

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5651009号  
(P5651009)

(45) 発行日 平成27年1月7日(2015.1.7)

(24) 登録日 平成26年11月21日(2014.11.21)

(51) Int. Cl.	F 1
C07C 39/06	(2006.01) C07C 39/06 C S P
A61K 31/05	(2006.01) A61K 31/05
A61P 43/00	(2006.01) A61P 43/00 1 2 3
A61P 23/00	(2006.01) A61P 23/00
A61P 25/20	(2006.01) A61P 25/20

請求項の数 24 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-507665 (P2010-507665)
(86) (22) 出願日	平成20年5月8日(2008.5.8)
(65) 公表番号	特表2010-526826 (P2010-526826A)
(43) 公表日	平成22年8月5日(2010.8.5)
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/063082
(87) 国際公開番号	W02008/141097
(87) 国際公開日	平成20年11月20日(2008.11.20)
審査請求日	平成23年5月6日(2011.5.6)
(31) 優先権主張番号	60/928,327
(32) 優先日	平成19年5月9日(2007.5.9)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	60/928,429
(32) 優先日	平成19年5月9日(2007.5.9)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	514189871 ソウッド ヘルスケア エルエルシー アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O 2116, ボストン、スイート 955, サン ジェームズ アベニュー 31, ソ ウッド キャピタル マネージメント エ ルピー内
(74) 代理人	100149294 弁理士 内田 直人
(72) 発明者	ジェンキンス、トーマス、イー。 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94 019, ハーフ ムーン ベイ、スパイグ ラス レーン 101
審査官	前田 慶彦

最終頁に続く

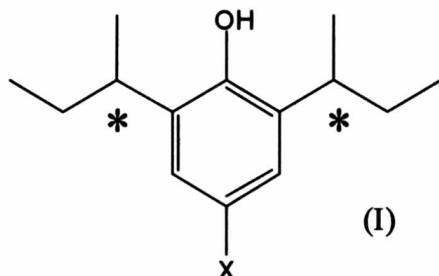
(54) 【発明の名称】治療用化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I) :

【化 1】



10

(式中、Xは、HまたはFである)

の(-)立体異性体またはその塩。

【請求項 2】

式(I)の(-)立体異性体または薬学上許容されるその塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

20

X が H である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

請求項 2 または 3 に記載の化合物と、薬学上許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 5】

静脈内投与用に製剤される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

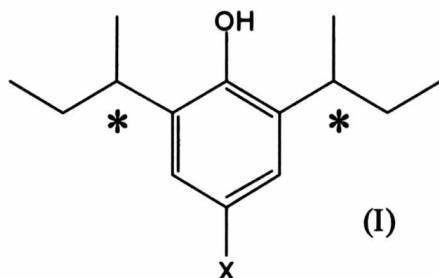
脂質エマルションとして製剤される、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

動物において全身麻酔を導入または維持するための組成物であって、式 (I) :

【化 2】

10



20

(式中、X は、H または F である)

の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩の有効量を含む組成物。

【請求項 8】

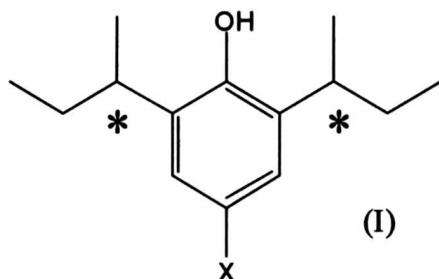
X が H である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

動物において鎮静を促進するための組成物であって、式 (I) :

【化 3】

30



(式中、X は、H または F である)

の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩の有効量を含む組成物。

【請求項 10】

40

X が H である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

請求項 2 または 3 に記載の化合物からなる医学療法剤。

【請求項 12】

動物において全身麻酔を導入または維持するための、請求項 2 または 3 に記載の化合物からなる麻酔剤。

【請求項 13】

動物において鎮静を促進するための、請求項 2 または 3 に記載の化合物からなる鎮静剤。

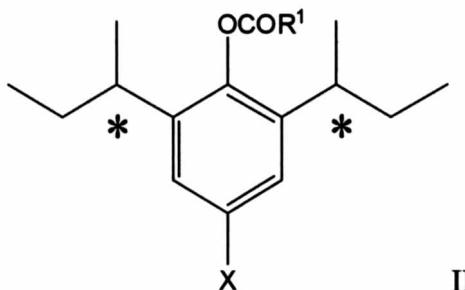
【請求項 14】

式 (I) の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩を製造する方法であって、

50

下記式(II) :

【化4】



(式中、R<sup>1</sup>はキラルなアリールアルキルアミノ基を表し、Xは、HまたはFである)のカルバミン酸(-)-2,6-ジ-sec-ブチルフェニルエステルのジアステレオ異性体を加水分解すること。

その後、必要に応じ、遊離フェノールまたはその塩を形成すること、を含む方法。

【請求項15】

遊離フェノールを形成することを含む、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記薬学上許容される塩を形成することを含む、請求項14または15に記載の方法。

20

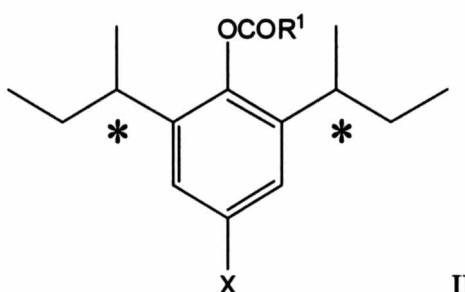
【請求項17】

XがHである、請求項14から16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

下記式(II) :

【化5】



(式中、R<sup>1</sup>はキラルなアリールアルキルアミノ基を表し、Xは、HまたはFである)のカルバミン酸(-)-2,6-ジ-sec-ブチルフェニルエステルのジアステレオ異性体。

【請求項19】

R<sup>1</sup>が(R)-1-アリールエチルアミノ基である、請求項18に記載のジアステレオ異性体。

40

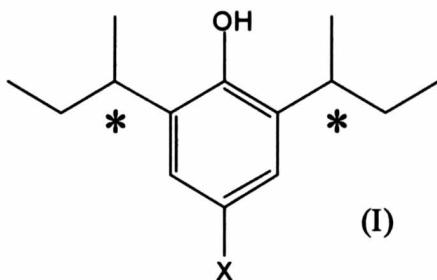
【請求項20】

XがHである、請求項18に記載のジアステレオ異性体。

【請求項21】

動物において制吐作用を促進するための組成物であって、式(I) :

## 【化6】



10

(式中、Xは、HまたはFである)

の(-)立体異性体または薬学上許容されるその塩を含む組成物。

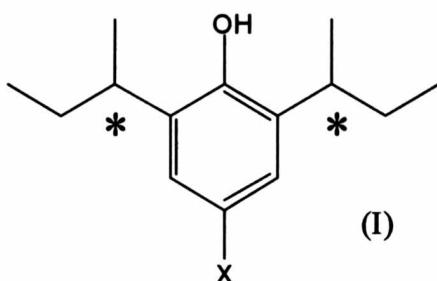
## 【請求項22】

XがHである、請求項21に記載の組成物。

## 【請求項23】

動物において恶心、嘔吐を治療するための組成物であつて、式(I):

## 【化7】



20

(式中、Xは、HまたはFである)

の(-)立体異性体または薬学上許容されるその塩を含む組成物。

30

## 【請求項24】

XがHである、請求項23に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、2007年5月9日に出願された米国仮特許出願第60/928,327号；2007年5月9日に出願された米国仮特許出願第60/928,429号及び2007年5月9日に出願された米国仮特許出願第60/928,296号の利益を主張するものである。

## 【背景技術】

40

## 【0002】

プロポフォール(2,6-ジイソプロピルフェノール)は、全身麻酔の導入および維持、重症患者の鎮静ならびに手順上の鎮静(例えば内視鏡検査)のために広範に使用される静脈内用の鎮静/催眠剤である。Langley, M.S.およびHeel, R.C.、Drugs, 1988, 35, 334~372ページを参照。プロポフォールは、水に対してごくわずかな溶解性を示し、非経口栄養摂取用に使用される製剤に似た10%大豆油ベースの脂質エマルションの形で広く販売されている。

## 【0003】

プロポフォールは、中枢神経系中の複数のGABA<sub>A</sub>受容体サブタイプ(細胞膜を越えて塩素陰イオンを輸送するイオン・チャネルである)を活性化するGABA<sub>A</sub>作動薬であ

50

る。プロポフォールはアキラルであるが、いくつかのジアルキルフェノールのラセミ混合物は、GABA<sub>A</sub>受容体の公知の作動薬である（Jamesら、J. Med. Chem.、23、1350ページ、1980；Krasowskiら、J. Pharmacol. & Exp. Therapeutics、297、338ページ、2001）。Jamesらは、プロポフォールはその総合的なプロファイルにおいて、評価した他の類似体よりすぐれているという知見を報告している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

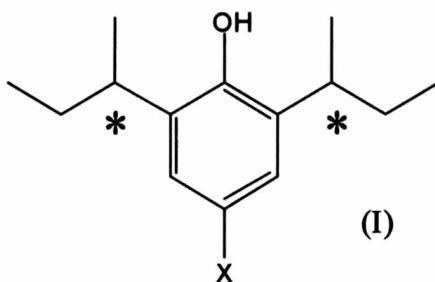
プロポフォールは、そのすぐれた薬物動態プロファイル、薬力学的プロファイル、覚醒および回復のプロファイルから、多くの臨床家により好まれる。しかしながら、治療用量またはその前後の用量において望ましくない副作用（例えば、呼吸抑制、ICU症候群、注射痛および血行力学的効果）が生じることから、多様な臨床現場においてその利用は大きく制限される。とりわけ懸念されるのは、血行力学的効果である。プロポフォールを、とりわけボーラス形態で投与すると、心拍数の代償性増加を伴わずに血圧低下が生じることがよくある。望ましくない、および有害な可能性のある血行力学的な結果が生じるため、様々な臨床状態が、プロポフォールの使用と適合しない。そのような状態の例としては、冠動脈疾患、心筋症、虚血性心疾患、弁膜性心疾患および先天性心疾患などの心血管疾患が挙げられる。その血行力学的特性から、慢性高血圧症、脳血管疾患、脳傷害および高齢は、プロポフォールの使用を困難な、または問題の多いものにする可能性がある。急性の失血、脱水または重度の感染（出血性ショック、循環血液量減少性ショックまたは敗血症性ショックを伴うものなど）状態にある患者は、プロポフォールを用いた場合には、過剰な危険にさらされる恐れがある。プロポフォールは、その血行力学的特性により、脊髄麻酔、硬膜外麻酔または血管作動性の薬物適用など、他の薬物適用または治療を受けている患者における使用が制限されることがある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、プロポフォールと比較して同様または向上した薬理活性と共に、向上した血行力学的プロファイルを示す治療用化合物を提供する。したがって、一実施形態では、本発明は、式（I）：

【化1】



（式中、Xは、HまたはFである）

の（-）立体異性体またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0006】

本発明は、さらに、式（I）の（-）立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグと、薬学上許容される担体とを含む医薬組成物も提供する。

【0007】

本発明は、さらに、動物における悪心、嘔吐、偏頭痛、神経系の神経変性状態（例えば、フリードリッヒ病、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症（MS）、ピック病など）、中枢神経系への外傷（例

10

20

30

40

50

えば、頭蓋骨骨折およびその結果生じる浮腫、震盪、挫傷、脳出血、せん断傷害 (shearing lesion)、硬膜下および硬膜外の血腫、ならびに脊髄傷害 (例えば、脊髄の圧迫または屈曲による機械的傷害) )、発作 (例えば、てんかん性発作) またはフリーラジカル関連の疾患 (例えば、虚血性再灌流傷害、炎症性疾患、全身性エリテマトーデス、心筋梗塞、脳卒中、外傷性出血、白内障形成、ブドウ膜炎、気腫、胃潰瘍、腫瘍症、放射線宿醉など) を治療する方法であって、有効量の式 (I) の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグを該動物に投与することを含む方法も提供する。

【0008】

本発明は、さらに、動物において全身麻酔を導入または維持する方法であって、有効量の式 (I) の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグを該動物に投与することを含む方法も提供する。 10

本発明は、さらに、動物において鎮静を促進する方法であって、有効量の式 (I) の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグを該動物に投与することを含む方法も提供する。

【0009】

本発明は、さらに、動物において偏頭痛を治療する方法であって、有効量の式 (I) の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグを該動物に投与することを含む方法も提供する。

本発明は、さらに、動物において不眠症を治療する方法であって、有効量の式 (I) の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグを該動物に投与することを含む方法も提供する。 20

本発明は、さらに、動物において抗不安効果を促進する方法であって、有効量の式 (I) の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグを該動物に投与することを含む方法も提供する。

本発明は、さらに、動物において嗜癖の禁断症状を治療する方法であって、有効量の式 (I) の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグを該動物に投与することを含む方法も提供する。

【0010】

本発明は、さらに、動物において制吐効果を促進する方法であって、有効量の式 (I) の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグを該動物に投与することを含む方法も提供する。 30

本発明は、さらに、GABA受容体にアゴニスト作用を及ぼす方法であって、該受容体を、有効量の式 (I) の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩と接触させる (in vitro または in vivo で) ことを含む方法も提供する。

本発明は、さらに、動物においてGABA受容体にアゴニスト作用を及ぼす方法であって、有効量の式 (I) の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグを該動物に投与することを含む方法も提供する。

本発明は、さらに、医学療法において使用するための式 (I) の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグも提供する。 40

【0011】

本発明は、さらに、動物における恶心、嘔吐、偏頭痛、神経系の神経変性状態 (例えば、フリードリッヒ病、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症 (MS)、ピック病など)、中枢神経系への外傷 (例えば、頭蓋骨骨折およびその結果生じる浮腫、震盪、挫傷、脳出血、せん断傷害、硬膜下および硬膜外の血腫、ならびに脊髄傷害 (例えば、脊髄の圧迫または屈曲による機械的傷害) )、発作 (例えば、てんかん性発作) またはフリーラジカル関連の疾患 (例えば、虚血性再灌流傷害、炎症性疾患、全身性エリテマトーデス、心筋梗塞、脳卒中、外傷性出血、白内障形成、ブドウ膜炎、気腫、胃潰瘍、腫瘍症、放射線宿醉など) を治療するための医薬を調製するための、式 (I) の (-) 立体異性体または薬学上許容されるその塩もし 50

くはプロドラッグの使用も提供する。

【0012】

本発明は、さらに、動物において全身麻酔を導入または維持するための医薬を調製するための、式(I)の(-)立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグの使用も提供する。

本発明は、さらに、動物において鎮静を促進するための医薬を調製するための、式(I)の(-)立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグの使用も提供する。

本発明は、さらに、動物において偏頭痛を治療するための医薬を調製するための、式(I)の(-)立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグの使用も提供する。 10

【0013】

本発明は、さらに、動物において不眠症を治療するための医薬を調製するための、式(I)の(-)立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグの使用も提供する。

本発明は、さらに、動物において抗不安効果を促進するための医薬を調製するための、式(I)の(-)立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグの使用も提供する。

本発明は、さらに、動物において嗜癖の禁断症状を治療するための医薬を調製するための、式(I)の(-)立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグの使用も提供する。 20

【0014】

本発明は、さらに、動物において制吐効果を促進するための医薬を調製するための、式(I)の(-)立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグの使用も提供する。

本発明は、さらに、動物においてGABA受容体にアゴニスト作用を及ぼすための医薬を調製するための、式(I)の(-)立体異性体または薬学上許容されるその塩もしくはプロドラッグの使用も提供する。

本発明は、さらに、式(I)の(-)立体異性体またはその塩もしくはプロドラッグの調製に有用な、本明細書中で開示する合成方法および中間体も提供する。 30

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】式(I)(式中、XはHである)の(-)立体異性体のIV注入後のブタにおける平均動脈血圧(mmHg)に及ぶ影響を、プロポフォールとの比較で示すグラフである。

【図2】式(I)(式中、XはHである)の(-)立体異性体のIV注入後のブタにおける心拍数(1分当たりの拍動)に及ぶ影響を、プロポフォールとの比較で示すグラフである。

【図3】式(I)(式中、XはHである)の(-)立体異性体のIV注入後のブタにおける心拍出量(1分当たりのリットル、又はL/min)に及ぶ影響を、プロポフォールとの比較で示すグラフである。 40

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、上に定義したとおりの式(I)の(-)立体異性体またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。

当該立体異性体の絶対配置は、(R、R)であることが同定された。

【0017】

一実施形態では、XはHである。XがHであるとき、この立体異性体を、(R、R)-2、6-ジ-sec-ブチルフェノールの名称で呼ぶこともある。

プロポフォールと比較すると、(R、R)-2、6-ジ-sec-ブチルフェノールは 50

、麻酔薬として驚くほど向上した総合的な活性プロファイルを示すことが見出された。より詳細には、この化合物は、麻酔活性に及ぼす、より強力な効果を生み出し、より高い治療指数を呈し、匹敵する薬物動態プロファイルを保持する（例えば、同様のクリアランス速度を呈する）ことが見出された。この化合物は、さらに、平均動脈圧および心拍数に及ぼす効果の強度を低下させることもできる。さらに、臨床試験では、この化合物が、プロポフォールより注射時に引き起こす痛みが少ないことが実証されるであろうとも考えられる。プロポフォールに伴う注射痛は、その脂質エマルションビヒクルの水相中のプロポフォールの濃度に相関があった。まったく同様の脂質エマルションの形で製剤した場合、(R, R)-2, 6-ジ-sec-ブチルフェノールの水相濃度は、プロポフォールと比較して著しく低下（90%超）していることが見出された。

10

#### 【0018】

さらに、(R, R)-2, 6-ジ-sec-ブチルフェノールの他の2つの鏡像異性体である(S, S)又は(+)及び(メソ)立体異性体も、予想外にも、プロポフォールと比較して向上した血行力学的プロファイルと共に、同様または向上した薬理活性を示すことが見出された。しかしながら、(R, R)-2, 6-ジ-sec-ブチルフェノールの麻酔薬としての活性プロフィール全体の向上は、このジアルキルフェノールのこの異性体にのみ見いだされた。

したがって、本発明による化合物は、患者における全身麻酔の導入もしくは維持、または鎮静の促進にとってとりわけ有用である。この化合物は、血行力学的効果に対する感受性が高まっている患者に麻酔をかけることにとってとりわけ有用である。そのような患者としては、以下が挙げられる：冠動脈疾患、心筋症、虚血性心疾患、弁膜性心疾患および先天性心疾患などの心血管疾患に罹患している患者；慢性高血圧症、脳血管疾患または脳傷害に罹患している患者；高齢の患者（例えば、50歳超、60歳超、70歳超または80歳超）；急性の失血、脱水または重度の感染（出血性ショック、循環血液量減少性ショックまたは敗血症性ショックを伴うものなど）状態にある患者；脊髄麻酔、硬膜外麻酔または血管作動性の薬物適用を受けている患者；例えば、Reich DLら、2005、Anesth Analg、101、622ページを参照。例えば、患者は、アメリカ麻酔科学会（ASA）の身体状態が少なくとも3である患者であってもよい。本発明は、さらに、本発明による化合物を、注射時の痛みのための前投与を受けていない患者に投与することも企図している。

20

#### 【0019】

本明細書で使用する場合、用語「薬学上許容される担体」は、希釈剤、佐剤、賦形剤またはビヒクルを包含する。

用語「動物」は、例えば、ヒト、伴侶動物、動物園動物および家畜などの哺乳動物を包含する。

#### 【0020】

疾患もしくは障害を「治療すること」という用語は、1) 疾患もしくは障害を改善すること（すなわち、疾患もしくは障害、またはその臨床症状のうち少なくとも1つの進行を抑止もしくは軽減すること）、2) 少なくとも1つの身体パラメーター（患者が認識できないこともある）を改善すること、3) 疾患もしくは障害を阻害（物理的に（例えば、認識できる症状の安定化）、生理学的に（例えば、身体パラメーターの安定化）もしくはその両方のいずれかであってもよい）すること、または4) 疾患もしくは障害の発症を遅らせることを包含する。

40

#### 【0021】

本明細書に記載の化合物およびプロドラッグの立体異性体純度は、当業者に周知の従来の分析法により確定してもよい。例えば、キラルなNMRシフト試薬の使用、キラル・カラムを用いたガス・クロマトグラフィー分析、キラル・カラムを用いた高圧液体クロマトグラフィー分析、旋光分析、同位体希釈、熱量測定、酵素的方法、キラル・ゲル上のキャピラリー電気泳動法、キラルな試薬との反応によるジアステレオマー誘導体の形成、および、確立された分析法による従来の分析を用いて、特定の立体異性体の立体化学的純度

50

を確定してもよい。あるいは、公知の立体化学的に富化された出発物質を使用した合成を用いて、本明細書に記載の化合物の立体化学的純度を確定してもよい。立体化学的な均一性を実証するための他の分析法は、当技術分野で公知である。

【0022】

本発明は、式(I)中において「\*」で印を付けた中心部分において非ラセミ(すなわち、鏡像異性体富化された)形態の式(I)の立体異性体またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。したがって、本発明は、富化混合物形態の式(I)の立体異性体であって、該混合物が、示してある式(I)の当該化合物の他方の鏡像異性体またはその塩もしくはプロドラッグを45%以下含有する立体異性体を包含する。追って記載の実施例2において単離する(-)鏡像異性体は、本発明独自の化合物である。本発明のいくつかの実施形態では、富化混合物は、式(I)の化合物の他方の鏡像異性体またはその塩もしくはプロドラッグを約40%以下、35%以下、30%以下、25%以下、20%以下、15%以下、10%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下または1%以下含有する。本発明の別の実施形態では、富化混合物は、式(I)の化合物の他方の鏡像異性体またはその塩もしくはプロドラッグを約1%未満含有する。

10

【0023】

式(I)の化合物を調製する方法

一般に、式(I)の化合物は、少なくとも3つの異なるアプローチにより調製できる。1つのアプローチでは、ラセミ混合物を及び/又はジアステレオマー混合物が、従来の有機合成法を用いて調製するか、または商業的供給源から購入して、例えば、分別結晶化、キラル・カラムによる分離(下記の実施例1参照)、誘導体の形成およびその分離または速度論的分割など、当業者に公知の方法を用いてこの混合物を分割させて、実質的に純粋な式(I)の鏡像異性体または式(I)の化合物の立体異性体富化混合物を得る。あるいは、不斉合成を用いて式(I)の化合物を調製してもよい。公知のキラルな前駆体を使用して、公知の方法を用いることにより実質的に純粋な式(I)の立体異性体または式(I)の化合物の立体異性体富化混合物を調製してもよい。他の方法としては、例えば、鏡像選択的水素化、鏡像選択的還元、鏡像選択的な炭素-炭素結合形成、ラセミアセテートの酵素的切断などを用いたキラルな中間体の調製も含み、次いで、式(I)の化合物を従来の有機合成の方法を用いて変換する。

20

一つの方法では、式(I)の立体異性体は、キラルなイソシアネートを用いて調製でき、カルバメートのジアステレオマーが形成され、それを分離することにより、カルバメート残基の加水分解の後に、式(I)のジアステレオマーを得る。

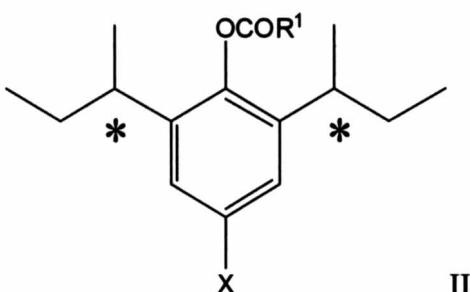
30

【0024】

したがって、別の態様によれば、本発明は、式(I)の(-)立体異性体またはその塩もしくはプロドラッグを調製する方法を提供し、その方法は、

下記式：

【化2】



(式中、R<sup>1</sup>はキラルなアミノ基を表す)

のカルバミン酸(-)-2、6-ジ-sec-ブチルフェニルエステルのジアステレオ異性体を加水分解することを含み、次いで必要ならば、遊離フェノールまたはその塩(薬学

50

上許容される塩など)もしくはプロドラッグを形成すること、を含む方法を提供する。

【0025】

加水分解は、カルバメートを塩基(例えば、カリウムまたは水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物)と反応させることにより達成でき、これにより式(I)の(-)立体異性体の塩(アルカリ金属塩など)が得られる。遊離フェノールは、この塩を塩酸などの酸で処理することにより得てもよい。キラルなアミノ基は、例えば、キラルな1-アリールエチルアミノ基、例えば、(R)-1-フェニルエチルアミノなどの(R)-1-アリールエチルアミノ基であってもよい。

カルバメート出発物質は、対応する2、6-ジ-sec-ブチルフェノールのラセミ混合物をキラルなイソシアネートと反応させて、カルバミン酸(-)-2、6-ジ-sec-ブチルフェニルエステルのジアステレオ異性体を含むジアステレオ異性体混合物を得ることと、式(II)の対応するカルバミン酸(-)-2、6-ジ-sec-ブチルフェニルエステルのジアステレオ異性体を分離することにより調製してもよい。

【0026】

キラルなイソシアネートは、例えば、キラルな1-アリールエチルイソシアネート、例えば、(R)-(+)-1-フェニルエチルイソシアネートなどの(R)-1-アリールエチルイソシアネートであってもよい。その結果生じる生成物は、対応する1-アリールエチルカルバミン酸2-sec-ブチル-6-イソプロピルフェニルエステルのジアステレオ異性体混合物である。所望のジアステレオ異性体は、例えば、固定相としてのシリカを用いたクロマトグラフィーにより、または結晶化により分離できる。

驚くべきことに、上記の方法において(R)-(+)-1-フェニルエチルイソシアネートを使用すると、キラルカルボン酸やキラルスルホン酸などの他のキラルアシル化剤やスルホン化剤を使用した場合に比較して、(-)-2、6-ジ-sec-ブチルフェノールの立体異性体の格別に良好な分離がもたらされることが見出された。

式(I)の立体異性体又はその塩の調製方法は、本発明のさらなる実施形態として提供される。

【0027】

塩

化合物が十分に酸性である場合、式(I)の化合物の塩は、式(I)の化合物またはその富化混合物を単離または精製するための中間体として有用なことがある。加えて、薬学上許容される塩としての式(I)の化合物の投与は、適切な場合がある。薬学上許容される塩の例としては、当技術分野で周知の標準的な手順を用いて、例えば、十分に酸性の式(I)の化合物を、生理学的に許容される陽イオンを生じさせる適当な塩基と反応させることにより得られる塩が挙げられる。例えば、アルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム)またはアルカリ土類金属(例えばカルシウム)の塩を作製できる。

【0028】

医薬組成物

本明細書中で開示する医薬組成物は、患者に対する適切な投与のための形態とするために、本明細書中で開示する式(I)の化合物を、適当な量の薬学上許容される担体と共に含む。式(I)の化合物は、医薬組成物として製剤し、選んだ投与経路に適合させた様々な形態で、すなわち、経口的に、非経口的に、静脈内に、筋肉内に、局所的に、または皮下に、患者に投与してもよい。

したがって、式(I)の化合物は、不活性な希釈剤または食用担体などの薬学上許容される担体と組み合わせて全身投与できる。そのような組成物および調製物は、少なくとも0.1%の活性化合物を含有してもよい。組成物と調製物との比率(%)は、当然ながら変化させることができ、好都合なことに、所与の単位剤形の重量の約0.1%から約60%の間とすることができます。そのような治療に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効用量レベルが得られるような量である。

【0029】

本明細書に記載の式(I)の化合物は、静脈内投与に適した医薬組成物として典型的に

10

20

30

40

50

製剤される。式(Ⅰ)の化合物は、水中で比較的難溶性であってもよい。したがって、静脈内投与の場合、式(Ⅰ)の化合物は、1つまたは複数の水非混和性溶媒および1つまたは複数の乳化剤または界面活性剤を用いて水性媒体中で典型的に製剤される。個々の製剤は、安定化剤、等張化剤、pHを調節するための塩基または酸、および可溶化剤などの1つまたは複数の添加成分を含むことができる。この製剤は、例えば、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはメタ重亜硫酸ナトリウムなどの保存剤を場合により含有してもよい。EDTAなど、本明細書に記載の化合物と併せて使用できる保存剤を含有する有用な水中油エマルションは、米国特許第5,908,869号、同第5,714,520号、同第5,731,356号および同第5,731,355号中に記載されている。

## 【0030】

10

本明細書に記載の医薬組成物中では、広範な水非混和性溶媒が使用できる。水非混和性溶媒は、例えば、大豆、ベニバナ、綿実、トウモロコシ、ヒマワリ、ラッカセイ、ヒマまたはオリーブの油などの植物油であってもよい。あるいは、水非混和性溶媒は、例えば、モノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドなどの中鎖もしくは長鎖脂肪酸のエステル、中鎖および長鎖脂肪酸の組合せのエステル、または、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、イソプロピルパルミレート(palmirate)、グリセロールエステル、ポリオキシルまたは水素化ヒマシ油など化学的に改変もしくは製造された物質であってもよい。水非混和性溶媒は、さらに、例えばタラの肝臓または別の魚由来の油などの水産油であってもよい。他の適当な溶媒としては、例えば、分画されたココナッツ油または改変された大豆油などの分画油が挙げられる。水非混和性溶媒は、「構造化脂質」を含んでいてもよい。(例えば、Lipid Biotechnology, T.M. KüoおよびH.W. Gardner(編)、Marcel Dekker, Inc.、New York, NYを参照)。多くの構造化脂質が、Danisco A/S、Copenhagen、デンマークおよびS&J Lipids、Ostrander, OHなどの商業的供給者から入手できる。

20

## 【0031】

本明細書に記載の医薬組成物は、乳化剤を含有することもできる。適当な乳化剤としては、例えば、エトキシ化エーテル、エトキシ化エステル、ポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンブロックコポリマーおよびリン脂質などの非イオン性の合成乳化剤が挙げられる。卵または大豆のリン脂質など天然に存在するリン脂質、および、改変もしくは人工的に操作されたリン脂質またはその混合物を使用することもできる。いくつかの実施形態では、乳化剤は、卵リン脂質および大豆リン脂質である。卵黄リン脂質としては、ホスファチジルコリン、レシチンおよびホスファチジルエタノールアミンが挙げられる。

30

本明細書に記載の医薬製剤は、式(Ⅰ)の化合物の約0.1%から約5%(w/w)を構成する脂質エマルション、約5から約25%(w/w)の水非混和性溶媒および約40%から約90%(w/w)の水を含むことができる。好ましい製剤は、約0.5%から約2%(w/w)の式(Ⅰ)の化合物を含む。一実施形態では、医薬製剤は、約0.5%から約5%(w/w)の式(Ⅰ)の化合物と、約0%から約50%(w/w)の水非混和性溶媒とを含む。

## 【0032】

40

本明細書に記載の医薬製剤は、安定化剤を含んでもよい。陰イオン性安定化剤としては、例えば、ポリエチレングリコールとコンジュゲートされたホスファチジルエタノールアミン(PEG-PE)およびホスファチジルグリセロール(その具体例は、ジミリストルホスファチジルギルセロール(dimyristolphosphatidylglycerol)(DMPG)である)が挙げられる。追加的な安定化剤としては、オレイン酸およびそのナトリウム塩、コール酸およびデオキシコール酸およびそのそれぞれの塩、ステアリルアミンおよびオレイルアミンなどの陽イオン性脂質、ならびに3-[N-(N',N'-ジメチルアミノエタン)カルバモイル]コレステロール(DC-Chol)が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0033】

50

本明細書に記載の医薬組成物は、適当な等張化剤を組み込むことにより血液と等張なものとすることができる。グリセロールは、等張化剤として最も頻繁に使用される。代替的な等張化剤としては、キシリトール、マンニトールおよびソルビトールが挙げられる。この医薬組成物は、生理的に中性のpH、典型的には6.0~8.5の範囲のpHになるよう典型的に製剤される。pHは、塩基（例えば、NaOHまたはNaHCO<sub>3</sub>）の、または場合によっては酸（HClなど）の添加により調節できる。

式（I）の化合物は、植物油、ホスファチド乳化剤、典型的には卵レシチンまたは大豆レシチン、および、例えば、Liposyn（登録商標）IIおよびLiposyn（登録商標）III（Abbott Laboratories, North Chicago, IL）およびIntralipid（登録商標）（Fresenius Kabi AB, Uppsala、スウェーデン）などの等張化剤を含む薬学上安全な油-水エマルジョン、または他の類似の油-水エマルジョンを用いて製剤できる。

#### 【0034】

式（I）の化合物は、少なくとも1つの中鎖長（C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>）脂肪酸のエステルを含むトリグリセリドの形で製剤することもできる。いくつかの実施形態では、このトリグリセリドは、C<sub>8</sub>~C<sub>10</sub>脂肪酸のエステルである。式（I）の化合物の製剤に適したトリグリセリドとしては、Miglyol（登録商標）（Condea Chemie GmbH（Witten、ドイツ）が挙げられるが、これに限定されない。例えば、Miglyol（登録商標）810または812（カプリル酸（C<sub>10</sub>）/カプリン酸（C<sub>8</sub>）グリセリド）は、式（I）の化合物の製剤にとって有用である。

加えて、本明細書に記載の式（I）の化合物は、例えば、米国特許第4,056,635号、同第4,452,817号および同第4,798,846号に記載のようなプロポフォールの医薬組成物に類似させて製剤できる。

本発明における使用に適したさらに他の製剤は、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia, Pa.、第19版（1995）において見つけることができる。

#### 【0035】

治療的/予防的投与および用量。

式（I）の化合物および/またはその医薬組成物は、単独で、または、本明細書中で開示する化合物および/またはその医薬組成物を含めた他の医薬品と組み合わせて投与してもよい。本明細書中で開示する化合物は、それ自体で、または医薬組成物として投与または施用してもよい。具体的な医薬組成物は、当業者に周知のように、所望の投与様式に依存する。

#### 【0036】

本明細書中で開示する化合物および/またはその医薬組成物は、静脈内ボーラス注射、静脈内への連続注入、経口用錠剤、経口用カプセル、経口用溶液、筋肉内注射、皮下注射、経皮吸収、頬側口腔吸収、鼻腔内吸収、吸入、舌下に、脳内に、腔内に、経直腸的に、局所的に、とりわけ耳、鼻、目もしくは皮膚に、または、当業者に公知の他の任意の好都合な方法により対象に投与してもよい。いくつかの実施形態では、本明細書中で開示する化合物および/またはその医薬組成物は、経口用の持続放出剤形などの持続放出剤形により送達される。投与は、全身投与でも局所投与でもよい。本明細書中で開示する化合物および/またはその医薬組成物の送達に使用できる多様な送達系が公知である（例えば、リポソーム、微小粒子、微小カプセル、カプセル、「患者管理鎮痛法」用の薬物送達系中の封入など）。

#### 【0037】

有効と考えられる本明細書中で開示する化合物および/またはその医薬組成物の量は、当技術分野で公知の標準的な臨床手法により決定できる。本明細書中で開示する化合物および/またはその医薬組成物の投与量は、当然ながら、他の因子の中でも、治療されている対象、対象の体重、対象の年齢、対象の状態、化合物の意図される効果、投与様式および処方医師の判断に依存することとなる。例えば、全身麻酔をもたらすための式Iの（R

10

20

30

40

50

) - ( - ) または ( - ) 立体異性体の投薬量レベルは、約 1 から約 10 mg / kg の範囲であってもよい。導入のための好ましい用量は、約 1 から約 3 mg / kg の範囲である。維持のための好ましい用量は、1 時間当たり約 1 から約 20 mg / kg の範囲である。鎮静効果をもたらすために好ましい用量は、1 時間当たり約 0.3 から約 8 mg / kg の範囲である。

### 【 0 0 3 8 】

#### 併用療法

特定の実施形態では、本明細書中で開示する化合物および / またはその医薬組成物は、少なくとも 1 つの他の治療剤との併用療法の形で使用できる。本明細書中で開示する化合物および / またはその医薬組成物と治療剤とは、相加的に、またはより好ましくは相乗的に作用できる。いくつかの実施形態では、本明細書中で開示する化合物および / またはその医薬組成物は、別の治療剤の投与と同時に投与されるが、そのような治療剤としては、例えば、他の鎮静催眠剤 ( 例えば、エトミデート、チオペンタール、ミダゾラム、デクスマデトミジン、ケタミン ) 、麻酔剤 ( 例えば、デスフルラン、セボフルラン、イソフルラン、亜酸化窒素 ) 、鎮痛薬 ( 例えば、レミフェンタニル、モルヒネ、メペリジン、ヒドロモルホン、メタドン、フェンタニル、スルフェンタニルもしくはアルフェンタニルなどのオピオイド、または、ケトロラック、ガバペンチン ( g a p a p e n t i n ) 、リドカインもしくはケタミンなどの非オピオイド性鎮痛薬 ) 、ロクロニウム、シスアトラクリウム、ベクロニウムまたは臭化パンクロニウムなどの麻痺剤、制吐薬 ( 例えば、オンダンセトロン、ドラセトロン、ドロペリドール ) 、心血管剤 ( 例えば、メトプロロール、プロプラノロール、エスマロール、クロニジン、フェニレフリン、エフェドリン、エピネフリン、ノルエピネフリン ( n o r e p i n e p r i n e ) 、ドパミン、ジルチアゼム、アトロビン、グリコピロレート、リシノプリル、ニトログリセリン、ナトリウムニトロプロリド、ジゴキシン、ミルリノン ) 、ステロイド ( 例えば、デキサメタゾン、ヒドロコルトゾン ( hydrocortisone ) 、メチルプレドニゾロン ) 、抗感染剤 ( 例えば、セファゾリン、バンコマイシン ) 、利尿薬 ( 例えば、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、スピロノラクトン ) 、気分変調薬 ( 例えば、フルオキセチン、アリピプラゾール ) 、または、ニコチンもしくはシチシンなどの刺激薬などがある。

例えば、本明細書中で開示する化合物および / またはその医薬組成物は、他の治療剤と一緒に投与してもよい。他の実施形態では、本明細書中で開示する化合物および / またはその医薬組成物は、他の治療剤の投与に先立ち、またはそれに続いて投与される。

### 【 0 0 3 9 】

#### プロドラッグ

用語「プロドラッグ」は、本明細書で使用する場合、*in vivo* で代謝または変換されて式 ( I ) の化合物となることができる化合物を指す。典型的には、プロドラッグは、*in vivo* で代謝または変換されて対応する式 ( I ) の化合物となることができる対応する化合物をもたらすように、式 ( I ) の化合物中のフェノール基を変化させることにより調製される化合物を包含する。フェノール性化合物のプロドラッグならびにその調製の方法は、これまでに報告されている。例えば、米国特許出願公開第 20070015716 号、同第 20060287525 号、同第 20060205969 号、同第 20060041011 号、同第 20050239725 号および同第 20050107385 号を参照。

### 【 0 0 4 0 】

他の適当なプロドラッグ群は、以下の国際特許出願および米国特許出願公開 : WO 2005023204 、 US 2005107385 、 US 2005004381 、 WO 2004092187 、 WO 2004032971 、 US 2006100163 、 WO 2006033911 、 WO 2004033424 、 US 2005267169 、 WO 2003086413 、 US 2002370213 、 WO 2003057153 、 US 2001342755 、 US 2002099013 、 WO 2002034237 、 US 2004127397 、 WO 2002013810 、 WO 2000048572 、 US 20061650 号を参照。

10

20

30

40

50

6903、WO 200008033、US 2001025035、WO 9958555およびUS 199875356；ならびに、他の以下の刊行物：Krasowski, M. D.、Current Opinion in Investigational Drugs (Thompson Scientific)、(2005)、6(1)、90~98ページ；Fechner, J.ら、Anesthesiology、2004、101、3、626~639ページ；Altomare C.ら、European Journal of Pharmaceutical Sciences、2003、20、1、17~26ページ；Sagara, Y.ら、Journal of Neurochemistry、1999、73、6、2524~2530ページおよびTrapani, G.ら、International Journal of Pharmaceuticals、1998、175、2、195~204ページの10の中で述べられている。

#### 【0041】

上記のように、2-sec-ブチル-6-イソプロピルフェノールの他方の鏡像異性体である(S)-(+)-2-sec-ブチル-6-イソプロピルフェノールも、プロボフオールと比較して、向上した血行力学的プロファイルと共に、同様または向上した薬理活性を示すことが見出された。したがって、本発明は、さらに、麻酔薬として使用するための、この異性体、そのパラフルオロ誘導体、ならびに薬学上許容されるその塩およびプロドラッグ、ならびにその医薬組成物も提供する。

#### 【0042】

式(I)の(S,S)または(+)及び(メソ)立体異性体、その塩およびそのプロドラッグは、対応する(R,R)又は(-)立体異性体の調製について記載された一般的な方法に従ってそれぞれ調製してもよい。例えば、立体異性体は、例えば、本明細書中の実施例2に記載のようなキラル相クロマトグラフィーによりラセミ化合物から分離してもよい。

2、6-ジ-sec-ブチルフェノール(S,S)または(+)立体異性体は、対応する2、6-ジ-sec-ブチルフェノールのラセミ混合物をハロゲン化亜知る(例えばベンゾイルクロリド等のアロイルハライド)と反応させてカルバメートのジアステレオマー混合物を得ることにより調製してもよく、この混合物を分離して、カルバメート残留物の加水分解後に式(I)の所望のジアステレオマーを得ることができる。そのような方法の例は後述の実施例5aに記載される。

#### 【0043】

式(I)の(S,S)又は(+)及び(メソ)立体異性体は、(R,R)または(-)立体異性体について本明細書中に記載および例示するように存在し、製剤され、および患者に投与されてもよい。この(S,S)または(+)立体異性体の場合、全身麻酔をもたらすための投薬量レベルは、約1から約12mg/kgの範囲であってもよい。導入のための好ましい用量は、約1.2から約4mg/kgの範囲であってもよい。維持のための好ましい用量は、1時間当たり約1.5から約30mg/kgの範囲である。鎮静効果をもたらすための好ましい用量は、1時間当たり約0.5から約12mg/kgの範囲である。(メソ)立体異性体については、一般的な麻酔薬を製造する用量レベルは、約1から10mg/kgの範囲である。好ましい誘導用量は約1から約3mg/kgの範囲である。好ましい維持用量は約1から20mg/kg/hrの範囲である。鎮静効果を生ずる好ましい用量は約0.3から8mg/kg/hrの範囲である。

#### 【0044】

本発明の化合物が鎮静または催眠効果をもたらす能力は、当技術分野に周知の標準的な薬理学モデルを用いて定量できる。本発明の化合物の血流力学的プロフィールは、当該分野で知られた標準薬理学的モデルを用いて決定できる。

次に、以下の非限定的な実施例により本発明を例証する。

#### 【実施例】

#### 【0045】

#### (実施例1)

10

20

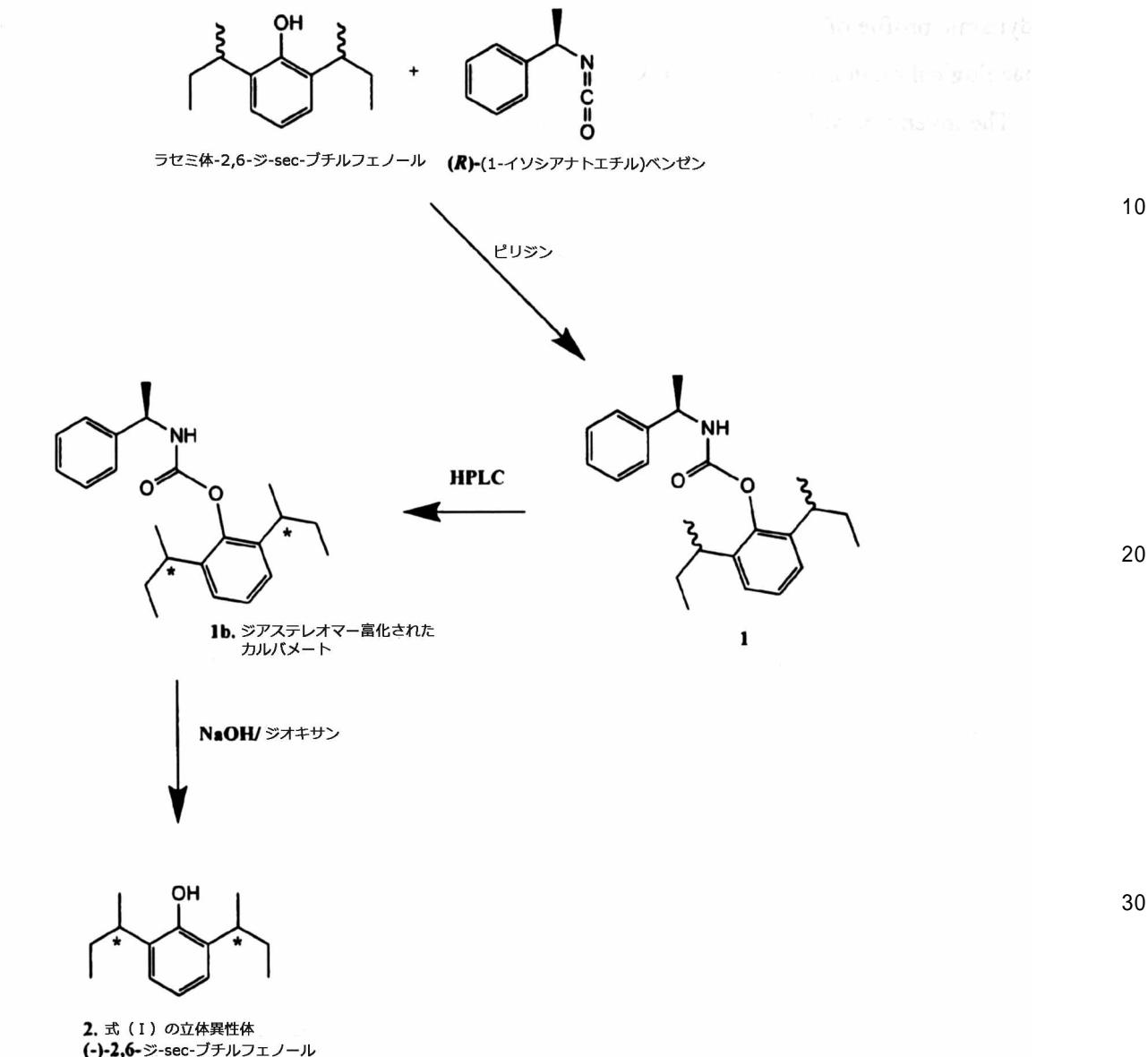
30

40

50

2、6-ジ-sec-ブチルフェノールの立体異性カルバメートのHPLC分離を介する式(I)の化合物の立体異性体の分離

【化3】



【0046】

R-(+)-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸 2,6-ジ-sec-ブチルフェニルエステル(1)の合成：

2,6-ジ-sec-ブチルフェノール(2.06 g, 10 mmol)、R-(+)-1-フェニルエチルイソシアネート(1.47 g, 10 mmol)、及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.06 g, 0.5 mmol)の混合物を、10mlの乾燥ピリジン中で終夜100℃で加熱した。反応混合物を蒸発させ、得られた残渣を酢酸エチル(75 ml)及び1M HCl水溶液(100 ml)で処理した。有機相を1M HCl水溶液(2x100 mL)、塩水(100 ml)で2回洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で終夜乾燥させた。溶媒を蒸発させることにより、

カルバメート(1)(3 g, 85%)を得た。

R-(+)-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸2,6-ジ-sec-ブチルフェニルエステル(1b)のジアステレオマーの分離：

HPLCシリカゲルカラム(250 x 41.5mm)、溶媒Si-60A 10mm上でHPLC分離を実施した。勾配：ヘキサン-酢酸エチル0-10%、72分間；流速50ml/分；負荷10mlヘキサン中1gの(1)。

40

50

カルバメートの所望の異性体(1b)を含む画分を回収し、蒸発させた(0.18 g, 72%)。

【0047】

キラルクロマトグラフィーによる光学純度の分析：

2,6-ジ-sec-ブチルフェノールの分析を、CHIRALCEL OD-Hカラム(4.6 x 250 mm)上で実施した。定組成モード(isocratic mode)、移動相=n-ヘキサン、流速=1ml/分で20分、検出270nmであった。サンプルはヘキサンに溶解させた。カルバメートは予めジオキサン、1M NaOH水溶液の1:1混合物中、100度で1-2分間加水分解して2,6-ジ-sec-ブチルフェノールとした。2,6-ジ-sec-ブチルフェノールをエーテルで抽出した。エーテル相を蒸発させ、残りの油分をn-ヘキサンに溶解させた。

(-)2,6-ジ-sec-ブチルフェノール(2)の合成：

10

R-(+)-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸(-)-2,6-ジ-sec-ブチルフェニルエステル(1b)(4.1 g, 11.6 mmol)を、ジオキサンと1MのNaOH水溶液の1:1混合物100mlに溶解させた。反応混合物を70度で15分間攪拌した。揮発分を減圧で除去し、約50-70mlの容量とした。pHは1MのHClで3-4に調節した。フェノールをエーテル(3 x 50ml)で抽出し、1M HCl、塩水で洗浄し、無水MgSO4上で終夜乾燥させた。蒸発により、粗い黄色オイル(2.4g、約100%)を得た。真空蒸留を実施した(120-125度/約5mm)(2.1g, 89%)。旋光性:a20D = -14.11度(c=2。ペンタン)。

【0048】

(実施例2)

2,6-ジ-sec-ブチルフェノールの直接分離

20

2,6-ジ-sec-ブチルフェノールの立体異性体混合物の分離を、キラルHPLCによって行った。2,6-ジ-sec-ブチルフェノール(1mg/ml、HPLCグレードのn-ヘキサン中)を、キラルHPLCカラム(Daicel, Inc., CHIRALCEL OD-H 20 x 250mm, 5um)に注入した。分離は、移動相としてHPLCグレードのn-ヘキサンを用い、室温で10ml/分の流速で定組成勾配を用いて実施した。ピーク検出は270nmであった。2,6-ジ-sec-ブチルフェノールは、1:2:1の比率で3つのピークを示し、それらは、エナンチオマー1(所望の立体異性体)、(メソ)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノール、及びエナンチオマー2に対応する。分離されたエナンチオマー1(1mg/ml)をHPLCグレードのn-ヘキサンに溶解し、キラルHPLCカラム(Daicel, Inc., CHIRALCEL OD-H 4.6 x 250mm, 5um)に注入し、移動相としてHPLSグレードのn-ヘキサンを用い、室温で0.7ml/分の流速で、定組成勾配で走らせた。ピーク検出は270 nmであった。17.1分の遅延時間を示し、>99の異性体純度であった。旋光性:a20D = -11.91度であった。エナンチオマー1と同様の分析手法に従い、エナンチオマー2は、19.6分の遅延時間、及び>95の異性体純度を示し、(メソ)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールは、18.8分の遅延時間、及び>96の異性体純度を示した。

30

【0049】

(実施例3)

処方

以下は、治療に使用するための式(I)の化合物を含有する代表的な剤形を例証するものである。

【表1】

成分	バッチ重量	w/w%
大豆油	70 g	11.71
大豆リン脂質 (Lipid S-75)	8.4 g	1.41
式(I)の化合物	3.5 g	0.59
グリセリン	15.75 g	2.64
エデト酸二ナトリウム	0.035 g	0.01
水酸化ナトリウム (pH調節)		
小計	97.685	
注射用滅菌水	500 ml	83.66
合計	597.685	100

10

20

## 【0050】

(実施例4)

## 処方

以下は、治療に使用するための式(I)の化合物を含有する代表的な剤形を例証するものである。

【表2】

成分	バッチ重量	w/w%
大豆油	70 g	11.66
ダイスリン脂質 (Lipid S-75)	8.4 g	1.40
式(I)の化合物	6.0 g	1.00
グリセリン	15.75 g	2.62
エデト酸二ナトリウム	0.035 g	0.01
水酸化ナトリウム (pH調節)		
小計	100.185	
注射用滅菌水	500 ml	83.31
合計	600.185	100

30

40

## 【0051】

50

## (実施例 5 )

カルバメートジアステレオマーを分離するためのクロマトグラフィーを用いた(R,R)-ジ-sec-ブチルフェノールの調製

a) (R)-(+)-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸-2,6-ジ-sec-ブチルフェニルエステルジ-sec-ブチルフェノール(Acros & AK Scientificから入手可能) (5グラム(g), 21.1ミリモル(mmol))を、5ミリリットル(ml or mL)のトルエンを用いたロタバップ(rotavap)(55oC, 48torr)上で共沸的に乾燥させ、次いでマグネチックスターラー、還流冷却器、熱電対及び窒素( $N_2$ )注入口を備えた100mlの三ツ口フラスコに導入した。トルエン(10ml)及び4-ジメチルアミノピリジン(0.085g, 0.7mmol)を添加した。(R)-(+)-1-フェニルエチルイソシアネート(3.5g, 3.65ml, 23.63mmol)を最後に導入した。得られた透明な黄色混合物をN2下、加熱マントルを用いて90oCで加熱し、攪拌して当該温度を維持したまま、高压液体クロマトグラフィー(HPLC)による反応の指向を監視した。HPLCでの判定による反応終了(18-24時間(h))の後、反応混合物をロタバップ(50-55oC/45-50torr)上で濃縮し、半固体(約9.4g)を得た。それを熱2-プロパノール(18ml)に溶解した。溶液を、室温に戻し、純粋な(R)-(+)-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸-2,6-ジ-sec-ブチルフェニルエステルを撒き、冷蔵庫(4oC)に24-36h配置して、緩やかな結晶化を起こさせた。析出した黄色固体を濾過し、濾過器上で1 - 2 h 冷却乾燥させた。生成物の最初の収分を秤量し2.8g(37.5%収率)、HPLC分析により95%を越える(>)面積パーセント(area percent)(A%)の純度であることがわかった。母液をロタバップで初期容量の約2 / 3間で濃縮し(4mlの2-プロパノールを留去)、次いで、0-5oCで6-8h冷却した。生成物の第2の収分を濾過し、濾過器上で冷却乾燥して、さらに2.6g(34.9%収率)の生成物を得た。それはHPLCにより約88のA%であった。

## 【0052】

b) (R,R,R)-1-フェニルエチルカルバミン酸-2,6-ジ-sec-ブチルフェニルエステル  
ダイオードアレイ検出器及び0.46cm ID x 25cm長の10 mm KROMASIL シリカカラムに適合させた迅速(Agilent)HPLCシステムに、10mlのヘキサン / 酢酸エチル(98:2)に溶解させた714mgのラセミR-(-)-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸-2,6-ジ-sec-ブチルフェニルエステルを充填し、71.4g/lのフィード溶液を得た。サンプルを、ヘキサン/酢酸エチル(98:2)で、25 °Cにおいて2ml/分で溶離させた。(R,R,R)-1-フェニルエチルカルバミン酸-2,6-ジ-sec-ブチルフェニルエステルを含む画分を回収し、<55 °Cで減圧下蒸留した。最も高い負荷において、(R,R,R)-立体異性体が、98.7%ジアステレオマー過剰(de)の純度で回収され、全収率は53%であった。

## 【0053】

c)(R,R)-ジ-sec-ブチルフェノール

マグネチックスターラー、還流冷却器、熱電対及び $N_2$ 注入口を備えた100ml三ツ口フラスコに、テトラヒドロフラン(THF)(9ml)、(R,R,R)-1-フェニルエチルカルバミン酸-2,6-ジ-sec-ブチルフェニルエステル(1g, 2.8mmol)、及び1.0M 水酸化ナトリウム(11.4ml, 11.4mmol)を添加した。得られた透明混合物をN2下、55-60oCで加熱マントルを用いて加熱し、攪拌して当該温度を維持したままHPLCによる反応の進行を監視した。HPLCによる判定で反応が終了(6-8h)した後、反応混合物を15 °Cに冷却し、濾過により析出した尿素を除去した。濾過したケーキを冷THF(5ml)で洗浄した。濾過物と洗浄液を合体させ、3.0Mの塩酸(HCl) (3.5ml)でpH 2 - 3に酸性化した。10分間(min)攪拌した後、エーテル(10ml)を添加し、次いで得られた混合物を15分間勢いよく攪拌し、その後、相分離させた。有機相を3.0M HCl (3ml)、塩水(5ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム(MgSO<sub>4</sub>)で乾燥させ、濾過により乾燥剤を除去し、次いでロタバップで濃縮して半固体黄色残渣を得て、それをメチルtert-ブチルエステル(MTBE)(3ml)とともに15分間攪拌してから濾過した。濾過したケーキをMTBE(2ml)で洗浄した。濾過物と洗浄液を合体させ、次いでロタバップで濃縮して表題化合物を黄色オイルとして得た(0.6g, 100%粗収率)。それはHPLCにより93%を越える純度であった。1H NMR (DMSO-d6)は、その構造と一致していた。

## 【0054】

(実施例 5 a )

10

20

30

40

50

カルバメートジアステレオマーを分離するためのクロマトグラフィーを用いた(S,S)-ジ-sec-ブチルフェノールの調製

a) 2,6-ジ-sec-ブチルフェノールベンゾイルエステル

ジ-sec-ブチルフェノール(Acros & AK Scientificから入手可能)をロタバップでトルエンを用いて乾燥させ(5<sup>o</sup>, 48 torr)、次いでマグネチックスターラー、還流冷却器、熱電対及びN<sub>2</sub>注入口を備えた100ミリリットル(ml又はmL)の三ツ口フラスコに導入した。トルエン及び4-ジメチルアミノピリジンを添加し、次いで塩化ベンゾイルを添加した。得られた混合物をN<sub>2</sub>下90<sup>o</sup>で加熱マントルを用いて加熱し、攪拌して当該温度を維持したまま高速液体クロマトグラフィ(HPLC)による反応の進行を監視した。HPLCによる判定で反応が終了した後、反応混合物をロタバップ(50-55<sup>o</sup>/45-50 torr)で濃縮して半固体を得た。

10

【0055】

b) (S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールベンゾイルエステル

ダイオードアレイ検出器及び0.46cm ID x 25cm長の10 mm KROMASILシリカカラムに適合させた迅速(Agilent)HPLCシステムに、ヘキサン/酢酸エチル(98:2)に溶解させた2,6-ジ-sec-ブチルフェノールベンゾイルエステルを充填し、フィード溶液を得た。サンプルを、ヘキサン/酢酸エチル(98:2)で、25<sup>o</sup>において溶離させた。(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールベンゾイルエステルを含む画分を回収し、<55<sup>o</sup>で減圧下蒸留して、希薄オイルを得た。

【0056】

20

c) (S,S)-ジ-sec-ブチルフェノール

マグネチックスターラー、還流冷却器、熱電対及びN<sub>2</sub>注入口を備えた100ml三ツ口フラスコに、テトラヒドロフラン(THF)(9ml)、(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールエステル(1g, 2.8mmol)、及び1.0M 水酸化ナトリウム(11.4ml, 11.4mmol)を添加した。得られた混合物をN<sub>2</sub>下、55-60oCで加熱マントルを用いて加熱し、攪拌して当該温度を維持したままHPLCによる反応の進行を監視した。HPLCによる判定で反応が終了(6-8h)した後、反応混合物を15<sup>o</sup>に冷却し、濾過により析出した尿素を除去した。濾過したケーキを冷THF(5ml)で洗浄した。濾過物と洗浄液を合体させ、3.0Mの塩酸(HCl)(3.5ml)でpH 2-3に酸性化した。10分間攪拌した後、エーテルを添加し、次いで得られた混合物を15分間勢いよく攪拌し、その後、相分離させた。有機相を3.0M HCl(3ml)、塩水(5ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム(MgSO<sub>4</sub>)で乾燥させ、濾過により乾燥剤を除去し、次いでロタバップで濃縮して残渣を得て、それをメチルtert-ブチルエステル(MTBE)とともに15分間攪拌してから濾過した。濾過したケーキをMTBEで洗浄した。濾過物と洗浄液を合体させ、次いでロタバップで濃縮して表題化合物を得た。

30

【0057】

生物学的テスト

(R,R)-ジ-sec-ブチルフェノールの薬理学的プロファイルを、以下の実施例中に記載のテストにおいてプロポフォールとの比較で評価した。これらの実施例では、(R,R)-ジ-sec-ブチルフェノールを化合物1と呼ぶ。

【0058】

40

(実施例6)

ラット海馬脳スライスアッセイ

化合物1とプロポフォールの、g-アミノ酪酸レセプターサブタイプA(GABA<sub>A</sub>レセプター)におけるアゴニストの活動を促進する能力を試験し、ラット海馬脳スライス電気生理学的アッセイにおいて比較した。

実施例5に記載したように調製した化合物1及びプロポフォールは、各々5種類の濃度: 0.1、1、3、10及び30マイクロモル(μM)で試験した。各々DMSO中の、100ミリモル(mM)のプロポフォール及び100mMの化合物1のストック溶液を、食塩水で希釈して各濃度とし、30 μMのサンプルは0.03%のDMSOを含有するが、0.1%までのDMSOを含有する溶液は脳スライスアッセイに対して有意な影響を与えたなかった。EC50及びEC20の値は、Casasola等、

50

2002、Epilepsy Research 47, 257に記載されたものと類似の手法で、以下に述べる修正を施した方法を用いて測定した。

【0059】

ラット海馬スライスは次のようにして調製した：雄のWistarラット(100-125g)をイソフルレンで麻酔して頭部を切り落とし、即座に脳を取り出し、回収し、ブロックし、ビブラトーム(vibratome)(OTS-4000, Electron Microscope Sciences)で400ミクロン(μm)の透明な切片に切り出した。スライスを加温(33℃)し、組織記録チャンバーに浸し、修正した人工脳脊髄液(120mM 塩化ナトリウム、3.5mM 塩化カリウム、2.5mM 塩化カルシウム、1.3mM 塩化マグネシウム、1.25mM リン酸ナトリウム、26mM 炭酸ナトリウム、10mM グルコース、95%酸素で飽和、pH7.4)を2.5-3ml/分で浸し込むませた。海馬スライスを記録チャンバーで少なくとも1時間平衡させた。 10

【0060】

電気生理学的試験は次の用に実施した：ガラスロッド電極(1-2μm先端径)を3Mの塩化ナトリウム(NaCl)に浸し、海馬スライスのCA1ピラミッド型細胞層に配置した。25μM 同心バイポーラー刺激電極(SNE-100, Rhodes Medical Supply)をCA1領域の基底法線状膜(stratum radiatum)に配置して、シェーファー 側副/交連経路(collateral/commissural pathway)を刺激した。CA1ピラミッド型細胞の集団反応を、アキソプローブ(Axoprobe)-1A(Axon Instruments, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)で記録した。pCLAMP 8.2 (Axon Instruments)を、データ取得に使用し、Clampfit (Axon Instruments)を分析に使用した。刺激は、Grass S11刺激装置(Grass Medical Instruments)からの単一の方形波パルス(0.3ミリセカンド msec)持続時間)からなり、実験時間中20秒間隔で与えられた。刺激強度は、最大値の80-90%の反応を惹起するように調節した。各刺激からの集団反応のピークからピークまでの大きさは、細胞興奮性のインジケータとして測定した。 20

【0061】

化合物1とプロポフォールは、各々ムシモール(muscimol)(2μM)のEC20で存在し、各々浸し込まれ、対応する海馬スライスの修正人工脳脊髄液中で最低から最高の濃度まで変化した。各濃度での効果は、化合物1又はプロポフォールの適用から4~7分後に測定したが、その時点で反応は安定していた。ムシモール(10μM)を、化棒物1又はプロポフォール適用後に適用し、製剤の感度が、化合物1又はプロポフォールがCA1集団スパイクの十分な阻害を生じなかつたか否か(<90%阻害)を立証した。GABA A レセプターチャンネルアンタゴニストであるピクロトキシン(picrotoxin)(50μM)を記録の最後に適用し、反応がGABA A レセプターによって仲介されていることを確認した。 30

【0062】

Clampfit及びExcel(Microsoft)を用いてデータを取得及び分析し、平均及び個別の値として報告した。集団効果(%)の程度は、ムシモール(EC20)と、化合物1又はプロポフォールの共適用の前(コントロール)及び後のCA1集団スパイクの大きさを測定することによって得た(差は、コントロールに対して規格化し、100を乗じてパーセント効果として得た)。

データは、化合物1が、ラット海馬脳スライスにおけるGABA A レセプターのアゴニストの活動の潜在的な促進剤であることを示し、EC50は2.5μMであった。プロポフォールのEC50は4.8μMであった。即ち、化合物1は、海馬脳スライスアッセイにおいてプロポフォールと同様の挙動を示し、GABA A レセプターにおけるムシモール仲介反応を十分に促進した。 40

【0063】

(実施例7)

標的特異性試験

化合物1及びプロポフォールの、種々の生物学的標的との相互作用をする能力を試験して比較した。

実施例5に記載した用に調製した化合物1、及びプロポフォールの薬理学的プロファイリングを、Cerep, Inc. (Redmond, WA, USA)により、彼らの、「多様性プロファイル」7 50

1レセプター類の表得淳プロファイル(59ペプチド、非ペプチド、又は核レセプター；7イオンチャンネル；5アミントランスポーター)及び16酵素において実施した。化合物1及びプロポフォールは、各々治療的関連濃度である10μMで試験した。

【0064】

結果は、試験した71レセプター及び16酵素について、化合物1がプロポフォールと同様に挙動することを示した。例えば、化合物1とプロポフォールは、各々、ラット大脳皮質から単離した塩化物チャンネルにおいてピクロトキシン(ピクロトキシンの活性化合物)結合を測定するアッセイにおいて最大の効果(コントロール結合の30%阻害以上)を示した。この $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)リガンドがゲートするイオンチャンネルは、プロポフォールに関する活性の中心的標的である。さらに、化合物1及びプロポフォールは、試験した16酵素の内の1つのみホスホジエステラーゼ2(PDE2)に、コントロール結合の20%阻害以上を示した。アルファ2、NMDA、PCP、ベンゾジアゼピン又はオピオイドレセプターについては、有意な効果は観察されなかった。

【0065】

(実施例8)

注射時の痛み - 水相濃度

プロポフォール投与時によくみられる問題である注射痛は、脂質エマルションの水相中に存在するプロポフォールにより引き起こされると考えられる(例えば、Klement Wら、1991、Br J Anaesth、67、281ページを参照)。いくつかの試験により、プロポフォールの水相濃度をDIPRIVANの水相中のプロポフォールの量と比較して低くしたとき、注射時の痛みが著しく減少することが報告されている(例えば、Doenick AWら、1996、Anesth Analg、82、472ページ；Ueki Rら、2007、J Anesth、21、325ページを参照)。

脂質エマルション製剤の水相中の化合物1の濃度(水相濃度)を定量した。この水相濃度を、同じ製剤形態で製剤されたプロポフォールのものおよびDIPRIVAN(登録商標)(Astrazeneca、Wilmington、DE、USA)のものと比較した。

【0066】

実施例4に従い、化合物1の1パーセント(1%)製剤を製剤した(化合物1は実施例5に記載の要領で調製されている)。1%プロポフォール製剤を同様の様式で製剤した。DIPRIVAN(1%プロポフォールの注射用エマルション)は、Astrazenecaから購入したままの状態で使用した。

Teagarden DLら、1988、Pharmaceutical Research、5、482ページにより記載された限外濾過法を用いて、化合物1およびプロポフォールの水相濃度を定量した。手短に言えば、化合物1の1%製剤0.4mlの試料4つ、1%プロポフォール製剤0.4mlの試料4つ、およびDIPRIVANの0.4試料2つをUltrafree(登録商標)-MC微量遠心フィルター(Millipore、Billerica、MA)中に置き、15分間5000rpmの微量遠心分離により、脂質相から水相を分離した。内部参照標準としてチモールを用いた、化合物1およびプロポフォールの検量線に対する液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析(LC/MS/MS)により、それぞれの水相中の化合物1およびプロポフォールの濃度を定量化した(分析はAlturas Analytics, Inc.、Moscow、IDにより実施)。

【0067】

化合物1の1%製剤中の化合物1の水相濃度は、0.38±0.02μg/mlであった。1%プロポフォール製剤中のプロポフォールの水相濃度は、6.28±0.41μg/mlであった。DIPRIVAN中のプロポフォールの水相濃度は、4.1μg/mlであった。

これらの結果から、まったく同様の製剤中のプロポフォールの水相濃度と比較して化合物1の水相濃度は94%低下しており、DIPRIVAN中のプロポフォールの水相濃度

と比較して化合物 1 の水相濃度は 91 % 低下していることが実証された。

【 0 0 6 8 】

(実施例 9 )

薬物動態学的試験

化合物 1 の薬力学的效果を評価し、当該効果をプロポフォールの効果と比較するために、飼いならされたブタにおいて薬物動態学的 (PK : Pharmacokinetic) 試験を行った。

実施例 5 に記載の要領で調製し実施例 4 に従って製剤した化合物 1 の 1 % 製剤を、1 分当たり 0.380 mg / kg で 20 分 (総用量 7.6 mg / kg) の静脈内 (IV) 注入により、6 匹のブタに投与し、1 分当たり 0.456 mg / kg で (総用量 9.12 mg / kg)、1 匹のブタに投与した。化合物 1 の血漿濃度を同様のプロトコールにより得られた既存のプロポフォールのデータと比較した (このプロトコールでは、化合物 1 と同じ様式で製剤した 1 % プロポフォール製剤を、1 分当たり 0.750 mg / kg で 10 分 (総用量 7.5 mg / kg) の IV 注入により、5 匹のブタに投与した)。

【 0 0 6 9 】

この試験のデータは、化合物 1 はブタモデルにおいてプロポフォールと同様の薬物動態プロファイルを呈することを示すものであった。化合物 1 およびプロポフォールのデータは、3 コンパートメント・モデルにより最もよく説明された。化合物 1 のクリアランスは、プロポフォールと同様、肝臓の推定血流速度を超えた。化合物 1 は、さらに、ヒトにおけるプロポフォールのものと同様の代謝経路も、ブタにおいて呈した。すなわち、4 位がヒドロキシル化されると 1 位においてグルクロン酸化が生じ、次いでグルクロニドとスルフェートとのコンジュゲートが生じる。イヌにおける用量漸増試験により、化合物 1 およびプロポフォールについては、ウォッシュアウト時に同様の血漿濃度が示されたが、このことから、当該種においてもクリアランス速度は同様であることが示唆された。

【 0 0 7 0 】

(実施例 10 )

ラットにおける麻酔効果

化合物 1 のボーラス IV 注射の麻酔用量応答を、プロポフォールとの比較で、ラットにおいて試験した。

認可された全身麻酔の齧歯動物モデル (Hill - Vennig ら、1996、Neuropharmacology、35、1209 ページ; Lingamaneni ら、2001、Anesthesiology、94、1050 ページを参照) を使用して、正向反射消失 (LORR : Loss of Righting Reflex) および回復時間 (正向反射の回復からラットがスチール枠を握ったり登ったり正常に歩き回ることができるようになるまでの時間間隔) により示されるものとして、麻酔の発現および持続時間の測定を行った。さらに、LORR を達成する最小用量および最大耐量 (MTD) も測定した。

【 0 0 7 1 】

実施例 5 に記載の用量で調製し実施例 4 に従って製剤した化合物 1 の 1 % 製剤または DIPRIVAN を、2.5 ml / 分のボーラス IV 注射により、下記用量の投与に要する時間をかけて、用量群当たり 6 匹のオスの Prague - Dawley ラット (200 ~ 300 g) に投与した。50 % のラットに正向反射を消失させるのに要する用量 (HD50) および 7 分の麻酔をもたらすのに要する用量 (HD7 分) を定量することにより、相対効力を評価した。試験した用量の範囲は、化合物 1 については 1.9、2.3、3.0、7.0、13.7、14.0 および 15.2 mg / kg、DIPRIVAN については 3.5、4.0、7.0 および 14.0 mg / kg であった。

【 0 0 7 2 】

結果は、化合物 1 のボーラス IV 投与はラットにおいて用量依存的な麻酔の持続時間もたらしたことを示した。それぞれの薬剤を、化合物 1 については 3 mg / kg 以上の用量、プロポフォールについては 7.0 mg / kg 以上の用量で投与した場合、LORR の

10

20

30

40

50

開始は、15秒未満であった。化合物1は、3mg/kg以上のすべての用量でLORRを生じさせた。プロポフォールは、3.5mg/kgでテストしたラット6匹のうち4匹においてLORRを生じさせなかつたが、それ以外の試験したすべての用量では事実、LORRを生じさせた。表1は、化合物1およびプロポフォールについてHD50、HD7分、MTDおよび治療指数(TI；本明細書においては、MTD対HD7分の比率と定義)の結果を比較したものである。DIPRIVANを14mg/kg投与すると、1匹のラットが死亡した。化合物1を21mg/kg投与すると、3匹のラットが死亡した。回復時間は、用量にはほとんど関係ないことが示された。

## 【0073】

表1. ラットにボーラスIVで投与された化合物1及びプロポフォールのHD50、HD7min、MTD及びTIの結果の比較

## 【表3】

	プロポフォール	化合物1
HD50	3.8 mg/kg	2.1 mg/kg
HD7分	7.0 mg/kg	2.3 mg/kg
MTD	<14 mg/kg	14 mg/kg
TI	<2	6.1

10

20

## 【0074】

まとめると、化合物1は、プロポフォールより低い用量で効力を示し、さらには、プロポフォールと比較してより高いMTDおよび向上したTIも示した。

このテストでは、実施例2に従って調製した(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールも、2、3、4、5、6、28、35、42、49および56mg/kgの用量で評価した。表1aは、この化合物についてのHD50、HD7分、MTDおよびTIの結果を示すものである。(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールを49mg/kg投与すると、ラット6匹のうち1匹が死亡した。

30

## 【0075】

表1a. ラットにボーラスIVで投与された(S)-(+)-2-sec-ブチル-6-イソプロピルフェノールのHD50、HD7min、MTD及びTIの結果

## 【表4】

	(S,S)
HD50	4 mg/kg
HD7分	5.2 mg/kg
MTD	42 mg/kg
TI	8.1

40

## 【0076】

別の試験において、ラットに7mg/kgの1%のクレマホア(cremaphor)の化合物1又はプロポフォール、(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノール又は(メソ)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノール(実施例1に記載のように調製)を、同じ要領及び処方で投与した。結果を表1bに示す。

クレマホアで処方した21mg/kgの1% (メソ)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールを投与した6匹

50

のラットの内 1 匹は死亡した。しかし、残りの 5 匹は 3~4 分の麻酔状態を示した。

【 0 0 7 7 】

表 1 b . 化合物 1 、プロポフォール、(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノール及び(メゾ)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールをボーラス I V により 7mg/kg 投与したラットに関する麻酔時間(睡眠時間)の比較

【表 5 】

	<u>睡眠時間</u>
プロポフォール	7.1 分
化合物 1	23 分
(S,S)	6.3 分
(メゾ)	12.7 分

10

【 0 0 7 8 】

要するに、(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールの能力はプロポフォールと同様であった。(メゾ)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールはプロポフォールに比較して向上していた。いずれの立体異性体も、プロポフォールに比較して向上した MTD 及び治療指數を示した。

20

【 0 0 7 9 】

(実施例 1 1 )

ビーグル犬における麻酔効果および血行力学的効果

化合物 1 のボーラス I V 投与の麻酔効果および血行力学的効果をプロポフォールとの比較で実証するために、イヌにおいて用量漸増試験を行った。

この試験のエンドポイントは、麻酔の導入、持続時間、深度および質、ならびに、化合物 1 またはプロポフォールのボーラス I V 投与の血行力学的効果についての用量関係であった。実施例 5 に記載の用量で調製し実施例 4 に従って製剤した化合物 1 の 1 % 製剤と、同じ様式で製剤した 1 % プロポフォール製剤とを使用した。

30

【 0 0 8 0 】

二波長指數( B I S )を用いて、麻酔深度の脳波( E E G )測定値を測定したが、 B I S は、麻酔薬が脳に及ぼす効果を測定し鎮静または麻酔のレベルの変化を追跡するために用いられるいくつかのシステムのうちの 1 つである。 B I S は、 E E G のデータを分析する数学アルゴリズムであり、出力は、 100 ( 完全に意識がある ) から 0 ( 等電の E E G ) までの単一の数である。他の評価には、鎮静スコア、臨床観察、血圧、心電図( E C G )および酸素飽和が含まれた。

ビーグル犬(オス、 2~4 歳、 8~10 kg)に血管アクセス・ポートを埋め込んだ。埋込み手術の時点で、イヌの頭の毛を刈り、 E E G 電極設置のために印を付け、 B O T O X ( 登録商標 )( Allergan, Inc. 、 Irvine 、 CA 、ボツリヌス毒素 A 型を精製した神経毒複合体)を注射した。すなわち、額を通した 5 回の筋肉内( I M )注射の形で、イヌ 1 匹当たり合計 40 単位を投与した。この注射は、筋肉の動き、および、 B I S 信号による筋電図( E M G )の干渉を抑制することを意図したものであった。

40

【 0 0 8 1 】

この試験は、クロスオーバー計画であった。各イヌには、化合物 1 またはプロポフォールの、漸増するボーラス I V 投薬( 60 秒かけて注射)を 2 から 4 回、少なくとも 30 分( またはイヌが目覚めるまで )離して実施し、 M T D が達成されるまでこれを続けた。 M T D は、平均動脈血圧( M A P )を 50 % または水銀 50 ミリメートル( mmHg または mm Hg )未満まで下げた用量として定義した。すべての動物は、酸素補給、および、必要に応じて、無呼吸の 4 分後に補助換気を受けた。

50

睫毛反射の有無、眉間の叩打ちまたは聽覚刺激、足先をつまむことに対する応答および呼吸の有無を評価することにより、麻酔深度を定量した。各サインが存在する場合を1、各サインが存在しない場合を0として評点を付けた。これにより、投薬間の30分にわたる複数の時点における累積鎮静スコアの計算が可能になった(5=目覚めている、0=無呼吸/深い麻酔)。導入のスムーズさ、筋緊張の質的評価および不随意運動の存在を書き留めることにより、麻酔の質を評価した。不随意運動のエピソード出現(例えば覚醒中に)については、各用量についての観察期間を通して存在するまたはしないとして評点を付けた。2元ANOVAを用い、次いで時間および用量の効果の多重比較のためのボンフェロー補正を用いたt検定を実施することで、BISおよび血行力学的効果を分析した。

## 【0082】

10

## A. 麻酔効果

前投薬していない自発呼吸するビーグル(1投薬当たり5~30mg/kg、化合物1の投薬についてイヌ3~6匹、プロポフォールの投薬についてイヌ1~5匹においてボーラスIVにより投与された化合物1およびプロポフォールが用量依存的な麻酔を達成する能力を表2に示す。プロポフォールを15mg/kg投与されたイヌ3匹のうち2匹は、15mg/kgでMTDに達した。したがって、30mg/kgプロポフォール投薬は1匹のイヌのみに行った。

## 【0083】

表2. イヌへのボーラスIV投与後の化合物1およびプロポフォールについての、用量依存的な麻酔の持続時間(睡眠時間)

20

## 【表6】

用量	プロポフォール	化合物1
5 mg/kg	13分	24分
10 mg/kg	28分	43分
15 mg/kg	43分	77分
30 mg/kg	69分	105分

30

## 【0084】

データは、さらに、化合物1およびプロポフォールのすべての用量において、麻酔が1分以内に導入されたことも示した。睡眠時間により測定した麻酔の持続時間は、化合物1およびプロポフォールの大半の用量において同様であった。累積鎮静スコアは、プロポフォールおよび化合物1の両方について5mg/kg超と、およそ等効力の麻酔深度を示した。化合物1を10mg/kgで、またはプロポフォールを10mg/kgもしくは15mg/kgで投与されたイヌのBIS値間には有意差はなかった。化合物1は、15mg/kg以上の用量ではBISに対する効果が大きくなったが、これらの用量は非常に高く、臨床的に適切でない可能性がある。化合物1の麻酔の質(導入のスムーズさ、筋緊張の質的評価、不随意運動の存在)は、プロポフォールと同様であった。

40

この試験では、実施例2に従って作製した(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールも評価した。表2aは、この化合物についての用量依存的な麻酔の持続時間(睡眠時間)を示すものである。

## 【0085】

表2a. イヌへのボーラスIV投与後の(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールおよびプロポフォールについての用量依存的な麻酔の持続時間(睡眠時間)

【表7】

用量	(S,S)	(メソ)
5 mg/kg	8 min	25 min
10 mg/kg	24 min	36 min
15 mg/kg	50 min	55 min
30 mg/kg	50 min	58 min

10

## 【0086】

データは、(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノール及び(メソ)2,6-ジ-sec-ブチルフェノールについての全ての容量で、1分以内に麻酔が誘導された事も示している。睡眠時間によって測定した麻酔の持続時間は、(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールについてはプロポフォールと同様であり、(メソ)2,6-ジ-sec-ブチルフェノールではより長くなった。(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールでの麻酔の質は、プロポフォールと同じであったが、(メソ)2,6-ジ-sec-ブチルフェノールについては劣っていた。

## 【0087】

## B. 血行力学的效果：血圧

平均動脈圧(MAP)などの血行力学的データを、ベースライン、1、2、4、8、15、20および30分時点で記録した。化合物1を、5、10、15および30 mg/kgで、それぞれ6、4、3および3匹のイヌに投与した。プロポフォールを、同じ用量でそれぞれ3、5、5および1匹のイヌに投与した。30 mg/kg プロポフォールは1匹のイヌのみに投与したが、その理由は、2匹の動物において15 mg/kgでMTD基準に達したからであった。2元ANOVAを用い、次いで多重比較のためのボンフェロー補正を用いたt検定を実施することで、データを分析した。

データの比較により、プロポフォールは、化合物1が及ぼすより著しく大きい効果をMAPに及ぼしたことが示された。表3は、平均動脈圧%(MAP%)の、ベースラインから、10、15または30 mg/kgの化合物1のボーラスIV投与の4分後の変化を同じ用量のプロポフォールにより達成されたMAP%の変化と比較してある例を提供するものである。

## 【0088】

表3. ベースラインから、化合物1またはプロポフォールのボーラスIV投与の4分後のMAP%の変化として測定した用量依存的な平均動脈圧変化

【表8】

用量	プロポフォール	化合物1
10 mg/kg	-22%	+11%
15 mg/kg	-32%	-25%
30 mg/kg	-66%*	-41%

20

30

40

\* 2匹のイヌがすでに15 mg/kg プロポフォールでMTD基準に到達していたことを考慮して、30 mg/kg プロポフォールでは1匹のイヌのみをテストした。

## 【0089】

この試験では、実施例2に従って作製した(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールも評価した。データの比較により、プロポフォールは、(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールが及ぼしたより著しく大きい効果をMAPに及ぼしたことが

50

示された。表3aは、ベースラインから4分時点でのMAP%の変化を比較してある例を提供するものである。

表3a. ベースラインから、(S,S)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノール及び(メソ)-2,6-ジ-sec-ブチルフェノールのイヌへのボーラスIV投与の4分後のMAP%の変化として測定した用量依存的な平均動脈圧変化

【表9】

用量	(S,S)	(メソ)
10 mg/kg	+7%	+5%
15 mg/kg	+5%	+15%
30 mg/kg	0%	-16%

10

【0090】

(実施例12)

雑種犬における麻酔及び血流力学的効果

この実験は、慢性的に化合物1又はプロポフォールを投与した雑種犬における全身静脈内麻酔の効果を比較した。評価は、血圧、及び心拍出量等の血流力学的能力パラメータ、並びに臨床化学的パラメータ及びEEG分析を含む。

20

【0091】

実施例5に記載したように調製され、実施例4に従って処方された1%化合物1製剤、及びDIPRIVAN(1%プロポフォール注射可能エマルジョン)を、成熟した(少なくとも9月齢; 約20-40kg)の雑種犬で比較した。

イヌにおいて、7mg/kgのDIPRIVANをIV投与することにより全身麻酔を誘導し、当該イヌの期間にチューブを装着して機械的に呼吸させた。酸素中の2.2%呼吸終期セボフルランを用いて全身麻酔を維持した。左側5番目の肋間腔において開胸術を実施し、ヘパリン充填カテーテルを近位下行胸大動脈(P50圧力トランステューサGould, Oxnard, CA)、及び右及び左心房に配置してIVアクセスを与えた。超音波遷移時間流動プローブ(T108, Transonic Systems, Ithaca, NY)を、遠位下行胸大動脈周辺に配した。20kHzのドップラーフローティングプローブ(Model HDP-20-3.5, Triton Surgical Technologies, San Diego, CA)を、前方近位冠状動脈周辺に配した。6MHzソノミクロメータ結晶(Hartley, Houston, TX)を、心内膜下に埋め込んだ。高品質マイクロマノメータ(P7, Konigsberg Instruments, Pasadena, CA)を、左心室に挿入した。水圧血管閉塞器(In Vivo Metric Systems, Healdsburg, CA)を、胸下大静脈周辺に配した。器具類は外部に配置し、胸壁を層で閉じ、気胸を空にした。イヌを実験前最短7日で回復させ、回復期間中にスリングに立たせて慣れさせた。

30

【0092】

イヌを終夜絶食させた。意識のあるイヌをスリングに配し、針電極を挿入してLead 11ECGを記録した。頭皮電極を配して、EEG(MP150, Biopac Systems, Goleta, CA)を記録した(3つのバイポーラー記録構造であり、それは前頭部、側頭部、頭頂部、及び後頭部領域でサンプリングされる)。次いで、イヌに500mlの正常食塩水ボーラスを与え、次いで正常食塩水のIV注入を、3ml/kg/hr(イヌ1匹当たり60-120ml/hr)で、実験の期間中注入した。イヌを30分間安定化させた。実験の間にEEGを連続記録した。動脈血液ガス及び臨床化学測定は、pH、pO<sub>2</sub>、sO<sub>2</sub>、pCO<sub>2</sub>、tCO<sub>2</sub>、炭酸塩、カリウム、ナトリウム、及び過剰塩基を含み、血液ガス及び化学分析器(ABL-505, Radiometer, Copenhagen)を用いて、血液抜き取り後即座に測定した。血液臨床化学測定は、アルブミン、アルブミン/グロブリン比率、アルカリホスファターゼ、ALT(SGPT)、AST(SGOT)、重炭酸塩、直接ビリルビン、BUN、BUN/クレアチニン比率、カルシウム、塩化物、コレステロール、CK、クレアチニン、グロブリン、グルコース、リン酸、カリウム、ナトリウム/カリウム比

40

50

率、及び全蛋白を含む。安定化に続いて、EEG、血行動態、ECG、及び血液ガスのベースライン測定を記録した。PK及び臨床化学のために血液サンプルを取り出し、圧力容量ループを作成してデータを記録した。

#### 【0093】

ベースライン測定の直後に、イヌに4mg/kg(イヌ1匹)又は5mg/kg(イヌ6匹)に、化合物1のIVボーラス用量又は7mg/kgのプロポフォール(イヌ7匹)のIVボーラス用量を1分間与え、全身麻酔を誘導した。誘導後、イヌの気管にチューブを装着し、窒素中50%酸素を用いて続く吸入及び回復期間に渡って機械的に呼吸させた。ボーラス用量の集結後最初の4分間で、化合物1ボーラスを受けたイヌに、0.25、0.5、1.0及び2.0mg/kg/minの速度で化合物1を段階重複的に、15分のIV注入を4回投与し、同様のプロトコールをプロポフォールボーラス受容イヌに対しても用いたが、プロポフォールは表示した速度及び時間に注入した。MAPを連続的に監視し、任意の時点でMAPが50mmHgを下回った場合、又は心臓速度が1分当たり200拍を越えた場合は、投与を中止した。1匹のイヌについては1.0mg/kg/minの化合物1注入期間の終点で、他の2匹のイヌについては2.0mg/kg/minの化合物1注入期間の終点で投与を中止した。各々15分の注入の終点で、EEG、血行動態、ECG、及び血液ガスの測定を記録し、PKのために血液サンプルを取り出し、圧力容量ループを作成し、データを記録した。投与後、イヌを回復させた。臨床観察の主観的解釈が全身麻酔から十分に回復したことを示したときに、換気を中止し、気管からチューブを取り外した。気管チューブ取り外しの時間を記録した。最後の注入の終点の30分後に、EEG、血行動態、ECG、及び血液ガスの測定を記録し、PKのために血液サンプルを取り出し、圧力容量ループを作成し、データを記録した。イヌ血清における化合物1及びプロポフォールの濃度、及び5種類の代謝物(1酸化物(oxidative)、3グルタチオン-接合物、及び1硫酸塩-接合物)を、液体クロマトグラフィ(LC)及びタンデムマススペクトル(MS/MS)(Alturas Analyticsで実施)を用いて見積もった。

#### 【0094】

結果は、静脈血液ガス及び臨床化学データは安定していることを示した。EEG分析は、用量関連的な鎮静-睡眠効果を示したが、発作又は前発作活性の証拠は示さなかった。麻酔から回復した全てのイヌは、化合物1又はプロポフォールのいずれを投与した場合も、類似の速度を示した。化合物1及びグルクロニド代謝物は、1位及び4位の両方で血清中に検出された。血清濃度は薬物投与レジメと一致した。

#### 【0095】

このモデルでは、治療関連用量において、EEG結果は、プロポフォールよりも大きな化合物1の麻酔促進効果を示した。MAPと心臓速度の結果では、化合物1とプロポフォールに統計的に有意な相違はなかった。プロポフォール処理イヌにおける心拍出量は、ベースラインより有意に低下したが、化合物1処理イヌでは、心拍出量において統計的に有意な低下は見られなかった。

#### 【0096】

##### (実施例13)

###### ブタにおける麻酔効果および血行動力学的效果

実施例5に記載の要領で調製し実施例4に従って製剤した化合物1の1%製剤、またはDIPRIVAN(1%プロポフォール注射用エマルション)をIV注入した、麻酔をかけられ換気されているブタにおいて、化合物1およびプロポフォールの麻酔効果および血行動力学的效果を比較した。評価には、BIS、薬物動態、血圧、ECG、心拍数、心拍出量、体温および酸素飽和を用いての麻酔深度のEEG測定値が含まれた。

実験は、商業的に農場で飼育された両性のブタ(平均体重33.6kg)に対して実施した。イソフルランを用いて麻酔を導入した。耳静脈から血管内へのアクセスを得た。各ブタには、挿管し機械的に換気を行った。舌の上に配置した連続式のパルス酸素濃度計を用いて、組織への酸素供給をモニターした。酸素、二酸化炭素および強力な吸入薬剤濃度を測定する吸気/呼気分析器を用いて、換気をモニターした。換気装置の設定は、安定した状態を維持するために必要に応じて調節した。

10

20

30

40

50

## 【0097】

イソフルラン、および、パンクロニウムの注入（10 mg / 時間）を用いて、継続的な麻酔レベルが達成された。試験期間を通してECGをモニターした。カニューレを挿入した左大腿動脈を通して動脈血圧をモニターした。MAP、収縮期および拡張期の動脈圧および心拍数を5秒毎に収集した。心拍出量および血液温度の熱希釈測定用に、内部の頸静脈に肺動脈カテーテルをカニューレ挿入した。体温は37に維持した。EEGモニター用の器具配置は、前頭～後頭領域にわたり粘着性の電極アレイを用いて達成した（Aspect Medical, Norwood, MA, USA）。

## 【0098】

実験デザインには、30分の安定化期間、次いで化合物1（1分当たり0.6 mg / kg × 20分）またはプロポフォール（1分当たり0.750 mg / kg × 10分）のIV注入が含まれた。それぞれの注入に180分のウォッシュアウト期間が続いた。薬物動態分析用の血液力学的測定値および血液試料を、注入前、化合物1またはプロポフォールの注入中に2分毎、およびウォッシュアウト期間中は頻繁に得た。化合物1およびプロポフォールの注入の時間および速度は、注入期間中にBISが最大に低下(<10)するよう

10  
に予め決めておいた。pH、pO<sub>2</sub>、pCO<sub>2</sub>、グルコース、カリウムおよび乳酸を定量するための動脈血試料は、化合物1またはプロポフォールの注入前のベースライン時点、注入中、および、注入後1時間毎に測定した。

各群について代謝及び血行力学的パラメータを複数の点で不対両側t試験を用いて比較した。複数の比較を補償し、タイプI過誤の可能性を0.05以下に維持するため、0.25未満のP値を有意とした。

20

## 【0099】

## A. 麻酔効果

化合物1およびプロポフォールは、1分当たり384 μg / kgの化合物1を14.7 ± 3.8分、1分当たり750 μg / kgのプロポフォールを9.4 ± 1.9分、それぞれIV注入した場合に、BISが最大に抑制(<10)された。EEGに及ぼす効果は可逆的であり、60分以内にベースラインに戻った。最大薬物動態学的効果(Emax)に達するのに必要な化合物1の曲線(AUC)下の面積は、プロポフォールより有意に小さかった(各々、51.5 ± 15.5対108.7 ± 24.3 μg · 分 / mL)。結論として、データは、化合物1はプロポフォールよりよく効くことを示した。

30

## 【0100】

## B. 血行力学的効果

化合物1（1分当たり0.384 mg / kg、ブタ5匹）およびプロポフォール（1分当たり0.750 mg / kg、ブタ6匹）のIV注入およびウォッシュアウトを通して、平均動脈圧および心拍数を周期的に測定した。結果をそれぞれ図1および2に示す。図3は、化合物1により生成される心拍出量をプロポフォールと比較している。化合物1を注入したブタの動脈血ガス試料を採取し、血液ガスおよび血清化学値について分析した。平均値を表4に示す。

表4. 動脈血液ガス及び血清化学平均値

【表10】

分	pH	pCO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>	ABEc	カリウム	グルコース	乳酸塩
0	7.4861	38.8	390	5.6	3.80	99.6	1.43
4	7.5027	37.2	410	5.8	3.71	102.9	1.24
20	7.5066	36.8	419	5.7	3.84	102.0	1.20
80	7.4943	37.5	402	5.4	4.00	99.7	1.01
140	7.4803	37.2	399	4.1	4.10	100.7	0.95
200	7.4641	37.6	356	3.2	4.06	102.4	0.96

ABEc は酸塩基過剰補正

## 【0101】

ベースラインでのMAPおよびHR値は、化合物1とプロポフォールとの間で差がなかった。両方の化合物ともMAPは低下したが、プロポフォール(66±4)は、化合物1(106±3)より著しく大きくMAPが低下した( $p < 0.001$ )。プロポフォールについて測定した最低HR(88±6bpm)は、化合物1について測定した最低HR(129±6bpm)より著しく低かった( $p < 0.5$ )。化合物1またはプロポフォールの注入の中止後は、HRおよびMAPは両方ともベースラインに戻った。プロポフォールと比較した場合、化合物1による心拍出量の低下に有意な差はなかった。

表4は、全ての血液ガス及び血清化学値は正常範囲内であることを示し、化合物1は、代謝性アシドーシス又は乳酸塩増加などの有意な代謝変化を生じさせなかった。

## 【0102】

## (実施例14)

## 制吐活性

フェレットにおける制吐の可能性について化合物1をテストし、プロポフォールのものと比較した。

頸静脈中に血管アクセス・ポートを設置された体重1.0~1.5kgのオスの臭腺除去済みのフェレットを、制御された温度下での12/12時間の明/暗サイクル、食餌および水は自由に与えられる、という条件で収容した。各試験日には、投薬の1時間前にフェレットに食餌を与えた。投薬前に速やかに食餌および水を片付けた。実施例2に記載の要領で調製し実施例5に従って製剤した化合物1の1%製剤またはDIPRIVANを、IV注入によりフェレットに投与した; Wynn RLら、1993、Eur J Pharmacol、241、42 re DIPRIVAN administration in ferretsを参照。化合物1またはDIPRIVANの投与後、動物を清潔な透明のケージ(蓋付き)中に置き、投与された具体的な処置について知らされていない観察者による45分間の観察期間のために無拘束状態で放置した。

## 【0103】

フェレットにおける催吐は、胃腸管から固体または液体の物質が経口的に排出されること(すなわち嘔吐)または物質の通過を伴わない動作(すなわち催吐)のいずれかを伴う律動的な腹部の収縮が特徴である。催吐および/または嘔吐のエピソードは、催吐および/または嘔吐の間の間隔が5秒を超えたとき、別のエピソードとみなした。

以下のように、1薬剤当たり6匹のフェレットにおいて化合物1またはプロポフォールの催吐促進活性を試験した: イソフルラン吸入によりフェレットに麻酔をかけた。1分当たり1mg/kgを15分間のIV注入により、化合物1またはプロポフォールを投与した。注入終了後、フェレットを継続的に45分間観察し、嘔吐および催吐の回数を数えた。

## 【0104】

以下のように、1薬剤当たり6匹のフェレットにおいて化合物1またはプロポフォール

10

20

30

40

50

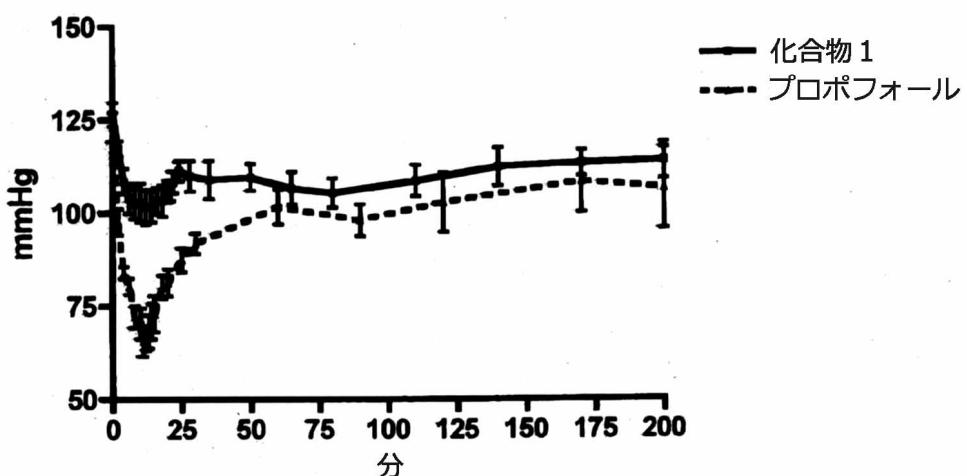
の制吐活性を試験した：イソフルランでフェレットに麻酔をかけ、1分当たり1mg/kgでの15分のIV注入により化合物1またはプロポフォールを投与した。注入終了後、0.5mg/kgの硫酸モルヒネを皮下投与し、上述の要領でフェレットを45分間モニターした。さらなる6匹のフェレットには、0.5mg/kgの硫酸モルヒネのみを皮下投与した。

硫酸モルヒネ(0.5mg/kg)単独では、フェレットにおいて催吐が促進され、嘔吐15回および催吐157回のエピソードが発生した。化合物1は、単独投与の際は嘔吐または催吐のエピソードを一切生じさせなかった。モルヒネの存在下で化合物1を投与されたフェレットは、嘔吐1回および催吐47回を呈した。プロポフォールおよび硫酸モルヒネを投与されたフェレットは、嘔吐3回および催吐47回を呈した。したがって、化合物1およびプロポフォールは両方とも、モルヒネの存在下での嘔吐および催吐の発生頻度を低下させた。  
10

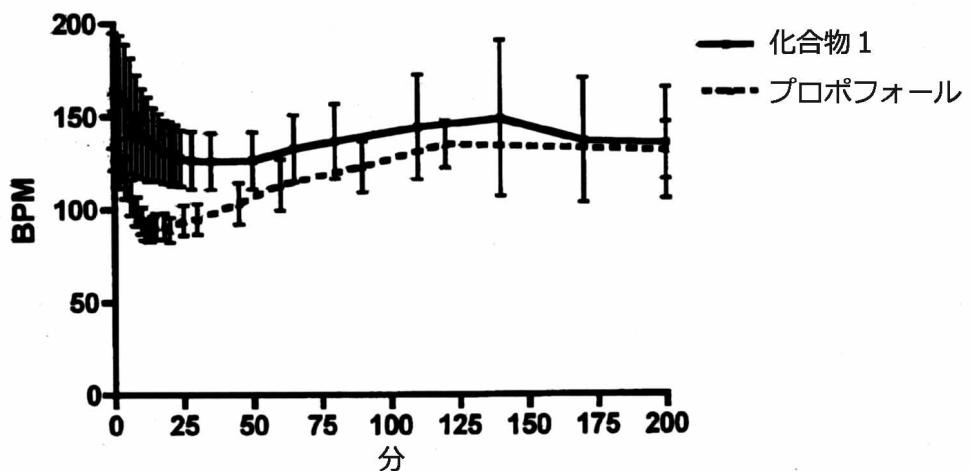
#### 【0105】

すべての刊行物、特許および特許文書は、参照により個々に組み込まれる場合と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。多様な具体的で好ましい実施形態および手法を参照しながら本発明を記載してきた。しかしながら、本発明の精神および範囲内に留まりながら多くの変形および改変が成される可能性があることは理解されるべきである。

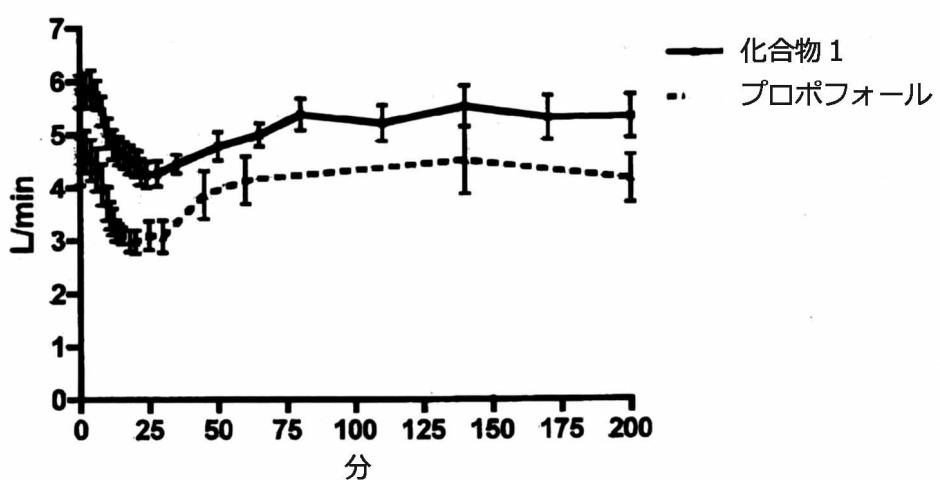
【図1】



【図2】



【図3】



---

フロントページの続き

(51) Int.CI. F I  
C 0 7 C 37/055 (2006.01) C 0 7 C 37/055  
C 0 7 C 271/44 (2006.01) C 0 7 C 271/44

(31) 優先権主張番号 60/928,296  
(32) 優先日 平成19年5月9日(2007.5.9)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(56) 参考文献 特表2009-520010 (JP, A)  
特表2004-526730 (JP, A)  
特表平08-511561 (JP, A)  
国際公開第2007/009606 (WO, A1)  
国際公開第2005/033279 (WO, A1)  
Pharmacology, 2006年, 76(3), p.117-122  
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2001年, 297(1), p.338-351  
Journal of Medicinal Chemistry, 1980年, 23(12), p.1350-1357

(58) 調査した分野(Int.CI., DB名)

C 0 7 C 3 9 / 0 0  
A 6 1 K 3 1 / 0 0  
C 0 7 C 3 7 / 0 0  
C 0 7 C 2 7 1 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )