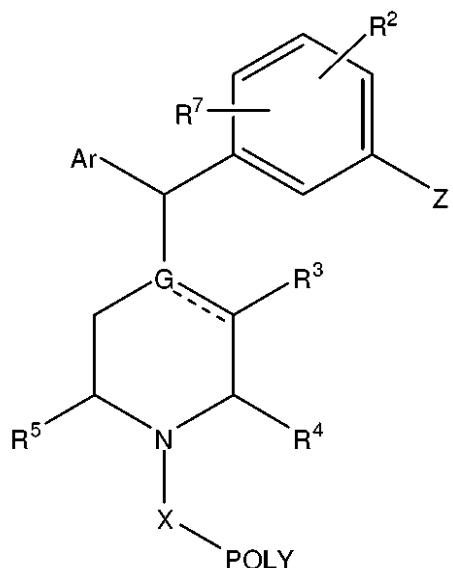
POLY は、水溶性非ペプチドオリゴマーである。

【0014】

例示としての化合物は、以下の構造を有するものを含む。

【0015】

【化3】



式 Ib-C

式中、

Ar は、第1の環炭素原子上に置換基Yおよび第2の環炭素原子上に置換基R<sub>1</sub>を有する、チオフェニル、チアゾリル、フラニル、ピロリル、フェニル、およびピリジルからなる群から選択される5員または6員芳香環であり、Arが環炭素原子において(すなわち、Arの環炭素原子において)結合し、

Y は、水素；ハロゲン；C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル；C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル；C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル；C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ；C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルコキシ；

式SR<sup>8</sup>のスルフィド(式中、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、またはフェニルである)；式SOR<sup>8</sup>のスルホキシド(式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである)；

式SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>のスルホン(式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである)；

ニトリル；C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アシル；式NHCO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>のアルコキシカルボニルアミノ(カルバ

10

20

30

40

50

モイル) (式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである) ; カルボン酸、またはアルキルエステル；式C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のアミノメチル(式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、同一であっても異なつてもよく、かつ、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>メトキシアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、もしくはフェニルであってもよく、またはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>とは一緒になって、ピロリジニル、ピペリジニル、および4-メチル-ピペラジニルからなる群から選択される環を形成してもよい)；

式CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のカルボキサミド(式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである)；式SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のスルホンアミド(式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである)；および

CONR<sup>9</sup>AB(式中、

10

Aは、6～12個の原子のアルキル部分またはポリエーテル部分を有する二価リガンドであり、ただし、酸素原子とNR<sup>9</sup>基との間に少なくとも2個の炭素原子があり、かつ2個の酸素原子が存在する場合には、それらの間に少なくとも2個の炭素原子があることを条件とし；および

Bは、二価リガンドAの第1の原子価結合に結合し、かつ二価リガンドAの他方の原子価結合に結合する化合物部分に対する二価リガンドAに関して対称な二量体形成部分である)；

からなる群から選択され、

Zは、ヒドロキシル、およびそのアシルエステル(そのアシル部分は、C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>CO、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO、およびMe<sub>3</sub>CCOからなる群から選択される)；

20

ヒドロキシメチル、およびそのアシルエステル(そのアシル部分は、C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>CO、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO、およびMe<sub>3</sub>CCOからなる群から選択される)；ならびに、アミノ、ホルムアミジルおよびベンゼンスルホンアミジルからなる群から選択され、Gは窒素であり、

R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>であり、

R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>であり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一であっても異なつてもよく、かつ独立に、水素およびメチルから選択され、ならびにR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>のうちの少なくとも1つは水素ではなく、ただし、メチル基の総数が2個以下であるという条件に従うものとし、

R<sup>7</sup>は、水素またはフッ素であり、ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>7</sup>は、Zが-OHであるときのみフッ素であり得るという条件に従うものとし、

30

Xは、スペーサー部分であり、

POLYは、水溶性非ペプチドオリゴマーである。

#### 【0016】

「オピオイドジアリールピペラジン残基」は、(直接または間接的に)1つ以上の水溶性非ペプチドオリゴマーを結合するよう機能する1つ以上の結合が存在することで変化するオピオイドジアリールピペラジン化合物の構造を有する化合物である。

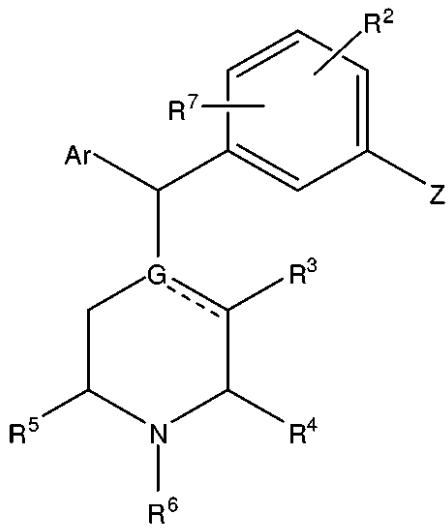
#### 【0017】

この点について、オピオイドデルタ受容体結合活性を有するジアリールピペラジン化合物のいずれも、オピオイドジアリールピペラジン部分として用いることができる。例示としてのオピオイドジアリールピペラジン部分は、式Iに包含される構造を有する。

40

#### 【0018】

【化4】



10

式 I

式中、

Arは、第1の環炭素原子上に置換基Yおよび第2の環炭素原子上に置換基R<sub>1</sub>を有する、チオフェニル、チアゾリル、フラニル、ピロリル、フェニル、およびピリジルからなる群から選択される5員または6員芳香環であり、Arが化合物とAr環の環炭素原子において結合し、

20

Yは、水素；ハロゲン；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルコキシ；式S R<sup>8</sup>のスルフィド（式中、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、またはフェニルである）；式S O R<sup>8</sup>のスルホキシド（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；

式S O<sub>2</sub> R<sup>8</sup>のスルホン（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；

ニトリル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシル；式N H C O<sub>2</sub> R<sup>8</sup>のアルコキシカルボニルアミノ（カルバモイル）（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；カルボン酸、またはアルキルエステル；式C H<sub>2</sub> N R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>のアミノメチル（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、同一であっても異なつてもよく、かつ、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>メトキシアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、もしくはフェニルであってもよく、またはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>とは一緒になって、ピロリジニル、ピペリジニル、および4-メチル-ピペラジニルからなる群から選択される環を形成してもよい）；

30

式C O N R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>のカルボキサミド（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである）；式S O<sub>2</sub> N R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>のスルホンアミド（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである）；および

C O N R<sup>9</sup> A B（式中、

Aは、6～12個の原子のアルキル部分またはポリエーテル部分を有する二価リガンドであり、ただし、酸素原子とN R<sup>9</sup>基との間に少なくとも2個の炭素原子があり、かつ2個の酸素原子が存在する場合には、それらの間に少なくとも2個の炭素原子があることを条件とし；および

40

Bは、二価リガンドAの第1の原子価結合に結合し、かつ二価リガンドAの他方の原子価結合に結合する化合物部分に対する二価リガンドAに関して対称な二量体形成部分である）；

からなる群から選択され、

Zは、ヒドロキシル、およびそのアシルエステル（そのアシル部分は、C H<sub>3</sub> C O、C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> C O、(C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub> N C O、およびMe<sub>3</sub> C C Oからなる群から選択される）；

ヒドロキシメチル、およびそのアシルエステル（そのアシル部分は、C H<sub>3</sub> C O、C<sub>6</sub> H

50

$\text{C}_5\text{O}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$ 、および $\text{Me}_3\text{CCO}$ からなる群から選択される) ; ならびに、アミノ、ホルムアミジルおよびベンゼンスルホンアミジルからなる群から選択され、Gは窒素であり、

$R^1$ は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim C_4$ であり、

$R^2$ は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim C_4$ であり、

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は、同一であっても異なってもよく、かつ独立に、水素およびメチルから選択され、ならびに $R^3$ 、 $R^4$ または $R^5$ のうちの少なくとも1つは水素ではなく、ただし、メチル基の総数が2個以下であるという条件に従うものとし、

$R^6$ は、水素;  $C_1 \sim C_6$ アルキル;  $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル; アリル; 2-ブテン-1-イル; 2-メチル-2-プロペン-1-イル; 2-クロロ-2-プロペン-1-イル;  $C_1 \sim C_4$ アルコキシ部分および $C_1 \sim C_4$ アルキル部分を有するアルコキシアルキル;  $C_2 \sim C_4$ シアノアルキル;  $C_2 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル;  $C_1 \sim C_4$ アルキル部分を有するアミノカルボニルアルキル;  $C_1 \sim C_4$ アルキレン部分および $C_6 \sim C_{14}$ アリール部分を有するアルキルアリール; ならびに $R^{12}\text{COR}^{13}$ (式中、 $R^{12}$ は $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり、および $R^{13}$ は $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルコキシである)からなる群から選択され、

$R^7$ は、水素またはフッ素であり、ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^7$ は、Zが-OHであるときのみフッ素であり得るという条件に従うものとする。

#### 【0019】

本発明の1つ以上の実施形態では、安定したまたは分解可能な連結によって水溶性非ペプチドオリゴマーと共有結合的に結合されたオピオイドジアリールピペラジン残基を含む化合物と、任意に、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物が得られる。

#### 【0020】

本発明の1つ以上の実施形態では、安定したまたは分解可能な連結によって水溶性非ペプチドオリゴマーと共有結合的に結合されたオピオイドジアリールピペラジン残基を含む化合物を含み、当該化合物が剤形の形で存在する剤形が得られる。

#### 【0021】

本発明の1つ以上の実施形態では、水溶性非ペプチドオリゴマーをオピオイドジアリールピペラジン部分に共有結合的に結合することを含む、方法が得られる。

#### 【0022】

本発明の1つ以上の実施形態では、安定したまたは分解可能な連結によって水溶性非ペプチドオリゴマーと共有結合的に結合されたオピオイドジアリールピペラジン残基を含む化合物を投与することを含む、方法が得られる。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

#### (項目1)

安定したまたは分解可能な連結によって水溶性非ペプチドオリゴマーと共有結合的に結合されたジアリールピペラジン残基を含む化合物。

#### (項目2)

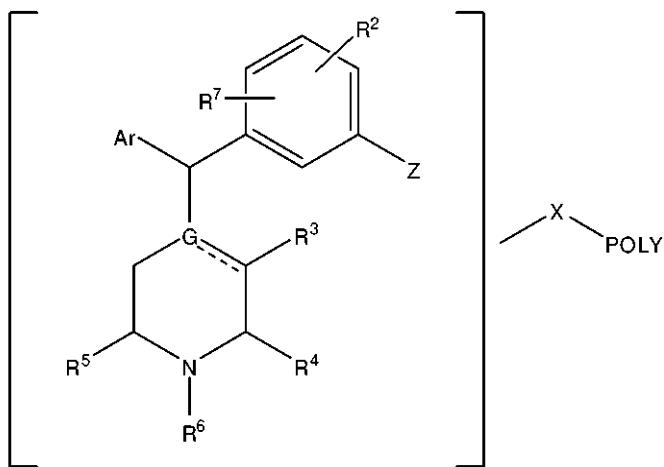
以下の構造:

10

20

30

【化25】



式 I-C

10

を有し、式中、

Arは、第1の環炭素原子上に置換基Yおよび第2の環炭素原子上に置換基R<sub>1</sub>を有する  
、チオフェニル、チアゾリル、フラニル、ピロリル、フェニル、およびピリジルからなる  
群から選択される5員または6員芳香環であり、Arが環炭素原子において（すなわち、  
Arの環炭素原子において）結合し、

20

Yは、

水素；ハロゲン；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアル  
キル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルコキシ；  
式SR<sup>8</sup>のスルフィド（式中、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル  
、またはフェニルである）；式SOR<sup>8</sup>のスルホキシド（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである  
）；

式SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>のスルホン（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；

30

ニトリル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシル；式NHCO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>のアルコキシカルボニルアミノ（カルバ  
モイル）（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；カルボン酸、またはアルキルエステル；式  

CH<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のアミノメチル（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、同一であっても異なつ  
てもよく、かつ、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～C  

6メトキシアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、もしくはフェニルであってもよく、ま  
たはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>とは一緒にになって、ピロリジニル、ピペリジニル、および4-メチル-  
ピペラジニルからなる群から選択される環を形成してもよい）；

式CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のカルボキサミド（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである）；式SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のスルホンアミド（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである）；およびCONR<sup>9</sup>AB（式中、

40

Aは、6～12個の原子のアルキル部分またはポリエーテル部分を有する二価リガンドで  
あり、ただし、酸素原子とNR<sup>9</sup>基との間に少なくとも2個の炭素原子があり、かつ2個  
の酸素原子が存在する場合には、それらの間に少なくとも2個の炭素原子があることを条件  
とし；および

Bは、前記二価リガンドAの第1の原子価結合に結合し、かつ前記二価リガンドAの他方  
の原子価結合に結合する化合物部分に対する前記二価リガンドAに関して対称な二量体形  
成部分である）；

からなる群から選択され、

Zは、ヒドロキシル、およびそのアシルエステル（そのアシル部分は、CH<sub>3</sub>CO、C<sub>6</sub>  

H<sub>5</sub>CO、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO、およびMe<sub>3</sub>CCOからなる群から選択される）；

50

ヒドロキシメチル、およびそのアシルエステル（そのアシル部分は、 $\text{CH}_3\text{CO}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$ 、および $\text{Me}_3\text{CCO}$ からなる群から選択される）；ならびに、アミノ、ホルムアミジルおよびベンゼンスルホンアミジルからなる群から選択され、Gは窒素であり、

R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ であり、

R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ であり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一であっても異なってもよく、かつ独立に、水素およびメチルから選択され、ならびにR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>のうちの少なくとも1つは水素ではなく、ただし、メチル基の総数が2個以下であるという条件に従うものとし、

R<sup>6</sup>は、水素； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル； $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル；アリル；2-ブテン-1-イル；2-メチル-2-プロペン-1-イル；2-クロロ-2-プロペン-1-イル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ部分および $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル部分を有するアルコキシアルキル； $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ シアノアルキル； $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ ヒドロキシアルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル部分を有するアミノカルボニルアルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン部分および $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール部分を有するアルキルアリール；ならびにR<sup>1</sup> 2 COR<sup>1</sup> 3（式中、R<sup>1</sup> 2は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンであり、およびR<sup>1</sup> 3は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシである）からなる群から選択され、

R<sup>7</sup>は、水素またはフッ素であり、ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>7</sup>は、Zが-OHであるときのみフッ素であり得るという条件に従うものとし、

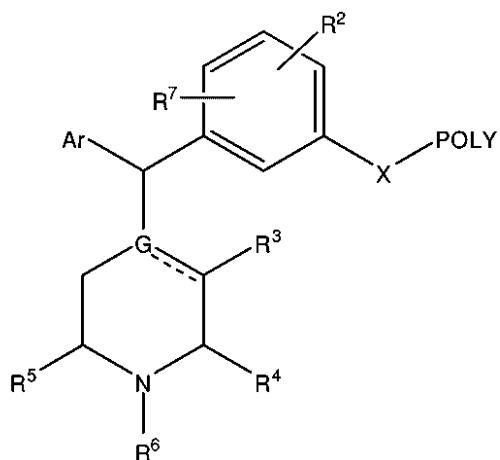
Xは、スペーサー部分であり、かつ原子と共有結合的に結合され、

POLYは、水溶性非ペプチドオリゴマーである、項目1に記載の化合物。

（項目3）

以下の構造：

【化26】



式 Ia-C

を有し、

式中、

Arは、第1の環炭素原子上に置換基Yおよび第2の環炭素原子上に置換基R<sub>1</sub>を有する、チオフェニル、チアゾリル、フラニル、ピロリル、フェニル、およびピリジルからなる群から選択される5員または6員芳香環であり、Arが環炭素原子において（すなわち、Arの環炭素原子において）結合し、

Yは、水素；ハロゲン； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル； $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ； $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルコキシ；

式 $\text{SR}^8$ のスルフィド（式中、R<sup>8</sup>は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、またはフェニルである）；式 $\text{SOR}^8$ のスルホキシド（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；

；

10

20

30

40

50

式  $\text{SO}_2\text{R}^8$  のスルホン (式中、 $\text{R}^8$  は上記と同じである) ;

ニトリル;  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アシル; 式  $\text{NHC}\text{O}_2\text{R}^8$  のアルコキシカルボニルアミノ (カルバモイル) (式中、 $\text{R}^8$  は上記と同じである); カルボン酸、またはアルキルエステル; 式  $\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$  のアミノメチル (式中、 $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は、同一であっても異なるつてもよく、かつ、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  メトキシアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、もしくはフェニルであってもよく、または  $\text{R}^9$  と  $\text{R}^{10}$  とは一緒にになって、ピロリジニル、ピペリジニル、および 4 - メチル - ピペラジニルからなる群から選択される環を形成してもよい) ;

式  $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$  のカルボキサミド (式中、 $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は上記と同じである) ;

式  $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$  のスルホンアミド (式中、 $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は上記と同じである)

; および

$\text{CONR}^9\text{AB}$  (式中、

$\text{A}$  は、6 ~ 12 個の原子のアルキル部分またはポリエーテル部分を有する二価リガンドであり、ただし、酸素原子と  $\text{NR}^9$  基との間に少なくとも 2 個の炭素原子があり、かつ 2 個の酸素原子が存在する場合には、それらの間に少なくとも 2 個の炭素原子があることを条件とし; および

$\text{B}$  は、前記二価リガンド  $\text{A}$  の第 1 の原子価結合に結合し、かつ前記二価リガンド  $\text{A}$  の他方の原子価結合に結合する化合物部分に対する前記二価リガンド  $\text{A}$  に関して対称な二量体形成部分である) ;

からなる群から選択され、

10

$\text{G}$  は窒素であり、

$\text{R}^1$  は、水素、ハロゲン、または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  であり、

$\text{R}^2$  は、水素、ハロゲン、または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  であり、

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は、同一であっても異なるつてもよく、かつ独立に、水素およびメチルから選択され、ならびに  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  または  $\text{R}^5$  のうちの少なくとも 1 つは水素ではなく、ただし、メチル基の総数が 2 個以下であるという条件に従うものとし、

$\text{R}^6$  は、水素;  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル;  $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル; アリル; 2 - プテン - 1 - イル; 2 - メチル - 2 - プロペン - 1 - イル; 2 - クロロ - 2 - プロペン - 1 - イル;  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルコキシ部分および  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル部分を有するアルコキシアルキル;  $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  シアノアルキル;  $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  ヒドロキシアルキル;  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル部分を有するアミノカルボニルアルキル;  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキレン部分および  $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$  アリール部分を有するアルキルアリール; ならびに  $\text{R}^{12}\text{COR}^{13}$  (式中、 $\text{R}^{12}$  は  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキレンであり、および  $\text{R}^{13}$  は  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルまたは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルコキシである) からなる群から選択され、

$\text{R}^7$  は、水素またはフッ素であり、

$\text{X}$  は、スペーサー部分であり、

$\text{POLY}$  は、水溶性非ペプチドオリゴマーである、項目 2 に記載の化合物。

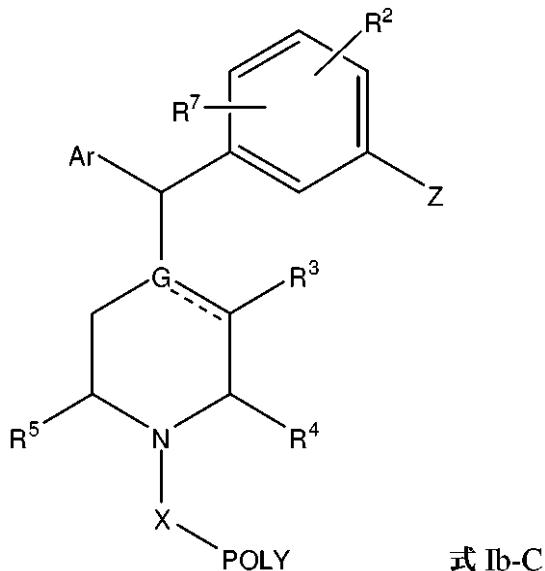
(項目 4)

以下の構造:

20

30

【化27】



10

を有し、

20

式中、

Arは、第1の環炭素原子上に置換基Yおよび第2の環炭素原子上に置換基R<sub>1</sub>を有する  
、チオフェニル、チアゾリル、フラニル、ピロリル、フェニル、およびピリジルからなる  
群から選択される5員または6員芳香環であり、Arが環炭素原子において（すなわち、  
Arの環炭素原子において）結合し、

Yは、水素；ハロゲン；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルコキシ；  
式SR<sup>8</sup>のスルフィド（式中、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル  
、またはフェニルである）；式SOR<sup>8</sup>のスルホキシド（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである  
）；

30

式SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>のスルホン（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；

ニトリル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシル；式NHCO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>のアルコキシカルボニルアミノ（カルバ  
モイル）（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；カルボン酸、またはアルキルエステル；式  

CH<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のアミノメチル（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、同一であっても異なるつ  
てもよく、かつ、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>メトキシアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、もしくはフェニルであってもよく、ま  
たはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>とは一緒にになって、ピロリジニル、ピペリジニル、および4-メチル-ピペラジニルからなる群から選択される環を形成してもよい）；

式CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のカルボキサミド（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである）；

式SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のスルホンアミド（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである）

；および

40

CONR<sup>9</sup>AB（式中、

Aは、6～12個の原子のアルキル部分またはポリエーテル部分を有する二価リガンドで  
あり、ただし、酸素原子とNR<sup>9</sup>基との間に少なくとも2個の炭素原子があり、かつ2個  
の酸素原子が存在する場合には、それらの間に少なくとも2個の炭素原子があることを条  
件とし；および

Bは、前記二価リガンドAの第1の原子価結合に結合し、かつ前記二価リガンドAの他方  
の原子価結合に結合する化合物部分に対する前記二価リガンドAに関して対称な二量体形  
成部分である）；

からなる群から選択され、

50

Z は、ヒドロキシル、およびそのアシリルエステル（そのアシリル部分は、 $\text{CH}_3\text{CO}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$ 、および $\text{Me}_3\text{CCO}$ からなる群から選択される）；  
ヒドロキシメチル、およびそのアシリルエステル（そのアシリル部分は、 $\text{CH}_3\text{CO}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$ 、および $\text{Me}_3\text{CCO}$ からなる群から選択される）；ならびに、アミノ、ホルムアミジルおよびベンゼンスルホンアミジルからなる群から選択され、G は窒素であり、

R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  であり、

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  であり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、同一であっても異なってもよく、かつ独立に、水素およびメチルから選択され、ならびに R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> または R<sup>5</sup> のうちの少なくとも 1 つは水素ではなく、ただし、メチル基の総数が 2 個以下であるという条件に従うものとし、

R<sup>7</sup> は、水素またはフッ素であり、ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>7</sup> は、Z が  $-\text{OH}$  であるときのみフッ素であり得るという条件に従うものとし、

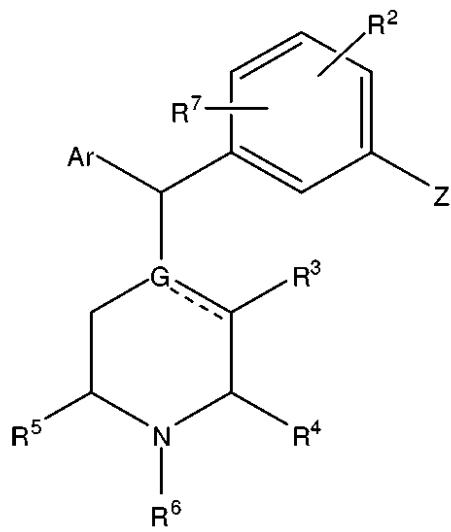
X は、スペーサー部分であり、

POLY は、水溶性非ペプチドオリゴマーである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 5)

前記ジアリールピペラジン残基が、以下の構造：

【化 28】



式 I

を有するジアリールピペラジンの残基であり、

式中、

Ar は、第 1 の環炭素原子上に置換基 Y および第 2 の環炭素原子上に置換基 R<sub>1</sub> を有する、チオフェニル、チアゾリル、フラニル、ピロリル、フェニル、およびピリジルからなる群から選択される 5 員または 6 員芳香環であり、Ar が前記化合物と Ar 環の環炭素原子において結合し、

Y は、水素；ハロゲン； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  ハロアルキル； $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルコキシ； $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルコキシ；

式 SR<sup>8</sup> のスルフィド（式中、R<sup>8</sup> は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、またはフェニルである）；式 SOR<sup>8</sup> のスルホキシド（式中、R<sup>8</sup> は上記と同じである）；

式 SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> のスルホン（式中、R<sup>8</sup> は上記と同じである）；

ニトリル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アシリル；式 NHCO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> のアルコキシカルボニルアミノ（カルバモイル）（式中、R<sup>8</sup> は上記と同じである）；カルボン酸、またはアルキルエステル；式

$\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$  のアミノメチル（式中、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は、同一であっても異なる

10

20

30

40

50

てもよく、かつ、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>メトキシアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、もしくはフェニルであってもよく、またはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>とは一緒にになって、ピロリジニル、ピペリジニル、および4-メチル-ピペラジニルからなる群から選択される環を形成してもよい) ;

式CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のカルボキサミド(式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである) ;

式SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のスルホンアミド(式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである) ; および

CONR<sup>9</sup>AB(式中、

Aは、6～12個の原子のアルキル部分またはポリエーテル部分を有する二価リガンドであり、ただし、酸素原子とNR<sup>9</sup>基との間に少なくとも2個の炭素原子があり、かつ2個の酸素原子が存在する場合には、それらの間に少なくとも2個の炭素原子があることを条件とし; および

Bは、前記二価リガンドAの第1の原子価結合に結合し、かつ前記二価リガンドAの他方の原子価結合に結合する化合物部分に対する前記二価リガンドAに関して対称な二量体形成部分である) ;

からなる群から選択され、

Zは、ヒドロキシル、およびそのアシルエステル(そのアシル部分は、CH<sub>3</sub>CO、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO、およびMe<sub>3</sub>CCOからなる群から選択される) ;

ヒドロキシメチル、およびそのアシルエステル(そのアシル部分は、CH<sub>3</sub>CO、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO、およびMe<sub>3</sub>CCOからなる群から選択される) ; ならびに、アミノ、ホルムアミジルおよびベンゼンスルホンアミジルからなる群から選択され、Gは窒素であり、

R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>であり、

R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>であり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一であっても異なってもよく、かつ独立に、水素およびメチルから選択され、ならびにR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>のうちの少なくとも1つは水素ではなく、ただし、メチル基の総数が2個以下であるという条件に従うものとし、

R<sup>6</sup>は、水素; C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル; C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル; アリル; 2-ブテン-1-イル; 2-メチル-2-プロパン-1-イル; 2-クロロ-2-プロパン-1-イル; C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ部分およびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル部分を有するアルコキシアルキル; C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>シアノアルキル; C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル; C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル部分を有するアミノカルボニルアルキル; C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレン部分およびC<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>アリール部分を有するアルキルアリール; ならびにR<sup>1</sup>～C<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>～<sup>3</sup>(式中、R<sup>1</sup>～<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンであり、およびR<sup>1</sup>～<sup>3</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシである)からなる群から選択され、

R<sup>7</sup>は、水素またはフッ素であり、ただし、Zが-OHであるときのみ、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>7</sup>はフッ素であり得るという条件に従うものとする、項目2に記載の化合物。

(項目6)

前記ジアリールピペラジン残基が、4-((S)-((2S,5R)-4-アリル-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)(3-ヒドロキシフェニル)メチル)-N,N-ジエチルベンズアミド、4-((R)-((2S,5R)-4-アリル-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)(3-ヒドロキシフェニル)メチル)-N,N-ジエチルベンズアミド、4-((4-ベンジルピペラジン-1-イル)(3-ヒドロキシフェニル)メチル)-N,N-ジエチルベンズアミド、4-((S)-((2S,5R)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)(3-ヒドロキシフェニル)メチル)-N,N-ジエチルベンズアミド、および4-((R)-((2S,5R)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)(3-ヒドロキシフェニル)メチル)-N,N-ジエチルベンズアミドからなる群から選択されるジアリールピペラジンの残基である、項目1に記載の化合物。

(項目7)

前記水溶性非ペプチドオリゴマーがポリ(アルキレンオキシド)である、項目1～6の

いずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

前記ポリ(アルキレンオキシド)がポリ(エチレンオキシド)である、項目7に記載の化合物。

(項目 9)

前記水溶性非ペプチドオリゴマーが1～30のモノマーで構成される、項目1～8のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 10)

前記水溶性非ペプチドオリゴマーが1～10のモノマーで構成される、項目9に記載の化合物。

10

(項目 11)

前記ポリ(アルキレンオキシド)がアルコキシまたはヒドロキシエンドキャッピング部分を含む、項目7に記載の化合物。

(項目 12)

単一の水溶性非ペプチドオリゴマーが前記ジアリールピペラジン残基に結合されている、項目1～11のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 13)

2つ以上の水溶性非ペプチドオリゴマーが前記ジアリールピペラジン残基に結合されている、項目1～12のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 14)

前記ジアリールピペラジン残基が、安定した連結によって共有結合的に結合されている、項目1～13のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 15)

ジアリールピペラジン残基が、分解可能な連結によって共有結合的に結合されている、項目1～14のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 16)

前記連結がエーテル連結である、項目1～15のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 17)

前記連結がエステル連結である、項目1～16のいずれか一項に記載の化合物。

30

(項目 18)

安定したまたは分解可能な連結によって水溶性非ペプチドオリゴマーと共有結合的に結合されたジアリールピペラジン残基を含む化合物と、任意に、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

(項目 19)

安定したまたは分解可能な連結によって水溶性非ペプチドオリゴマーと共有結合的に結合されたジアリールピペラジン残基を含む化合物を含む組成物であって、前記化合物が剤形で存在する、組成物。

(項目 20)

水溶性非ペプチドオリゴマーをジアリールピペラジンに共有結合的に結合させることを含む、方法。

40

(項目 21)

安定したまたは分解可能な連結によって水溶性非ペプチドオリゴマーと共有結合的に結合されたジアリールピペラジン残基を含む化合物を、これを必要とする被検体に投与することを含む、治療方法。

【0023】

以下の詳細な説明と併せて読むことで、本発明の上記の目的および他の目的、態様、実施形態および特徴が、当業者らには一層完全に明らかになろう。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】BW373U86およびBW373U86-P EGコンジュゲートについてのC

50

H O - デルタクローン # 1 6 に対するオピオイドデルタ受容体結合アッセイを示す。

【図 2】 B W 3 7 3 U 8 6 および B W 3 7 3 U 8 6 - P E G コンジュゲートについての C H O - デルタクローン # 1 6 に対するオピオイドデルタ受容体結合アッセイを示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用する場合、単数形の「 a 」「 a n 」「 t h e 」は、文脈からそうでないことが明らかな場合を除き、該当する対象の複数形も含む。

【 0 0 2 6 】

本発明について説明および権利請求するにあたり、下記の定義に基づいて以下の専門用語を使用する。

10

【 0 0 2 7 】

「水溶性非ペプチドオリゴマー」は、室温で水に対して少なくとも 3 5 % ( 重量比 ) 可溶、好ましくは 7 0 % ( 重量比 ) を超え、一層好ましくは 9 5 % ( 重量比 ) を超えて可溶なオリゴマーを示す。一般に、「水溶性の」オリゴマーの濾過していない水性調製物は、濾過後に同じ溶液で伝達される量の光の少なくとも 7 5 %、一層好ましくは少なくとも 9 5 % を伝達する。しかしながら、水溶性オリゴマーは、水に対して少なくとも 9 5 % ( 重量比 ) 可溶であるか、水に対して完全に可溶であるのが最も好ましい。「非ペプチド」に関しては、オリゴマーはアミノ酸残基数が 3 5 % ( 重量比 ) 未満のときに非ペプチドである。

【 0 0 2 8 】

20

「モノマー」、「モノマーサブユニット」、「モノマー単位」という用語は、本明細書では同義に用いられ、ポリマーまたはオリゴマーの基本構造単位のうちの 1 つを示す。ホモオリゴマーの場合、単一の繰り返し構造単位でオリゴマーが形成される。コオリゴマーの場合、2 つ以上の構造単位が一定のパターンあるいはランダムに繰り返され、オリゴマーが形成される。本発明に関連して用いられる好ましいオリゴマーは、ホモオリゴマーである。水溶性非ペプチドオリゴマーは一般に、直列に結合されてモノマー鎖を形成する 1 つ以上のモノマーを含む。オリゴマーは、単一のモノマータイプ ( すなわちホモオリゴマー ) からでも 2 つまたは 3 つのモノマータイプ ( すなわちコオリゴマー ) からでも形成可能である。

【 0 0 2 9 】

30

「オリゴマー」は、約 1 から約 3 0 個のモノマーを有する分子である。本発明で用いる具体的なオリゴマーは、詳細については後述する、直鎖、分岐鎖またはフォーク状などの多岐にわたる幾何学的形状を有するものを含む。

【 0 0 3 0 】

「 P E G 」または「ポリエチレンギリコール」とは、本明細書で使用する場合、水溶性ポリ ( エチレンオキシド ) を包含することを意図している。特に明記しないかぎり、「 P E G オリゴマー」またはオリゴエチレンギリコールは、実質的にすべての ( 好ましくはすべての ) モノマーサブユニットがエチレンオキシドサブユニットであるものであるが、オリゴマーがたとえばコンジュゲーション用に明確なエンドキャッピング部分または官能基を含むものであってもよい。本発明で用いる P E G オリゴマーは、たとえば合成変換時に末端酸素が置き換わるか否かに応じて、「 - ( C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O ) <sub>n</sub> - 」または「 - ( C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O ) <sub>n</sub> - 1 C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> - 」という 2 つの構造のうちの 1 つを含む。上述したように、 P E G オリゴマーの場合、変数 ( n ) は約 1 から 3 0 の範囲であり、末端基と全体としての P E G のアーキテクチャは可変である。たとえば小分子薬剤とのリンク用に P E G がさらに官能基 A を含む場合、この官能基が、 P E G オリゴマーと共に結合的に結合すれば、 ( i ) 酸素 - 酸素結合 ( - O - O - 、ペルオキシド連結 ) も ( i i ) 氮素 - 酸素結合 ( N - O 、 O - N ) も形成されない。

40

【 0 0 3 1 】

「エンドキャップされた」または「末端キャップされた」という表現は、本明細書では同義に用いられ、エンドキャッピング部分を有するポリマーの末端または端点を示す。—

50

般に、必ずしもそうである必要はないが、エンドキャッピング部分は、ヒドロキシまたはC<sub>1</sub>～<sub>20</sub>アルコキシ基を含む。よって、エンドキャッピング部分の例としては、アルコキシ（メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシなど）ならびにアリール、ヘテロアリール、シクロ、ヘテロシクロなどを含む。また、上記の各々について飽和、不飽和、置換、未置換の形態も想定される。さらに、エンドキャッピング基は、シランであってもよい。エンドキャッピング基は、検出可能なラベルを有利に含み得る。ポリマーが、検出可能なラベルを含むエンドキャッピング基を有する場合、ポリマーおよび/またはポリマーが結合された該当する部分（活性剤など）の量または場所を好適な検出器で判断することが可能である。このようなラベルは、限定することなく、蛍光剤、化学発光剤、酵素標識に用いられる部分、比色剤部分（染料など）、金属イオン、放射性部分などを含む。好適な検出器としては、光度計、フィルム、分光器などがあげられる。また、エンドキャッピング基は、標的化部分を含んでもよい。

#### 【0032】

「標的化部分」という用語は、本明細書では、本発明のコンジュゲートを標的化領域に局在させる一助となる（細胞に侵入、あるいは受容体を結合する一助となるなど）分子構造を示すのに用いられる。好ましくは、標的化部分は、ビタミン、抗体、抗原、受容体、DNA、RNA、シアリルルイスX抗原、ヒアルロン酸、糖類、細胞特異的レクチン、ステロイドまたはステロイド誘導体、RGDペプチド、細胞表面レセプターのリガンド、血清成分またはさまざまな細胞内受容体または細胞外受容体に対するコンビナトリアル分子からなる。また、標的化部分は、脂質またはリン脂質を含むものであってもよい。例示としてのリン脂質は、限定することなく、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルエタノールアミンを含む。これらの脂質は、ミセルまたはリポソームなどの形をとってもよい。標的化部分は、検出可能なラベルをさらに含むものであってもよく、あるいは、検出可能なラベルが標的化部分として機能するものであってもよい。コンジュゲートが検出可能なラベルを含む標的化基を有する場合、ポリマーおよび/またはポリマーが結合される部分（活性剤など）の量および/または分布/場所を、好適な検出器で判断することが可能である。このようなラベルは、限定することなく、蛍光剤、化学発光剤、酵素標識に用いられる部分、比色剤（染料など）、金属イオン、放射性部分、金粒子、量子ドットなどを含む。

#### 【0033】

オリゴマーの幾何学的形状または全体としての構造に関する「分岐」とは、分岐点から延在する2つ以上のポリマー「アーム」を有するオリゴマーを示す。

#### 【0034】

オリゴマーの幾何学的形状または全体としての構造に関する「フォーク状」とは、分岐点から延在する2つ以上の官能基（一般に1つ以上の原子を介して）を有するオリゴマーを示す。

#### 【0035】

「分岐点」とは、オリゴマーが直鎖構造から1つ以上の別のアームに分岐またはフォーク状に分かれる1つ以上の原子を含む二分岐点を示す。

#### 【0036】

「反応性」または「活性化された」という表現は、従来の有機合成条件下で容易にまたは実用的な速度で反応する官能基を示す。これは、反応しないか、反応に強力な触媒または非実用的な反応条件を必要とする基（すなわち「非反応性」または「不活性」基）とは対照的である。

#### 【0037】

反応混合物内の分子上に存在する官能基に関して「容易に反応しない」とは、その基が反応混合物中で所望の反応を生むのに効果的な条件下でほぼ原形を保つことを示す。

#### 【0038】

「保護基」は、特定の反応条件下で分子内の特定の化学的反応性官能基の反応を防止または阻止する部分である。保護基は、保護対象となる化学的反応性基のタイプ、ならびに

10

20

30

40

50

使用される反応条件、分子内における別の反応基または保護基の存在次第で異なることがある。保護対象となることが可能な官能基には、一例として、カルボン酸基、アミノ基、ヒドロキシル基、チオール基、カルボニル基などがあげられる。代表的な保護基としては、カルボン酸に対する場合はエステル(*p*-メトキシベンジルエステルなど)、アミド、ヒドラジド；アミノ基に対する場合はカルバメート(*tert*-ブトキシカルボニルなど)やアミド；ヒドロキシル基に対する場合はエーテルやエステル；チオール基に対する場合はチオエーテルやチオエステル；カルボニル基に対する場合はアセタールやケタールなどがあげられる。このような保護基は当業者間で周知であり、たとえば、T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999ならびにそこに引用されている参考文献に記載されている。

#### 【0039】

「保護された形態」の官能基とは、保護基を有する官能基を示す。本明細書で使用する場合、「官能基」という用語またはその同義語は、その保護された形態を包含する。

#### 【0040】

「生理学的に切断可能な」結合または「加水分解可能な」結合または「分解可能な」結合は、生理学的条件下で水と反応する(すなわち加水分解される)比較的弱い結合である。水中における結合の加水分解しやすさは、二つの中心原子を接続する連結の一般的なタイプだけではなく、これらの中心原子に結合する置換基にも左右されることがある。加水分解的に不安定または弱い適切な連結としては、カルボン酸エステル、リン酸エステル、無水物、アセタール、ケタール、アシルオキシアルキルエーテル、イミン、オルトエステル、ペプチド、オリゴヌクレオチド、チオエステル、および炭酸塩があげられるが、これに限定されるものではない。

#### 【0041】

「酵素的に分解可能な連結」は、1つ以上の酵素によって分解され得る連結を意味する。

#### 【0042】

「安定した」連結または結合とは、水中で実質的に安定している、すなわち生理学的条件下で長期間にわたって適当な程度まで加水分解されない化学結合を示す。加水分解的に安定した連結の例として、炭素-炭素結合(脂肪族鎖におけるものなど)、エーテル、アミド、ウレタン、アミンなどがあげられるが、これに限定されるものではない。通常、安定した連結は、生理学的条件下で1日あたりの加水分解率が約1~2%未満のものである。代表的な化学結合の加水分解率は、たいていの標準的な化学テキストに掲載されている。

#### 【0043】

「実質的に」または「本質的に」とは、ほぼ全体的または完全にということを意味し、たとえば、特定の量の95%以上、一層好ましくは97%以上、なお一層好ましくは98%以上、さらに一層好ましくは99%以上、さらになお一層好ましくは99.9%以上であり、99.99%以上が最も好ましい。

#### 【0044】

「単分散」とは、組成物中の実質的にすべてのオリゴマーが、クロマトグラフィまたは質量分析で測定した場合に分子量が明確な单一値であり、なおかつモノマー数も明確なオリゴマー組成物を示す。単分散オリゴマー組成物は、ある意味では純粹すなわち、モノマー数が大きく分布するのではなく実質的に单一かつ限定的(整数として)である。単分散オリゴマー組成物は、 $MW/Mn$ 値が1.0005以下、一層好ましくは $MW/Mn$ 値が1.0000である。ひいては、単分散コンジュゲートからなる組成物とは、組成物中のすべてのコンジュゲートの実質的にすべてのオリゴマーのモノマー数が大きく分布するのではなく単一かつ限定的(整数として)であり、 $MW/Mn$ 値が1.0005、一層好ましくは $MW/Mn$ 値が1.0000であることを意味する(オリゴマーが治療部分に結合

10

20

30

40

50

していなかった場合）。しかしながら、単分散コンジュゲートからなる組成物は、溶媒、試薬、賦形剤などの1つ以上の非コンジュゲート物質を含むものであってもよい。

#### 【0045】

オリゴマー組成物に関する「二峰性」は、組成物中の実質的にすべてのオリゴマーについて、モノマー数が大きく分布するのではなく限定的で異なる2種類の数（整数として）のうちの1つであり、分子量の分布を分率と分子量でプロットした場合に、2つの識別可能な別のピークとして現れるオリゴマー組成物を示す。好ましくは、本明細書に記載したような二峰性オリゴマー組成物の場合、各ピークは通常、その平均を中心にして対称であるが、2つのピークの大きさが異なっていてもよい。理想的には、二峰性分布の各ピークの多分散度指数 $M_w/M_n$ が1.01以下であり、一層好ましくは1.001以下、なお一層好ましくは1.0005以下、最も好ましくは $M_w/M_n$ 値が1.000である。ひいては、二峰性コンジュゲートからなる組成物は、組成物中のすべてのコンジュゲートの実質的にすべてのオリゴマーが、モノマー数が大きく分布するのではなく限定的で異なる2種類の数（整数として）のうちの1つであり、 $M_w/M_n$ 値が1.01以下、一層好ましくは1.001以下、なお一層好ましくは1.0005以下、最も好ましくは $M_w/M_n$ 値が1.000であることを意味する（オリゴマーが治療部分に結合していなかった場合）を意味する。しかしながら、二峰性コンジュゲートからなる組成物は、溶媒、試薬、賦形剤などの1つ以上の非コンジュゲート物質を含み得る。

#### 【0046】

「オピオイドジアリールピペラジン」は、本明細書では広義に用いられ、分子量が約1000ダルトン未満で、降圧治療薬としてある程度の活性を有する有機、無機または有機金属化合物を示す。化合物の降圧活性は、従来技術において公知の、また本明細書に後述されるとおりでもあるアッセイによって測定され得る。

#### 【0047】

「生体膜」は、少なくともいくつかの外来物質あるいは、そうでなければ望ましくない材料に対する閑門として機能する、細胞または組織で構成される膜である。本明細書で使用する場合、「生体膜」は、たとえば、血液脳閑門（BBB）、血液脳脊髄液閑門、血液胎盤閑門、血液乳閑門、血液精巣閑門、ならびに膣粘膜や尿道粘膜、肛門粘膜、頬粘膜、舌下粘膜、および直腸粘膜を含む粘膜閑門をはじめとする生理学的保護閑門に関連した膜を含む。文脈からそうでないことが明らかな場合を除き、「生体膜」という用語は、中部消化管（胃および小腸など）に関連した膜を含まない。

#### 【0048】

「生体膜通過率」は、化合物が血液脳閑門（「BBB」）などの生体膜を通過する機能の尺度となる。生体膜での分子の輸送を評価するには、多岐にわたる方法を用いることができる。特定の生体閑門（血液脳脊髄液閑門、血液胎盤閑門、血液乳閑門、腸管閑門など）に関する生体膜通過率の評価方法は、公知であるか、本明細書および/または関連の文献に記載されているおよび/または当業者が判断することができる。

#### 【0049】

「代謝率低下」とは、水溶性オリゴマーと結合していない小分子薬剤（すなわち小分子薬剤自体）または参照基準材料の代謝率と比較した場合における水溶性オリゴマー-小分子薬剤コンジュゲートの代謝率の測定可能な低下を示す。「初回通過代謝率低下」という特別な場合、小分子薬剤（または参照基準材料）および対応するコンジュゲートを経口投与する場合以外は、同一の「代謝率低下」が必要である。経口投与された薬剤は、胃腸から門脈循環に吸収され、体循環に達する前でさえ肝臓を通過することもある。肝臓は薬剤代謝または生物トランスフォーメーションが最初に生じる部位であるため、相当な量の薬剤が体循環に達する前に代謝されることがある。初回通過代謝の度合いと、その低下を測定するには、多数の異なる方法を探ることができる。たとえば、動物血液試料を一定間隔で採取し、血漿または血清を液体クロマトグラフィ/質量分析で分析して代謝レベルを求めてよい。初回通過代謝および他の代謝過程に関連する「代謝率低下」を測定するための他の技術は周知であり、本明細書および/または関連の文献に記載されているおよび/

10

20

30

40

50

または当業者が判断することができるものである。好ましくは、本発明のコンジュゲートは、以下の値すなわち少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、および少なくとも約90%のうちの少なくとも1つを満たす代謝率低下を提供できる。「経口的に生物学的に利用可能な」化合物（小分子薬剤またはそのコンジュゲートなど）は、経口投与時に25%、好ましくは70%を超えて生物学的利用可能なものであると好ましく、この場合の化合物の生物学的利用率は、未代謝の形態で体循環に達する投与された薬剤の一部である。

## 【0050】

「アルキル」は、約1から20原子長の範囲の炭化水素鎖を示す。このような炭化水素鎖は、好ましくは飽和であるが必ずしもそうでなくてもよく、分岐鎖であっても直鎖であってもよい。例示としてのアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、2-メチルブチル、2-エチルプロピル、3-メチルペンチルなどを含む。本明細書で使用する場合、「アルキル」は、3個以上の炭素原子に言及する場合にシクロアルキルを含む。「アルケニル」基は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する2~20個の炭素原子のアルキルである。

## 【0051】

「置換アルキル」または「置換C<sub>q</sub>~rアルキル」（式中、qおよびrは、アルキル基に含まれる炭素原子の範囲を特定する整数である）という用語は、1、2または3個のハロ（F、Cl、Br、Iなど）、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C<sub>1~7</sub>アルキル（メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチルなど）、C<sub>1~7</sub>アルコキシ、C<sub>1~7</sub>アシルオキシ、C<sub>3~7</sub>複素環式、アミノ、フェノキシ、ニトロ、カルボキシ、アシル、シアノによって置換される上記のアルキル基を示す。置換アルキル基は、同一または異なる置換基で1回、2回または3回置換されてもよい。

## 【0052】

「低級アルキル」は、1~6個の炭素原子を含むアルキル基を示し、メチル、エチル、n-ブチル、i-ブチル、およびt-ブチルにより例示される直鎖であっても分岐鎖であってもよい。「低級アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する2~6個の炭素原子の低級アルキル基を示す。

## 【0053】

「非干渉置換基」とは、分子中に存在する場合、一般に同一分子に含まれる他の官能基に対して非反応性である基のことである。

## 【0054】

「アルコキシ」とは、Rがアルキルまたは置換アルキル、好ましくはC<sub>1~C<sub>20</sub></sub>アルキル（メトキシ、エトキシ、プロピルオキシなど）、好ましくはC<sub>1~C<sub>7</sub></sub>である-O-R基を示す。

## 【0055】

「薬学的に許容される賦形剤」または「薬学的に許容されるキャリア」とは、患者に対して毒物学的作用を有意に引き起こすことのない、本発明の組成物に含まれていてもよい成分を示す。

## 【0056】

「アリール」という用語は、最大14個の炭素原子を有する芳香族基を意味する。アリール基としては、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フェナントレニル、ナフタレニルなどがあげられる。「置換フェニル」および「置換アリール」はそれぞれ、ハロ（F、Cl、Br、I）、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル（C<sub>1~6</sub>アルキルなど）、アルコキシ（C<sub>1~6</sub>アルコキシなど）、ベンジルオキシ、カルボキシ、アリールなどから選択される1つ、2つ、3つ、4つまたは5つ（置換基1~2個、1~3個または1~4個など）で置換されたフェニル基およびアリール基を示す。

## 【0057】

化学部分は、全体をとおして主に一価の化学部分（アルキル、アリールなど）として定義かつ参照される。ただし、このような用語は、当業者には自明の適当な構造的状況下で

10

20

30

40

50

対応する多価部分を示すためにも用いられる。たとえば、「アルキル」部分は通常、一価のラジカル (  $\text{CH}_3$  -  $\text{CH}_2$  - など) を示すが、特定の状況では二価の連結部分が「アルキル」になり得る。この場合、当業者であればアルキルを「アルキレン」という用語と等価な二価のラジカル ( -  $\text{CH}_2$  -  $\text{CH}_2$  - など) として理解するであろう。( 同様に、二価の部分が必要で「アリール」として言及されている場合、当業者であれば「アリール」という用語が対応する多価部分であるアリーレンを示すことは理解できるであろう )。すべての原子は、結合形成でのその通常の価数 ( すなわち、H であれば 1 、炭素であれば 4 、N であれば 3 、O であれば 2 、S であれば S の酸化状態に応じて 2 、4 または 6 ) を有するものと理解される。

## 【 0 0 5 8 】

10

「薬理学的有効量」、「生理学的有効量」、「治療有効量」は、本明細書では同義に用いられ、血流または標的組織において所望のレベルの活性剤および / またはコンジュゲートを提供するのに必要な、組成物中に存在する水溶性オリゴマー - 小分子薬剤コンジュゲートの量を意味する。厳密な量は、特定の活性剤、組成物の成分と物理的特徴、意図した患者個体群、患者の検討事項などの多数の要因に左右されることがあり、本明細書に記載の情報ならびに関連の文献で入手可能な情報に基づいて当業者が容易に判断できるものである。

## 【 0 0 5 9 】

「二官能性」オリゴマーは、そこに含まれる ( 一般に末端にて ) 2 つの官能基を有するオリゴマーである。官能基同士が同じである場合、オリゴマーはホモ二官能性であると言われる。官能基同士が異なる場合、オリゴマーはヘテロ二官能性であると言われる。

20

## 【 0 0 6 0 】

本明細書に記載の塩基性反応剤または酸性反応剤は、中性で帯電されたその対応の任意の塩形態を含む。

## 【 0 0 6 1 】

「患者」という用語は、本明細書に記載されているようなコンジュゲートを投与することで予防可能または治療可能な症状があるか症状になりやすい生命体を示し、人間と動物の両方を含む。

## 【 0 0 6 2 】

「任意の」または「任意に」とは、その後ろで説明される状況が起こるかもしれないが必ずしもそうとはかぎらないことを意味するため、説明にはその状況が起こる場合と起こらない場合が含まれる。

30

## 【 0 0 6 3 】

「何なし」とは、置換基がないことを示す。よって、置換基が何もない場合、その置換基を、得られる構造における化学結合または水素としてその構造で表すことができる。

## 【 0 0 6 4 】

上述したように、本発明は、( 特に ) 安定したまたは分解可能な連結によって水溶性非ペプチドオリゴマーと共有結合的に結合されたオピオイドピペラジン残基を含む化合物に関するものである。

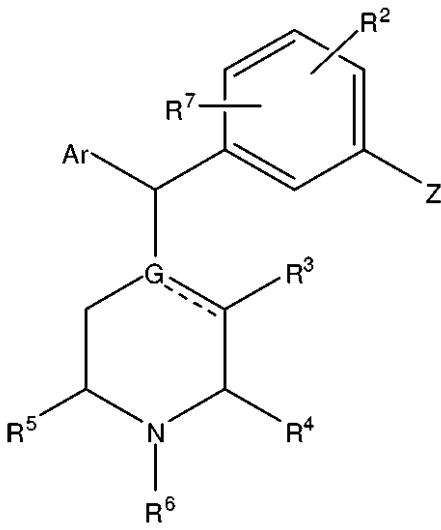
## 【 0 0 6 5 】

40

「オピオイドジアリールピペラジン残基」は、( 直接または間接的に ) 1 つ以上の水溶性非ペプチドオリゴマーを結合するよう機能する 1 つ以上の結合が存在することで変化するオピオイドジアリールピペラジン化合物の構造を有する化合物である。例示としてのオピオイドジアリールピペラジンは、本明細書では式 I として定義される構造の少なくとも 1 つに包含される構造を有する。

## 【 0 0 6 6 】

【化5】



式I

式中、

Arは、第1の環炭素原子上に置換基Yおよび第2の環炭素原子上に置換基R<sub>1</sub>を有する、チオフェニル、チアゾリル、フラニル、ピロリル、フェニル、およびピリジルからなる群から選択される5員または6員芳香環であり、Arが化合物とAr環の環炭素原子において結合し、

Yは、水素；ハロゲン；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルコキシ；式SR<sup>8</sup>のスルフィド（式中、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、またはフェニルである）；式SOR<sup>8</sup>のスルホキシド（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；

式SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>のスルホン（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；ニトリル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシル；式NHC(O<sub>2</sub>)R<sup>8</sup>のアルコキシカルボニルアミノ（カルバモイル）（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；カルボン酸、またはアルキルエステル；式CH<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のアミノメチル（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、同一であっても異なつてもよく、かつ、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>メトキシアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、もしくはフェニルであってもよく、またはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>とは一緒にになって、ピロリジニル、ピペリジニル、および4-メチル-ピペラジニルからなる群から選択される環を形成してもよい）；

式CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のカルボキサミド（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである）；式SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>のスルホンアミド（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである）；および

CONR<sup>9</sup>AB（式中、

Aは、6～12個の原子のアルキル部分またはポリエーテル部分を有する二価リガンドであり、ただし、酸素原子とNR<sup>9</sup>基との間に少なくとも2個の炭素原子があり、かつ2個の酸素原子が存在する場合には、それらの間に少なくとも2個の炭素原子があることを条件とし；および

Bは、二価リガンドAの第1の原子価結合に結合し、かつ二価リガンドAの他方の原子価結合に結合する化合物部分に対する二価リガンドAに関して対称な二量体形成部分である）；

からなる群から選択され、

Zは、ヒドロキシル、およびそのアシルエステル（そのアシル部分は、CH<sub>3</sub>CO、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO、およびMe<sub>3</sub>CCOからなる群から選択される）；

ヒドロキシメチル、およびそのアシルエステル（そのアシル部分は、CH<sub>3</sub>CO、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO

10

20

30

40

50

$\text{C}_5\text{O}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$ 、および $\text{Me}_3\text{CCO}$ からなる群から選択される)；ならびに、アミノ、ホルムアミジルおよびベンゼンスルホンアミジルからなる群から選択され、Gは窒素であり、

$R^{-1}$  は、水素、ハロゲン、または  $C_1 \sim C_4$  であり、

$R^2$  は、水素、ハロゲン、または  $C_1 \sim C_4$  であり、

$R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は、同一であっても異なってもよく、かつ独立に、水素およびメチルから選択され、ならびに  $R^3$ 、 $R^4$  または  $R^5$  のうちの少なくとも 1 つは水素ではなく、ただし、メチル基の総数が 2 個以下であるという条件に従うものとし、

$R^6$  は、水素；  $C_1 \sim C_6$  アルキル；  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル；アリル；2-ブテン-1-イル；2-メチル-2-プロペン-1-イル；2-クロロ-2-プロペン-1-イル； $C_1 \sim C_4$  アルコキシ部分および  $C_1 \sim C_4$  アルキル部分を有するアルコキシアルキル； $C_2 \sim C_4$  シアノアルキル； $C_2 \sim C_4$  ヒドロキシアルキル； $C_1 \sim C_4$  アルキル部分を有するアミノカルボニルアルキル； $C_1 \sim C_4$  アルキレン部分および  $C_6 \sim C_{14}$  アリール部分を有するアルキルアリール；ならびに  $R^{12}COR^{13}$  (式中、 $R^{12}$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンであり、および  $R^{13}$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_4$  アルコキシである) からなる群から選択され、

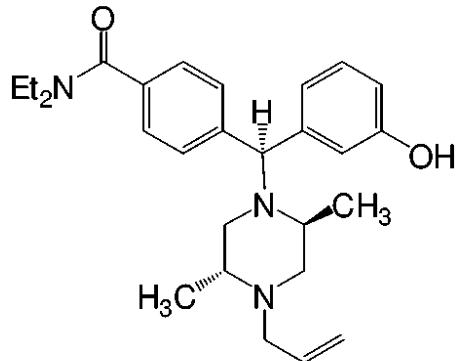
$R^7$  は、水素またはフッ素であり、ただし、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^7$  は、 $Z$  が  $-OH$  であるときのみフッ素であり得るという条件に従うものとする。

【 0 0 6 7 】

本発明の1つ以上の実施形態では、安定したまたは分解可能な連結によって水溶性非ペプチドオリゴマーと共有結合的に結合されたオピオイドジアリールピペラジン残基を含む化合物であって、オピオイドジアリールピペラジンが、以下の式

[ 0 0 6 8 ]

【化 6】



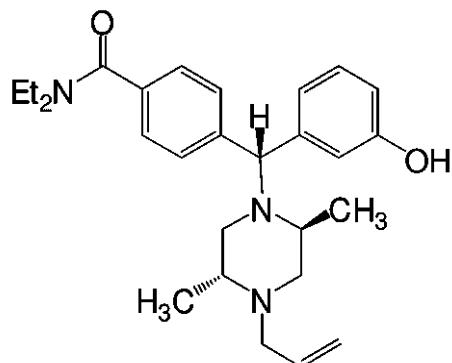
4 - ( ( S ) - ( ( 2 S , 5 R ) - 4 - アリル - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) ( 3 - ヒドロキシフェニル ) メチル ) - N , N - ジエチルベンズアミド  
で包含される構造を有する、化合物が得られる。

【 0 0 6 9 】

本発明の1つ以上の実施形態では、安定したまたは分解可能な連結によって水溶性非ペプチドオリゴマーと共有結合的に結合されたオピオイドジアリールピペラジン残基を含む化合物であって、オピオイドジアリールピペラジンが、以下の式

【 0 0 7 0 】

【化7】



10

4 - ( ( R ) - ( ( 2 S , 5 R ) - 4 - アリル - 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) ( 3 - ヒドロキシフェニル ) メチル ) - N , N - ジエチルベンズアミド  
で包含される構造を有する、化合物が得られる。

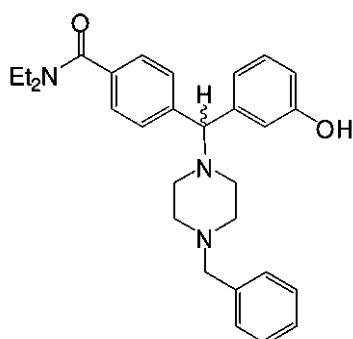
【0071】

本発明の1つ以上の実施形態では、安定したまたは分解可能な連結によって水溶性非ペプチドオリゴマーと共有結合的に結合されたオピオイドジアリールピペラジン残基を含む化合物であって、オピオイドジアリールピペラジンが以下の式

【0072】

20

【化8】



30

4 - ( ( 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) ( 3 - ヒドロキシフェニル ) メチル ) - N , N - ジエチルベンズアミド、ならびにそのエナンチオマーおよびジアステレオマーで包含される構造を有する、化合物が得られる。

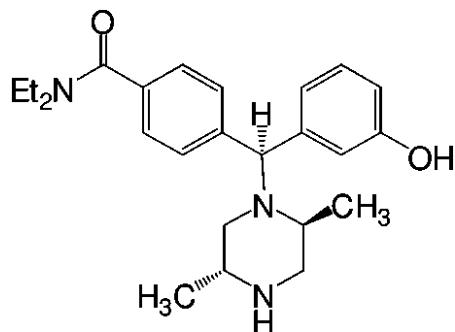
【0073】

本発明の1つ以上の実施形態では、安定したまたは分解可能な連結によって水溶性非ペプチドオリゴマーと共有結合的に結合されたオピオイドジアリールピペラジン残基を含む化合物であって、オピオイドジアリールピペラジンが、以下の式

【0074】

40

【化9】



10

4 - ((S) - ((2S, 5R) - 2, 5 - デミチルピペラジン - 1 - イル) (3 - ヒドロキシフェニル) メチル) - N, N - デエチルベンズアミド  
で包含される構造を有する、化合物が得られる。

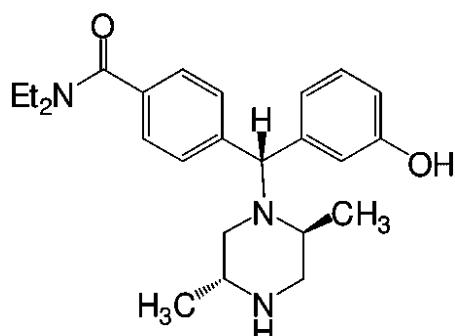
【0075】

本発明の1つ以上の実施形態では、安定したまたは分解可能な連結によって水溶性非ペプチドオリゴマーと共有結合的に結合されたオピオイドジアリールピペラジン残基を含む化合物であって、オピオイドジアリールピペラジンが、以下の式

【0076】

【化10】

20



30

4 - ((R) - ((2S, 5R) - 2, 5 - デミチルピペラジン - 1 - イル) (3 - ヒドロキシフェニル) メチル) - N, N - デエチルベンズアミド  
で包含される構造を有する、化合物が得られる。

【0077】

場合によっては、商業ソースからオピオイドジアリールピペラジンを得ることが可能である。また、化学合成によってオピオイドジアリールピペラジンを得ることも可能である。オピオイドジアリールピペラジンならびにオピオイドジアリールピペラジンを調製するための合成方法の例は文献に記載されており、たとえば、米国特許第5 6 5 8 9 0 8号明細書、およびChang, K. J., et al.; J. Pharmacol. Exper. Ther. 267, 852 - 857 (1993)に記載されている。これらの(ならびに他の)オピオイドジアリールピペラジンは各々、(直接的に、あるいは1つ以上の原子を介して)水溶性非ペプチドオリゴマーに共有結合的に結合可能である。

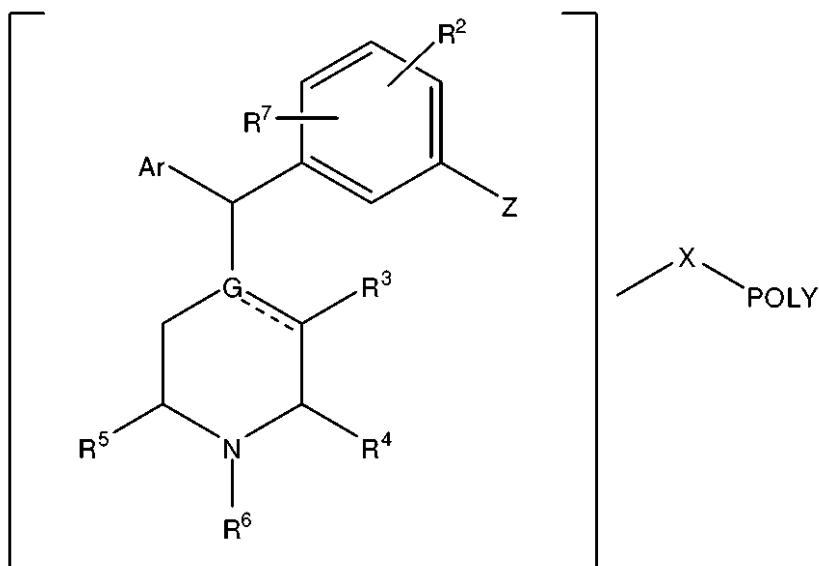
40

【0078】

本発明の例示としての化合物は、以下の構造を有するものを含む。

【0079】

【化 1 1】



10

式 I-C

20

式中、

$\text{Ar}$  は、第 1 の環炭素原子上に置換基  $\text{Y}$  および第 2 の環炭素原子上に置換基  $\text{R}_1$  を有する、チオフェニル、チアゾリル、フラニル、ピロリル、フェニル、およびピリジルからなる群から選択される 5 員または 6 員芳香環であり、 $\text{Ar}$  が環炭素原子において（すなわち、 $\text{Ar}$  の環炭素原子において）結合し、

$\text{Y}$  は、水素；ハロゲン； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  ハロアルキル； $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルコキシ； $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルコキシ；

式  $\text{S R}^8$  のスルフィド（式中、 $\text{R}^8$  は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、またはフェニルである）；式  $\text{S O R}^8$  のスルホキシド（式中、 $\text{R}^8$  は上記と同じである）；

式  $\text{S O}_2 \text{R}^8$  のスルホン（式中、 $\text{R}^8$  は上記と同じである）；ニトリル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アシリル；式  $\text{NHC O}_2 \text{R}^8$  のアルコキシカルボニルアミノ（カルバモイル）（式中、 $\text{R}^8$  は上記と同じである）；カルボン酸、またはアルキルエステル；式  $\text{C H}_2 \text{N R}^9 \text{R}^{10}$  のアミノメチル（式中、 $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は、同一であっても異なつてもよく、かつ、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  メトキシアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、もしくはフェニルであってもよく、または  $\text{R}^9$  と  $\text{R}^{10}$  とは一緒にになって、ピロリジニル、ピペリジニル、および 4 - メチル - ピペラジニルからなる群から選択される環を形成してもよい）；

式  $\text{CON R}^9 \text{R}^{10}$  のカルボキサミド（式中、 $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は上記と同じである）；

式  $\text{SO}_2 \text{N R}^9 \text{R}^{10}$  のスルホンアミド（式中、 $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は上記と同じである）；および

$\text{CON R}^9 \text{AB}$ （式中、

$\text{A}$  は、6 ~ 12 個の原子のアルキル部分またはポリエーテル部分を有する二価リガンドであり、ただし、酸素原子と  $\text{N R}^9$  基との間に少なくとも 2 個の炭素原子があり、かつ 2 個の酸素原子が存在する場合には、それらの間に少なくとも 2 個の炭素原子があることを条件とし；および

$\text{B}$  は、二価リガンド  $\text{A}$  の第 1 の原子価結合に結合し、かつ二価リガンド  $\text{A}$  の他方の原子価結合に結合する化合物部分に対する二価リガンド  $\text{A}$  に関して対称な二量体形成部分である）；

からなる群から選択され、

30

40

50

Z は、ヒドロキシル、およびそのアシリエステル（そのアシリ部分は、 $\text{CH}_3\text{CO}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$ 、および $\text{Me}_3\text{CCO}$ からなる群から選択される）；ヒドロキシメチル、およびそのアシリエステル（そのアシリ部分は、 $\text{CH}_3\text{CO}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$ 、および $\text{Me}_3\text{CCO}$ からなる群から選択される）；ならびに、アミノ、ホルムアミジルおよびベンゼンスルホンアミジルからなる群から選択され、G は窒素であり、

R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  であり、

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  であり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、同一であっても異なってもよく、かつ独立に、水素およびメチルから選択され、ならびに R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> または R<sup>5</sup> のうちの少なくとも 1 つは水素ではなく、ただし、メチル基の総数が 2 個以下であるという条件に従うものとし、

R<sup>6</sup> は、水素； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル； $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル；アリル；2-ブテン-1-イル；2-メチル-2-プロペン-1-イル；2-クロロ-2-プロペン-1-イル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルコキシ部分および $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル部分を有するアルコキシアルキル； $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  シアノアルキル； $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  ヒドロキシアルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル部分を有するアミノカルボニルアルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキレン部分および $\text{C}_6 \sim \text{C}_14$  アリール部分を有するアルキルアリール；ならびに R<sup>1 2</sup> COR<sup>1 3</sup>（式中、R<sup>1 2</sup> は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキレンであり、および R<sup>1 3</sup> は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルコキシである）からなる群から選択され、

R<sup>7</sup> は、水素またはフッ素であり、ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>7</sup> は、Z が -OH であるときのみフッ素であり得るという条件に従うものとし、

X は、スペーサー部分であり、かつ原子と共有結合的に結合され、

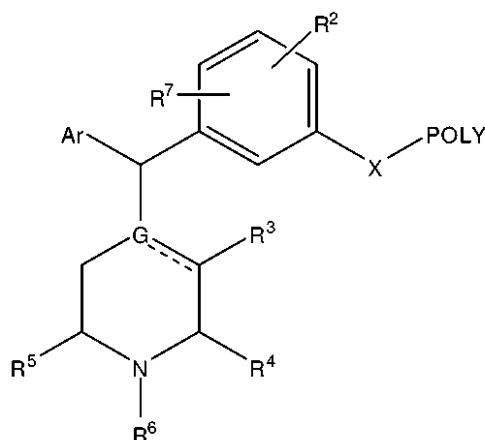
POLY は、水溶性非ペプチドオリゴマーである。

### 【0080】

本発明の他の例示としての化合物は、以下の構造を有するものを含む。

### 【0081】

### 【化12】



式 Ia-C

式中、

Ar は、第 1 の環炭素原子上に置換基 Y および第 2 の環炭素原子上に置換基 R<sub>1</sub> を有する、チオフェニル、チアゾリル、フラニル、ピロリル、フェニル、およびピリジルからなる群から選択される 5 員または 6 員芳香環であり、Ar が環炭素原子において（すなわち、Ar の環炭素原子において）結合し、

Y は、水素；ハロゲン； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  ハロアルキル； $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルコキシ； $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルコキシ；

式 S R<sup>8</sup> のスルフィド（式中、R<sup>8</sup> は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、またはフェニルである）；式 S O R<sup>8</sup> のスルホキシド（式中、R<sup>8</sup> は上記と同じである）

10

20

30

40

50

) ;

式  $\text{SO}_2\text{R}^8$  のスルホン (式中、 $\text{R}^8$  は上記と同じである) ;ニトリル;  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アシル; 式  $\text{NHC}\text{O}_2\text{R}^8$  のアルコキシカルボニルアミノ (カルバモイル) (式中、 $\text{R}^8$  は上記と同じである); カルボン酸、またはアルキルエステル; 式  $\text{CH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$  のアミノメチル (式中、 $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は、同一であっても異なつてもよく、かつ、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  メトキシアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル、もしくはフェニルであってもよく、または  $\text{R}^9$  と  $\text{R}^{10}$  とは一緒にになって、ピロリジニル、ピペリジニル、および 4 - メチル - ピペラジニルからなる群から選択される環を形成してもよい) ;式  $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$  のカルボキサミド (式中、 $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は上記と同じである);式  $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$  のスルホンアミド (式中、 $\text{R}^9$  および  $\text{R}^{10}$  は上記と同じである)

; および

 $\text{CONR}^9\text{AB}$  (式中、A は、6 ~ 12 個の原子のアルキル部分またはポリエーテル部分を有する二価リガンドであり、ただし、酸素原子と  $\text{NR}^9$  基との間に少なくとも 2 個の炭素原子があり、かつ 2 個の酸素原子が存在する場合には、それらの間に少なくとも 2 個の炭素原子があることを条件とし; および

B は、二価リガンド A の第 1 の原子価結合に結合し、かつ二価リガンド A の他方の原子価結合に結合する化合物部分に対する二価リガンド A に関して対称な二量体形成部分である) ;

からなる群から選択され、

G は窒素であり、

 $\text{R}^1$  は、水素、ハロゲン、または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  であり、 $\text{R}^2$  は、水素、ハロゲン、または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  であり、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は、同一であっても異なつてもよく、かつ独立に、水素およびメチルから選択され、ならびに  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  または  $\text{R}^5$  のうちの少なくとも 1 つは水素ではなく、ただし、メチル基の総数が 2 個以下であるという条件に従うものとし、 $\text{R}^6$  は、水素;  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル;  $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$  シクロアルキル; アリル; 2 - ブテン - 1 - イル; 2 - メチル - 2 - プロパン - 1 - イル; 2 - クロロ - 2 - プロパン - 1 - イル;  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルコキシ部分および  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル部分を有するアルコキシアルキル;  $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  シアノアルキル;  $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$  ヒドロキシアルキル;  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル部分を有するアミノカルボニルアルキル;  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキレン部分および  $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$  アリール部分を有するアルキルアリール; ならびに  $\text{R}^{12}\text{COR}^{13}$  (式中、 $\text{R}^{12}$  は  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキレンであり、および  $\text{R}^{13}$  は  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルまたは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルコキシである) からなる群から選択され、 $\text{R}^7$  は、水素またはフッ素であり、

X は、スペーサー部分であり、

POLY は、水溶性非ペプチドオリゴマーである。

【0082】

本発明の例示としての化合物は、以下の構造を有するものを含む。

【0083】

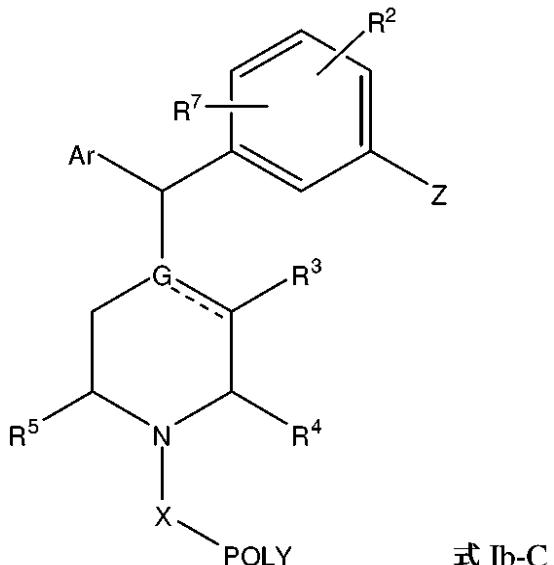
10

20

30

40

【化13】



式中、

A<sub>r</sub>は、第1の環炭素原子上に置換基Yおよび第2の環炭素原子上に置換基R<sub>1</sub>を有する、チオフェニル、チアゾリル、フラニル、ピロリル、フェニル、およびピリジルからなる群から選択される5員または6員芳香環であり、A<sub>r</sub>が環炭素原子において（すなわち、A<sub>r</sub>の環炭素原子において）結合し、

Yは、水素；ハロゲン；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルコキシ；式S R<sup>8</sup>のスルフィド（式中、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、またはフェニルである）；式S O R<sup>8</sup>のスルホキシド（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；

式S O<sub>2</sub> R<sup>8</sup>のスルホン（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；ニトリル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシル；式N H C O<sub>2</sub> R<sup>8</sup>のアルコキシカルボニルアミノ（カルバモイル）（式中、R<sup>8</sup>は上記と同じである）；カルボン酸、またはアルキルエステル；式C H<sub>2</sub> N R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>のアミノメチル（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、同一であっても異なるてもよく、かつ、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>メトキシアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、もしくはフェニルであってもよく、またはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>とは一緒にになって、ピロリジニル、ピペリジニル、および4-メチル-ピペラジニルからなる群から選択される環を形成してもよい）；

式C O N R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>のカルボキサミド（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである）；式S O<sub>2</sub> N R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>のスルホンアミド（式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は上記と同じである）；および

C O N R<sup>9</sup> A B（式中、Aは、6～12個の原子のアルキル部分またはポリエーテル部分を有する二価リガンドであり、ただし、酸素原子とN R<sup>9</sup>基との間に少なくとも2個の炭素原子があり、かつ2個の酸素原子が存在する場合には、それらの間に少なくとも2個の炭素原子があることを条件とし；および

Bは、二価リガンドAの第1の原子価結合に結合し、かつ二価リガンドAの他方の原子価結合に結合する化合物部分に対する二価リガンドAに関して対称な二量体形成部分である）；

からなる群から選択され、

Zは、ヒドロキシル、およびそのアシルエステル（そのアシル部分は、C H<sub>3</sub> C O、C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> C O、(C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub> N C O、およびM e<sub>3</sub> C C Oからなる群から選択される）；

20

30

40

50

ヒドロキシメチル、およびそのアシリエステル（そのアシリル部分は、 $\text{C}_3\text{CO}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$ 、および $\text{Me}_3\text{CCO}$ からなる群から選択される）；ならびに、アミノ、ホルムアミジルおよびベンゼンスルホンアミジルからなる群から選択され、Gは窒素であり、

$\text{R}^1$ は、水素、ハロゲン、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ であり、

$\text{R}^2$ は、水素、ハロゲン、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ であり、

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は、同一であっても異なってもよく、かつ独立に、水素およびメチルから選択され、ならびに $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ または $\text{R}^5$ のうちの少なくとも1つは水素ではなく、ただし、メチル基の総数が2個以下であるという条件に従うものとし、

$\text{R}^7$ は、水素またはフッ素であり、ただし、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^7$ は、Zが $-\text{OH}$ であるときのみフッ素であり得るという条件に従うものとし、

Xは、スペーサー部分であり、

POLYは、水溶性非ペプチドオリゴマーである。

#### 【0084】

別々のオリゴマー（比較的不純な組成物との対照でオリゴマーの単分散組成物または二峰性組成物からなど）を使ってオリゴマー含有化合物を形成することで、対応する小分子薬剤に関連した特定の特性を都合よく変更できることがある。たとえば、本発明の化合物は、非経口、経口、経皮、頸側、経肺または経鼻などの多数の好適な投与経路で投与すると、血液脳関門での透過量が少なくなる。経口送達が想定される場合、本発明の化合物では、胃腸（G I）壁を通って体循環には入るが、血液脳関門の通過が低速、最小限、あるいは事実上存在しないことが好ましい。さらに、本発明の化合物は、オリゴマーをまったく含まない化合物の生物活性および生物学的利用率と比較すると、ある程度の生物活性ならびに生物学的利用率を維持する。

#### 【0085】

血液脳関門（「BBB」）に関して、この関門は、血液から脳への薬剤の輸送を制限する。この関門は、しっかりと結合部分で接合された独特な内皮細胞の連続層からなるものである。BBBの全表面積の95%を超えて含まれる脳の毛細血管は、ほとんどの溶質や薬剤が中枢神経系に入る主な経路となる。

#### 【0086】

血液脳関門通過能の程度が容易には分からない化合物の場合、このような能力を判断するには、本明細書に記載したような *in situ* ラット脳灌流（「RBP」）モデルなどの好適な動物モデルを使用すればよい。簡単に説明すると、RBP技術では、頸動脈のカニューレ挿入後に制御された条件下における化合物溶液での灌流、続いて脈管性間隙に残っている化合物を取り除くための洗浄段階を必要とする。（このような分析は、Absorption Systems, Extton, PAなどの医薬品開発業務受託機関で実施すればよい）。RBPモデルの一例では、カニューレを左頸動脈に留置して分枝部分を結紮する。単回灌流実験で、検体（一般に5マイクロモル濃度レベルであるが、必ずしもそうでなくてもよい）を含む生理的緩衝液を流量約10mL/分で灌流する。30秒後、灌流を停止し、化合物を含有しない緩衝液でさらに30秒間、脳血管の内容物を洗い流す。次に、脳組織を取り出し、液体クロマトグラフにタンデム質量分析検出（LC/MS/MS）を併用して化合物濃度を分析する。あるいは、分子内の極性原子（通常は、酸素、窒素、結合された水素）の表面寄与量の合計として定義される化合物の分子極性表面積（「PSA」）の循環に基づいて血液脳関門の浸透性を推測することが可能である。PSAは、血液脳関門輸送などの化合物の輸送特性と相關することが明らかになっている。化合物のPSAを判断する方法は、Ertl, P., et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 3714~3717；およびKelder, J., et al., Pharm. Res. 1999, 16, 1514~1519などに記載されている。

#### 【0087】

血液脳関門に関して、水溶性非ペプチドオリゴマー-小分子薬剤コンジュゲートでは、

10

20

30

40

50

水溶性非ペプチドオリゴマーと結合していない小分子薬剤の通過率と比較すると血液脳関門通過率が低くなる。本明細書に記載の化合物での例示としての血液脳関門通過率の低下には、水溶性オリゴマーと結合していない小分子薬剤の血液脳関門通過率と比較した場合に、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%または少なくとも約90%の低下を含む。本発明のコンジュゲートでの好ましい血液脳関門通過率の低下は、少なくとも約20%である。

【0088】

特定の化合物（この化合物が水溶性非ペプチドオリゴマーを含むか否かを問わない）がオピオイドジアリールピペラジンとして作用できるか否かを判断するためのアッセイは公知であり、および／または当業者によって調製されてもよく、別途後述する。

10

【0089】

これらの（ならびに他の）ジアリールピペラジン部分は各々、（直接的に、あるいは1つ以上の原子を介して）水溶性非ペプチドオリゴマーに共有結合的に結合可能である。

【0090】

小分子薬剤の例示としての分子量としては、約950ダルトン未満、約900ダルトン未満、約850ダルトン未満、約800ダルトン未満、約750ダルトン未満、約700ダルトン未満、約650ダルトン未満、約600ダルトン未満、約550ダルトン未満、約500ダルトン未満、約450ダルトン未満、約400ダルトン未満、約350ダルトン未満、約300ダルトン未満の分子量があげられる。

20

【0091】

本発明で用いられる小分子薬剤は、キラルであれば、ラセミ混合物から得られてもよく、単一の光学的に活性なエナンチオマーなどの光学的に活性な形態であってもよく、あるいはエナンチオマーの組み合わせまたは比（すなわち、スカレミック混合物）であってもよい。また、小分子薬剤は、1つ以上の幾何異性体を有することがある。幾何異性体に関して、組成物は、単一の幾何異性体または2つ以上の幾何異性体の混合物を含み得る。本発明で用いる小分子薬剤には、その普通の活性形態が可能なものであり、あるいは、若干の修飾を有するものであってもよい。たとえば、小分子薬剤は、オリゴマーの共有結合の前または後に、標的化剤、タグまたはこれに結合されたトランスポーターを有するものであってもよい。あるいは、小分子薬剤は、リン脂質（ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンすなわち「D S P E」、ジパルミトイールホスファチジルエタノールアミンすなわち「D P P E」など）といったこれに結合された脂溶性部分または小さな脂肪酸を有するものであってもよい。しかしながら、場合によっては、小分子薬剤部分が脂溶性部分に対する結合を含まないことが好ましい。

30

【0092】

水溶性非ペプチドオリゴマーへのカップリング用のオピオイドジアリールピペラジン部分は、オリゴマーとの共有結合に適した遊離ヒドロキシル、カルボキシル、チオ、アミノ基など（すなわち「ハンドル」）を有する。また、反応性基の導入、好ましくはその既存の官能基のうちの1つをオリゴマーと薬剤との安定した共有連結の形成に適した官能基に変換することによってオピオイドジアリールピペラジン部分を修飾してもよい。

40

【0093】

したがって、各オリゴマーは、エチレンオキシドまたはプロピレンオキシドなどのアルキレンオキシド；ビニルアルコール、1-プロペノールまたは2-プロペノールなどのオレフィンアルコール；ビニルピロリドン；ヒドロキシアルキルメタクリルアミドまたはヒドロキシアルキルメタクリレート（この場合、アルキルは好ましくはメチルである）；乳酸またはグリコール酸などの-ヒドロキシ酸；ホスファゼン、オキサゾリン、アミノ酸、单糖などの炭化水素、マンニトールなどのアルジトール；N-アクリロイルモルホリンからなる群から選択される最大3種類のタイプのモノマーで構成される。好ましいモノマータイプとしては、アルキレンオキシド、オレフィンアルコール、ヒドロキシアルキルメタクリルアミドまたはメタクリレート、N-アクリロイルモルホリン、-ヒドロキシ酸

50

があげられる。好ましくは、各オリゴマーが独立して、この群から選択される2つのモノマータイプのコオリゴマーであるか、一層好ましくは、この群から選択される1つのモノマータイプのホモオリゴマーである。

【0094】

コオリゴマーにおける2つのモノマータイプは、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドといった2つのアルキレンオキシドなどの同一のモノマータイプであってもよい。好ましくは、オリゴマーは、エチレンオキシドのホモオリゴマーである。通常は、必ずしもそうである必要はないが、小分子を共有結合的に結合していないオリゴマーの末端をキヤップして、これを非反応性にする。あるいは、末端が反応性基を含むものであってもよい。末端が反応性基である場合、反応性基は、最終的なオリゴマーの形成条件下または小分子薬剤に対するオリゴマーの共有結合時に非反応性であるように選択されるか、必要に応じて保護される。一般的なひとつの末端官能基に、特にオリゴエチレンオキシドについてのヒドロキシルまたは-OHがある。

【0095】

水溶性非ペプチドオリゴマー（本明細書にて提供するさまざまな構造における「POLY」など）は、多数の異なる幾何学的形状のうち、どのような形状をとるものであってもよい。たとえば、水溶性非ペプチドオリゴマーは、直鎖、分岐鎖またはフォーク状であり得る。最も一般には、水溶性非ペプチドオリゴマーは直鎖または分岐鎖であり、たとえば、1つの分岐点を有する。本明細書の説明の多くはオリゴマーの例としてポリ（エチレンオキシド）に焦点を当てているが、本明細書にて提示する説明と構造は、上述した水溶性非ペプチドオリゴマーのいずれでも包含するよう容易に拡大適用可能である。

【0096】

リンカー部分を除く水溶性非ペプチドオリゴマーの分子量は通常、比較的低い。水溶性ポリマーの分子量の例示としての値には、約1500ダルトン未満、約1450ダルトン未満、約1400ダルトン未満、約1350ダルトン未満、約1300ダルトン未満、約1250ダルトン未満、約1200ダルトン未満、約1150ダルトン未満、約1100ダルトン未満、約1050ダルトン未満、約1000ダルトン未満、約950ダルトン未満、約900ダルトン未満、約850ダルトン未満、約800ダルトン未満、約750ダルトン未満、約700ダルトン未満、約650ダルトン未満、約600ダルトン未満、約550ダルトン未満、約500ダルトン未満、約450ダルトン未満、約400ダルトン未満、約350ダルトン未満、約300ダルトン未満、約250ダルトン未満、約200ダルトン未満、約100ダルトン未満がある。

【0097】

水溶性非ペプチドオリゴマー（リンカーを除く）の分子量の例示としての範囲は、約100から約1400ダルトン、約100から約1200ダルトン、約100から約800ダルトン、約100から約500ダルトン、約100から約400ダルトン、約200から約500ダルトン、約200から約400ダルトン、約75から1000ダルトン、約75から約750ダルトンがあげられる。

【0098】

好ましくは、水溶性非ペプチドオリゴマーのモノマー数は、以下の範囲すなわち、約1～約30（これらの値も含む）、約1～約25、約1～約20、約1～約15、約1～約12、約1～約10のうちの1つ以上に入る。特定の場合には、オリゴマー（および対応するコンジュゲート）で直列になっているモノマー数は、1、2、3、4、5、6、7または8のうちの1つである。別の実施形態では、オリゴマー（および対応するコンジュゲート）が、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20のモノマーを含む。さらに他の実施形態では、オリゴマー（および対応するコンジュゲート）が、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30のモノマーを直列に含む。よって、たとえば、水溶性非ペプチドポリマーがCH<sub>3</sub>- (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-を含む場合、「n」は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25

10

20

30

40

50

、26、27、28、29または30であり得る整数であり、以下の範囲すなわち、約1～約25、約1～約20、約1～約15、約1～約12、約1～約10のうちの1つ以上に入り得る。

【0099】

水溶性非ペプチドオリゴマーが、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10のモノマーを有する場合、これらの値はそれぞれ、分子量が約75、119、163、207、251、295、339、383、427、471ダルトンのメトキシエンドキャップされたオリゴ(エチレンオキシド)に対応する。オリゴマーが11、12、13、14または15のモノマーを有する場合、これらの値はそれぞれ、約515、559、603、647、691ダルトンに対応する分子量のメトキシエンドキャップされたオリゴ(エチレンオキシド)に対応する。10

【0100】

水溶性非ペプチドオリゴマーが(1つ以上のモノマーを段階的に加えてオリゴマーをオピオイドジアリールピペラジンに効果的に「成長させる」こととの対比で)オピオイドジアリールピペラジンに結合されている場合、水溶性非ペプチドオリゴマーの活性化された形態を含む組成物が単分散であると好ましい。しかしながら、二峰性組成物を用いる場合、この組成物は上記の任意の2つの数のモノマーを中心とした二峰性分布を持つことになる。たとえば、二峰性オリゴマーは、モノマーサブユニットについての以下の例示としての組み合わせのうちのいずれを有するものであってもよい。1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-7、1-8、1-9、1-10など；2-3、2-4、2-5、2-6、2-7、2-8、2-9、2-10など；3-4、3-5、3-6、3-7、3-8、3-9、3-10など；4-5、4-6、4-7、4-8、4-9、4-10など；5-6、5-7、5-8、5-9、5-10など；6-7、6-8、6-9、6-10など；7-8、7-9、7-10など；8-9、8-10など。20

【0101】

場合によっては、水溶性非ペプチドオリゴマーの活性化された形態を含む組成物が、上述したような一定範囲のモノマー単位を有する三峰性または四峰性のものである。オリゴマーの十分に定義された(すなわち、二峰性、三峰性、四峰性など)混合物を含むオリゴマー組成物を、オリゴマーの所望のプロファイルを得るために精製された単分散オリゴマーを混合して(モノマー数だけが異なる2種類のオリゴマーの混合物は二峰性であり、モノマー数だけが異なる3種類のオリゴマーの混合物は三峰性であり、モノマー数だけが異なる4種類のオリゴマーの混合物は四峰性である)調製することが可能であり、あるいは、所望かつ定義された分子量の範囲にあるオリゴマーの混合物を得るために「中心カット(cent er cut)」を回収する多分散オリゴマーのカラムクロマトグラフィで得ることが可能である。30

【0102】

好ましくは単分子または単分散の組成物から水溶性非ペプチドオリゴマーを得るのが好ましい。すなわち、組成物中のオリゴマーは、分子量の分布ではなく同一の離散分子量値を有する。単分散オリゴマーの中には、Sigma-Aldrichから入手可能なものなど商業ソースから購入可能なものもあるし、あるいは、Sigma-Aldrichなどの市販の開始材料から直接調製することも可能である。水溶性非ペプチドオリゴマーは、Chen Y., Baker, G.L., J. Org. Chem., 68 70~6873 (1999)、国際公開第02/098949号パンフレット、米国特許出願公開第2005/0136031号明細書に記載されているようにして調製可能である。40

【0103】

存在する場合、スペーサー部分(これによって水溶性非ペプチドポリマーがオピオイドジアリールピペラジン部分に結合)は、単結合、单一原子(酸素原子または硫黄原子など)、2つの原子または多数の原子であり得る。スペーサー部分は一般にもともと直鎖状であるが、必ずしもそうとはかぎらない。スペーサー部分「X」は、加水分解的に安定し、50

好ましくは酵素的にも安定している。好ましくは、スペーサー部分「X」は、鎖長が約12原子未満のものであり、好ましくは約10原子未満、なお一層好ましくは約8原子未満、さらに一層好ましくは約5原子未満のものであり、この長さは単鎖の原子数を意図するものであって、置換基を数えたものではない。たとえば、Rオリゴマー-NH-(C=O)-NH-R'、<sup>薬剤</sup>などの尿素連結は、鎖長が3原子(-NH-C(O)-NH-)であるとみなす。選択的な実施形態において、連結にはさらにスペーサー基を含まない。

【 0 1 0 4 】

場合によっては、スペーサー部分「X」が、エーテル、アミド、ウレタン、アミン、チオエーテル、尿素または炭素-炭素結合を含む。一般に、連結の形成には後述ならびに実施例にて例示するものなどの官能基を使用する。スペーサー部分は、それほど好ましくはないが、後述するように他の原子を含む（または他の原子と隣接または他の原子にフランクされた）ものであってもよい。

[ 0 1 0 5 ]

10  
20  
30  
40  
50

級アルキル) - 2 - ピペリジル、モルホリノ、1 - ピペリジニル、4 - (低級アルキル) - 1 - ピペリジニル、4 - (ヒドロキシル - 低級アルキル) - 1 - ピペリジニル、4 - (メトキシ - 低級アルキル) - 1 - ピペリジニル、およびグアニジンがあげられる。場合によっては、薬物化合物の一部分または官能基をまとめて修飾または除去し、オリゴマーを結合させやすくしてもよい。場合によっては、Xは、アミド、すなわち - C O N R - または - R N C O - ) でないことが好みしい。

#### 【0106】

しかしながら、本発明の目的で、原子の群はこれがオリゴマーセグメントにすぐ隣接している場合は連結とはみなされず、この原子の群は、オリゴマー鎖を単に伸ばしただけの群であるという点でオリゴマーのモノマーと同一である。

10

#### 【0107】

水溶性非ペプチドオリゴマーと小分子との間の連結「X」は一般に、オリゴマー（またはオリゴマーをオピオイドジアリールピペラジンに「成長させる」ことが望ましい場合は新生オリゴマー）の末端にある官能基とオピオイドジアリールピペラジン内の対応する官能基との反応によって形成される。以下、例示的な反応を簡単に説明する。たとえば、オリゴマーのアミノ基を小分子のカルボン酸または活性化されたカルボン酸誘導体と反応させるかその逆によって、アミド結合を生成することができる。あるいは、オリゴマーのアミンと薬剤の活性化された炭酸塩（炭酸スクシンイミジルまたは炭酸ベンゾトリアゾリルなど）との反応またはその逆では、カルバミン酸塩の結合が形成される。オリゴマーのアミンと薬剤のイソシアネート (R - N = C = O) との反応またはその逆では、尿素結合 (R - N H - (C = O) - N H - R') が形成される。さらに、オリゴマーのアルコール（アルコキシド）基とハロゲン化アルキルまたは薬剤内のハロゲン化物との反応またはその逆では、エーテル結合 (linkage) が形成される。さらに別のカップリング法においては、アルデヒド官能基 (function) を持つ小分子を還元的アミノ化によってオリゴマーのアミノ基とカップリングし、オリゴマーと小分子の間に第二級アミンの連結を形成する。

20

#### 【0108】

特に好みしい水溶性非ペプチドオリゴマーは、アルデヒド官能基を有するオリゴマーである。この点について、オリゴマーは以下の構造を有することになる。C H<sub>3</sub> O - (C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - O)<sub>n</sub> - (C H<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - C (O) H [この場合、(n)は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10のうちの1つであり、(p)は1、2、3、4、5、6、7のうちの1つである]を有する。好みしい(n)の値としては3、5、7があげられ、好みしい(p)の値としては2、3、4があげられる。

30

#### 【0109】

官能基を持たない水溶性非ペプチドオリゴマーの末端は、非反応性になるようにキャップされていてもよい。オリゴマーがコンジュゲートの形成用以外で末端にさらに官能基を含む場合、その基は連結「X」の形成条件下で非反応性であるように選択されるか、連結「X」の形成時には保護される。

#### 【0110】

上述したように、水溶性非ペプチドオリゴマーは、コンジュゲーションの前に少なくとも1つの官能基を含む。官能基は一般に、小分子に含まれるまたは小分子に導入される反応性基に応じて、小分子との共有結合のための求電子基または求核基を含む。オリゴマーまたは小分子のいずれかに存在し得る求核基の例としては、ヒドロキシル、アミン、ヒドラジン (- N H N H<sub>2</sub>)、ヒドラジド (- C (O) N H N H<sub>2</sub>)、チオールがあげられる。好みしい求核剤には、アミン、ヒドラジン、ヒドラジド、チオールがあり、特にアミンがある。オリゴマーに対して共有結合される小分子薬剤のほとんどは、遊離のヒドロキシル、アミノ、チオ、アルデヒド、ケトンまたはカルボキシル基を有する。

40

#### 【0111】

オリゴマーまたは小分子のいずれかに存在し得る求電子官能基の例としては、カルボン酸、カルボン酸エステル、特にイミドエステル、オルトエステル、カーボネート、イソシ

50

アネート、イソチオシアネート、アルデヒド、ケトン、チオン、アルケニル、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミド、スルホン、マレイミド、ジスルフィド、ヨード、エポキシ、スルホネート、チオスルホネート、シラン、アルコキシシラン、およびハロシランがあげられる。これらの群のさらに具体的な例として、スクシンイミジルエステルまたは炭酸塩、イミダゾイルエステルまたは炭酸塩、ベンゾトリアゾールエステルまたは炭酸塩、ビニルスルホン、クロロエチルスルホン、ビニルピリジン、ピリジルジスルフィド、ヨードアセトアミド、グリオキサール、ジオン、メシレート、トシレート、およびトレシレート(2,2,2-トリフルオロエタンスルホネート)があげられる。

## 【0112】

また、チオン、チオン水和物、チオケタールなどのこれらの群のうちのいくつかの硫黄類似体、2-チアゾリジンチオンなど、ならびに上記の部分のいずれかの水和物または保護化誘導体(アルデヒド水和物、ヘミアセタール、アセタール、ケトン水和物、ヘミケタール、ケタール、チオケタール、チオアセタールなど)も含まれる。

## 【0113】

カルボン酸の「活性化された誘導体」とは、誘導体化していないカルボン酸よりも通常はかなり容易に求核剤と反応するカルボン酸誘導体を示す。活性化されたカルボン酸は、たとえば、酸ハロゲン化物(酸クロリドなど)、無水物、炭酸塩、エステルを含む。このようなエステルとしては、N-ヒドロキシスクシンイミジル(NHS)エステルまたはN-ヒドロキシフタルイミジルエステルなど、一般的形態-(CO)O-N[(CO)-]で示されるイミドエステルがあげられる。また、イミダゾリルエステルやベンゾトリアゾールエステルも好ましい。特に好ましいのは、本件と同一出願人による米国特許第5,672,662号明細書に記載されているような、活性化されたプロピオン酸またはブタノン酸のエステルである。これには、形態-(CH<sub>2</sub>)<sub>2~3</sub>C(=O)O-Qの群を含むが、この場合のQは、N-スクシンイミド、N-スルホスクシンイミド、N-フタルイミド、N-グルタルイミド、N-テトラヒドロフタルイミド、N-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド、ベンゾトリアゾール、7-アザベンゾトリアゾール、およびイミダゾールから選択されると好ましい。

## 【0114】

他の好ましい求電子基としては、炭酸スクシンイミジル、マレイミド、炭酸ベンゾトリアゾール、グリシジルエーテル、炭酸イミダゾイル、炭酸p-ニトロフェニル、アクリレート、トレシレート、アルデヒド、およびオルトピリジルジスルフィドがあげられる。

## 【0115】

これら求電子基を、ヒドロキシ、チオまたはアミノ基などの求核剤と反応させ、さまざまな結合タイプを形成する。本発明で好ましいのは、加水分解的に安定した連結の形成を好む反応である。たとえば、オルトエステル、スクシンイミジルエステル、イミダゾリルエステル、ベンゾトリアゾールエステルを含むカルボン酸やその活性化された誘導体は、上記のタイプの求核剤と反応して、それぞれエステル、チオエステル、アミドを形成し、このうちアミドが加水分解的に最も安定である。炭酸スクシンイミジル、炭酸イミダゾイル、炭酸ベンゾトリアゾールをはじめとする炭酸塩は、アミノ基と反応してカルバミン酸塩を形成する。

イソシアネート(R-N=C=O)はヒドロキシル基またはアミノ基と反応して、それれ、カルバミン酸塩(RNH-C(O)-OR')または尿素(RNH-C(O)-NH R')連結を形成する。アルデヒド、ケトン、グリオキサール、ジオン、これらの水和物またはアルコールアダクト(すなわち、アルデヒド水和物、ヘミアセタール、アセタール、ケトン水和物、ヘミケタール、ケタール)を、好ましくはアミンと反応させた後、必要があれば得られるイミンを還元して、アミン連結を得る(還元アミン化)。

## 【0116】

求電子官能基のなかには、チオールなどの求核基が結合する求電子二重結合を含むか追加可能であって、たとえば、チオエーテル結合を形成する。これらの基として、マレイミド、ビニルスルホン、ビニルピリジン、アクリレート、メタクリレート、アクリルアミド

10

20

30

40

50

があげられる。他の基は、求核基で置き換え可能な脱離基を含み、これには、クロロエチルスルホン、ピリジルジスルフィド（切斷可能なS-S結合を含む）、ヨードアセトアミド、メシレート、トシレート、チオスルホネート、トレシレートが含まれる。エポキシドは、求核剤によって開環することで反応し、たとえばエーテルまたはアミン結合を形成する。オリゴマーと小分子の上述したものなどの相補的反応性基を伴う反応は、本発明のコンジュゲートの調製に利用される。

## 【0117】

場合によっては、コンジュゲーションに適した官能基がオピオイドジアリールピペラジンにないこともある。この場合、コンジュゲーションに適した官能基を持つように、「もとの」オピオイドジアリールピペラジンを修飾（または「官能化」）することが可能である。たとえば、オピオイドジアリールピペラジンにアミド基はあるがアミン基が望ましい場合、Hofmann転位、Curtius転位（アミドがアジドに変換されたら）またはLossen転位（アミドがヒドロオキサミドに変換された後、トリレン-2-塩化スルホニル/塩基で処理したら）によって、このアミド基を修飾してアミン基にすることが可能である。

## 【0118】

カルボキシル基を持つ小分子オピオイドジアリールピペラジンのコンジュゲートを調製可能であるが、この場合、カルボキシル基を持つ小分子オピオイドジアリールピペラジンをアミノ末端オリゴマーエチレングリコールとカップリングして、小分子オピオイドジアリールピペラジンをオリゴマーに共有結合的に連結しているアミド基を有するコンジュゲートを提供する。これは、たとえば無水有機溶媒中にカルボキシル基を持つ小分子オピオイドジアリールピペラジンとアミノ末端化オリゴマーエチレングリコールとをカップリング試薬（ジシクロヘキシルカルボジイミドすなわち「DCC」など）の存在下で組み合わせて実現可能である。

## 【0119】

さらに、ヒドロキシル基を持つ小分子オピオイドジアリールピペラジンのコンジュゲートを調製可能であるが、この場合、ヒドロキシル基を持つ小分子オピオイドジアリールピペラジンをオリゴマーエチレングリコールハロゲン化物とカップリングし、エーテル（-O-）連結小分子コンジュゲートを得る。これは、たとえば水素化ナトリウムを用いてヒドロキシル基を脱プロトン化した後、ハロゲン化物末端化オリゴマーエチレングリコールと反応させて実現可能である。

## 【0120】

さらに、ヒドロキシル基を持つ小分子オピオイドジアリールピペラジン部分のコンジュゲートを調製可能であるが、この場合、ヒドロキシル基を持つ小分子オピオイドジアリールピペラジン部分を、ハロホルメート基[CH<sub>3</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)-ハロなどであり、ハロは、クロロ、ブロモ、ヨードである]を持つオリゴマーエチレングリコールにカップリングし、炭酸塩[-O-C(O)-O-]連結小分子コンジュゲートを得る。これは、たとえば、オピオイドジアリールピペラジン部分と、ハロホルメート基を持つオリゴマーエチレングリコールとを求核触媒（4-ジメチルアミノピリジンすなわち「DMAP」）の存在下で組み合わせ、対応する炭酸塩連結コンジュゲートを得て実施可能である。

## 【0121】

もうひとつの例では、まずケトン基を還元して対応するヒドロキシル基を形成することで、ケトン基を持つ小分子オピオイドジアリールピペラジンのコンジュゲートを調製することが可能である。その後、ヒドロキシル基を持った小分子オピオイドジアリールピペラジンを本明細書に記載のようにしてカップリング可能である。

## 【0122】

さらに別の例では、アミン基を持つ小分子オピオイドジアリールピペラジンのコンジュゲートを調製することが可能である。ひとつの方法において、アミン基を持つ小分子オピオイドジアリールピペラジンとアルデヒドを持つオリゴマーとを好適な緩衝液に溶解させ

10

20

30

40

50

た後、好適な還元剤 (NaCNBH<sub>3</sub>など) を加える。還元後、得られるのはアミン基含有小分子オピオイドジアリールピペラジンのアミン基とアルデヒドを持つオリゴマーのカルボニル炭素との間のアミン連結である。

【0123】

アミン基を持つ小分子オピオイドジアリールピペラジンのコンジュゲートを調製するためのもう一つの方法では、一般にカップリング試薬 (DCCなど) の存在下にて、カルボン酸を持つオリゴマーとアミン基を持つ小分子オピオイドジアリールピペラジンとを組み合わせる。得られるのは、アミン基含有小分子オピオイドジアリールピペラジンのアミン基とカルボン酸を持つオリゴマーのカルボニルとの間に形成されるアミド連結である。

【0124】

本明細書に開示のコンジュゲートの全容は記載のとおりであるが、最適な大きさのオリゴマーを以下のようにして同定可能であると思われる。

【0125】

まず、単分散または二峰性水溶性オリゴマーから得られるオリゴマーを小分子薬剤にコンジュゲートする。好ましくは、薬剤は経口的に生物学的利用可能なものであり、それ自身が無視できない血液脳関門通過率を呈するものである。次に、適当なモデルを用いてコンジュゲートが血液脳関門を通過する能力を判断し、未修飾の親の薬剤の場合と比較する。結果が望ましいものであれば、すなわち、たとえば通過率が有意に低減されれば、コンジュゲートの生物活性をさらに評価する。好ましくは、本発明による化合物は、親の薬剤に対して有意な度合いの生物活性を保つ、すなわち、親の薬剤の生物活性の約30%を超え、あるいはなお一層好ましくは親の薬剤の生物活性の約50%を超える。

【0126】

モノマーのタイプは同じであるがサブユニット数が異なるオリゴマーを用いて上記のステップを1回以上繰り返し、結果を比較する。

【0127】

コンジュゲート化されていない小分子薬剤と比較して、血液脳関門を通過しにくくした各コンジュゲートについて、その経口生物学的利用率を評価する。これらの結果に基づいて、すなわち、所定の小分子内の所定の位置または場所における小分子と、さまざまな大きさのオリゴマーのコンジュゲートとを比較した結果に基づいて、生体膜通過性の低下、経口生物学的利用率、生物活性の最適なバランスを有するコンジュゲートを提供する上で最も効果的なオリゴマーの大きさを決めることが可能である。オリゴマーが小さければ、そのようなスクリーニングが実行可能になり、結果として得られるコンジュゲートの特性を効果的に調整できる。オリゴマーの大きさを少しずつ大きくして、実験的な設計手法を採用することで、生体膜通過率の低下、生物活性、経口生物学的利用率のバランスが望ましいコンジュゲートを有効に同定することができる。場合によっては、薬剤の経口生物学的利用率を実際に増加させるのに、本明細書に記載したオリゴマーの結合が有効である。

【0128】

たとえば、当業者であれば常法による実験を用いて、まず分子量と官能基の異なる一連のオリゴマーを調製した後、コンジュゲートを患者に投与して定期的に血液および/または尿のサンプルを採取して必要なクリアランスのプロファイルを得ることで、経口生物学的利用率を改善するのに最適な分子サイズと連結を判断することができる。試験したコンジュゲートごとに一連のクリアランスのプロファイルが得られてしまえば、好適なコンジュゲートを特定することが可能である。

【0129】

動物モデル（齧歯類と犬）を使用して、経口薬剤輸送について研究することも可能である。また、in vivo以外の方法として、齧歯類の反転腸管の組織切片やCaco-2細胞の単層膜組織培養モデルがあげられる。これらのモデルは、薬剤の経口薬剤生物学的利用率を予測する上で有用である。

【0130】

オピオイドジアリールピペラジンまたはオピオイドジアリールピペラジンと水溶性非ペ

10

20

30

40

50

プチドポリマーとのコンジュゲートがオピオイドジアリールピペラジン治療薬としての活性を持つか否かを判断するには、このような化合物を試験すればよい。オピオイドジアリールピペラジン化合物は、製薬業界での定法となっている、こうした受容体を発現するさまざまな細胞系を用いる受容体に対する *in vitro* での結合研究を用いて試験することができる。たとえば、 *Before et al.* は、以下のアッセイについて記載している：

COS細胞における野生型mDORおよび突然変異型受容体の発現ならびにリガンド結合性

DEAE-デキストラン法を用いて、COS-1細胞 ( $1.5 \times 10^6$  細胞 / 140m mディッシュ) に精製プラスミド ( $35 \mu\text{g}$  / ディッシュ) をトランスフェクトした。10 10 %ウシ胎仔血清を含有するダルベッコ変法イーグル培地において 72 時間増殖させた後、細胞を回収し、膜を調製した。結合実験のため、 $20 \sim 100 \mu\text{g}$  の範囲にあるさまざまな量のmDORおよび突然変異型受容体の膜タンパク質を  $50 \text{mM}$  Tris-HCl、pH 7.4 に希釈し、25 で 1 時間、オピオイドリガンドとともに  $0.5 \text{mM}$  の最終容量でインキュベートした。飽和実験のため、 $0.05 \sim 10 \text{nM}$  の範囲にある 8 種の濃度の [ $^3\text{H}$ ]ジプレノルフィン (WT、Y129F、W173A、F218A、Y308Fについて) および  $0.1 \sim 12 \text{nM}$  の範囲にある 8 種の濃度の [ $^3\text{H}$ ]ナルトリンドール (WT、Y129A、F222A、W274Aについて) を用いた。 $2 \mu\text{M}$  (WT および F218Aについて)、 $0.1 \text{mM}$  (Y129F、W173A、および Y308Fについて)、または  $0.5 \text{mM}$  (Y129A、F222A、および W274Aについて) のナロキソンの存在下で非特異的結合を測定した。比較研究のため、さまざまな濃度のオピオイド競合リガンドの存在下、 [ $^3\text{H}$ ]ジプレノルフィン (WT、Y129F、F218Aについて)  $1 \text{nM}$ 、ならびに W173A および Y308Fについて)  $2 \text{nM}$  または [ $^3\text{H}$ ]ナルトリンドール (Y129A、F222A、Y308Fについて)  $2 \text{nM}$  とともに膜調製物をインキュベートした。内因性ペプチドを競合物として用いるときには、プロテアーゼ阻害薬 (ロイペプチド、ペプスタチン、アプロチニン、アンチパイン、およびキモスタチン、各  $2.5 \text{mg} / \text{ml}$ ) の混合物の存在下でアッセイを行った。EBDA/リガンドプログラム (G. A. McPherson, Biosoft, Cambridge, 英国) を用いて、 $K_d$ 、 $K_i$ 、および  $B_{max}$  値を計算した。

#### 【0131】

限定されるものではないが、デルタ、カッパ、およびミューオピオイド受容体を含むさまざまな受容体についての結合特性を測定する。陽性対照および陰性対照を用いる代表的なデータセットを以下に示す。

#### 【0132】

#### 【表1】

#### デルタオピオイド受容体結合性：

Kd(結合親和性)	前脳
Bmax	$2.1 \text{E-9}$
リガンド	$4.5 \text{ fmol/mg}$ 細胞 (湿重量)
リガンド(M)	[ $^3\text{H}$ ]エンケファリン、DPDPE
非特異的	$1 \text{E-9}$
参照化合物	$1 \text{E-6}$
方法	DPDPE
測定	放射能
非特異的(M)	DPDPE

10

20

30

40

50

さらに、特定の受容体リガンドに関して、電気的に刺激したマウス輸精管アッセイにおけるその活性により、デルタ受容体のアゴニストとアンタゴニストとを区別する。マウス輸精管は、一般に、デルタ受容体に適切な診断組織であると考えられている。対照的に、ミュー受容体アゴニストは通常、電気的に刺激したモルモット回腸アッセイにおけるその活性により特徴付けられる。よって、本発明のコンジュゲートおよび他の化合物は、好適にはそのようなアッセイで試験され得る。たとえば、米国特許第5658908号明細書は、以下のアッセイを提供している：

*In vitro*バイオアッセイ：マウスから輸精管を摘出し、以下の組成物（ミリモル濃度）：NaCl、118；KCl、4.75；CaCl<sub>2</sub>、2.6；KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、1.20；NaHCO<sub>3</sub>、24.5；およびグルコース、11の変法クレブス緩衝液を含むオーガンバスチャンバ中に、張力0.5gで白金電極間に懸垂する。緩衝液を95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>で飽和させ、37℃に保持する。10Hzパルストレインの最大上電圧で400ミリ秒間；トレイン間隔10秒；および0.5ミリ秒パルス幅として組織を刺激する。モルモットから無傷の回腸（約3cm長）を摘出し、上記のバスチャンバ中に張力1gで懸垂する。変法クレブス緩衝液はまた、MgSO<sub>4</sub>（1.2mM）も含む。0.1Hz、0.5ミリ秒のパルス幅の方形波電気パルスにより最大上電圧で回腸を刺激する。さまざまな累積濃度における化合物について電気的に誘発される筋収縮の阻害割合を測定する。反応に対してプロットされた用量濃度を示す曲線から、ED<sub>50</sub>値を推定する（J. A. H. Lord, A. A. Waterfield, J. Hughes, H. W. Kosterlitz, Nature 267, 495, (1977)）。

#### 【0133】

受容体結合の阻害：ラット（スプラーグドーリー）脳膜を調製し、濾過法（GF/Cフィルタ）により、Chang, et al (J. Biol. Chem. 254, 2610 (1979) およびMol. Pharmacol. 16, 91 (1979))によって記載されるとおり、24℃で60分間、結合アッセイを実施する。ミュー受容体の交差反応を抑制するため、高度に選択的なミューアゴニスト[N-MePhe<sup>3</sup>, D-Pro<sup>4</sup>]モルフィセプチンの存在下、<sup>125</sup>I標識[D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>]エンケファリン（0.24nM）によりデルタ受容体結合アッセイを実施する。<sup>125</sup>I標識[D-Ala<sup>2</sup>, N-MePhe<sup>4</sup>, Met(O)ol<sup>5</sup>]エンケファリン（0.1nM）によりミュー受容体結合アッセイを実施する。1μMのそれぞれの非標識リガンドの存在下で非特異的結合を測定する。<sup>125</sup>I標識エンケファリン類似体の結合の阻害における化合物の力値を、標識化合物の結合が50パーセントだけ減少した濃度（IC<sub>50</sub>）として測定する。

#### 【0134】

また、本発明は、薬学的賦形剤との組み合わせで本明細書に記載のコンジュゲートを含む医薬品も含む。通常は、コンジュゲート自体が固体状（沈殿物など）であり、これを固体または液体状のいずれかの好適な薬学的賦形剤と組み合わせることが可能である。

#### 【0135】

例示としての賦形剤には、限定することなく、炭水化物、無機塩、抗微生物剤、酸化防止剤、界面活性剤、緩衝液、酸、塩基、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるものを含む。

#### 【0136】

糖、アルジトール、アルドン酸、エステル化糖などの誘導体化糖および/または糖ポリマーなどの炭化水素が賦形剤として含まれていてもよい。具体的な炭化水素賦形剤としては、たとえば、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、D-マンノース、ソルボースなどの单糖類、ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオースなどの二糖類、ラフィノース、メレジトース、マルトデキストリン、デキストラン、スターチなどの多糖、マンニトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール、ミオイノシトールなどのアルジトールがあげられる。

10

20

30

40

50

## 【0137】

賦形剤には、クエン酸、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウム、硝酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、およびこれらの組み合わせなどの無機塩または緩衝液を含むことも可能である。

## 【0138】

調製物は、微生物の成長を防止または遅らせるための抗微生物剤を含むものであってよい。本発明に適した抗微生物剤の非限定的な例として、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、チメロサール、およびこれらの組み合わせがあげられる。

10

## 【0139】

調製物には酸化防止剤も含有させることが可能である。酸化防止剤は、酸化を防止して調製物中のコンジュゲートまたは他の成分の劣化を防ぐために用いられる。本発明で用いられる好適な酸化防止剤としては、たとえば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、重硫酸ナトリウム、スルホン酸ナトリウムホルムアルデヒド、メタ重亜硫酸ナトリウム、これらこれらの組み合わせがあげられる。

## 【0140】

界面活性剤を賦形剤として含有してもよい。例示としての界面活性剤には、「Twee n 20」および「Tween 80」などのポリソルベート、F68およびF88などのプロロニック（いずれもBASF、Mount Olive, NJから入手可能）；ソルビタンエステル；レシチンといったリン脂質および他のホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸および脂肪酸エステルなどの脂質；コレステロールなどのステロイド；EDTA、亜鉛、他のこのような好適なカチオンなどのキレート化剤がある。

20

## 【0141】

薬学的に許容される酸または塩基も賦形剤として調製物中に含有させることができるものである。使用可能な酸の非限定的な例として、塩酸、酢酸、リン酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、ギ酸、トリクロロ酢酸、硝酸、過塩素酸、リン酸、硫酸、フマル酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される酸があげられる。好適な塩基の例として、限定することなく、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、酢酸アンモニウム、酢酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、クエン酸ナトリウム、ギ酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、フマル酸カリウム、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される塩基があげられる。

30

## 【0142】

組成物中のコンジュゲートの量は多数の要因次第で変わるが、組成物を単位用量の容器で保存する場合は、治療有効用量であると最適であろう。治療有効用量は、コンジュゲートの量を増やしながら繰り返し投与して、どの量で臨床的に望ましい端点が得られるかを判断することで、実験的に定められるものである。

## 【0143】

40

組成物中の個々の賦形剤の量は、賦形剤の活性と、組成物の特定の必要性に応じて変わる。一般に、個々の賦形剤の最適量は、常法による実験すなわち、さまざまな量の賦形剤（低量から高量まで）を含有する組成物を調製し、安定性および他のパラメータを試験した上で、有意な副作用を伴わずに最適な効果が得られる範囲を求めて決定される。

## 【0144】

しかしながら、賦形剤は通常、約1%から約99重量%、好ましくは約5%～98重量%の量で組成物中に存在し、一層好ましくは約15%～95重量%が賦形剤であって、濃度30重量%未満が最も好ましい。

## 【0145】

上述した薬学的賦形剤ならびに他の賦形剤、薬学的組成物に関する一般的な教示内容は

50

、“Remington: The Science & Practice of Pharmacy”, 19<sup>th</sup> ed., Williams & Williams, (1995)、“Physician's Desk Reference”, 52<sup>nd</sup> ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998)、Kibbe, A.H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3<sup>rd</sup> Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000に記載されている。

【0146】

薬学的組成物は、さまざまな形態をとり得るものであり、この点に関して本発明は何ら限定されるものではない。例示としての調製物は、最も好ましくは、錠剤、カプレット、カプセル、ジェルキャップ、トローチ、分散液、懸濁液、溶液、エリキシル剤、シロップ、薬用キャンディなどの経口投与に適した形態、経皮パッチ、スプレー、坐剤および粉末である。

【0147】

経口投与により活性のあるコンジュゲートについては経口剤形が好ましく、錠剤、カプレット、カプセル、ジェルキャップ、懸濁液、溶液、エリキシル剤、シロップが含まれ、任意にカプセル化された複数の顆粒、ビーズ、粉末またはペレットも含まれる。このような剤形は、医薬製剤の分野の人々には周知であり、関連のテキストに説明されている従来の方法で調製される。

【0148】

錠剤およびカプレットは、たとえば、標準的な錠剤処理方法と装置を用いて製造可能である。本明細書に記載のコンジュゲートを含む錠剤やカプレットの調製には、直接打錠や顆粒成型の技術が好ましい。コンジュゲートだけでなく、錠剤やカプレットは通常、薬学的に許容される不活性キャリア材料、たとえば、バインダー、潤滑剤、崩壊剤、フィラー、安定剤、界面活性剤、着色剤、流動化剤などを含む。バインダーは、錠剤に結合性をもたせ、錠剤が損なわれないようにするものである。好適なバインダー材料としては、スターチ(コーンスタークおよび化したスタークを含む)、ゼラチン、糖(スクロース、グルコース、デキストロース、ラクトースを含む)、ポリエチレングリコール、ワックス、ならびにアカシアアルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、セルロースポリマー(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、微結晶セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどを含む)、Veegumなどの天然ガムおよび合成ガムがあげられるが、これに限定されるものではない。潤滑剤は、粉末の流れをよくして、圧力を緩和した際の粒子キャッピング(すなわち粒子の破損)を防いで錠剤を製造しやすくなるのに用いられる。有用な潤滑剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸があげられる。崩壊剤は、錠剤を崩壊しやすくなるために用いられるものであり、通常は、スターク、クレー、セルロース、アルギン、ガムまたは架橋ポリマーである。フィラーとしては、たとえば、二酸化ケイ素、二酸化チタン、アルミナ、タルク、カオリナ、粉末セルロース、および微結晶性セルロースなどの材料、ならびにマンニトール、尿素、スクロース、ラクトース、デキストロース、塩化ナトリウム、およびソルビトールなどの可溶性材料があげられる。安定剤は、従来技術において周知のように、酸化反応など薬剤の分解反応を阻害あるいは遅延させるのに用いられる。

【0149】

カプセルも好ましい経口剤形であり、この場合、液体またはゲル(ジェルキャップの場合)または固体(顆粒、ビーズ、粉末、ペレットなどの微粒子を含む)の形でコンジュゲート含有組成物をカプセル化することが可能である。好適なカプセルとしては、ハードカプセルおよびソフトカプセルがあげられ、通常はゼラチン、スタークまたはセルロース材料で作られる。2ピースのハードゼラチンカプセルについては、ゼラチンバンドなどで封止するのが好ましい。

10

20

30

40

50

## 【0150】

実質的に乾燥状態（一般に粉末あるいはケーキの形をとり得る凍結乾燥物または沈殿物として）の非経口製剤、ならびに一般に液体である注射用に調製された製剤も含まれ、これは乾燥状態の非経口製剤を再構成する段階を必要とする。注射前に固体組成物を再構成するための好適な希釀剤の例として、注射用静菌水、5%デキストロース水溶液、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー液、生理食塩水、滅菌水、脱イオン水、およびこれらの組み合わせがあげられる。

## 【0151】

場合によっては、非経口投与を想定した組成物は、非水溶液、懸濁液またはエマルション（いずれも一般に滅菌されている）の形をとり得る。非水性溶媒または溶媒剤の例として、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油やトウモロコシ油などの植物油、ゼラチン、およびオレイン酸エチルなどの注入可能な有機エステルがあげられる。

10

## 【0152】

本明細書に記載の非経口製剤はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤、分散助剤などのアジュバントを含むものであってもよい。製剤は、滅菌剤を加え、細菌を捕捉するフィルタを用いた濾過、放射線照射または加熱によって滅菌される。

## 【0153】

また、コンジュゲートは、従来の経皮パッチまたは他の経皮輸送系を用いて皮膚から投与可能であり、ここで、当該コンジュゲートは、皮膚に貼り付けられたときに薬剤送達装置として作用する積層構造内に含まれている。そのような構造において、コンジュゲートは、上側の裏打ち層の下にある層すなわち「リザーバ」に含まれる。積層構造は、単一のリザーバを含むものであってもよいし、複数のリザーバを含むものであってもよい。

20

## 【0154】

コンジュゲートを直腸投与用の坐剤として処方することも可能である。坐剤に関しては、カカオバター（カカオ脂）、ポリエチレングリコール、グリセリンゼラチン、脂肪酸、およびこれらの組み合わせなどの（室温では固体のままであるが、体温で軟化、溶融または溶解する賦形剤など）坐剤の基剤材料とコンジュゲートを混合する。坐剤は、たとえば、以下の段階を実施（必ずしもここにあげた順序でなくてもよい）して調製可能である。坐剤の基剤材料を溶融させて溶融物を形成し、コンジュゲートを（坐剤の基剤材料の溶融前または溶融後のいずれかで）取り入れ、溶融物を型に注ぎ、溶融物を冷却して（溶融物の入った型を室温環境に置くなど）坐剤を形成し、型から坐剤を取り出す。

30

## 【0155】

また、本発明は、コンジュゲートによる治療に応答する症状のある患者に、本明細書に記載したようなコンジュゲートを投与する方法を提供するものである。この方法は、通常は経口的に、治療有効量のコンジュゲート（好ましくは医薬品の一部として提供される）を投与することを含む。経肺、経鼻、頬側、直腸、舌下、経皮、非経口投与などの他の投与モードについても企図される。本明細書で使用する場合、「非経口」という用語は、皮下、静脈内、動脈内、腹腔内、心臓内、くも膜下腔内、および筋肉内注射、ならびに点滴注射を含む。

40

## 【0156】

非経口投与を用いる場合は、上述したものよりも若干大きな、分子量が約500から30Kダルトンの範囲にある（分子量が約500、1000、2000、2500、3000、5000、7500、10000、15000、20000、25000、30000またはそれをさらに上回るなど）オリゴマーを使う必要があるかもしれない。

## 【0157】

この投与方法を用いて、特定のコンジュゲートの投与により治療や予防が可能な症状であれば、どのような症状でも治療できる。特定のコンジュゲートでどの症状を有効に治療できるかは、当業者であれば自明であろう。実際の投与用量は、被検体の年齢や体重、全身状態、ならびに治療する症状の重篤度、医療行為従事者の判断、投与されるコンジュゲ

50

ートによって決まる。治療有効量は当業者間で周知であるおよび／または関連の参考テキストおよび文献に説明されている。通常は、治療有効量は、約 0.001 mg から 1000 mg の範囲、好ましくは 0.01 mg / 日から 750 mg / 日の用量、一層好ましくは 0.10 mg / 日から 500 mg / 日の用量である。

【0158】

特定のコンジュゲート（繰り返すが、好ましくは医薬品の一部として提供される）の単位薬用量も、臨床医の判断や患者側の需要などに応じて、多岐にわたる投与スケジュールで投与可能である。具体的な投与スケジュールは、当業者であれば分かるか、常法で実験的に決定可能である。例示としての投与スケジュールとしては、限定することなく、1日 5 回、1日 4 回、1日 3 回、1日 2 回、1日 1 回、週 3 回、週 2 回、週 1 回、月 2 回、月 1 回、およびこれらのいずれかの組み合わせがあげられる。臨床端点に達したら、組成物の投与を中断する。

【0159】

本明細書に引用した論文、書籍、特許、特許公開、他の刊行物はいずれも、その内容全体を本明細書に援用するものである。本明細書の教示内容と援用した従来技術との間に矛盾が生じた場合は、本明細書における教示内容の意味が優先する。

【実施例】

【0160】

以上、特定の好ましい実施形態および特定の実施形態について本発明を説明してきたが、上記の説明ならびに以下の実施例は、例示を意図したものであり、本発明の範囲を限定するものではないことを理解されたい。本発明の範囲内の他の態様、利点、改変は、本発明が属する分野の当業者には自明であろう。

【0161】

添付の実施例で取り上げる非 PEG 化学試薬はいずれも、特に明記しないかぎり、業務入手可能なものである。PEG マーの調製については、たとえば、米国特許出願公開第 2005 / 0136031 号明細書に記載されている。

【0162】

<sup>1</sup>H NMR (核磁気共鳴) データはいずれも、Bruker により製造される 300 MHz NMR スペクトロメータで生成した。特定化合物ならびに化合物ソースの一覧を以下にあげておく。

実施例 1

BW373U86 の PEG コンジュゲートおよびその類似体の合成。

スキーム 1 :

【0163】

【化 14】



N, N - ディエチル - 4 - ホルミルベンズアミド (1) : 4 - カルボキシベンズアルデヒド (1.07 g、7.13 mmol) を  $\text{SOCl}_2$  (5 ml) に加えた。混合物を、固体が溶液中に完全に溶解するまで 6 時間還流した。次に、 $\text{SOCl}_2$  を減圧下で蒸発させた。トルエン (10 ml) を残渣に加え、次に減圧下で除去した。得られた残渣を無水 DCM (10 ml) に溶解させた。Et<sub>2</sub>NH (20 mmol、2.07 ml) を滴下して加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン = 30% ~ 50%) に供し、化合物 (1) を得た (1.32 g、6.44 mmol、収率 90%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

10

20

30

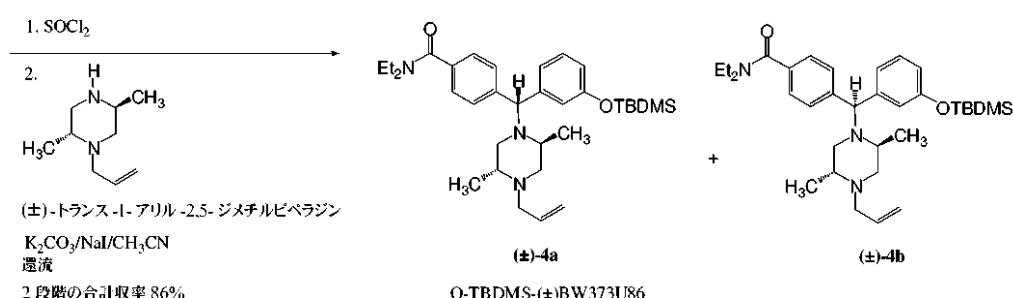
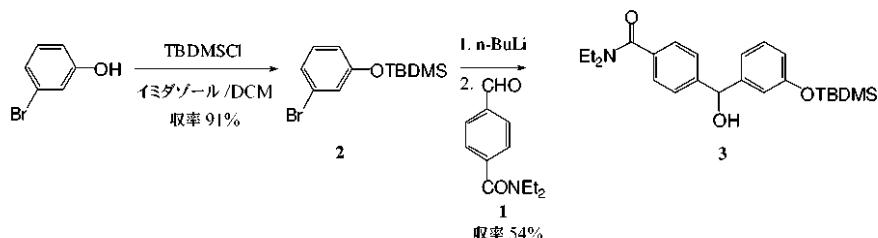
40

50

10.06 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 3.58 (カルテット, 2H), 3.23 (カルテット, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.13 (t, 3H)。

## 【0164】

## 【化15】



3 - プロモフェニル *tert* - ブチルジメチルシリルエーテル (2) : 3 - プロモフェノール (6 mmol, 1.04 g)、イミダゾール (10 mmol, 0.68 g) および TBDMSCl (6.6 mmol, 0.99 g) を DCM (20 ml) に溶解させた。溶液を室温で一晩、攪拌しておいた。反応中に生成された固体を濾過により除き、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン = 3 % ~ 15 %) に供し、化合物 2 を得た (1.56 g, 5.44 mmol、収率 91 %)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.11 ~ 7.08 (m, 2H), 7.03 ~ 7.02 (m, 1H), 6.80 ~ 6.77 (m, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.31 (s, 6H)。

## 【0165】

N, N - ディエチル - 4 - [ヒドロキシ - (3 - O - TBDMSC - フェニル) - メチル]ベンズアミド (3) : 化合物 2 (1.55 g, 5.42 mmol) を無水 THF (30 ml) に溶解させた。-78 °C で、n - BuLi 溶液 (3.44 ml, 5.5 mmol)、ヘキサン溶液中 1.6 M を滴下して加えた。30 分後、THF (8 ml) 中の化合物 1 (1.13 g, 5.50 mmol) の溶液を攪拌しながら滴下して加えた。反応溶液を 3 時間の時間にわたり室温まで昇温させた。次に、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (5 ml) を加えて反応物をクエンチした。溶液を DCM で抽出 (20 ml × 3) した。有機相を混合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、および溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン = 12 % ~ 60 %) に供し、化合物 3 を得た (1.23 g, 2.97 mmol、収率 54 %)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.33 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.15 ~ 7.12 (m, 1H), 6.94 ~ 6.91 (m, 1H), 6.84 ~ 6.83 (m, 1H), 6.73 ~ 6.70 (m, 1H), 5.69 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 1.19 (m, 3H), 1.08 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

## 【0166】

(±) - 4 - [ (R) - - ( (2S, 5R) - 4 - アリル - 2, 5 - ディメチル - 1

10

20

30

40

50

- ピペラジニル) - 3 - O - T B D M S - ベンジル] - N , N - ジエチルベンズアミド [ (±) - 4 a ] : 化合物 3 (800 mg, 1.94 mmol) を D C M (20 ml) に溶解した。その溶液に  $S O C l_2$  (3 mmol, 0.22 ml) を室温で加え、添加完了後、室温で 1 時間にわたり攪拌を続けた。1 時間後、溶媒を減圧下で除去し、トルエン (10 ml) を加えた。続いてトルエンを減圧下で除去し、得られた残渣を、それ以上精製することなく、無水アセトニトリル (20 ml) 中の (±) - トランス - 1 - アリル - 2 , 5 - ジメチルピペラジン (3.0 mmol, 459 mg) 、  $K_2CO_3$  (6 mmol, 828 mg) 、  $NaI$  (3 mmol, 450 mg) と混合した。反応溶液を攪拌し、一晩還流した。固体を濾過により除き、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン = 20% ~ 80%) に供し、(±) - 4 a を最初に溶出したスポットとして得て (450 mg, 0.82 mmol、収率 42%) 、(±) - 4 b を次に溶出したスポットとして得た (460 mg, 0.84 mmol、収率 43%) 。

## 【0167】

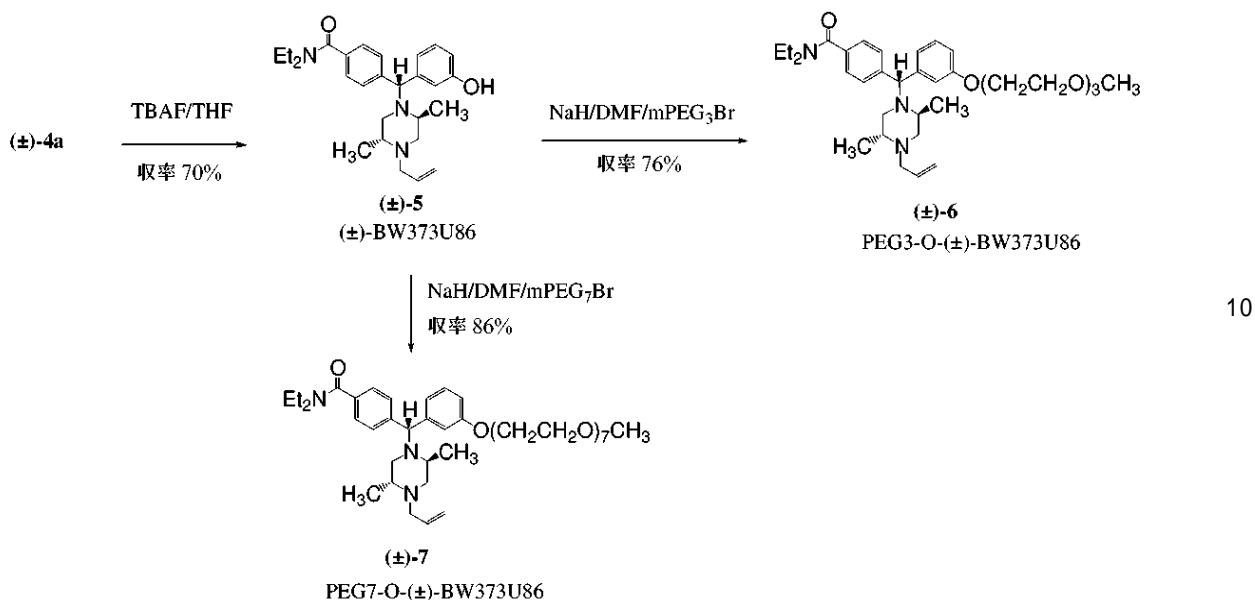
化合物 (±) - 4 a :  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.47 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.20 ~ 7.15 (m, 1H), 6.80 ~ 6.74 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.89 ~ 5.80 (m, 1H), 5.20 ~ 5.11 (m, 3H), 3.54 ~ 3.44 (m, 2H), 3.38 ~ 3.32 (m, 3H), 2.88 ~ 2.77 (m, 2H), 2.60 ~ 2.55 (m, 2H), 2.55 ~ 2.42 (m, 1H), 2.16 ~ 2.09 (m, 1H), 1.89 ~ 1.86 (m, 1H), 1.26 ~ 1.12 (m, 6H), 1.20 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)。

## 【0168】

化合物 (±) - 4 b :  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.34 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 ~ 6.89 (m, 1H), 6.72 ~ 6.69 (m, 1H), 5.87 ~ 5.81 (m, 1H), 5.20 ~ 5.12 (m, 3H), 3.54 ~ 3.44 (m, 2H), 3.38 ~ 3.32 (m, 3H), 2.89 ~ 2.78 (m, 2H), 2.69 ~ 2.49 (m, 3H), 2.16 ~ 2.09 (m, 1H), 1.90 ~ 1.89 (m, 1H), 1.26 ~ 1.17 (m, 6H), 1.19 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)。

## 【0169】

## 【化16】



(±)-4-[((R)-(-)-((2S,5R)-4-アリル-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-3-ヒドロキシベンジル)-N,N-ジエチルベンズアミド] [(±)-5] : 化合物 (±)-4a (360 mg, 0.66 mmol) を THF (15 ml) に溶解し、その溶液に Bu<sub>4</sub>NF (1.0 mmol, 1.0 ml, THF 中 1.0 M 溶液) を攪拌しながら加えた。反応溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッショクロマトグラフィ (MeOH / DCM = 2% ~ 5%) に供し、化合物 (±)-5 を得た (198 mg, 0.46 mmol, 収率 70%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.45 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.10 ~ 7.05 (m, 1H), 6.60 ~ 6.55 (m, 3H), 5.95 ~ 5.84 (m, 1H), 5.25 ~ 5.17 (m, 3H), 3.55 ~ 3.31 (m, 5H), 2.94 ~ 2.85 (m, 2H), 2.66 ~ 2.50 (m, 3H), 2.18 (t, 1H), 1.95 (t, 1H), 1.24 ~ 0.93 (m, 7H), 1.17 (d, 3H), 1.01 (d, 3H)。

## 【0170】

(±)-4-[((R)-(-)-((2S,5R)-4-アリル-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-3-O-メトキシ(トリエチレングリコール)ベンジル)-N,N-ジエチルベンズアミド] [(±)-6] : 化合物 (±)-5 (100 mg, 0.23 mmol) を無水 DMF (5 ml) に溶解し、その溶液に NaH (20 mg, 鉛油中 60%, 0.5 mmol) を室温で攪拌しながら加えた。溶液を室温で 10 分間にわたり攪拌し続けた時点で、メトキシトリ(エチレングリコール)プロミド (100 mg, 0.44 mmol) を加えた。得られた反応溶液を室温で 2 時間攪拌した。その溶液に飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (1 ml) を加え、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッショクロマトグラフィ (MeOH / DCM = 2% ~ 6%) に供し、化合物 (±)-6 を得た (102 mg, 0.18 mmol, 収率 76%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.45 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.82 ~ 6.73 (m, 3H), 5.86 ~ 5.83 (m, 1H), 5.19 ~ 5.11 (m, 3H), 4.06 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.73 ~ 3.63 (m, 6H), 3.55 ~ 3.52 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.35 ~ 3.31 (m, 3H), 2.80 ~ 2.62 (m, 2H), 2.60 ~ 2.56 (m, 2H), 2.50 ~ 2.45 (m, 1H), 2.12 (t, 1H), 1.89 (t, 1H), 1.2 (m, 1H)。

2 ~ 1.02 (m, 6 H), 1.18 (d, 3 H), 1.00 (d, 3 H)。LC/MS 582 [M + H]<sup>+</sup>, 604 [M + Na]<sup>+</sup>。

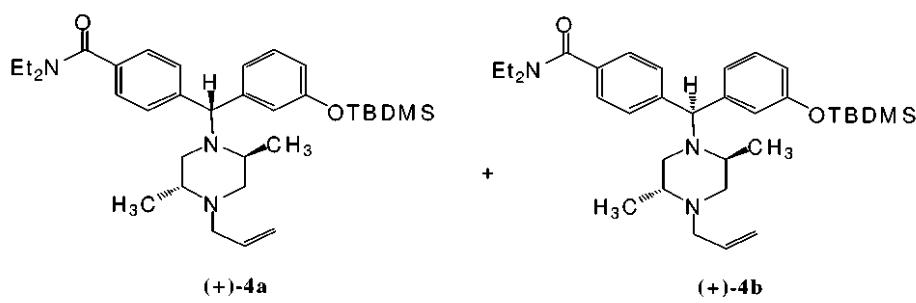
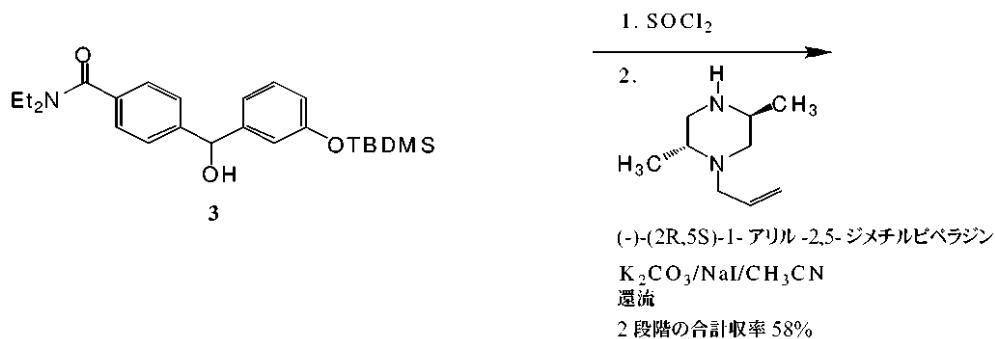
## 【0171】

(±)-4-[((2S,5R)-4-アリル-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-3-O-メトキシ(ヘプタエチレングリコール)ベンジル]-N,N-ジエチルベンズアミド [(±)-7]：化合物(±)-5(85mg, 0.20mmol)を無水DMF(5ml)に溶解し、その溶液にNaH(16mg, 鉛油中60%, 0.4mmol)を室温で攪拌しながら加えた。溶液を室温で10分間攪拌し続けた時点で、メトキシヘプタ(エチレングリコール)プロミド(121mg, 0.30mmol)を加えた。得られた反応溶液を室温で2時間攪拌した。その溶液に飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(1ml)を加え、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ(MeOH/DCM=2%~6%)に供し、化合物(±)-7を得た(130mg, 0.17mmol、收率86%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)：7.42 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.80~6.71 (m, 3H), 5.85~5.80 (m, 1H), 5.19~5.11 (m, 3H), 4.05 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.69~3.59 (m, 22H), 3.52~3.49 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.35~3.32 (m, 3H), 2.82~2.75 (m, 2H), 2.61~2.53 (m, 3H), 2.10 (t, 1H), 1.90 (t, 1H), 1.22~1.01 (m, 6H), 1.14 (d, 3H), 0.99 (d, 3H)。LC/MS 758 [M + H]<sup>+</sup>, 780 [M + Na]<sup>+</sup>。

スキーム2：

## 【0172】

## 【化17】



(+)-4-[((2S,5R)-4-アリル-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-3-O-TBDMS-ベンジル]-N,N-ジエチルベンズアミド [(+)-4a]：化合物3(1.10g, 2.66mmol)をDCM(20ml)に溶解し、その溶液にSOCl<sub>2</sub>(4mmol, 0.3ml)を室温で加え、添加完了後、室

50

温で1時間にわたり攪拌を続けた。1時間後、溶媒を減圧下で除去し、トルエン(10mL)を加えた。続いてトルエンを減圧下で除去し、得られた残渣を、それ以上精製することなく、無水アセトニトリル(25mL)中の(-)-(2R,5S)-1-アリル-2,5-ジメチルピペラジン(2.8mmol, 428mg)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6mmol, 828mg)、NaI(3mmol, 450mg)と混合した。反応溶液を攪拌し、一晩還流した。固体を濾過により除き、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ(EntOAc/ヘキサン=20%~80%)に供し、(+)-4aを最初に溶出したスポットとして得て(390mg, 0.73mmol、収率27%)、(+)-4bを次に溶出したスポットとして得た(440mg, 0.84mmol、収率31%)。

10

## 【0173】

化合物(+)-4a: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.20~7.15 (m, 1H), 6.80~6.74 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.89~5.80 (m, 1H), 5.20~5.11 (m, 3H), 3.54~3.44 (m, 2H), 3.38~3.32 (m, 3H), 2.88~2.77 (m, 2H), 2.60~2.55 (m, 2H), 2.55~2.42 (m, 1H), 2.16~2.09 (m, 1H), 1.89~1.86 (m, 1H), 1.26~1.12 (m, 6H), 1.20 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)。

20

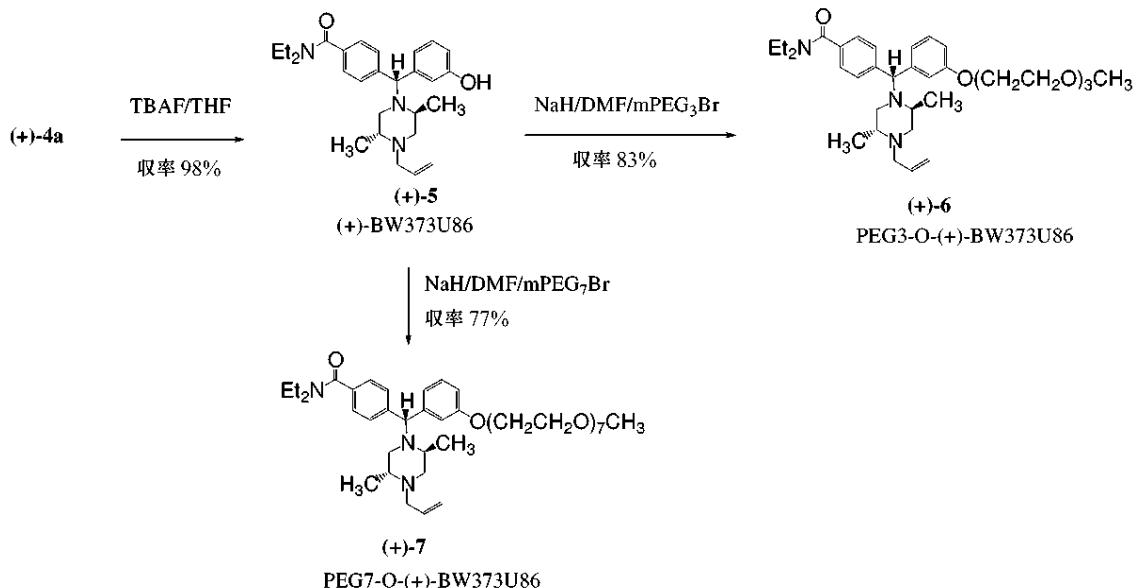
## 【0174】

化合物(+)-4b: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.34 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91~6.89 (m, 1H), 6.72~6.69 (m, 1H), 5.87~5.81 (m, 1H), 5.20~5.12 (m, 3H), 3.54~3.44 (m, 2H), 3.38~3.32 (m, 3H), 2.89~2.78 (m, 2H), 2.69~2.49 (m, 3H), 2.16~2.09 (m, 1H), 1.90~1.89 (m, 1H), 1.26~1.17 (m, 6H), 1.19 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)。

30

## 【0175】

## 【化18】



40

(+)-4 - [ ( R ) - - ( ( 2 S , 5 R ) - 4 - アリル - 2 , 5 - ジメチル - 1

50

- ピペラジニル) - 3 - ヒドロキシベンジル] - N, N - ジエチルベンズアミド [ (+) - 5] : 化合物 (+) - 4 a (390 mg, 0.73 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、その溶液に Bu<sub>4</sub>NF (1.1 mmol, 1.1 ml, THF 中 1.0 M 溶液) を攪拌しながら加えた。反応溶液を室温で 1 時間攪拌しておいた。溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ (MeOH / DCM = 2% ~ 5%) に供し、化合物 (+) - 5 を得た (310 mg, 0.71 mmol、収率 98%)。<sup>1</sup> H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.45 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.10 ~ 7.05 (m, 1H), 6.60 ~ 6.55 (m, 3H), 5.95 ~ 5.84 (m, 1H), 5.25 ~ 5.17 (m, 3H), 3.55 ~ 3.31 (m, 5H), 2.94 ~ 2.85 (m, 2H), 2.66 ~ 2.50 (m, 3H), 2.18 (t, 1H), 1.95 (t, 1H), 1.24 ~ 0.93 (m, 7H), 1.17 (d, 3H), 1.01 (d, 3H)。

## 【0176】

(+)-4-[((R)- - -((2S,5R)-4-アリル-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-3-O-メトキシ(トリエチレングリコール)ベンジル] - N, N - ジエチルベンズアミド [ (+) - 6] : 化合物 (+) - 5 (110 mg, 0.25 mmol) を無水 DMF (5 ml) に溶解し、その溶液に NaH (20 mg、鉛油中 60%、0.5 mmol) を室温で攪拌しながら加えた。溶液を室温で 10 分間攪拌し続けた時点で、メトキシトリ(エチレングリコール)プロミド (100 mg, 0.44 mmol) を加えた。得られた反応溶液を室温で 2 時間攪拌した。その溶液に飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (1 ml) を加え、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ (MeOH / DCM = 2% ~ 6%) に供し、化合物 (+) - 6 を得た (120 mg, 0.21 mmol、収率 83%)。<sup>1</sup> H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.45 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.82 ~ 6.73 (m, 3H), 5.86 ~ 5.83 (m, 1H), 5.19 ~ 5.11 (m, 3H), 4.06 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.73 ~ 3.63 (m, 6H), 3.55 ~ 3.52 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.35 ~ 3.31 (m, 3H), 2.80 ~ 2.62 (m, 2H), 2.60 ~ 2.56 (m, 2H), 2.50 ~ 2.45 (m, 1H), 2.12 (t, 1H), 1.89 (t, 1H), 1.22 ~ 1.02 (m, 6H), 1.18 (d, 3H), 1.00 (d, 3H)。LC/MS 582 [M + H]<sup>+</sup>, 604 [M + Na]<sup>+</sup>。

## 【0177】

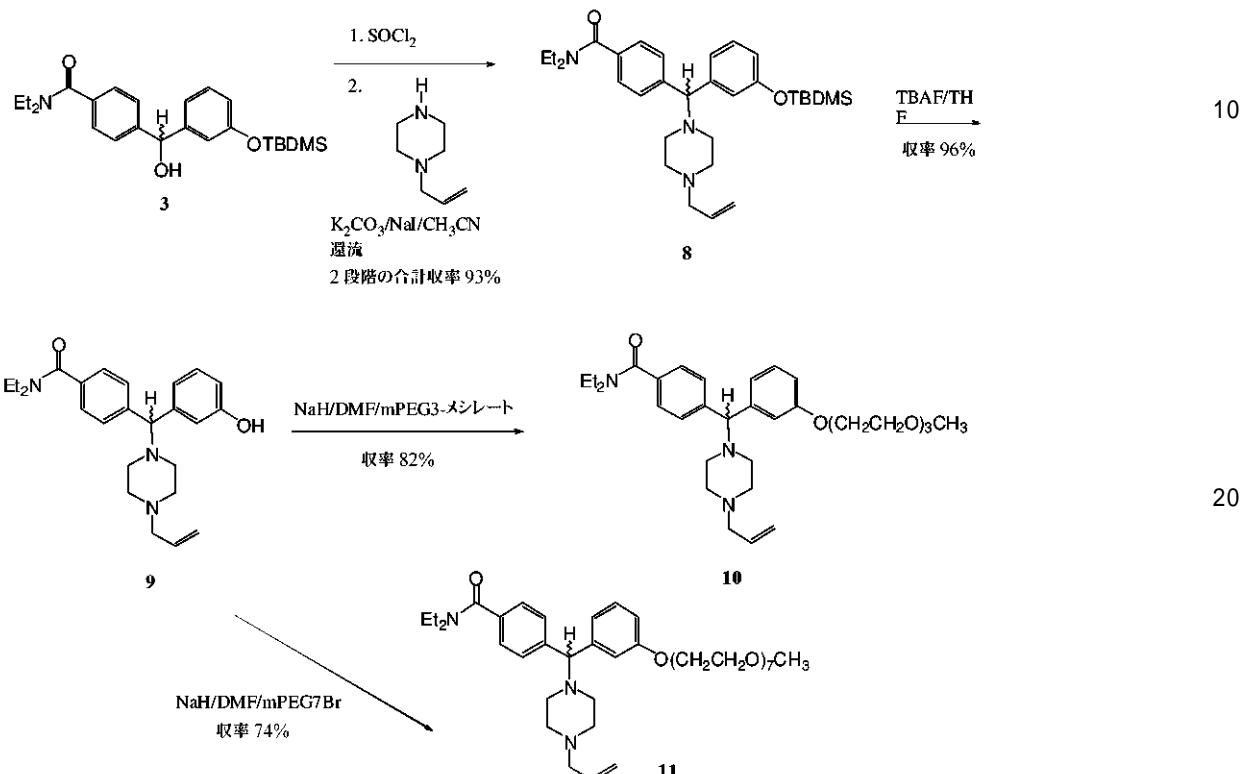
(+)-4-[((R)- - -((2S,5R)-4-アリル-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-3-O-メトキシ(ヘプタエチレングリコール)ベンジル] - N, N - ジエチルベンズアミド [ (+) - 7] : 化合物 (+) - 5 (108 mg, 0.25 mmol) を無水 DMF (5 ml) に溶解し、その溶液に NaH (20 mg、鉛油中 60%、0.5 mmol) を室温で攪拌しながら加えた。溶液を室温で 10 分間攪拌し続けた時点で、メトキシヘプタ(エチレングリコール)プロミド (121 mg, 0.30 mmol) を加えた。得られた反応溶液を室温で 2 時間攪拌した。その溶液に飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (1 ml) を加え、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ (MeOH / DCM = 2% ~ 6%) に供し、化合物 (+) - 7 を得た (145 mg, 0.19 mmol、収率 77%)。<sup>1</sup> H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.42 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.80 ~ 6.71 (m, 3H), 5.85 ~ 5.80 (m, 1H), 5.19 ~ 5.11 (m, 3H), 4.05 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.69 ~ 3.59 (m, 22H), 3.52 ~ 3.49 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.35 ~ 3.32 (m, 3H), 2.82 ~ 2.75 (m, 2H), 2.61 ~ 2.53 (m, 3H), 2.10 (t, 1H) 50

) , 1.90 (t, 1H), 1.22~1.01 (m, 6H), 1.14 (d, 3H), 0.99 (d, 3H)。LC/MS 758 [M+H]<sup>+</sup>, 780 [M+Na]<sup>+</sup>。

スキーム3:

【0178】

【化19】



4 - [ (4 - アリル - 1 - ピペラジニル) - 3 - O - T B D M S - ベンジル ] - N , N - ジエチルベンズアミド (8) : 化合物3 (480mg、1.16mmol)をDCM(20ml)に溶解し、その溶液にSOC<sub>2</sub>(2.66mmol、0.20ml)を室温で攪拌しながら加えた。溶液を室温で3時間攪拌し続けた。次に、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣にトルエン(10ml)を加えた。続いてトルエンを減圧下で除去し、得られた残渣を、それ以上精製することなく、無水アセトニトリル(20ml)中の1 - アリルピペラジン(1.5mmol、189mg)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3mmol、414mg)、NaI(1.5mmol、225mg)と混合した。反応溶液を攪拌し、一晩還流した。固体を濾過により除き、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ(MeOH/DCM=2%~7%)に供し、化合物8を得た(560mg、1.07mmol、収率93%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 7.43 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 6.96~6.91 (m, 2H), 6.67~6.64 (m, 1H), 5.89~5.80 (m, 1H), 5.19~5.10 (m, 3H), 4.17 (s, 1H), 3.54~3.44 (m, 2H), 3.38~3.34 (m, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.60~2.40 (m, 7H), 1.26~0.99 (m, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

【0179】

4 - [ (4 - アリル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ヒドロキシベンジル ] - N , N - ジエチルベンズアミド (9) : 化合物8 (560mg、1.07mmol)をTHF(20ml)に溶解し、その溶液にBu<sub>4</sub>NF(1.5mmol、1.5ml、THF中1.0

50

M溶液)を攪拌しながら加えた。反応溶液を室温で2.5時間攪拌し続けた。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ(MeOH/DCM=2%~10%)に供し、化合物9を得た(420mg、1.03mmol、収率96%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)：7.42(d, 2H), 7.30(d, 2H), 7.13(t, 1H), 6.96~6.86(m, 2H), 6.67~6.64(m, 1H), 5.92~5.83(m, 2H), 5.23~5.15(m, 2H), 4.16(s, 1H), 3.55~3.45(m, 2H), 3.36~3.22(m, 2H), 3.04(d, 2H), 2.60~2.32(m, 7H), 1.32~1.03(m, 6H)。

## 【0180】

4-[4-アリル-1-ピペラジニル]-3-O-メトキシ(トリエチレングリコール)ベンジル]-N,N-ジエチルベンズアミド(10)：化合物9(84mg、0.21mmol)を無水DMF(5ml)に溶解し、その溶液にNaH(16mg、鉱油中60%、0.4mmol)を室温で攪拌しながら加えた。反応溶液を室温で10分間攪拌し続けた時点で、メトキシトリ(エチレングリコール)メシレート(96.8mg、0.40mmol)を加えた。反応溶液を室温で24時間攪拌した。その溶液に飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(1ml)を加えた。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ(MeOH/DCM=2%~11%)に供し、化合物10を得た(95mg、0.17mmol、収率82%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)：7.42(d, 2H), 7.27(d, 2H), 7.16(t, 1H), 6.99~6.93(m, 2H), 6.74~6.70(m, 1H), 5.86~5.81(m, 1H), 5.20~5.11(m, 2H), 4.18(s, 1H), 4.16(t, 2H), 3.84(t, 2H), 3.73~3.63(m, 6H), 3.55~3.50(m, 3H), 3.37(s, 3H), 3.25~3.20(m, 1H), 3.01(d, 2H), 2.62~2.30(m, 8H), 1.19~1.00(m, 6H)。LC/MS 554 [M+H]<sup>+</sup>, 576 [M+Na]<sup>+</sup>。

## 【0181】

4-[4-アリル-1-ピペラジニル]-3-O-[メトキシ(ヘプタエチレングリコール)ベンジル]-N,N-ジエチルベンズアミド(11)：化合物9(190mg、0.47mmol)を無水DMF(5ml)に溶解し、その溶液にNaH(40mg、鉱油中60%、1.0mmol)を室温で攪拌しながら加えた。反応溶液を室温で10分間攪拌し続けた時点で、メトキシヘプタ(エチレングリコール)プロミド(242mg、0.60mmol)を加えた。反応溶液を室温で3.5時間攪拌した。その溶液に飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(2ml)を加えた。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ(MeOH/DCM=2%~10%)に供し、化合物11を得た(255mg、0.35mmol、収率74%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)：7.41(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.15(t, 1H), 6.98~6.95(m, 2H), 6.73~6.70(m, 1H), 5.86~5.80(m, 1H), 5.20~5.11(m, 2H), 4.18(s, 1H), 4.08(t, 2H), 3.83(t, 2H), 3.71~3.62(m, 22H), 3.53~3.51(m, 3H), 3.36(s, 3H), 3.20~3.15(m, 1H), 3.02(d, 2H), 2.66~2.30(m, 8H), 1.19~1.05(m, 6H)。LC/MS 730 [M+H]<sup>+</sup>, 752 [M+Na]<sup>+</sup>。

スキーム4：

## 【0182】

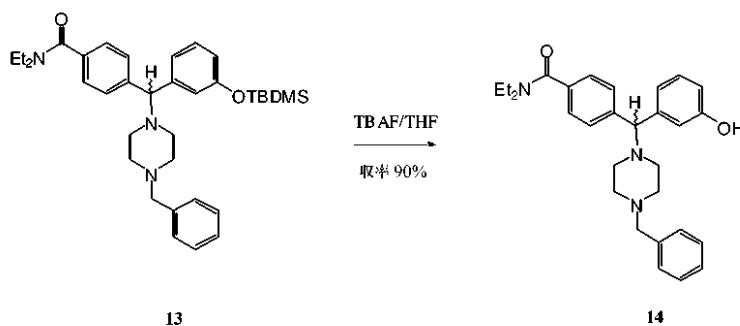
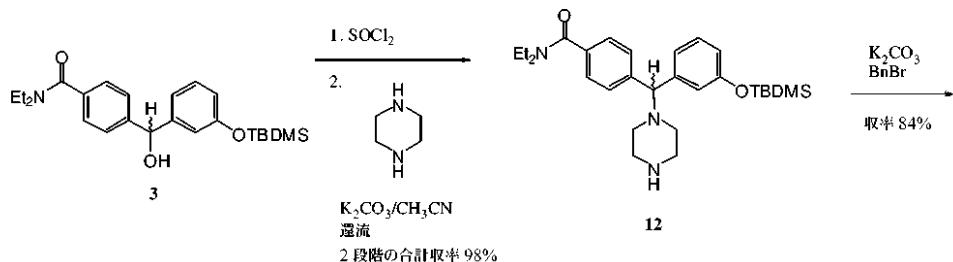
10

20

30

40

## 【化 2 0】



4 - [ ( 1 - ピペラジニル ) - 3 - O - T B D M S - ベンジル ] - N , N - ジエチルベンズアミド ( 12 ) : 化合物 3 ( 190 mg, 0.46 mmol ) を D C M ( 10 ml ) に溶解し、その溶液に  $\text{SOCl}_2$  ( 1.33 mmol, 0.10 ml ) を室温で攪拌しながら加えた。溶液を室温で 3 時間攪拌し続けた。次に、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣にトルエン ( 10 ml ) を加えた。続いてトルエンを減圧下で除去し、得られた残渣を、それ以上精製することなく、無水アセトニトリル ( 20 ml ) 中のピペラジン ( 1.38 mmol, 119 mg ) 、  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 2.3 mmol, 317 mg ) と混合した。反応溶液を攪拌し、2 時間還流した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を  $\text{EtOAc}$  ( 20 ml ) に溶解し、それを  $\text{H}_2\text{O}$  ( 20 ml  $\times$  3 ) で洗浄した。有機相を混合し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、化合物 12 を得た ( 220 mg, 0.45 mmol, 収率 98% )。  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.43 ( d, 2 H ), 7.29 ( d, 2 H ), 7.12 ( t, 1 H ), 6.97 ~ 6.93 ( m, 2 H ), 6.59 ~ 6.65 ( m, 1 H ), 4.17 ( s, 1 H ), 3.54 ~ 3.44 ( m, 2 H ), 3.38 ~ 3.24 ( m, 2 H ), 2.89 ~ 2.86 ( d, 4 H ), 2.40 ~ 2.30 ( m, 4 H ), 1.86 ~ 1.66 ( m, 1 H ), 1.26 ~ 1.10 ( m, 6 H ), 0.96 ( s, 9 H ), 0.15 ( s, 6 H )。

## 【0183】

4 - [ ( 4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル ) - 3 - O - T B D M S - ベンジル ] - N , N - ジエチルベンズアミド ( 13 ) : 化合物 12 ( 220 mg, 0.46 mmol ) を、無水アセトニトリル ( 10 ml ) 中のベンジルブロミド ( 0.50 mmol, 0.06 ml ) 、  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 1.0 mmol, 138 mg ) と混合した。反応溶液を 50 度で 30 分間攪拌した。固体を濾過により除き、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ ( $\text{EtOAc}$  / ヘキサン = 20% ~ 70% ) に供し、化合物 13 を得た ( 220 mg, 0.39 mmol, 84% )。  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.44 ( d, 2 H ), 7.31 ~ 7.28 ( m, 7 H ), 7.12 ( t, 1 H ), 6.98 ~ 6.94 ( m, 2 H ), 6.70 ~ 6.67 ( m, 1 H ), 4.20 ( s, 1 H ), 3.58 ~ 3.48 ( m, 4 H ), 3.30 ~ 3.20 ( m, 2 H ), 2.60 ~ 2.45 ( m, 8 H ), 1.26 ~ 1.10 ( m, 6 H ), 0.99 ( s, 9 H ), 0.18 ( s, 6 H )。

10

20

30

40

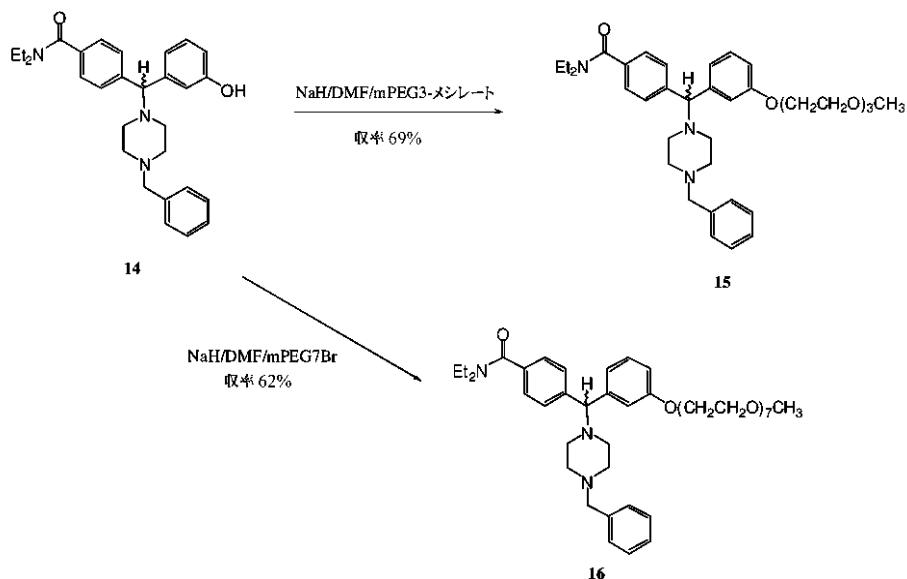
50

## 【0184】

4 - [ ( 4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル ) - 3 - ヒドロキシベンジル ] - N , N - ジエチルベンズアミド ( 14 ) : 化合物 13 ( 220 mg, 0.39 mmol ) を THF ( 20 ml ) に溶解し、その溶液に Bu<sub>4</sub>NF ( 0.70 mmol, 0.7 ml, THF 中 1.0 M 溶液 ) を攪拌しながら加えた。反応溶液を室温で 1.5 時間攪拌し続け、および溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッショクロマトグラフィ ( MeOH / DCM = 2 % ~ 8 % ) に供し、化合物 14 を得た ( 160 mg, 0.35 mmol, 収率 90 % )。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 7.38 ~ 7.23 ( m, 9 H ), 7.03 ( t, 1 H ), 6.87 ~ 6.82 ( m, 2 H ), 6.57 ~ 6.55 ( m, 1 H ), 4.06 ( s, 1 H ), 3.58 ~ 3.50 ( m, 4 H ), 3.30 ~ 3.22 ( m, 2 H ), 2.55 ~ 2.25 ( m, 8 H ), 1.28 ~ 1.10 ( m, 6 H )。

## 【0185】

## 【化21】



4 - [ ( 4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル ) - 3 - O - メトキシ ( トリエチレングリコール ) ベンジル ] - N , N - ジエチルベンズアミド ( 15 ) : 化合物 14 ( 80 mg, 0.18 mmol ) を無水 DMF ( 10 ml ) に溶解し、その溶液に NaH ( 16 mg, 鉛油中 60 %, 0.4 mmol ) を室温で加えた。溶液を室温で 10 分間攪拌し続けた時点で、メトキシトリ ( エチレングリコール ) メシレート ( 105 mg, 0.43 mmol ) を加えた。反応溶液を室温で 24 時間攪拌した。その溶液に飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 ( 1 ml ) を加えた。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッショクロマトグラフィ ( MeOH / DC M = 2 % ~ 11 % ) に供し、不純物としてメトキシトリ ( エチレングリコール ) メシレートを伴う化合物 15 の混合物を得た。混合物を DC M ( 2 ml ) に溶解した。この溶液をエチルエーテル中の HCl ( 1.0 M, 10 ml ) に加えた。添加後、白色の沈殿物が現れ、混濁した溶液を遠心した ( 4000 rpm, 15 分間 )。透明の溶媒を除去し、管中の残渣を飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 5 ml ) および DC M ( 5 ml × 3 ) で抽出した。有機相を混合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、所望の化合物 15 を得た ( 75 mg, 0.12 mmol, 収率 69 % )。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 7.43 ( d, 2 H ), 7.31 ~ 7.22 ( m, 7 H ), 7.17 ( t, 1 H ), 6.99 ~ 6.97 ( m, 2 H ), 6.75 ~ 6.72 ( m, 1 H ), 4.20 ( s, 1 H ), 4.10 ( t, 2 H ), 3.87 ( t, 2 H ), 3.75 ~ 3.66 ( m, 6 H ), 3.58 ~ 3.52 ( m, 6 H ), 3.39 ( s, 3 H ), 3.29 ~ 3.23 ( m, 50

, 2 H), 2.55~2.35 (m, 8 H), 1.28~1.10 (m, 6 H)。LC/MS 604 [M+H]<sup>+</sup>, 626 [M+Na]<sup>+</sup>。

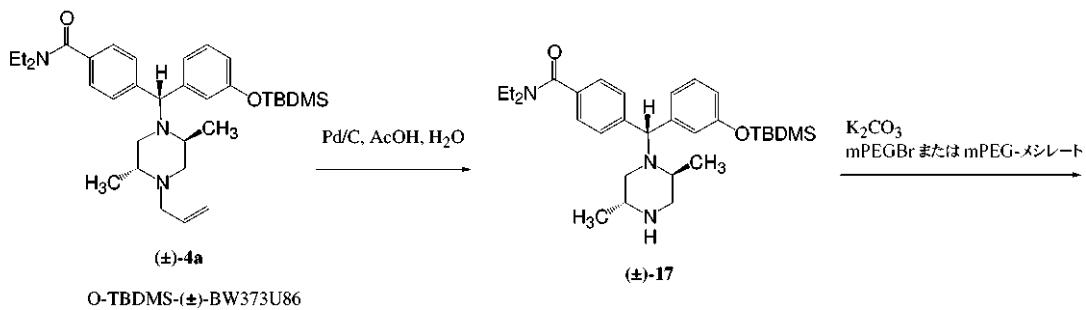
## 【0186】

4-[ (4-ベンジル-1-ピペラジニル)-3-O-メトキシ(ヘプタエチレングリコール)ベンジル]-N,N-ジエチルベンズアミド(16)：化合物14(65 mg, 0.15 mmol)を無水DMF(10 ml)に溶解し、その溶液にNaH(16 mg, 鉛油中60%、0.4 mmol)を室温で加えた。溶液を室温で10分間攪拌し続けた時点で、メトキシヘプタ(エチレングリコール)プロミド(80 mg, 0.20 mmol)を加えた。反応溶液を室温で24時間攪拌した。その溶液に飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(1 ml)を加えた。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ(MeOH/DCM=2%~11%)に供し、不純物としてメトキシヘプタ(エチレングリコール)プロミドを伴う化合物16の混合物を得た。混合物をDCM(2 ml)に溶解した。溶液をエチルエーテル中のHCl(1.0 M, 10 ml)に加えた。添加後、白色の沈殿物が現れ、混濁した溶液を遠心した(4000 rpm, 15分間)。透明の溶媒を除去し、管中の残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(5 ml)およびDCM(5 ml × 3)で抽出した。有機相を混合し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、所望の化合物16を得た(72 mg, 0.09 mmol、収率62%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)：7.42 (d, 2 H), 7.30~7.22 (m, 7 H), 7.13 (t, 1 H), 6.98~6.96 (m, 2 H), 6.73~6.70 (m, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 4.09 (t, 2 H), 3.85 (t, 2 H), 3.82~3.62 (m, 22 H), 3.56~3.51 (m, 6 H), 3.38 (s, 3 H), 3.30~3.20 (m, 2 H), 2.55~2.35 (m, 8 H), 1.28~1.08 (m, 6 H)。LC/MS 780 [M+H]<sup>+</sup>, 802 [M+Na]<sup>+</sup>。

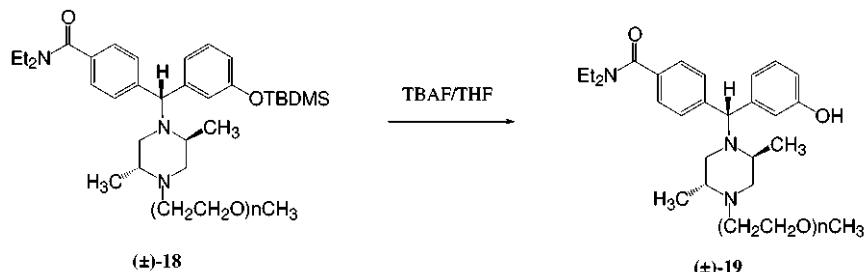
スキーム5：

## 【0187】

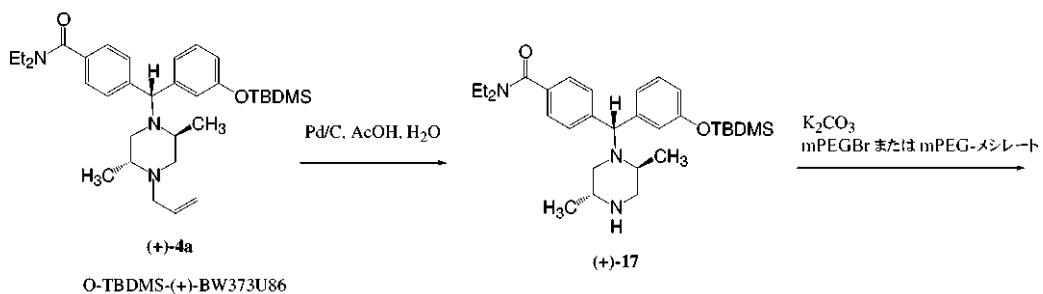
## 【化22】



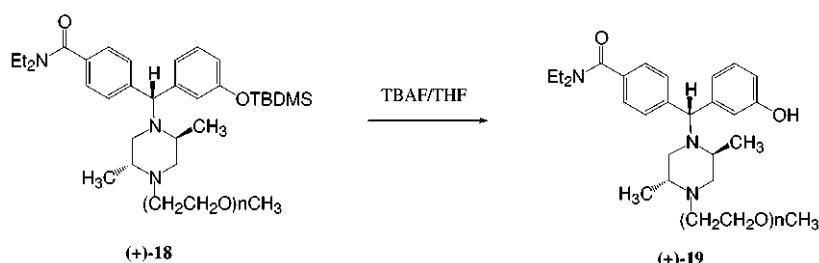
10



20



30



例として  $n = 3$  (  $n$  は、異なる单量体の長さであり得る )

( ± ) - 4 - [ ( R ) - - ( ( 2 S , 5 R ) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - ピペラジニル ) - 3 - O - T B D M S - ベンジル ] - N , N - ジエチルベンズアミド [ ( ± ) - 1 7 ] : 化合物 ( ± ) - 4 a ( 0 . 5 m m o l ) を、H<sub>2</sub>O ( 6 m l ) 、酢酸 ( 0 . 6 m l ) 、および P d / C ( 1 0 % 、 1 0 0 m g ) と混合する。溶液を 2 4 時間還流する。P d / C 粉末を濾過により除く。溶媒を真空中で蒸発させる。得られた化合物 ( ± ) - 1 7 は、それ以上精製することなく次の反応に用いる。

## 【0188】

( ± ) - 4 - [ ( R ) - - ( ( 2 S , 5 R ) - 4 - メトキシ ( トリエチレングリコール ) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - ピペラジニル ) - 3 - O - T B D M S - ベンジル ] - N , N - ジエチルベンズアミド [ ( ± ) - 1 8 ] : 化合物 ( ± ) - 1 7 ( 0 . 4 m m o l ) を、無水アセトニトリル ( 1 0 m l ) 中のメトキシトリ ( エチレングリコール ) プロミド ( 0 . 5 0 m m o l ) 、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 0 m m o l ) と混合する。反応溶液を 5 0 で

40

50

30分間攪拌する。固体を濾過により除き、溶媒を減圧下で蒸発させる。残渣をフラッシュクロマトグラフィに供し、化合物(±)-18を得る。

【0189】

(±)-4-[(-R)-(-(-(2S,5R)-4-メトキシ(トリエチレングリコール)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-3-ヒドロキシベンジル]-N,N-ジエチルベンズアミド[(±)-19]：化合物(±)-18(0.3mmol)をTHF(10ml)と混合してその中に溶解させ、反応溶液にTBAF(THF中1.0M、0.5ml)を攪拌しながら加える。溶液を室温で3時間攪拌し続けた。溶媒を減圧下で除去する。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィに供し、化合物(±)-19を得る。

10

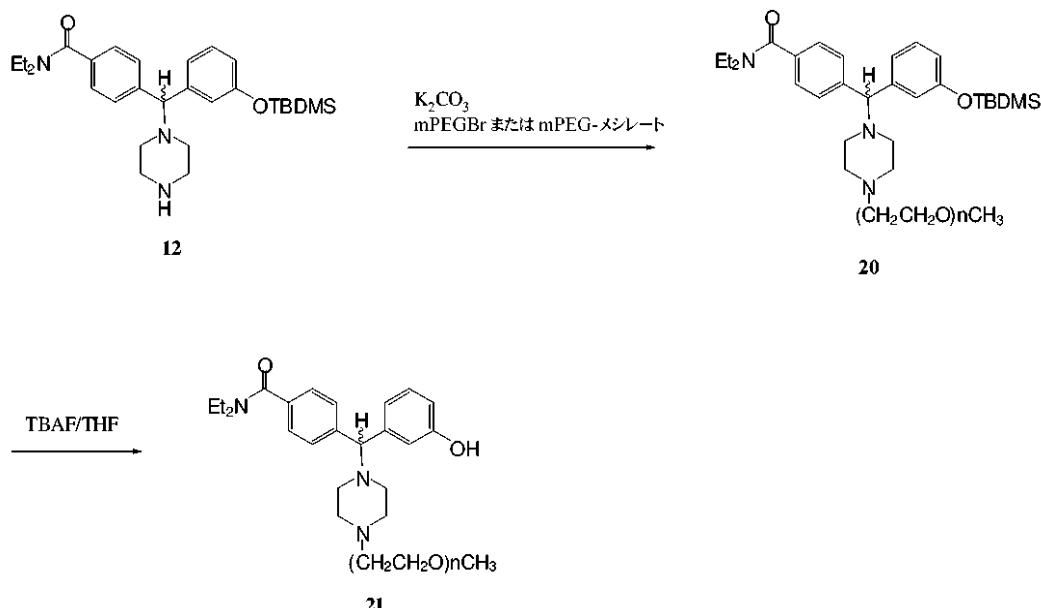
【0190】

(+)-17、(+)-18、および(+)-19の合成手順は、上記に記載される(±)-17、(±)-18、および(±)-19の合成手順と同様である。唯一の違いは、開始材料として(±)-4aではなく(+)-4aを使用することである。

スキーム6：

【0191】

【化23】



例としてn=3(nは、異なる単量体の長さであり得る)

4-[4-メトキシ(トリエチレングリコール)-1-(ピペラジニル)-3-O-TBDMS-ベンジル]-N,N-ジエチルベンズアミド(20)：化合物12(0.4mmol)を、無水アセトニトリル(10ml)中のメトキシトリ(エチレングリコール)ブロミド(0.50mmol)、 $K_2CO_3$ (1.0mmol)と混合する。反応溶液を50℃で30分間攪拌する。固体を濾過により除き、溶媒を減圧下で蒸発させる。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィに供し、化合物20を得る。

30

【0192】

4-[4-メトキシ(トリエチレングリコール)-1-(ピペラジニル)-3-ヒドロキシベンジル]-N,N-ジエチルベンズアミド(21)：化合物20(0.3mmol)をTHF(10ml)と混合してその中に溶解させ、反応溶液にTBAF(THF中1.0M、0.5ml)を攪拌しながら加える。溶液を室温で3時間攪拌し続けた。溶媒を減圧下で除去する。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィに供し、化合物21を得る。

40

スキーム7：生理学的に安定な連結を介したPEG-BW373U86コンジュゲートの

50

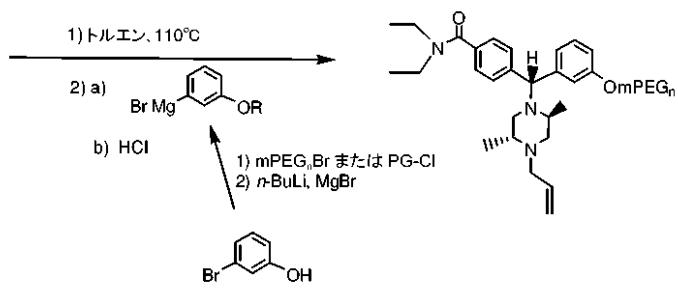
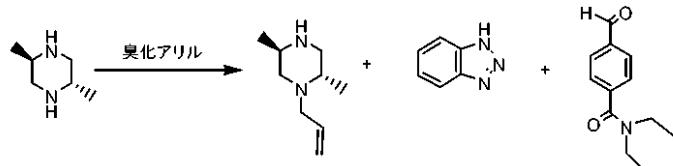
## 合 成 :

〔 0 1 9 3 〕

【化 2 4】



10



20

## 案 例 2

30

### 受容体结合性

先述した放射性リガンド競合結合アッセイを用いて、ヒト、およびオピオイド受容体に対するPEG化化合物の結合定数を決定する。半対数単位の増分で0.01μMから100μMまでの範囲にある最終試験化合物濃度での放射性リガンド結合の阻害について、試験化合物をアッセイした。簡単に説明すると、特異的な受容体を発現する細胞由来の細胞膜調製物を、[<sup>3</sup>H]標識トレーサー（以下の表を参照）および試験化合物または受容体・リガンド結合の既知の阻害薬と混合する。インキュベートして受容体・リガンド複合体を形成させた後、濾過することによって複合体を回収し、洗浄して、受容体に結合しなかった放射性リガンドを除去し、液体シンチレーション計数により残存する放射能を測定する。各試験化合物濃度について特異的な放射性リガンド結合を計算し、Math IQ（商標）（ID Business Solutions Ltd., 英国）を使用して非線形最小二乗回帰分析によりIC<sub>50</sub>値を決定する。結果の妥当性を保証するため、各アッセイで参照基準を実行する。試験化合物の実測値のIC<sub>50</sub>、アッセイで用いられた放射性リガンドの濃度およびリガンドのK<sub>d</sub>についての実験的に決定された値を用い、ChengおよびPrusoffの方程式を用いて阻害定数（K<sub>i</sub>）を計算した。Math IQ（商標）を用いて競合結合曲線の傾きを定義するヒル係数（n<sub>h</sub>）を計算した

40

【 0 1 9 4 】

## 【表2】

受容体	細胞源	放射性リガンド
オピエート $\delta$	チャイニーズハムスター卵巣	[ <sup>3</sup> H]-ナルトリンドール、0.9 nM
オピエート $\kappa$	HEK-293	[ <sup>3</sup> H]-ジプレノルフィン、0.6 nM
オピエート $\mu$	チャイニーズハムスター卵巣	[ <sup>3</sup> H]-ジプレノルフィン、0.6 nM

10

オピエート $\delta$ ：供給源：ヒト組換え（CHO細胞）リガンド：0.9 nM [<sup>3</sup>H]-ナルトリンドール非特異的：10  $\mu$ M ナロキソンK<sub>d</sub>：0.49 nMB<sub>max</sub>：8600 fmol/mg タンパク質

特異的結合 80%

オピエート $\kappa$ ：供給源：ヒト組換え（HEK-293細胞）リガンド：0.6 nM [<sup>3</sup>H]-ジプレノルフィン非特異的：10  $\mu$ M ナロキソンK<sub>d</sub>：0.4 nMB<sub>max</sub>：1100 fmol/mg タンパク質

特異的結合 90%

オピエート $\mu$ ：供給源：ヒト組換えCHO-K1細胞リガンド：0.6 nM [<sup>3</sup>H]-ジプレノルフィン

溶媒剤：1% DMSO

インキュベーション時間／温度：25～60分間

インキュベーション緩衝液：50 mM Tris-HCl、pH 7.4

K<sub>d</sub><sup>1</sup>：0.41 nM \*B<sub>max</sub>：3.8 pmole/mg タンパク質 \*非特異的リガンド：10  $\mu$ M ナロキソン

特異的結合：90% \*

全てについて：有意水準は、刺激または阻害の最高値の 50%

定量方法：放射性リガンド結合

【0195】

【表3】

表1

分子	オピエート $\delta$ 、Ki(nM)	倍率
± BW373U86	0.44, 0.36	1
mPEG-3 ± BW373U86	約 415.4	約 98
mPEG-7 ± BW373U86	約 1330	約 298
mPEG-3 + BW373U86	491	137.23
mPEG-7 + BW373U86	863.5	242.7

40

【0196】

【表4】

表2

化合物	オピエート受容体、 デルタ		(OP1, DOP)		nH	SEM
	IC <sub>50</sub> , nM	SEM	Ki, nM	SEM		
mPEG <sub>3</sub> -O-(+)-BW373U86	723	55	255	20	0.95	0.19
(+)-BW373U86	1	0.083	0.354	0.029	0.91	0.07
デメチル-BW373U86	7.09	1.05	2.5	0.368	1.10	0.17
mPEG <sub>3</sub> -デメチル-BW373U86	6050	641	2130	226	1.01	0.16
mPEG <sub>7</sub> -デメチル-BW373U86	3470	820	1220	289	0.85	0.02
N-ベンジル-デアリル-デメチル -BW373U86	1.33	0.131	0.47	0.046	0.99	0.04
mPEG <sub>3</sub> -N-ベンジル-デアリル- デメチル-BW373U86	212	19	74.7	7	1.50	0.09
mPEG <sub>7</sub> -N-ベンジル-デアリル- デメチル-BW373U86	106	6	37.4	2	1.08	0.03
(+/-)-BW373U86 二臭化水素酸塩	3.26	0.613	1.15	0.216	1.05	0.12
mPEG3-N-(+/-)-BW373U86	764	176	269	62	0.95	0.04
mPEG7-N-(+/-)-BW373U86	2090	308	735	108	1.22	0.19

10

20

【0197】

【表5】

表3

化合物	オピエート受容体、 カッパ		(OP2, KOP)		nH	SEM
	IC <sub>50</sub> , nM	SEM	Ki, nM	SEM		
mPEG <sub>3</sub> -O-(+)-BW373U86	ND	ND	ND	ND	ND	ND
(+)-BW373U86	223	48	89.2	19	0.78	0.04
デメチル-BW373U86	1000	61	401	24	0.87	0.03
mPEG <sub>3</sub> -デメチル-BW373U86	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mPEG <sub>7</sub> -デメチル-BW373U86	ND	ND	ND	ND	ND	ND
N-ベンジル-デアリル-デメチル -BW373U86	2370	274	946	110	0.95	0.09
mPEG <sub>3</sub> -N-ベンジル-デアリル- デメチル-BW373U86	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mPEG <sub>7</sub> -N-ベンジル-デアリル- デメチル-BW373U86	ND	ND	ND	ND	ND	ND
(+/-)-BW373U86 二臭化水素酸塩	556	84	223	34	0.92	0.14
mPEG3-N-(+/-)-BW373U86	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mPEG7-N-(+/-)-BW373U86	ND	ND	ND	ND	ND	ND

30

40

【0198】

【表6】

表4

化合物	オピエート受容体、 μ		(OP3, MOP)		nH	SEM
	IC <sub>50</sub> , nM	SEM	Ki, nM	SEM		
mPEG <sub>3</sub> -O-(+)-BW373U86						
(+)-BW373U86	309	35	126	14	0.83	0.05
デメチル-BW373U86	11000	216	4450	88	1.02	0.02
mPEG <sub>3</sub> -デメチル-BW373U86	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mPEG <sub>7</sub> -デメチル-BW373U86	ND	ND	ND	ND	ND	ND
N-ベンジル-デアリル-デメチル -BW373U86	2750	206	1110	83	0.90	0.06
mPEG <sub>3</sub> -N-ベンジル-デアリル- デメチル-BW373U86	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mPEG <sub>7</sub> -N-ベンジル-デアリル- デメチル-BW373U86	ND	ND	ND	ND	ND	ND
(+/-)-BW373U86 二臭化 水素酸塩	659	18	268	7	0.92	0.04
mPEG3-N-(+/-)-BW373U86	9370	243	3810	99	1.14	0.03
mPEG7-N-(+/-)-BW373U86	ND	ND	ND	ND	ND	ND

10

20

【図1】

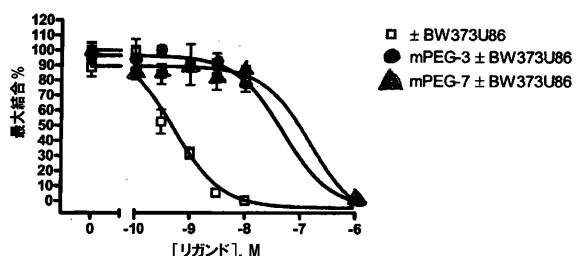


図1

【図2】

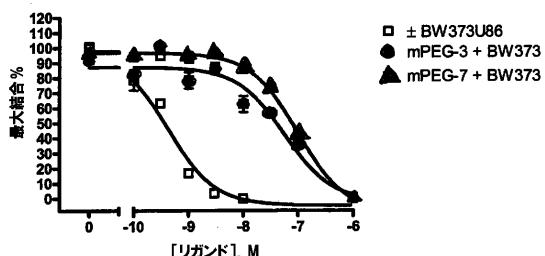


図2

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	13/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/00
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 K	31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495
C 0 7 D	295/14	(2006.01)	C 0 7 D 295/14
C 0 8 G	65/325	(2006.01)	C 0 8 G 65/325

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 レン, チョンスー

アメリカ合衆国 アラバマ 35758, マディソン, アンティーク ローズ ドライブ 1  
40

(72)発明者 リッグス - ソーシア, ジェニファー

アメリカ合衆国 アラバマ 35802, ハンツビル, スモーカ ライズ ロード 7917

審査官 小出 直也

(56)参考文献 特表平07-503247 (JP, A)

特表2007-514761 (JP, A)

特表2010-521465 (JP, A)

英国特許第00817231 (GB, B)

MEINDL W, ANTIMYCOBACTERIAL PROPERTIES OF ANTIHISTAMINIC COMPOUNDS, ARCHIV DER PHARMAZIE, 1988年, V321 N8, P473-476

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )