

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5739344号  
(P5739344)

(45) 発行日 平成27年6月24日 (2015. 6. 24)

(24) 登録日 平成27年5月1日 (2015. 5. 1)

(51) Int. Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/352</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/352</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>27/06</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>27/06</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>25/06</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>25/06</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>25/08</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>25/08</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>25/22</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>25/22</b>

請求項の数 12 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-534860 (P2011-534860)
(86) (22) 出願日	平成21年11月2日 (2009. 11. 2)
(65) 公表番号	特表2012-507568 (P2012-507568A)
(43) 公表日	平成24年3月29日 (2012. 3. 29)
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/062998
(87) 国際公開番号	W02010/051541
(87) 国際公開日	平成22年5月6日 (2010. 5. 6)
審査請求日	平成24年10月31日 (2012. 10. 31)
(31) 優先権主張番号	61/110, 165
(32) 優先日	平成20年10月31日 (2008. 10. 31)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	515039317
	ザ ユニヴァーシティー オブ ミシシッ ピ
	アメリカ合衆国 ミシシッピ州 3 8 6 7 7 ユニヴァーシティー パール ホール 1 0 0
(74) 代理人	100092093
	弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005
	弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人	100084663
	弁理士 箱田 篤
(74) 代理人	100093300
	弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

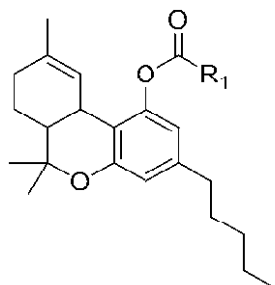
(54) 【発明の名称】 Δ-9-THC-アミノ酸エステルを含む組成物及び調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



(式中、R1が、バリン、サルコシン、ロイシン、グルタミン、トリプトファン、チロシン、及び4-(4-アミノフェニル)酪酸並びにこれらの塩から成る群から選択されるアミノ酸残基である)で表される<sup>9</sup>-THCアミノ酸エステルを含む組成物であって、純粋な<sup>9</sup>-THCアミノ酸エステルから本質的に成る組成物。

【請求項 2】

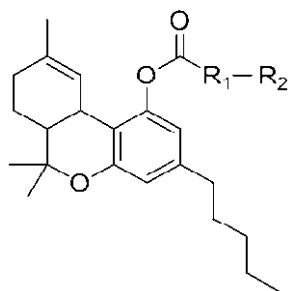
1) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体を調製する工程、2) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体をTHCと反応させる工程、3) 前記アミノ酸のTHCギ酸アリル誘導体を脱保護する工程、4) THCのアミノ酸エステルの水溶性塩を調製する工程を含む、スキームIに示される請

求項 1 記載の組成物の調製方法。

【請求項 3】

式

【化 2】



10

(式中、R1及びR2がそれぞれ、バリン、サルコシン、ロイシン、グルタミン、トリプトファン、チロシン、及び4(4-アミノフェニル)酪酸並びにこれらの塩から成る群から選択されるアミノ酸残基である)で表される<sup>9</sup>-THCアミノ酸エステルを含む組成物であって、純粋な<sup>9</sup>-THCアミノ酸エステルから本質的に成る組成物。

【請求項 4】

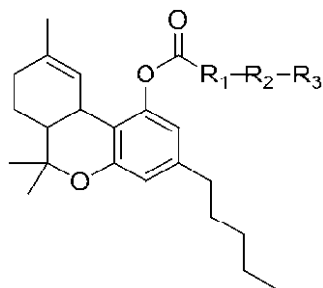
1) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体を調製する工程、2) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体をTHCと反応させる工程、3) 前記アミノ酸のTHCギ酸アリル誘導体を脱保護する工程、4) 前記第二のアミノ酸のギ酸アリル誘導体をTHC-アミノ酸と反応させる工程、5) 前記ギ酸アリル誘導体を脱保護して、THCの二アミノ酸誘導体を生成する工程、6) THCのアミノ酸エステルの水溶性塩を調製する工程を含む、スキームIに示される請求項 3 記載の組成物の調製方法。

20

【請求項 5】

式

【化 3】



30

(式中、R1、R2及びR3がそれぞれ、バリン、サルコシン、ロイシン、グルタミン、トリプトファン、チロシン、及び4(4-アミノフェニル)酪酸並びにこれらの塩から成る群から選択されるアミノ酸残基である)で表される<sup>9</sup>-THCアミノ酸エステルを含む組成物であって、純粋な<sup>9</sup>-THCアミノ酸エステルから本質的に成る組成物。

【請求項 6】

1) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体を調製する工程、2) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体をTHCと反応させる工程、3) 前記アミノ酸のTHCギ酸アリル誘導体を脱保護する工程、4) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体をTHC-アミノ酸と反応させる工程、5) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体と結合したTHCアミノ酸を脱保護する工程、6) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体をTHC二アミノ酸と反応させる工程、7) 前記ギ酸アリル誘導体を脱保護して、THCの三アミノ酸誘導体を生成する工程、8) THCのアミノ酸エステルの水溶性塩を調製する工程を含む、スキームIに示される請求項 5 記載の組成物の調製方法。

40

【請求項 7】

請求項 1 で定義される<sup>9</sup>-THCアミノ酸エステルのヘミスクシナート誘導体又はヘミグルツラート(hemiglutarate)誘導体を含む組成物であって、該<sup>9</sup>-THCアミノ酸エステルのアミノ酸残基がヘミスクシナート化又はヘミグルツラート化された組成物。

50

## 【請求項 8】

塩基触媒の存在下で、請求項 1 記載の化合物を無水コハク酸又は無水グルタル酸と反応させた後、該反応混合物を精製することによって、請求項 7 記載の組成物を調製する方法。

## 【請求項 9】

請求項 3 で定義される <sup>9</sup>-THC アミノ酸エステルのヘミスクシナート誘導体又はヘミグルツラート誘導体を含む組成物であって、該 <sup>9</sup>-THC アミノ酸エステルのアミノ酸残基がヘミスクシナート化又はヘミグルツラート化された組成物。

## 【請求項 10】

塩基触媒の存在下で、請求項 3 記載の化合物を無水コハク酸又は無水グルタル酸と反応させた後、該反応混合物を精製することによって、請求項 9 記載の組成物を調製する方法。

## 【請求項 11】

請求項 5 で定義される <sup>9</sup>-THC アミノ酸エステルのヘミスクシナート誘導体又はヘミグルツラート誘導体を含む組成物であって、該 <sup>9</sup>-THC アミノ酸エステルのアミノ酸残基がヘミスクシナート化又はヘミグルツラート化された組成物。

## 【請求項 12】

塩基触媒の存在下で、請求項 5 記載の化合物を無水コハク酸又は無水グルタル酸と反応させた後、該反応混合物を精製することによって、請求項 11 記載の組成物を調製する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

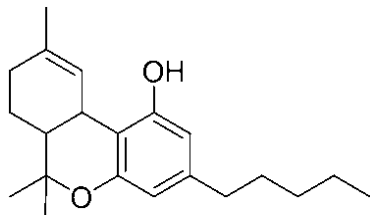
## 【0001】

本発明は、<sup>9</sup>-THC-アミノ酸エステルを含む組成物及び該エステルの調製方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

## 【化 1】



I : <sup>9</sup>-テトラヒドロカンナビノール (THC) の構造

<sup>9</sup>-テトラヒドロカンナビノール (THC, I) は、インドアサ植物 (マリファナ) の主要活性成分であり、薬理学的作用の大部分の原因である。人々は、古代以来、医学的目的のために、及びその中毒特性のために、該植物 (数多くのカンナビノイドを含む) を利用してきた。マリファナは主として、乱用薬物として公知であるが、本発明者は、適切な送達機序を考慮すると、特異的治療効果に向けることが可能な、活性成分 THC の重要な薬理学的特性があると考えている。今日まで、食品医薬品局 (FDA) によって認可された最も有望な臨床適用は、化学療法に伴う悪心及び嘔吐の制御のため、並びに食欲不振及びいそ

## 【0003】

しかしながら、THC は、さらなる治療適用が可能となる他の生物活性を示している。該生物活性には、緑内障 [3]、片頭痛 [4,5]、痙縮 / てんかん発作 [6,7]、不安 [8]、及び化学物質依存離脱症候群が含まれる。また、より近年では、THC は、鎮痛薬としての認識が高まってきている [1,2,6,7]。これらの有望な生物活性により、THC には、複数の医学的用途の可能性がある。

## 【0004】

THCの全身性送達における挑戦：

研究された非経口製剤には、筋肉内調製物[9]及び静脈内剤形が含まれる（いずれもFDAによって認可されていない）。注射可能な製剤は、侵襲性であること及び専門的補助を必要とすることという問題に満ちており、それゆえ、多くの場合、自己投薬することができない。さらに、これらの非経口経路は、本質的に乱用されやすい。

【0005】

このように、THCのための非経口送達系についての探究が続いている。THCの物理化学的特徴は、多くの他の親油性剤のように、薬剤送達科学者に大きな挑戦を課す。THCのlogP（logオクタノール/水分配係数）は約4.0であり、高い親油性化合物であることを示している。結果的に、胃腸液におけるTHCの溶解度及び消化器系膜から全身性循環への分配は、著しく限定されるであろう。さらに、THCは、肝チトクロムP450酵素によってTHCの望ましくない副作用の原因である11-ヒドロキシ代謝産物（11-OH-THC）へと迅速に代謝される[9,10]。望ましい血漿レベルは、10ng/mLの範囲であり、これは有意に「高い」（100ng/mL超の）血漿レベルを生成しないで治療効果を提供するのに十分である[11,12]。THCの胃腸安定度が乏しいことはさらに、経口吸収を妨げる。これらの因子はともに、最も好ましい投与経路である経口投与後のTHCの全身利用度を最小化するように作用し、治療用のマリファナの支持者によって公開討論に持ち込まれた主要問題の1つ、すなわち現に利用可能な軟質ゼラチン製剤が高価であり、その治療作用及び薬物動態特性における一貫性を欠失しているという事実の基礎を形成する。しかしながら、FDAによって現に認可されている唯一のTHC剤形が経口軟質ゼラチンカプセル（Marinol（登録商標））であることに留意することが重要である。

【0006】

腸での吸収及び代謝における挑戦を考慮すると、鼻経路及び吸入経路を通じてTHCを送達する試みがなされてきた[13-15]。GW Pharmaceuticals, UKによって実施された近年の第1相薬物動態研究[16]において、カンナビス系抽出物を舌下、頬側、及び中咽頭の3つの異なる投与経路によって試験した。舌下ドロップ及びポンプ作用舌下スプレー（PASS）の形態で製剤を投与した。本研究において、舌下経路及び中咽頭経路と比較した場合、PASS試験治療薬の頬側投与が、より遅いTmaxだがより大きなCmaxを結果的に生じることが報告された。しかしながら、AUは、中咽頭経路後に最大であることが報告された。舌下経路及び中咽頭経路と比較して、頬側投与後の生物学的利用度（AUCで測定）がより低いことは、頬の内側への噴霧の困難さ及びその後の噴霧の損失と最も関連しそうである。

【0007】

有望だが、鼻経路及び中咽頭経路には問題がある。その問題とは、例えば、可能性のある刺激作用及び、鼻剤形の慢性適用に由来する鼻腔の線毛作用に対する不可逆的損傷、並びにこの部位からの薬剤吸収に有意に影響を及ぼし得る鼻粘膜における粘液分泌の被験者内の変動性及び被験者間の変動性である。また、投与の吸入経路は、高い乱用特徴を有する。さらに、THCの噴霧製剤は、喉の刺激作用の剤形と関連した有害作用を有することが示されている[16]。検討した他の非経口経路には、舌下[17]、直腸[17~20]、及び膣[21]が含まれる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、-9-THC-アミノ酸エステルを含む組成物、その調製方法、及び異なる疾患容態の治療におけるそれらの使用を含む。

また、本発明は、-9-THC-アミノ酸エステルの調製方法も記載する。本発明の組成物はこれまでにまだ記載されていない。

本発明の化合物は、一群のアミノ酸エステルを表しており、THCの製剤特徴及び生物学的利用度を高めるものである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

アミノ酸抱合体は、有意により親水性でありかつより大きな熱安定性、化学的安定性、及び酵素的安定性を呈するTHCプロドラッグを生じることができる。これらの組成物は、化学療法による嘔吐、HIV患者のるいそう候群、多発性硬化症、緑内障、痙攣、及び疼痛を含む、THCによって寛解することが公知の多くの疾患状態のための有意な治療選択肢を提供するであろう。適切な製剤で投与されると、これらの組成物は、THC治療法に関する有害作用を低下させるであろう（すなわち、11-OH-THC代謝産物のレベルを減少させる）。

#### 【 0 0 1 0 】

THCのためのプロドラッグとしてのTHC-アミノ酸エステルを、本発明において、THCとアリール保護した異なるアミノ酸とのカップリングによって、THC-アリール保護したアミノ酸エステルを生成し、これを脱保護してTHC-アミノ酸エステルを生成した。THC（図1）を、すべてのTHC-アミノ酸エステルの出発材料として用いる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【 0 0 1 1 】

【図1】プロドラッグ/TMPシステム概念の有用性に関する模式図。TMPシステムと組み合わせた、親ドラッグTHC（D）のプロドラッグ（PD）への誘導化は、全体的な透過性を高める。経口透過性及び生物反転（bioreversion）を矢印によって示す。線の太さは、透過性の程度及びより高い又はより低い速度を表す。

【図2】化合物6のLC/MS（ポジティブモード） $M+H=414$

【図3】化合物6についての炭素分光法における代表的なピーク

【図4】9-THC誘導体を確認する化合物6の加水分解生成物のGC/MS分析

【図5】化合物7のLC/MS（ポジティブモード） $M+H=386$

【図6】化合物8のLC/MS（ポジティブモード） $M+H=428$

【図7】化合物9のHREIMS（ポジティブモード） $M+H=443.29$ 及び $M+Na=465.27$

【図8】化合物9についての炭素分光法における代表的なピーク

【図9】化合物10のHREIMS（ポジティブモード） $M+H=501.6$ 、 $M+Na=523.6$ 及び $M+K=539.3$

【図10】化合物10についての炭素分光法における代表的なピーク

【図11】化合物11のLC/MS（ポジティブモード） $M+H=478.3$

【図12】化合物12のHREIMS（ポジティブモード） $M+H=$

【図13】化合物13のLCMS（ポジティブモード） $M+H=476$

【図14】化合物13についての炭素分光法における代表的なピーク

【図15】化合物14のLCMS（ポジティブモード） $M+NH_4^+=593.7$

【図16】化合物14についての炭素分光法における代表的なピーク

【図17】化合物15のLCMS（ポジティブモード） $M+NH_4^+=531.7$

【図18】化合物15についての炭素分光法における代表的なピーク

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【 0 0 1 2 】

THCプロドラッグ：

プロドラッグ設計による治療薬の化学的修飾は、重要な薬剤送達ツールとなっている[22~24]。このことは、物理化学的特徴、水への溶解度、化学的及び酵素的安定性、並びに適切なプロモイエティの連結を通じての薬剤候補の粘膜透過性を修飾するための、最も広く受け入れられておりかつ成功する戦略のうちの1つである。プロドラッグアプローチに関する有意な肯定的観点は、膜構造、流動性、又は特徴における変化を全く誘導しないことである。プロドラッグは、インビボで開裂して、活性薬剤及び無害なプロモイエティを生成し、後者は身体から排出される（図1）。

#### 【 0 0 1 3 】

アミノ酸プロドラッグ：

過去数十年において、アミノ酸は、親水性薬剤分子の、トランスポーターを標的とするプロドラッグの誘導体化のためのプロモイエティとして注目を集めている[25~31]。また

、エフラックスタンパク質の回避についてのこの機序を活用するいくつかの研究も刊行されている[32～35]。また、親油性分子の親水性を高め、経口吸収を改善する、単一のアミノ酸ベースのプロドラッグの誘導体化の使用を探究するいくつかの研究も報告されている[28, 36～46]。しかしながら、今日まで、親油性化合物の一アミノ酸、二アミノ酸、又は三アミノ酸抱合プロドラッグの経口送達には研究されていない。実際、任意の分子が経口浸透するのに必要な構造特徴及び物理化学的特徴を理解する上で大きなギャップが存在する。この投与経路は、透過性及び代謝安定性の制限された多くの治療薬の送達のための甚だしい未開発の可能性を保持している。THCの場合のように、全身的な生物利用可能性が肝代謝によって制限されている化合物は、ある程度の利点を有する経粘膜マトリックスパッチ（TMP）システムなどの非経口製剤において製剤化されている一アミノ酸エステル、二アミノ酸エステル、及び三アミノ酸エステルなどのより透過性のあるプロドラッグの調製を必要とするであろう。しかしながら、上記に引用したプロドラッグはまた、生物学的利用度を高めるための熱融解押し出し成形を含むがこれに限定されない加工技術を用いて経口送達系及び他の組成物へと組み込まれ得る。本発明の最重要点は、THCの基本構造に影響を及ぼさずにTHCのアミノ酸エステルを初めて調製する能力である。

10

## 【0014】

アミノ酸エステルプロドラッグの使用を通じてのTHCの生物学的利用度の増大、及び経粘膜マトリックスパッチ（TMP）などの製剤又はより効率的な経口送達系においてこれらのプロドラッグを組み込むことは、化学療法を受けているHIVウイルス感染患者などの多くの慢性疾患患者、並びに疼痛、痙攣、及び多発性硬化症などのTHCによって寛解すること

20

## 【0015】

本発明の薬理学的に許容し得る化合物は、例えば、THCで治療可能な慢性状態の治療において有用な。かつ有効量の活性物質を無機若しくは有機、固体若しくは液体の医薬として許容し得る担体と共に、つまり混合して含む医薬組成物の製造に用いることができる。

## 【0016】

本発明に従った医薬組成物は、温血動物、特にヒトへの経口投与など腸に、及び皮下などの非経口に適したものであり、それ自体に関して薬理学的に活性のある物質を又は医薬として許容し得る担体とともに含む。本組成物についての使用の好ましい方法は、経粘膜パッチによるものである。活性物質の薬用量は、温血動物の種、並びに年齢及び治療されている疾患の個々の容態、また投与の様式による。

30

## 【0017】

THC-アミノ酸プロドラッグ：

アミノ酸ベースのTHCプロドラッグの計算上の分析：先行知見に基づいて、分子モデリングPro（登録商標）ソフトウェアを用いた計算分析を利用して、種々のプロモイエティの候補に関する物理化学的特性を予想した。

## 【0018】

計算分析をその後、疎水性アミノ酸群として分類されたアミノ酸（例えば、アラニン、ロイシン、バリン）のいくつかを用いて、及び親水性アミノ酸（例えば、グリシン、セリン、サルコシン、アスパラギン酸、チロシン、及びグルタミン）を用いて、並びにこれらの組み合わせを用いて実施した。これらの結果を表1に示す。

40

【表 1】

番号	化合物	分子量	分子式	mLogP	親水性表面積(%)	極性表面積
1	THC	314.46	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	3.963	5.742	29.46
2	THC-Ala	385.54	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>3</sub>	2.438	13.163	64.71
3	THC-Leu	427.61	C <sub>27</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>3</sub>	3.051	11.465	64.71
4	THC-Val	413.59	C <sub>26</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>3</sub>	2.850	11.889	64.71
5	THC-Gly	371.25	C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub>	2.227	16.702	64.71
6	THC-Ser	401.54	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>4</sub>	3.183	22.742	84.94
7	THC-Sar	385.26	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>3</sub>	2.438	21.070	50.72
8	THC-Asp	429.55	C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>5</sub>	3.286	21.844	105.17
9	THC-Tyr	477.63	C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>4</sub>	2.683	16.064	84.94
10	THC-Tyr-Gln	605.8	C <sub>35</sub> H <sub>47</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	4.27	28.687	163.45
11	THC-Tyr-(Gln) <sub>2</sub>	733.9	C <sub>40</sub> H <sub>55</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	3.32	35.529	244.95
12	THC-Gln	442.28	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	2.36	22.833	110.96
13	THC-Gln-Val	541.35	C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	4.95	25.434	143.22
14	THC-Gln-Val-Val	640.42	C <sub>36</sub> H <sub>56</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	5.98	27.886	175.48
15	THC-Val-Gly	470.64	C <sub>28</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	4.296	20.319	96.97
16	THC-Val-Gly-Gly	527.70	C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	5.782	27.276	129.23

10

20

## 【0019】

本結果は、logP値における有意な減少並びに、評価された親水性及び疎水性のアミノ酸プロドラッグの双方による親水性の増大を予想する。また、極性表面積及び%親水性表面積も有意に高まる。さらに、二アミノ酸及び三アミノ酸（ペプチド）連結によって、物理化学的特性の有意な修飾が可能となるであろう。このように、選択されたアミノ酸の種類及びTHCに連結したアミノ酸数に応じて、広範な範囲の疎水性が生じ得、透過性が決定され得る。このように、logPと透過性との相関が決定できる。

## 【0020】

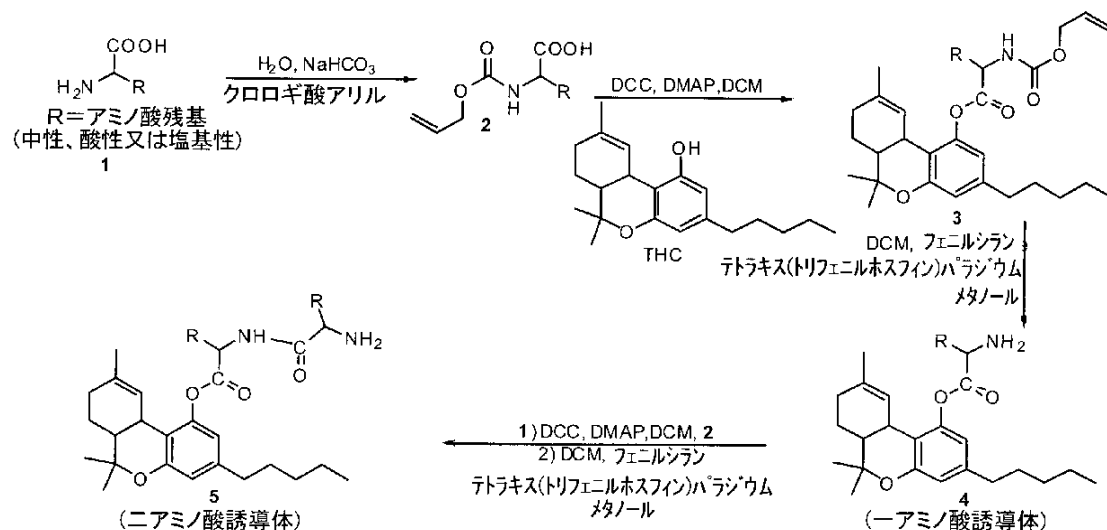
THC-アミノ酸エステル合成：

30

t-boc基及びF-moc基で保護されたアミノ酸を用いた<sup>9</sup>-THCアミノ酸誘導体の調製についていくつかの試みを試みた。保護されたアミノ基を用いたエステルの形成が、試みたすべてのアミノ酸誘導体について問題なかったが、種々の脱保護条件下でのt-boc基又はF-moc基の脱保護は常に、t-bocの場合、<sup>9</sup>-THC（少なくとも一部）から<sup>8</sup>-THCへの変換、又はF-mocの場合、<sup>9</sup>-THCへの反転を結果として生じた。本発明において、本発明者は、社内で調製したアリル保護されたアミノ酸を開発して（スキームI）、一般に利用可能な保護されたアミノ酸と関連する問題を克服した。このアプローチは、<sup>9</sup>-THCの残りの構造に何ら影響を及ぼさずに、<sup>9</sup>-THCの任意のアミノ酸誘導体又は短鎖ペプチド誘導体の調製において成功することを立証し、実行可能性を約束する。一誘導体から二誘導体への変換の手順と同じ手順に従って、二アミノ酸誘導体は三アミノ酸誘導体へと変換され得る。

40

## 【化 2】



10

スキームI: 一アミノ酸、二アミノ酸及び三アミノ酸THC誘導体の調製のための一般的なスキーム

## 【 0 0 2 1】

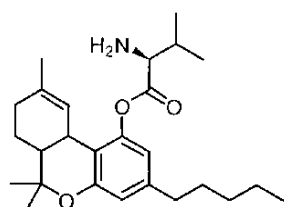
スキームIに従って調製されるアミノ酸エステルの例は下記のとおりである：<sup>9</sup>-THC-バリナート(6)、THC-サルコシナート(7)、THC-ロイシナート(8)、THC-グルタミナート(9)、THC-トリプトフィナート(10)、THC-チロシナート(11)、及びTHC-B-アラニナート(12)を調製した。スキームIIを用いて、化合物THC-4-(4-アミノ-フェニル)ブチラート(13)、及びTHC-4-(4-アミノ-フェニル)ブチラートヘミスクシナート(14)、及びTHC-バリナート-ヘミスクシナート(15)を調製した。

20

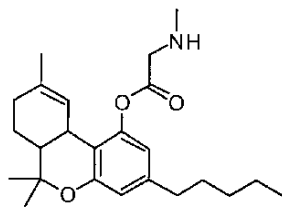
これらの構造を質量分析(LC/MS及びHREIMS)並びに分光分析(<sup>1</sup>H-NMR及び<sup>13</sup>C-NMR)によって確認した。



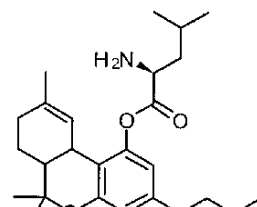
## 【化 3】



化学式:  $C_{26}H_{39}NO_3$   
 分子量: 413.5928  
 THC-パリナート(6)

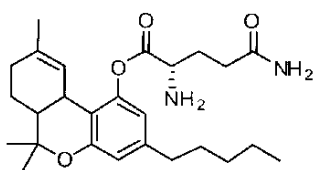


化学式:  $C_{24}H_{35}NO_3$   
 分子量: 385.5396  
 THC-サルコシナート(7)

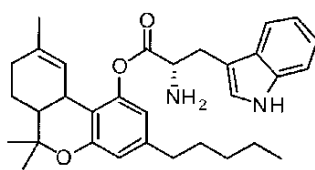


化学式:  $C_{26}H_{39}NO_3$   
 分子量: 413.5928  
 THC-ロイシナート(8)

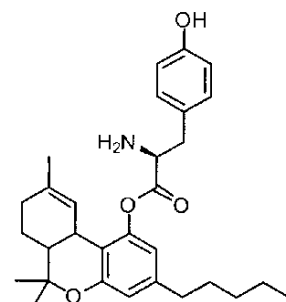
10



化学式:  $C_{26}H_{38}N_2O_4$   
 分子量: 442.5909  
 THC-グルタミナート(9)

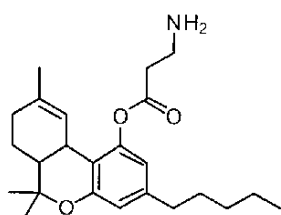


化学式:  $C_{32}H_{40}N_2O_3$   
 分子量: 500.6716  
 THC-トリプトファナート(10)

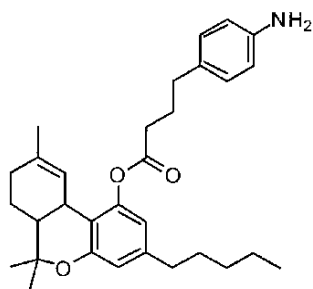


化学式:  $C_{30}H_{39}NO_4$   
 分子量: 477.6350  
 THC-チロシナート(11)

20



化学式:  $C_{24}H_{35}NO_3$   
 分子量: 385.5396  
 THC-B-アラニナート(12)

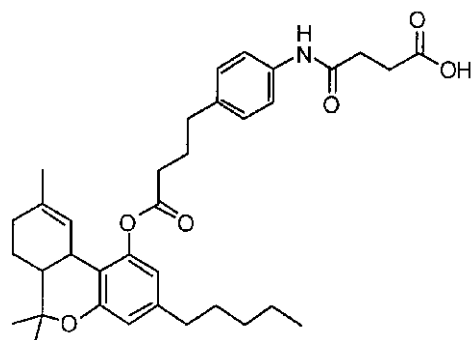


化学式:  $C_{31}H_{41}NO_3$   
 分子量: 475.6621  
 THC-4-(4-アミノフェニル)ブチラート(13)

30

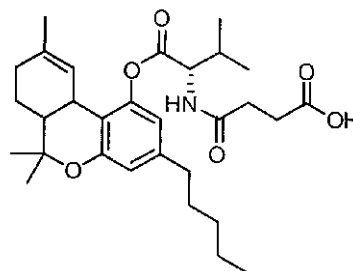
40

## 【化 4】



化学式:  $C_{35}H_{45}NO_6$   
分子量: 575.7349

THC-4-(4-アミノフェニル)ブチレート-ヘミスクシナート(14)



化学式:  $C_{30}H_{43}NO_6$   
分子量: 513.6655

THC-パリーナート-ヘミスクシナート(15)

10

## 【 0 0 2 2 】

## 実施例 (化合物6 ~ 15)

実施例1:  $^9$ -THC-パリーナート(6)の調製:

化合物1がパリンであるスキームIにおいて概略される一般的な手順に従って、 $^9$ -THC-パリーナート6を合成して、合成プロトコルの妥当性を試験した。パリン(5g)を34mLの蒸留水に溶解し、5.8gの炭酸ナトリウムをいくつかの部分に分けて添加した。発泡が停止した後、クロロギ酸アリル(10mL)を一度に添加した。溶液を22℃で24時間撹拌した。次に、濃塩酸を用いてpHを1に調整した。溶液を酢酸エチルで8回抽出し、有機層を鹹水ですすぎ、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を乾燥するまで蒸発させて、6.5gの粗生成物を無色のシロップとして得た。

20

## 【 0 0 2 3 】

1.1当量の本生成物をジクロロメタンに溶解し、1.1当量のDCCをそれに添加した(溶液A)。 $^9$ -THC(1当量)を触媒量のDMAP(ジメチルアミノピリジン)とともにジクロロメタンにおいて溶解し、該DMAPは、溶液Aに滴下して添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌し、反応の進行を、TLCでモニターした。1時間後、反応混合物の処理を終了し、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。生成物を有する画分を合わせ、保護された $^9$ -THC-パリンエステル(95%収率)を得るまで蒸発させ、これを質量分析によって確認した。

30

## 【 0 0 2 4 】

後者をジクロロメタンに溶解し、0.05mmolのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを0.01mmolのフェニルシランとともに添加した。反応物を室温で30分間撹拌し続けた。次に、溶媒を蒸発させ、生成物6をカラムクロマトグラフィーを用いて精製し(87%超の収率)、正イオン化モードでの質量分析によって確認した( $M+H=414.5$ )(図2)。また、生成物6の構造をスペクトル分析 $^1H$ -NMR及び $^{13}C$ -NMRによって確認した( $^{13}C$ -NMRの帰属については図3参照)。

## 【 0 0 2 5 】

生成物6が $^9$ -THCの誘導体であり、 $^8$ -THCに変換されていないことを確認するために、化合物6を塩基加水分解した後、加水分解産物をGC/MS分析した。該分析は、化合物6が図4に示されるように純粋な $^9$ -THCであることを確認した。

40

## 【 0 0 2 6 】

実施例2:  $^9$ -THC-サルコシナート(7)の調製:

化合物1がサルコシンであるスキームIに概略される一般的な手順に従って、 $^9$ -THC-サルコシナート7を合成した。カラムクロマトグラフィーを用いて生成物7を精製し(80%超の収率)、正イオン化モードで質量分析によって確認した( $M+H=386$ )(図5)。また、生成物7の構造をスペクトル分析 $^1H$ -NMR及び $^{13}C$ -NMRによって確認した。

## 【 0 0 2 7 】

実施例3:  $^9$ -THC-ロイシナート(8)の調製:

50

化合物1がロイシニン (leucinine) であるスキームIに概略される一般的な手順に従って、<sup>9</sup>-THC-ロイシナート8を合成した。生成物8を、カラムクロマトグラフィーを用いて精製し (81% 超の収率)、正イオン化モードで質量分析によって確認した (M+H = 428) (図6)。また、生成物6の構造をスペクトル分析1H-NMR及び13C-NMRによって確認した。

【0028】

実施例4: <sup>9</sup>-THC-グルタミナート(9)の調製:

化合物1がグルタミンであるスキームIに概略される一般的な手順に従って、<sup>9</sup>-THC-グルタミナート9を合成した。生成物9を、カラムクロマトグラフィーを用いて精製し (85% 超の収率)、正イオン化モードで質量分析によって確認した (M+H = 443) (図7)。また、生成物9の構造をスペクトル分析によって確認した (1H-NMR及び13C-NMR (13C-NMRの帰属については図8参照))。

10

【0029】

実施例5: <sup>9</sup>-THC-トリプトフィナート(10)の調製

化合物1がトリプトファンであるスキームIに概略される一般的な手順に従って、<sup>9</sup>-THC-トリプトフィナート10を合成した。生成物10を、カラムクロマトグラフィーを用いて精製し (86% 超の収率)、正イオン化モードで質量分析によって確認した (M+H = 501) (図9)。また、生成物10の構造をスペクトル分析1H-NMR及び13C-NMRによって確認した (13C-NMR帰属については図10参照)。

【0030】

実施例6: <sup>9</sup>-THC-チロシナート(11)の調製

20

化合物1がチロシンであるスキームIに概略される一般的な手順に従って、<sup>9</sup>-THC-チロシナート11を合成した。生成物11を、カラムクロマトグラフィーを用いて精製し (82% 超の収率)、正イオン化モードで質量分析によって確認した (M+H = 478.3) (図11)。また、生成物10の構造は、スペクトル分析1H-NMR及び13C-NMRによって確認した。

【0031】

実施例7: <sup>9</sup>-THC-β-アラニナート(12)の調製

化合物1がβ-アラニンであるスキームIに概略される一般的な手順に従って、<sup>9</sup>-THC-β-アラニナート12を合成した。生成物12を、カラムクロマトグラフィーを用いて精製し (82% 超の収率)、正イオン化モードで質量分析によって確認した (M+H = 386.3) (図12)。また、生成物6の構造を、スペクトル分析1H-NMR及び13C-NMRによって確認した。

30

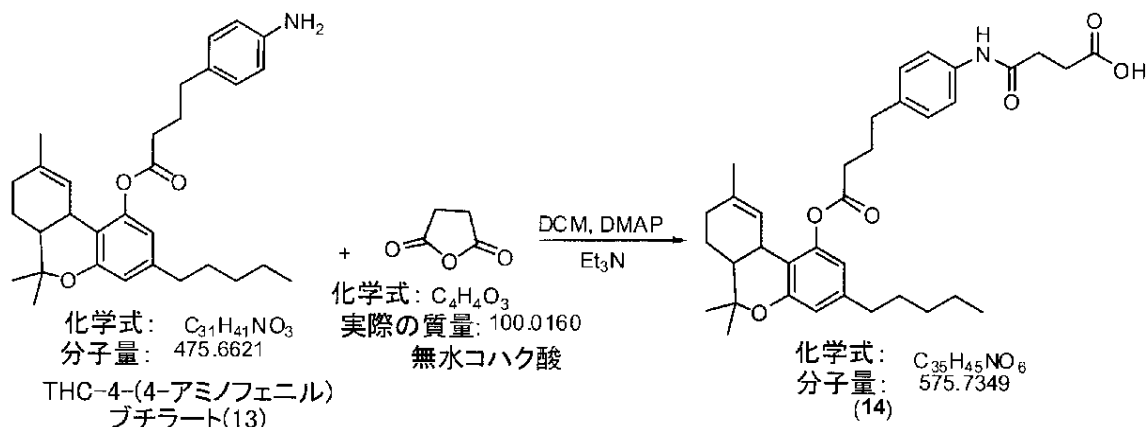
【0032】

実施例8: <sup>9</sup>-THC-4-(4-アミノフェニル)ブチラート(12)の調製:

スキームIに概略される一般的な手順に従って化合物12を合成し、ここで化合物1は、4-(4-アミノフェニル)ブチラートであり、何ら保護せずに用いた。生成物12を、カラムクロマトグラフィーを用いて精製し (90% 超の収率)、正イオン化モードで質量分析によって確認した (M+H = 476) (図13)。また、生成物12の構造を、スペクトル分析1H-NMR及び13C-NMRによって確認した (13C-NMR帰属については図14参照)。

スキームII:

## 【化5】



10

## スキームII: THCヘミスクシナート誘導体の調製のためのスキーム

## 【0033】

## 実施例9: THC-4(4-アミノフェニル)ブチラート-ヘミスクシナート(14)の調製:

THC-4(4-アミノフェニル)ブチラート(13)を50mLのジクロロメタンに溶解し、1.1当量の無水コハク酸を触媒量のDMAP(ジメチルアミノピリジン)とともに添加した。1.1当量のトリエチルアミンをシリンジで滴下して添加し、反応を室温で一晩行わせておいた。

20

## 【0034】

翌朝、TLCによって、出発材料から生成物への完全な変換が示された。溶媒を回転蒸発機においておよそ1/3の容積になるまで蒸発させた後、1mLのDCMをそれに添加した。

## 【0035】

カラムをDCM中のシリカゲル(10当量)で充填し、DCMに溶解した反応混合物をカラムの上部に装填した。画分をまずDCM中に回収し、次に、50%EtOAcまで増大させた。生成物はDCM中の40%EtOAcに現れた。純粋な生成物を含む画分を合わせて、溶媒を乾燥するまで蒸発させて、生成物(14)を得た(95%収率)。

## 【0036】

正イオン化モードで質量分析( $M+NH_4^+=593$ )によって、生成物14を確認した(図15)。また、生成物14の構造をスペクトル分析 $^1H$ -NMR及び $^{13}C$ -NMRによって確認した( $^{13}C$ -NMRの帰属については図16を参照)。

30

## 【0037】

## 実施例10: THC-バリナート-ヘミスクシナート(15)の調製:

また、出発材料が化合物6(THC-バリナート)であるスキームIIを用いて、化合物15を調製した。生成物15を、カラムクロマトグラフィーを用いて精製し(85%超の収率)、正イオン化モードで質量分析によって確認した( $M+NH_4^+=531$ )(図17)。また、生成物15の構造をスペクトル分析 $^1H$ -NMR及び $^{13}C$ -NMRによって確認した( $^{13}C$  NMRの帰属については図18参照)。

## 【0038】

上記に調製した $^9$ -THCプロドラッグのスペクトル分析: 合成したプロドラッグの同定及び純度を、COSY、HMQC、HMBCなどの $^1H$ -NMR、 $^{13}C$ -NMR、及び $2D$ -NMRを含むスペクトル手段、並びに他の分光手段(IR、UV、及びMS)によって確立した。上記に概略した合成プロトコールは、95%以上の純度でプロドラッグを生じた。

40

## 【0039】

## 実施例11: THCプロドラッグの製剤化前のデータ

## A. 溶解度

a. 水性溶解度( $\mu M$ )

【表 2】

pH	THC	THC-サルコシン	THC-バリニン	THC-バリニン マロナート	THC-バリニン-HS
1.2	－	263.16±75.84	78.23±0.66	103.61±2.11	0.12±0.06
2	0.95	393.89±24.21	147.35±24.90	228.78±9.79	0.17±0.06
3	2.23	250.54±7.38	69.78±0.33	96.65±3.49	0.00
4	1.27	131.70±5.13	24.10±1.28	26.88±3.01	0.00
5	2.23	18.54±1.87	3.51±0.62	2.36±0.01	0.67±0.04
6	2.23	1.38±0.18	0.17±0.00	0.25±0.04	24.80±3.51
7	2.23	0.00±0.00	0.00±0.00	0.11±0.03	303.06±60.72
8	2.23	0.00±0.00	0.00±0.00	0.12±0.01	227.86±21.24
9	－	0.00±0.00	0.00±0.00	0.27±0.03	0.05±0.00
水	2.23	0.00±0.00	0.00±0.00	2.33±1.19	16.54±11.69

10

(表 2 続き)

THC-ロイシン	THC-グルタミン	THC-チロシン	THC-トリ プトファン	THC-トリプ トファンマ ロナート	THC-APB-HS
21.89±0.26	134.25±0.05	87.76±4.48	－	0.95±0.12	0
55.46±0.93	367.06±32.44	33.00±1.38	0	2.81±0.19	0
12.08±1.40	104.36±2.55	11.06±3.73	－	0	0
4.33±0.20	50.13±4.97	1.52±0.06	－	0	0
0.54±0.06	12.99±0.04	0	0	0	0
0.19±0.02	4.84±0.72	0	－	0	0
0.00±0.00	1.18±0.14	0	0	0	64.66±0.97
0.00±0.00	0.76±0.74	0	－	0	110.20±26.12
0.00±0.00	0.35±0.04	0	0	0	41.45±7.59
0.00±0.00	3.63±1.72	0	0	8.02±8.90	0

20

30

## b. 水性溶解度 (µg/mL)

【表 3】

pH	THC	THC-サルコシ ナート(7)	THC-バリナ ート(6)	THC-バリナ ートマロナ ート	THC-バリナ ート-HS(15)	THC-ロイシ ナート(8)
1.2	－	101.38±29.22	32.16±0.27	53.63±1.09	0.06±0.03	9.36±0.11
2	0.95	151.75±9.33	53.66±10.30	118.42±5.07	0.09±0.03	23.71±0.40
3	2.23	96.52±2.84	28.76±0.14	50.03±1.80	0.00	5.17±0.60
4	1.27	50.74±1.98	10.34±0.53	13.92±1.56	0.00	1.95±0.09
5	2.23	7.14±0.72	1.27±0.25	1.22±0.00	0.35±0.02	0.23±0.03
6	2.23	0.53±0.07	0.07±0.00	0.13±0.02	12.74±1.80	0.08±0.01
7	2.23	0.00	0.00	0.05±0.02	155.67±31.19	0.00
8	2.23	0.00	0.00	0.06±0.00	117.04±10.91	0.00
9	－	0.00	0.00	0.14±0.02	0.02±0.00	0.00
H <sub>2</sub> O	2.23	0.0	0.05	1.21±0.61	8.50±6.00	0.0

40

(表 3 続き)

THC-グルタミン ナート(9)	THC-チロシ ナート(11)	THC-トリプト ファナート (10)	THC-トリプトフ ァナートマロナ ート	THC-APB-HS (14)
59.55±0.02	41.92±2.14	—	1.58±0.19	0.00
162.82±14.39	15.76±0.66	0.00	4.65±0.31	0.00
46.29±1.13	5.28±1.78	—	0.00	0.00
22.24±2.20	0.73±0.03	—	0.00	0.00
5.76±0.02	0.00	0.00	0.00	0.00
2.15±0.32	0.00	—	0.00	0.00
0.52±0.06	0.00	0.00	0.00	37.22±0.56
0.34±0.33	0.00	—	0.00	63.45±15.04
0.16±0.02	0.00	0.00	0.00	23.86±
1.61±0.76	0.00	0.00	13.27±14.72	0.00

10

## B. 25 におけるpH依存的な化学的安定性

【表 4】

媒体	一時反応速度定数 ( $\times 10^{-3} \text{ h}^{-1}$ )				
	THC	THC-サルコシ ナート(7)	THC-バリナ ート(6)	THC-バリナ ート-HS (15)	THC-ロイシ ナート(8)
緩衝液 pH 5.0	17.00	38.35±4.32	4.06±0.01	安定	15.94±3.38
緩衝液 pH 7.0	9.80	605.61±125.14	47.13±1.16	安定	85.91±16.83
緩衝液 pH 9.0	—	1209.25±203.05	67.64±7.67	安定	119.98±33.51
水	—	25.45±21.99	23.70±0.77	安定	8.51±2.80

20

30

(表 4 続き)

THC-グルタミン ナート(9)	THC-チロシ ナート(11)	THC-トリプ トファナート( 10)	THC-APB- HS (14)
70.23±0.92	6.32±3.14	8.29	3.68
153.42±4.26	25.02±0.88	38.03	安定
756.35±106.61	53.88±11.36	—	安定
32.72±15.19	9.40±0.88	—	4.81±0.81

40

## C. 熱安定性 - 120 、10分間

【表 5】

薬剤		初期 $\mu\text{g}(\%)$	残留薬剤 $\mu\text{g}(\%)$	薬剤負荷(%)
THC	THC	$1280.70 \pm 108.77$ (100)	$1214.10 \pm 39.12$ (95.05 $\pm$ 5.05)	$85.38 \pm 7.25$
	CBN	$56.76 \pm 4.86$	$53.85 \pm 1.60$	
THC-サルコシ ナート(7)	THC	$26.68 \pm 3.80$	$54.53 \pm 3.35$	$79.82 \pm 0.85$
	CBN	$40.05 \pm 3.45$	$33.83 \pm 0.97$	
	THC-サルコシ ナート(7)	$1197.24 \pm 12.69$ (100)	$841.38 \pm 40.18$ (70.30 $\pm$ 4.10)	
THC-バリナー ト(6)	THC	$61.91 \pm 9.49$	$74.35 \pm 5.26$	$104.67 \pm 2.22$
	CBN	$8.27 \pm 1.68$	$8.79 \pm 2.43$	
	THC-バリナー ト(6)	$1570.09 \pm 33.27$ (100)	$1440.57 \pm 46.34$ (91.80 $\pm$ 4.90)	
THC-ロイシナ ート(8)	THC	$-6.13 \pm 0.84$	$25.86 \pm 0.83$	$103.65 \pm 4.12$
	CBN	$16.34 \pm 0.50$	$20.27 \pm 0.43$	
	THC-ロイシナ ート(8)	$1554.80 \pm 61.76$ (100)	$1383.29 \pm 40.73$ (88.99 $\pm$ 0.92)	
THC-チロシナ ート(11)	THC	$92.95 \pm 3.08$	$123.75 \pm 2.69$	$81.51 \pm 4.28$
	CBN	$35.68 \pm 1.16$	$24.42 \pm 0.21$	
	THC-チロシナ ート(11)	$1222.61 \pm 64.25$ (100)	$1138.93 \pm 60.67$ (93.15 $\pm$ 0.06)	
THC-トリプト ファナート(10)	THC	$97.38 \pm 6.39$	$96.10 \pm 16.64$	$89.84 \pm 4.53$
	CBN	$25.59 \pm 2.26$	$16.63 \pm 2.63$	
	THC-トリプト ファナート(10)	$1347.57 \pm 67.93$ (100)	$1216.70 \pm 32.88$ (90.47 $\pm$ 7.00)	
THC-バリナー ト-HS(15)	THC	$96.52 \pm 3.72$	$80.26 \pm 8.59$	$112.21 \pm 4.99$
	CBN	0	0	
	THC-バリナー ト-HS(15)	$1411.49 \pm 459.10$ (100)	$1350.13 \pm 387.10$ (96.29 $\pm$ 3.89)	
	THC	0	0	$96.66 \pm 2.18$
	CBN	$47.63 \pm 9.92$	$38.36 \pm 9.70$	
THC-APB-HS (14)	THC-APB-HS (14)	$1449.90 \pm 32.76$ (100)	$1518.84 \pm 34.38$ (104.81 $\pm$ 4.74)	$63.41 \pm 2.57$
	THC	0	0	
	CBN	0	0	
THC-グルタミ ナート(9)	THC-グルタミ ナート(9)	$951.08 \pm 38.55$ (100)	$721.31 \pm 73.76$ (75.75 $\pm$ 4.69)	$40$
	THC	$161.87 \pm 3.06$	$189.89 \pm 7.16$	
	CBN	$32.34 \pm 0.69$	$89.43 \pm 19.28$	

## D. 生物反転

## a. 血漿の安定性

【表 6】

薬剤	パラメータ	ブタ血漿	ウサギ血漿
THC-バリナート(6)	K ( $\times 10^{-2}\text{分}^{-1}$ )	91.16 $\pm$ 10.91	61.94 $\pm$ 6.01
	T <sub>1/2</sub> (分)	0.766 $\pm$ 0.092	1.124 $\pm$ 0.109
THC-サルコシナート(7)	K ( $\times 10^{-2}\text{分}^{-1}$ )	63.16 $\pm$ 10.44	—
	T <sub>1/2</sub> (分)	1.11 $\pm$ 0.18	—
THC-ロイシナート(8)	K ( $\times 10^{-2}\text{分}^{-1}$ )	42.70 $\pm$ 3.58	33.84 $\pm$ 10.92
	T <sub>1/2</sub> (分)	1.629 $\pm$ 0.137	2.160 $\pm$ 0.697
THC-グルタミナート(9)	K ( $\times 10^{-2}\text{分}^{-1}$ )	53.41 $\pm$ 5.84	—
	T <sub>1/2</sub> (分)	1.31 $\pm$ 0.14	—
THC-トリプトファナート(10)	K ( $\times 10^{-2}\text{分}^{-1}$ )	48.55 $\pm$ 5.90	—
	T <sub>1/2</sub> (分)	1.44 $\pm$ 0.17	—
THC-チロシナート(11)	K ( $\times 10^{-2}\text{分}^{-1}$ )	93.53 $\pm$ 8.79	—
	T <sub>1/2</sub> (分)	0.74 $\pm$ 0.07	—
THC-APB-HS(14)	K ( $\times 10^{-2}\text{分}^{-1}$ )	Stable	—
	T <sub>1/2</sub> (分)	Stable	—
THC-バリナート-HS(15)	K ( $\times 10^{-2}\text{分}^{-1}$ )	85.54 $\pm$ 3.74	—
	T <sub>1/2</sub> (分)	8.11 $\pm$ 0.35	—

10

20

30

b. ブタ類組織均質液安定性  
タンパク質濃度2mg/mL



【表 7】

薬剤	パラメータ	ブタ組織	対照(IPBS)
THC-バリナート(6)	$K (\times 10^{-3} \text{分}^{-1})$	$16 \pm 0.19$	$3.66 \pm 0.68$
	$T_{1/2}(\text{分})$	$43.30 \pm 0.51$	$192.50 \pm 35.62$
THC-サルコシナート(7)	$K (\times 10^{-3} \text{分}^{-1})$	$37.36 \pm 3.87$	$23.47 \pm 1.60$
	$T_{1/2}(\text{分})$	$18.91 \pm 0.43$	$29.59 \pm 2.01$
THC-ロイシナート(8)	$K (\times 10^{-3} \text{分}^{-1})$	$22.98 \pm 1.49$	$5.49 \pm 0.46$
	$T_{1/2}(\text{分})$	$30.21 \pm 1.95$	$126.70 \pm 10.63$
THC-グルタミナート(9)	$K (\times 10^{-3} \text{分}^{-1})$	$40.41 \pm 3.30$	$26.30 \pm 0.14$
	$T_{1/2}(\text{分})$	$17.21 \pm 1.40$	$26.35 \pm 0.14$
THC-トリプトファナート(10)	$K (\times 10^{-3} \text{分}^{-1})$	$9.06 \pm 1.26$	$0.77 \pm 0.02$
	$T_{1/2}(\text{分})$	$77.27 \pm 10.73$	$903.12 \pm 29.55$
THC-チロシナート(11)	$K (\times 10^{-3} \text{分}^{-1})$	$21.52 \pm 0.55$	$1.11 \pm 0.04$
	$T_{1/2}(\text{分})$	$32.21 \pm 0.81$	$627.59 \pm 25.89$
THC-バリナート-HS(15)	$K (\times 10^{-3} \text{分}^{-1})$	$2.96 \pm 0.19$	$0.40 \pm 0.02$
	$T_{1/2}(\text{分})$	$23.43 \pm 1.49$	$1663.15 \pm 98.62$

10

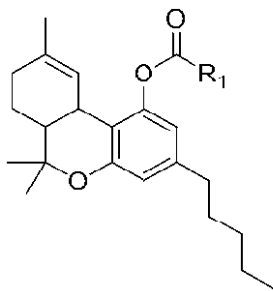
20

## 【0040】

本発明の別の態様は、以下のとおりであってもよい。

## 〔1〕式

## 【化 6】



30

の組成物（式中、R1がアミノ酸残基、例えばバリン、サルコシン、ロイシン、グルタミン、トリプトファン、チロシン、アラニン、及び4-(4-アミノフェニル)酪酸並びにこれらの塩である。）

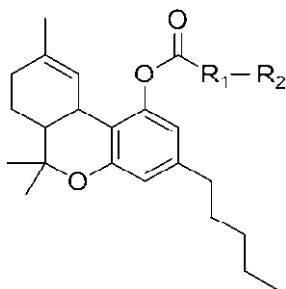
40

〔2〕1) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体を調製する工程、2) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体をTHCと反応させる工程、3) 前記アミノ酸のTHCギ酸アリル誘導体を脱保護する工程、4) THCのアミノ酸エステルの水溶性塩を調製する工程を含む、スキームIに示される前記〔1〕記載の組成物の調製方法。

〔3〕医薬として許容し得る製剤及び投与方法を用いて、前記〔1〕記載の少なくとも1つの組成物の投与を含む、THCに対して応答性のある任意の疾患容態を治療する方法において使用するための前記〔1〕記載の組成物。

## 〔4〕式

## 【化 7】



の組成物（式中、R1及びR2がアミノ酸残基、例えばバリン、サルコシン、ロイシン、グルタミン、トリプトファン、チロシン、アラニン、及び4(4-アミノフェニル)酪酸又はこれらの組み合わせ、並びにこれらの塩である。）

10

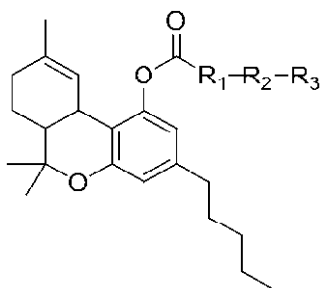
〔5〕1) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体を調製する工程、2) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体をTHCと反応させる工程、3) 前記アミノ酸のTHCギ酸アリル誘導体を脱保護する工程、4) 前記第二のアミノ酸のギ酸アリル誘導体をTHC-アミノ酸と反応させる工程、5) 前記ギ酸アリル誘導体を脱保護して、THCの二アミノ酸誘導体を生成する工程、6) THCのアミノ酸エステルの水溶性塩を調製する工程を含む、スキームIに示される前記〔4〕記載の組成物の調製方法。

〔6〕医薬として許容し得る製剤及び投与方法を用いて、前記〔4〕記載の少なくとも1つの組成物の投与を含む、THCに応答性のある任意の疾患容態を治療する方法において使用するための前記〔4〕記載の組成物。

20

〔7〕式

## 【化 8】



30

の組成物（式中、R1、R2及びR3がアミノ酸残基、例えばバリン、サルコシン、ロイシン、グルタミン、トリプトファン、チロシン、アラニン、及び4(4-アミノフェニル)酪酸又はこれらの組み合わせ、並びにこれらの塩である。）

〔8〕1) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体を調製する工程、2) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体をTHCと反応させる工程、3) 前記アミノ酸のTHCギ酸アリル誘導体を脱保護する工程、4) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体をTHC-アミノ酸と反応させる工程、5) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体と結合したTHCアミノ酸を脱保護する工程、6) 前記アミノ酸のギ酸アリル誘導体をTHC二アミノ酸と反応させる工程、7) 前記ギ酸アリル誘導体を脱保護して、THCの三アミノ酸誘導体を生成する工程、8) THCのアミノ酸エステルの水溶性塩を調製する工程を含む、スキームIに示される前記〔7〕記載の組成物の調製方法。

40

〔9〕医薬として許容し得る製剤及び投与方法を用いて、前記〔7〕記載の少なくとも1つの組成物の投与を含む、THCに応答性のある任意の疾患容態を治療する方法において使用するための前記〔7〕記載の組成物。

〔10〕前記〔1〕記載の化合物のヘミスクシナート誘導体又はヘミグルツラート(hemiglutarate)誘導体を含む組成物。

〔11〕塩基触媒、例えばジメチルアミノピリジンとトリエチルアミンとの混合物の存在下で、前記〔1〕記載の化合物を無水コハク酸又は無水グルタル酸と反応させた後、該反応混合物を精製することによって、前記〔1〕記載の化合物のヘミスクシナートエステル及びヘミグルツラートエステル（前記〔10〕記載の組成物）を調製する方法。

50

〔 1 2 〕 医薬として許容し得る製剤及び投与方法を用いて、前記〔 1 0 〕記載の少なくとも1つの組成物の投与を含む、THCに応答性のある任意の疾患容態を治療する方法において使用するための前記〔 1 0 〕記載の組成物。

〔 1 3 〕 前記〔 4 〕記載の化合物のヘミスクシナート誘導体又はヘミグルツラート誘導体を含む組成物。

〔 1 4 〕 塩基触媒、例えばジメチルアミノピリジンとトリエチルアミンとの混合物の存在下で、前記〔 4 〕記載の化合物を無水コハク酸又は無水グルタル酸と反応させた後、該反応混合物を精製することによって、前記〔 4 〕記載の化合物のヘミスクシナートエステル及びヘミグルツラートエステル（前記〔 1 3 〕記載の組成物）を調製する方法。

〔 1 5 〕 医薬として許容し得る製剤及び投与方法を用いて、前記〔 1 3 〕記載の少なくとも1つの組成物の投与を含む、THCに応答性のある任意の疾患容態を治療する方法において使用するための前記〔 1 3 〕記載の組成物。

〔 1 6 〕 前記〔 7 〕記載の化合物のヘミスクシナート誘導体又はヘミグルツラート誘導体を含む組成物。

〔 1 7 〕 塩基触媒、例えばジメチルアミノピリジンとトリエチルアミンとの混合物の存在下で、前記〔 7 〕記載の化合物を無水コハク酸又は無水グルタル酸と反応させた後、該反応混合物を精製することによって、前記〔 7 〕記載の化合物のヘミスクシナートエステル及びヘミグルツラートエステル（前記〔 1 6 〕の組成物）を調製する方法。

〔 1 8 〕 医薬として許容し得る製剤及び投与方法を用いて、前記〔 1 6 〕記載の少なくとも1つの組成物の投与を含む、THCに応答性のある任意の疾患容態を治療する方法において使用するための前記〔 1 6 〕記載の組成物。

#### 参考文献：

1. Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base, ed. J.E. Joy, S.J. Watson, and J.A. Benson. 1999, Washington, DC: National Academy Press.
2. Martin, B.R., The use of cannabinoids in patients with chronic illness. U.S. Pharmacist, 2002. 1: p. 61-72.
3. ElSolhy, M.A., E. Harland, and C.W. Waller, Cannabinoids in Glaucoma II: The effect of different cannabinoids on the intraocular pressure of the rabbit. Curr Eye Res, 1984. 3(6): p. 841-850.
4. El-Mallakh, R.S., Marihuana and migraine. Headache, 1987. 2(8): p. 442-443.
5. Volfe, Z., I.A. Dvilansky, and I. Nathan, Cannabinoids block release of serotonin from platelets induced by plasma from migraine patients. Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 1985. 5(4): p. 243-246.
6. Maurer, M., et al., Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci., 1990. 240(1): p. 1-4.
7. Perez, J., Combined cannabinoid therapy via an oromucosal spray. Drugs Today (Barc), 2006. 42(8): p. 495-503.
8. McLendon, D.M., R.T. Harris, and W.F. Maule, Suppression of the cardiac conditioned response by delta-9-tetrahydrocannabinol: A comparison with other drugs. Psychopharmacology, 1976. 50(2): p. 159-163.
9. Perlin, E., et al., Disposition and bioavailability of various formulations of tetrahydrocannabinol in the Rhesus monkey. J. Pharm. Sci., 1985. 74: p. 171-174.
10. Ohlsson, A., et al., Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking with erratic bioavailability which is dependent on food intake. Clin. Pharmacol. Ther., 1980. 28: p. 409-416.
11. Mattes, R.D., et al., Cannabinoids and Appetite Stimulation. Pharmacol Bioc

10

20

30

40

50

hem Behav, 1994. 49(1): p. 187-195.

12. Brenneisen, R., et al., The effect of orally and rectally administered delta-9-tetrahydrocannabinol on spasticity: A pilot study with 2 patients. *Inter. J. Clin. Pharmacol. and Therapeutics*, 1996. 34(10): p. 446-452.

13. Hazekamp, A., et al., Evaluation of a vaporizing device (Volcano) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci*, 2006. 95(6): p. 1308-17.

14. Szczesniak, A.M., et al., Ocular hypotensive effects of an intratracheally delivered liposomal delta9-tetrahydrocannabinol preparation in rats. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2006. 22(3): p. 160-7.

10

15. Harris, A.S., et al., Effects of concentration and volume on nasal bioavailability and biological response to desmopressin. *J. Pharm. Sci.*, 1988. 77: p. 337-339.

16. Guy, G.W. and P.J. Robson, A Phase I, open label, four-way crossover study to compare the pharmacokinetic profiles of a single dose of 20 mg of a cannabis based medicine extract (CBME) administered on 3 different areas of the buccal mucosa and to investigate the pharmacokinetics of CBME per oral in healthy male and female volunteers (GWP0112). *Journal of Cannabis Therapeutics*, 2003. 3(4): p. 79-120.

17. Cannon, J.B., et al., Alternate drug delivery routes for A-71623, a potent cholecystokinin-A receptor agonist tetrapeptide. *J. Drug Targeting*, 1996. 4: p. 69-78.

20

18. ElSolhy, M.A., et al., Rectal bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol from various esters. *Pharmacol., Biochem., Behav.*, 1991. 40: p. 497-502.

19. ElSolhy, M.A., et al., Rectal bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol from the hemisuccinate ester in monkeys. *J. Pharm. Sci.*, 1991. 80(10): p. 942-945.

20. Watanabe, Y., et al., Pharmacodynamics and pharmacokinetics of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) after administration of a rectal dosage vehicle. *Biol. Pharm. Bull.*, 1996. 19: p. 1059-1063.

30

21. Acarturk, F. and J.R. Robinson, Vaginal permeability and enzymatic activity studies in normal and ovariectomized rabbits. *Pharm. Res.*, 1996. 13: p. 779-783.

22. Majumdar, S., S. Duvvuri, and A.K. Mitra, Membrane transporter/receptor-targeted prodrug design: strategies for human and veterinary drug development. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004. 56(10): p. 1437-52.

23. Majumdar, S. and A.K. Mitra, Approaches towards enhanced transepithelial drug delivery. *Discov Med*, 2006. 6(36): p. 229-33.

24. Majumdar, S. and A.K. Mitra, Chemical modification and formulation approaches to elevated drug transport across cell membranes. *Expert Opin Drug Deliv*, 2006. 3(4): p. 511-27.

40

25. Soul-Lawton, J., et al., Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995. 39(12): p. 2759-64.

26. Anand, B.S., et al., Amino acid prodrugs of acyclovir as possible antiviral agents against ocular HSV-1 infections: interactions with the neutral and cationic amino acid transporter on the corneal epithelium. *Curr Eye Res*, 2004. 29(2-3): p. 153-66.

27. Anand, B.S., S. Katragadda, and A.K. Mitra, Pharmacokinetics of novel dipeptide ester prodrugs of acyclovir after oral administration: intestinal absorptio

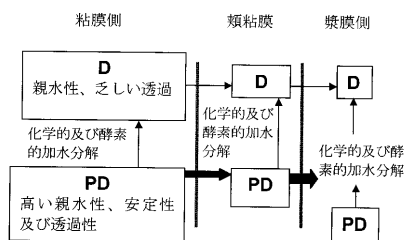
50

- n and liver metabolism. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004. 311(2): p. 659-67.
28. Anand, B., Y. Nashed, and A. Mitra, Novel dipeptide prodrugs of acyclovir for ocular herpes infections: Bioreversion, antiviral activity and transport across rabbit cornea. *Curr Eye Res*, 2003. 26(3-4): p. 151-63.
29. Anand, B.S., et al., In vivo antiviral efficacy of a dipeptide acyclovir prodrug, val-val-acyclovir, against HSV-1 epithelial and stromal keratitis in the rabbit eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003. 44(6): p. 2529-34.
30. Majumdar, S., V. Kansara, and A.K. Mitra, Vitreal pharmacokinetics of dipeptide monoester prodrugs of ganciclovir. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2006. 22(4): p. 231-41. 10
31. Majumdar, S., et al., Dipeptide monoester ganciclovir prodrugs for treating HSV-1-induced corneal epithelial and stromal keratitis: in vitro and in vivo evaluations. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2005. 21(6): p. 463-74.
32. Jain, R., et al., Evasion of P-gp mediated cellular efflux and permeability enhancement of HIV-protease inhibitor saquinavir by prodrug modification. *Int J Pharm*, 2005. 303(1-2): p. 8-19.
33. Jain, R., et al., Circumventing P-glycoprotein-mediated cellular efflux of quinidine by prodrug derivatization. *Mol Pharm*, 2004. 1(4): p. 290-9.
34. Tanino, T., et al., Paclitaxel-2'-Ethylcarbonate prodrug can circumvent P-glycoprotein-mediated cellular efflux to increase drug cytotoxicity. *Pharm Res*, 2007. 24(3): p. 555-65. 20
35. Katragadda, S., R.S. Talluri, and A.K. Mitra, Modulation of P-glycoprotein-mediated efflux by prodrug derivatization: an approach involving peptide transporter-mediated influx across rabbit cornea. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2006. 22(2): p. 110-20.
36. Hutchinson, I., et al., Antitumor benzothiazoles. 16. Synthesis and pharmaceutical properties of antitumor 2-(4-aminophenyl)benzothiazole amino acid prodrugs. *J Med Chem*, 2002. 45(3): p. 744-7.
37. Kasai, M., et al., AS-924, a novel orally active bifunctional prodrug of ceftizoxime. Synthesis and relationship between physicochemical properties and oral absorption. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1999. 47(8): p. 1081-8. 30
38. Altomare, C., et al., Highly water-soluble derivatives of the anesthetic agent propofol: in vitro and in vivo evaluation of cyclic amino acid esters. *Eur J Pharm Sci*, 2003. 20(1): p. 17-26.
39. Bradshaw, T.D., et al., In vitro evaluation of amino acid prodrugs of novel antitumour 2-(4-amino-3-methylphenyl)benzothiazoles. *Br J Cancer*, 2002. 86(8): p. 1348-54.
40. Taori, A., et al., Nalidixic acid prodrugs: amides from amino acid ester and nalidixic acid. *Arch Pharm Res*, 1991. 14(1): p. 48-51.
41. Sanchez, J.P., et al., Quinolone antibacterial agents. Synthesis and structure-activity relationships of a series of amino acid prodrugs of racemic and chiral 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)quinolones. Highly soluble quinolone prodrugs with in vivo pseudomonas activity. *J Med Chem*, 1992. 35(10): p. 1764-73. 40
42. Ohsumi, K., et al., Synthesis and antitumor activities of amino acid prodrugs of amino-combretastatins. *Anticancer Drug Des*, 1999. 14(6): p. 539-48.
43. Feng, X., Y.J. Yuan, and J.C. Wu, Synthesis and evaluation of water-soluble paclitaxel prodrugs. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002. 12(22): p. 3301-3.
44. Yamaguchi, T., et al., Synthesis of taxoids 5. Synthesis and evaluation of novel water-soluble prodrugs of a 3'-desphenyl-3'-cyclopropyl analogue of docetaxel. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999. 9(12): p. 1639-44. 50

45. Takata, J., et al., Vitamin K prodrugs: 1. Synthesis of amino acid esters of menahydroquinone-4 and enzymatic reconversion to an active form. *Pharm Res*, 1995. 12(1): p. 18-23.

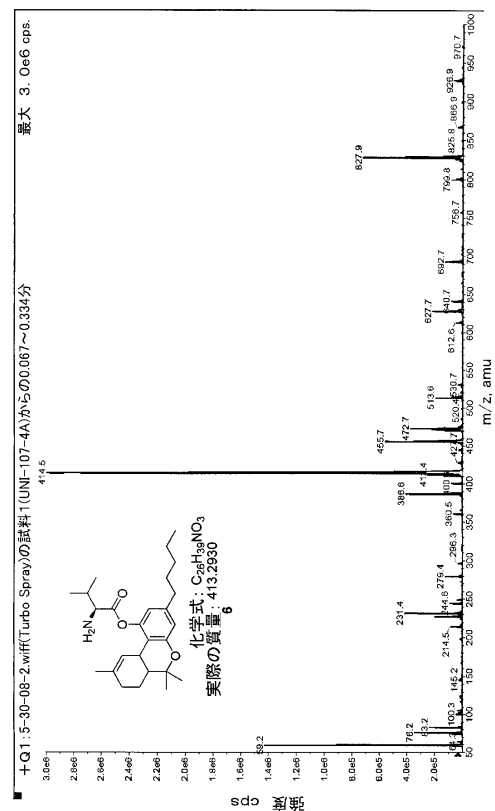
46. Nam, N.H., et al., Water soluble prodrugs of the antitumor agent 3-[(3-amino-4-methoxy)phenyl]-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)cyclopent-2-ene-1-one. *Bioorg Med Chem*, 2003. 11(6): p. 1021-9

【圖 1】



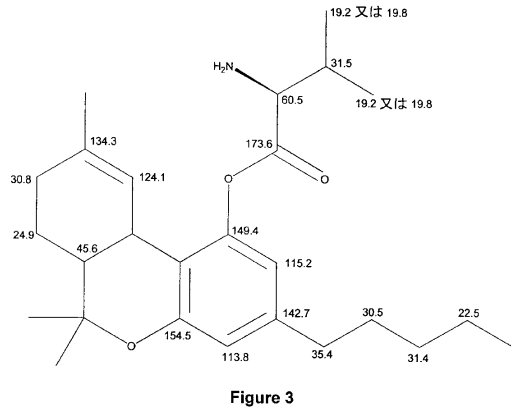
**Figure 1**

【圖 2】

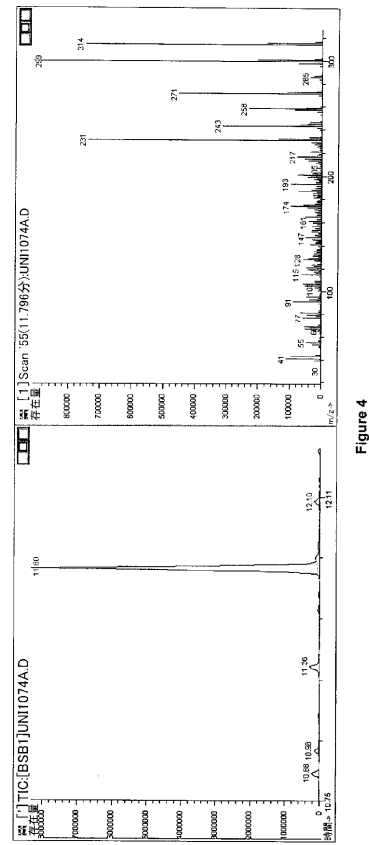


**Figure 2**

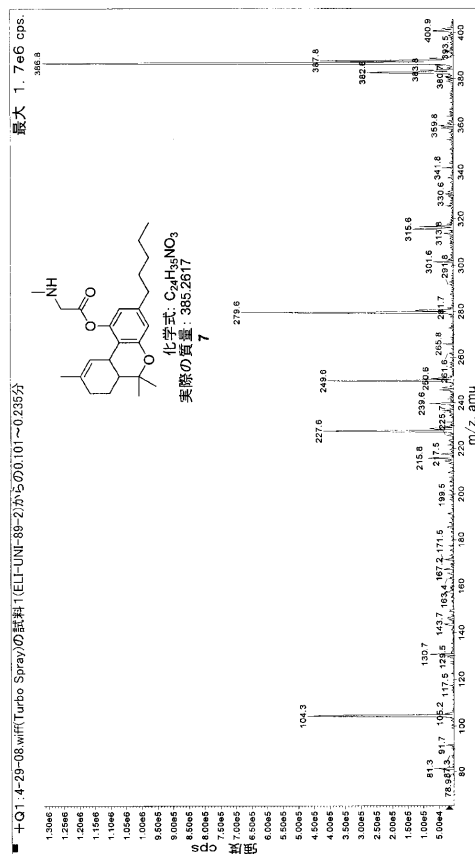
【図 3】



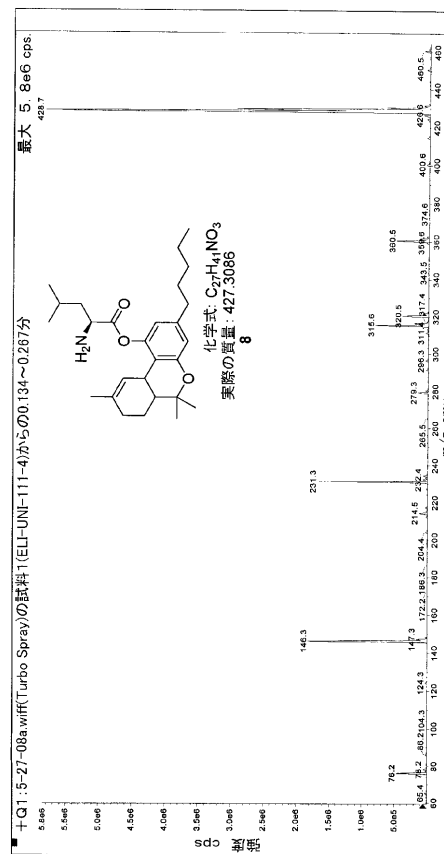
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【図 7】

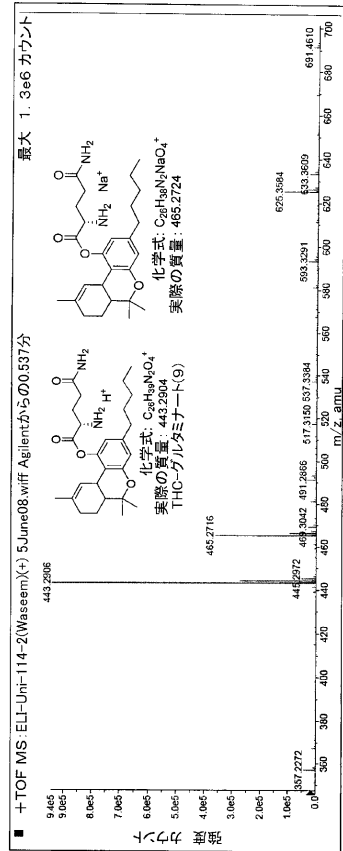
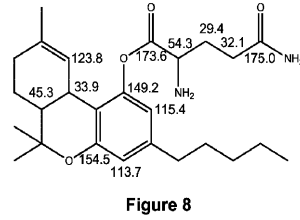


Figure 7

【図 8】



【図 9】

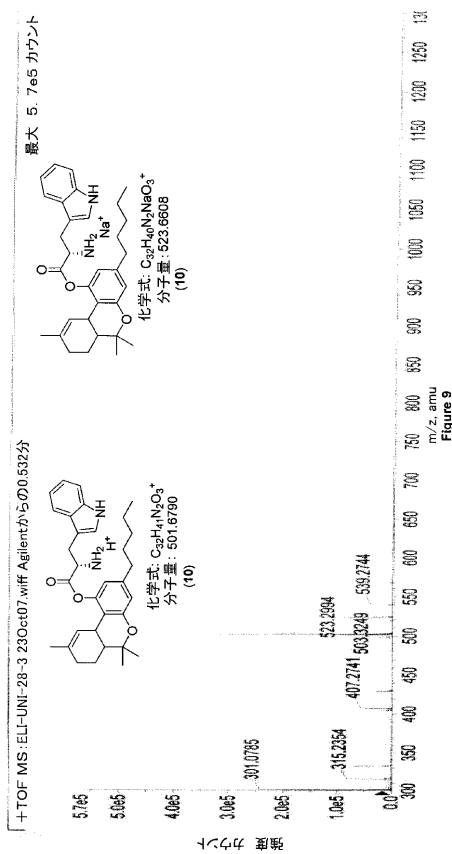
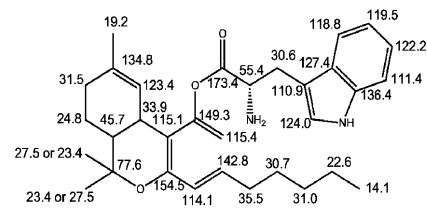


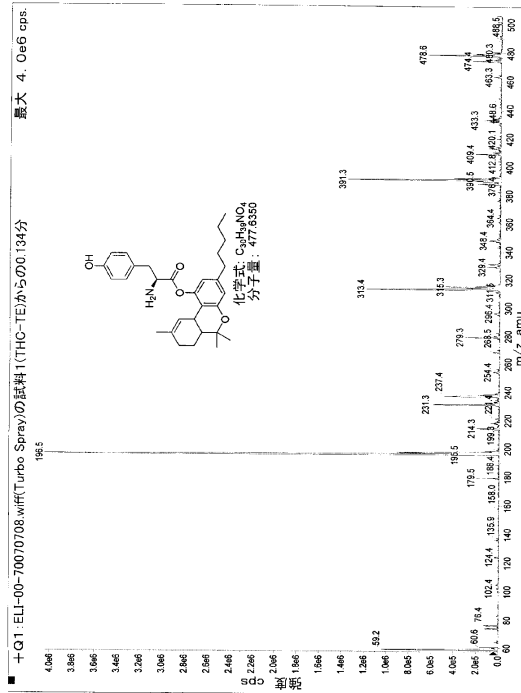
Figure 9

【図 10】





【図 1 1】



【図 1 2】

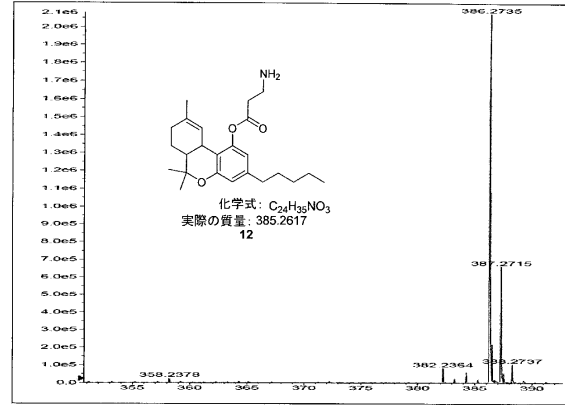


Figure 11

Figure 12

【図 1 3】

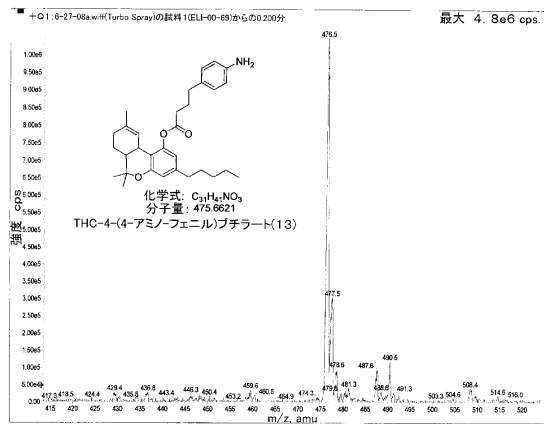


Figure 13

【図 1 4】

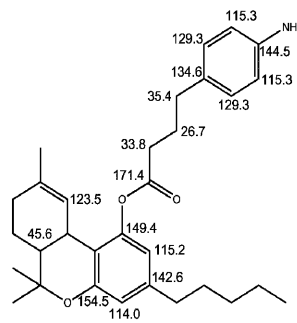


Figure 14

【 図 1 6 】



【 図 1 8 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	1/08	(2006.01)	A 6 1 P	1/08	
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 3
A 6 1 K	31/4025	(2006.01)	A 6 1 K	31/4025	
C 0 7 D	311/80	(2006.01)	C 0 7 D	311/80	
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	C 0 7 D	405/12	

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100196405

弁理士 小松 邦光

(72)発明者 エルソーリー マフムード エイ

アメリカ合衆国 ミシシッピ州 3 8 6 5 5 オックスフォード クワイト ヴァリー コーヴ  
7 0 8

(72)発明者 ゲル ワシーム

アメリカ合衆国 ミシシッピ州 3 8 6 5 5 オックスフォード サッカー ループ 4 0 7

(72)発明者 レブカ マイケル エイ

アメリカ合衆国 ミシシッピ州 3 8 6 5 5 オックスフォード プレントウッド コーヴ 6 1  
0

(72)発明者 マジウムダル ソウムヤジット

アメリカ合衆国 ミシシッピ州 3 8 6 5 5 オックスフォード レキシントン ポイント ドラ  
イヴ 2 0 0 0

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 米国特許第 0 4 9 3 3 3 6 3 ( U S , A )

特表平 0 8 - 5 1 0 7 4 1 ( J P , A )

特表 2 0 0 2 - 5 3 0 2 7 9 ( J P , A )

特表 2 0 0 8 - 5 2 2 9 5 9 ( J P , A )

特表 2 0 1 1 - 5 0 5 3 8 2 ( J P , A )

Pharmacology Biochemistry &amp; Behavior , 1 9 9 1 年 , Vol.40 , p.497-502

Current Eye Research , 2 0 0 3 年 , Vol.26, No.3-4 , p.151-163

Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts , Protective Groups in Organic Synthesis , JOHN

WILEY &amp; SONS, INC. , 1 9 9 9 年 8 月 1 6 日 , Third Edition , p.526-528

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 3 5 2

A 6 1 K 3 1 / 4 0 2 5

A 6 1 P 1 / 0 8

A 6 1 P 1 / 1 4

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 0 4

A 6 1 P 2 5 / 0 6

A 6 1 P 2 5 / 0 8

A 6 1 P 2 5 / 2 2

A 6 1 P 2 5 / 3 6

A 6 1 P 2 7 / 0 6

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 3 1 1 / 8 0

C 0 7 D 4 0 5 / 1 2

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