

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6076740号
(P6076740)

(45) 発行日 平成29年2月8日(2017.2.8)

(24) 登録日 平成29年1月20日(2017.1.20)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3

請求項の数 5 (全 207 頁)

(21) 出願番号	特願2012-548039 (P2012-548039)	(73) 特許権者	512177263
(86) (22) 出願日	平成22年12月23日(2010.12.23)		アルカーメス ファーマ アイルランド
(65) 公表番号	特表2013-516465 (P2013-516465A)		リミテッド
(43) 公表日	平成25年5月13日(2013.5.13)		アイルランド国 ダブリン 4, パーリ
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/062078		ントン ロード 1, コノート ハウス
(87) 国際公開番号	W02011/084846	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成23年7月14日(2011.7.14)		弁理士 山本 秀策
審査請求日	平成24年8月10日(2012.8.10)	(74) 代理人	100113413
審査番号	不服2015-10385 (P2015-10385/J1)		弁理士 森下 夏樹
審査請求日	平成27年6月3日(2015.6.3)	(74) 代理人	100181674
(31) 優先権主張番号	61/293, 124		弁理士 飯田 貴敏
(32) 優先日	平成22年1月7日(2010.1.7)	(74) 代理人	100181641
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 石川 大輔
(31) 優先権主張番号	61/293, 153	(74) 代理人	230113332
(32) 優先日	平成22年1月7日(2010.1.7)		弁護士 山本 健策
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

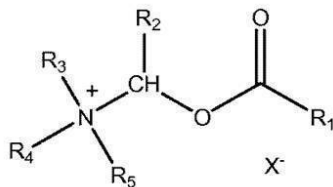
(54) 【発明の名称】 第四級アンモニウム塩プロドラッグ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第三級アミンを含有する親薬物を患者に持続的に送達するための組成物であって、次式を有するプロドラッグ化合物

【化 1 1 9】



[式中、 R_1 は、分枝鎖状の $C_5 \sim C_{24}$ - アルキル基、少なくとも 3 個の炭素原子を含むアルキル基 (前記アルキル基は、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル基を含む)、またはアール基であり、

R_2 は、水素であり、

R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、第三級アミンを含有する親薬物を形成し、ここで、前記親薬物はオランザピンであり、

X^- は、薬学的に許容されるアニオンである]

を含み、前記組成物が前記患者に投与されると前記プロドラッグからの前記親薬物の放出

が持続する、
組成物。

【請求項 2】

前記プロドラッグが、前記プロドラッグを送達するための生体適合性の送達系をさらに含み、前記送達系は、水への前記プロドラッグの曝露を最小限に抑えることによって前記プロドラッグの加水分解性切断の加速を最小限に抑えることができる、請求項 1 に記載の組成物。

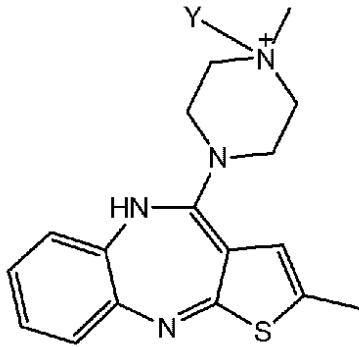
【請求項 3】

前記組成物が、注射または経口送達によって投与されるものであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記プロドラッグが、以下の式

【化 1 2 0】



を有し、式中、可変基 Y が、表 2 の構造から選択される、請求項 1 に記載の組成物：
表 2

【表 2 - 1】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

10

20

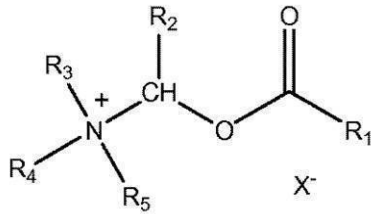
30

40

【請求項 5】

以下の式

【化 1 2 4】



[式中、 R_1 は、分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_9 \sim C_{24}$ - アルキル基、分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_9 \sim C_{24}$ - アルケニル基、または分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_9 \sim C_{24}$ - アルキニル基、または少なくとも 9 個の炭素原子を含むアルキル基（前記アルキル基は、置換または非置換 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル基を含む）であり、
 R_2 は、水素、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルであり、
 R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し、
 X^- は、薬学的に許容されるアニオンである]

によって表され、

前記親薬物が、オランザピンである、第三級アミンを含有する親薬物のプロドラッグ化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（関連出願）

本願は、2010年1月7日にいずれも出願された米国仮特許出願第61/293,171号、同61/293,163号、同61/293,153号、および同61/293,124号の利益を主張する。これらの米国仮特許出願第61/293,171号、同61/293,163号、同61/293,153号、および同61/293,124号の

教示全てが、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

（発明の背景）

（i）発明の分野

本発明は、第三級アミン含有薬物のプロドラッグ送達系に関する。

【背景技術】

【0003】

（ii）発明の背景

薬物送達系は、生物活性剤の安全で有効な投与にとって非常に重要であることが多い。これらの系の重要性は、患者の服薬遵守および一貫した投与を考慮に入れる場合に最も実感されよう。例えば、薬物の投与要件を1日4回投与から1日1回投与に低減することは、患者の服薬遵守および療法の最適化の確保に関して著しく大きな価値があるはずである。

【0004】

薬物の生体利用能の最適化は、多くの潜在的な利益を有する。患者の利便性および服薬遵守の強化のためには、投与頻度が少ない方が望ましいことが一般に認識されている。薬物が放出される期間を延長すると、1用量当たりの作用期間がより長くなると予想される。次にこれにより、既に1日4回の投与が必要であった場合に薬物を1日1回摂取することや、または既に1日1回の投与が必要であった場合に週1回もしくはさらに頻度を少なくすることなどの、投与パラメータの全体的な改善が得られることになる。多くの薬物は

、現在1日1回の投与頻度で与えられている。しかし、これらの薬物のすべてが、正確に24時間の投与間隔で適切な薬物動態特性を有するとは限らない。これらの薬物が放出される期間の延長も、有益になるはずである。

【0005】

薬物療法において基本的に考慮に入れることの1つには、血中濃度と治療活性との関係性が含まれる。ほとんどの薬物では、血清濃度が最小有効濃度と潜在的に毒性のある濃度との間に維持されることが最も重要である。薬物動態に関して、薬物の血中濃度のピークおよびトラフは、血清濃度の治療域に十分適合することが理想的である。いくつかの治療剤については、この治療域が十分に狭く、投与製剤が非常に重要になる。

【0006】

改善された生体利用能プロファイルの必要性に対処するために、いくつかの薬物放出調節技術が開発されている。腸溶コーティングは、胃内の医薬品のプロテクターとして使用されており、プロテノイドマイクロスフェア、リボソームまたは多糖を使用するマイクロカプセル化活性剤は、活性剤の酵素分解の減少に有効となっている。酵素分解を防ぐために、酵素を阻害するアジュバントも使用されている。

【0007】

広範な医薬製剤によって、ジカルボン酸のアミド、修飾アミノ酸または熱的に縮合させたアミノ酸中での活性剤のマイクロカプセル化による持続放出が提供される。緩慢な放出をもたらす添加物を、錠剤製剤中で様々な活性剤と混ぜ合わせることもできる。

【0008】

マイクロカプセル化および腸溶コーティング技術は、活性剤物質の安定性および時間放出特性を強化するが、これらの技術には、いくつかの欠点がある。活性剤の組込みは、マイクロカプセル化マトリックスへの拡散に依存することが多く、したがって定量的でなくなるおそれがあり、投与量の再現性を複雑にすることもある。さらに、カプセル化された薬物は、マトリックスからの拡散もしくはマトリックスの分解またはその両方に頼り、これは活性剤の化学特性および水溶性に非常に依存する。それとは逆に、水溶性マイクロスフェアは、無限に膨潤し、残念なことには活性剤が一気に放出され、持続放出に利用可能な活性剤が制限されることがある。さらに、いくつかの技術では、活性剤の放出に必要とされる分解過程の制御は信頼できない。例えば、腸溶コーティングされた活性剤はpHに応じて活性剤を放出するため、pHおよび滞留時間の可変性に起因して放出速度の制御が困難である。

【0009】

いくつかの埋込み式の薬物送達系では、薬物へのポリペプチドの結合が利用されている。さらに、薬物の漸進的な放出のための移植片として、薬物をそれらのマトリックスに組み込む他の大型ポリマー性担体を使用される。さらに別の技術では、共有結合性薬物の結合の利点が、高度に秩序化された脂質フィルムに活性成分が結合しているリボソームの形成と組み合わせられている。

【0010】

しかし、今まで製剤化されてこなかったか、または持続期間にわたって放出するための持続放出製剤への製剤化が困難であった特定の活性剤を送達することができ、患者が投与するのに好都合な活性剤送達系が、未だ必要とされている。

【0011】

創薬から第三級アミンが化合物の様々なクラスにおいて非常に重要であることが公知である。これらの薬物の多くは、治療領域において、例えば持続放出製剤から利益を得られる患者の中枢神経系(CNS)に対する薬物の効果に有用である。第三級アミン含有薬物は、誘導体化されると、第三級アミンを含有する親薬物の溶解性を高め、体内の薬物標的化を改善し、最終的には薬理学的作用のためにその元の形態で親薬物を放出する化合物を形成する。第三級アミンを含有する親薬物から誘導体化されたこれらの化合物は、従来技術では「送達系」、「一過的送達系」、「プロドラッグ」またはプロ部分(promoiety)と呼ばれ、インビボで酵素的および/または化学的切断を受けやすい親薬物化合

10

20

30

40

50

物の第四級アンモニウム塩を含む。

【0012】

しかし、従来技術の第三級アミンを含有する親薬物の誘導体、プロ部分およびプロドラッグは、これらの薬物の溶解性を増大し、親薬物上の不安定な部分を保護し、プロドラッグ部分からの親薬物の急速な放出を最小限の毒性で達成することに関する。今までに、例えば親薬物の溶解性を低減することによって持続放出またはゼロ次動態を提供する第三級アミン含有薬物のプロドラッグは存在していない。1日1回の投与要件を低減し、第三級アミンを含有する親薬物の制御された持続放出を可能にし、また典型的な溶解により制御される持続放出法で直面する放出の不規則および厄介な製剤化を回避する、第三級アミン含有薬物の持続的送達の必要性は、一般に認識されている。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

(発明の概要)

本発明は、第三級アミンを含有する親薬物が患者への投与後に放出され、吸収される期間を延長し、1用量につき現在予想される期間よりも長い作用期間を提供することによってこれを達成する。一実施形態では、本発明の方法における使用に適した化合物は、誘導体化されていない親薬物と比較してプロドラッグ化合物の溶解性および極性を低減する、アルデヒドで連結されたプロドラッグ部分によって誘導体化された、第三級アミン含有親薬物の不安定な第四級アンモニウム塩である。

20

【0014】

さらに、本発明のプロドラッグ化合物の溶解性のpH依存性を、それらの親薬物と比較して低減または排除することによって、新しい方法が開拓され得ることも発見した。本発明のプロドラッグの低い溶解性は、プロドラッグが胃内または注射部位で直面し得る環境などの、pHが変化する環境に投与される場合でも維持される。本発明のプロドラッグに関する水溶性のpH非依存性は、周辺環境のpHの変動に反応して溶解性の変化を受けやすい持続放出製剤において生じ得る、「過量放出(dose dumping)」(すなわち、持続放出製剤の投与時の、活性剤の望ましくない急速な放出)の問題も低減または排除する。プロドラッグの物理的、化学的および溶解性の特性は、対イオンX⁻の選択によってさらにモジュレートすることができる。

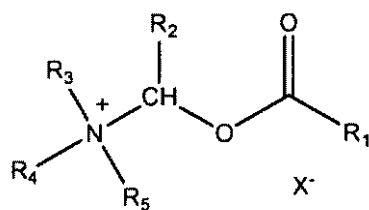
30

【0015】

一実施形態では、本発明は、患者に投与されたとき、プロドラッグからの親薬物の放出が持続放出である、有効量の式Iのプロドラッグ化合物を患者に投与するステップを含む、第三級アミンを含有する親薬物を持続的に送達する方法を提供する。

【0016】

【化1】



式I

40

式中、R₁は、i) 少なくとも1個の炭素原子、好ましくは少なくとも5個の炭素原子、好ましくは少なくとも7個の炭素原子、好ましくは少なくとも9個の炭素原子を含む脂肪族基；ii) 直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換C₅~C₂₄-アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換C₅~C₂₄-アルケニル基、または直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換C₅~C₂₄-アルキニル基；iii) 直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換C₇~C₂₄-アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換C₇~C₂₄-アルケニル基、または直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは

50

は非置換 $C_7 \sim C_{24}$ - アルキニル基 ; i v) 直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_9 \sim C_{24}$ - アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_9 \sim C_{24}$ - アルケニル基、または直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_9 \sim C_{24}$ - アルキニル基 ; v) 少なくとも 1 個の炭素原子を含むアルキル基 (前記アルキル基は、置換または非置換 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル基を含む) ; v i) $C_3 \sim C_{12}$ - シクロアルキル、1 - メチル - $C_3 \sim C_{12}$ - シクロアルキル、イソプロピル、sec - ブチル、t - ブチル、ペンタ - 2 - イル、ヘキサ - 2 - イル、ヘプタ - 2 - イル、シクロペンチル、ネオペンチル、3 - メチルペンタ - 3 - イル、3 - エチルペンタ - 3 - イル、2, 3 - ジメチルブタ - 2 - イル、2 - メチルブタ - 2 - イル、2 - メチルヘキサ - 2 - イル、1 - メチルシクロプロピル、1 - メチルシクロペンチル、1 - メチルシクロヘキシル、1 - エチルシクロヘキシルまたは分枝鎖状アルキル基などの、第二級または第三級アルキル基 ; v i i) アリールまたは置換アリール、あるいは v i i i) ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり、 R_2 は、水素、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルであり、好ましくは、 R_2 は水素またはメチルであり、最も好ましくは、 R_2 は水素であり、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し、 X^- は、薬学的に許容されるアニオンである。

10

【 0 0 1 7 】

好ましい一実施形態では、式 I のプロドラッグ化合物は、好ましくはプロドラッグの加水分解性切断の加速を最小限に抑えることができる、プロドラッグを送達するための生体適合性の送達系をさらに含む。好ましくは、生体適合性の送達系は、水へのプロドラッグの曝露を最小限に抑え、かつ / または生理的な pH 範囲 (例えば、約 7) から逸脱する pH 条件への曝露を最小限に抑えることによって加水分解性切断を最小限に抑えることができる。好ましい送達系には、プロドラッグを含み、マトリックスへの水の拡散を最小限に抑えることができる生体適合性ポリマーマトリックス送達系が含まれる。

20

【 0 0 1 8 】

式 I のプロドラッグ化合物は、第三級アミン (またはイミン) を含有する親薬物を含み、この親薬物は、それに限定されるものではないが、プロドラッグの合成中の親の安定化および患者への投与のためのプロドラッグの安定化を含む任意の目的で、本明細書に用語が定義されている通りさらに「置換」されていることを理解されたい。第三級アミンを含有する置換された親薬物の一例は、第三級アミンを含有する親薬物の薬学的に許容されるエステルである。本発明の第三級アミンを含有する親薬物および親薬物のプロドラッグはいずれも、第三級アミンを含有する置換された親薬物または第三級イミンを含有する置換された親薬物が、患者に投与される場合に、インビボで化学的および / または酵素的加水分解によって切断されることにより親薬物部分を放出し、その結果、患者への送達を企図された十分な量の化合物が、その所期の治療上の使用に対して持続放出方式で利用可能である限り、置換されていてよい。

30

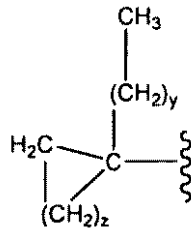
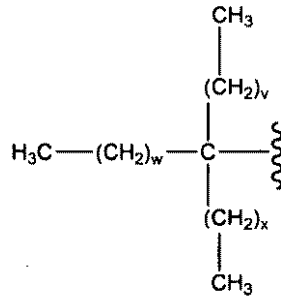
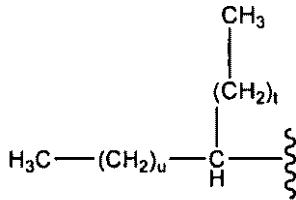
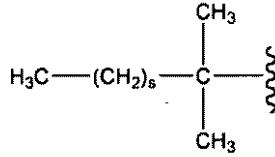
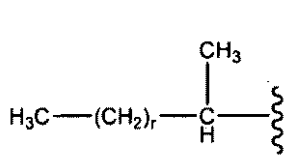
【 0 0 1 9 】

一実施形態では、 R_1 は、次式の 1 つに相当する分枝鎖状アルキル基である。

40

【 0 0 2 0 】

【化2】



10

20

これらの基において、 r は $0 \sim 21$ であり、 s は $0 \sim 20$ である。 t および u のそれぞれは、独立に $0 \sim 21$ であるが、ただし t および u の合計は $0 \sim 21$ である。 v 、 w および x のそれぞれは、独立に $0 \sim 20$ であるが、ただし v 、 w および x の合計は $0 \sim 20$ である。 z は整数 $1 \sim 10$ であり、 y は整数 $0 \sim 20$ であるが、ただし z および y の合計は $1 \sim 21$ である。好ましくは、 r は整数 $1 \sim 21$ であり、 s は整数 $1 \sim 20$ であり、 t および u の合計は $5 \sim 21$ であり、 v 、 w および x の合計は $4 \sim 20$ であり、 y および z の合計は $4 \sim 21$ である。

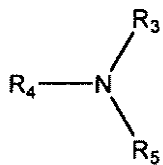
【0021】

30

別の実施形態では、本発明は、式 I の第三級アミンを含有する親薬物のプロドラッグ化合物を生成する方法を提供し、該方法は、式 I V の親薬物の第三級アミン

【0022】

【化3】



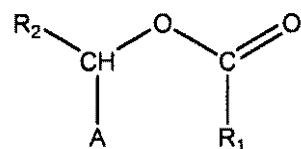
式 IV

(式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、第三級アミンを含有する親薬物化合物を形成する)を、式 I I の化合物

40

【0023】

【化4】



式 II

(式中、 A は脱離基であり、 R_1 および R_2 は、式 I に定義の通りである)と反応させるステップを含む。

50

【0024】

式IVの親薬物は、少なくとも1つの化学的部分で置換され得ることを理解されたい。置換された親薬物の一例には、それに限定されるものではないが、少なくとも1つの薬学的に許容されるエステルによって置換された第三級アミンを含有する親薬物が含まれる。四級化化学反応の前の第三級アミンを含有する親薬物の置換は、例えばプロドラッグの合成中の親薬物上の反応性部位を安定化するのに有用である。

【0025】

用語「不安定な」は、本明細書で使用される場合、第三級アミンを含有する親薬物の第四級アンモニウム塩形態が、インビボで酵素的および/または化学的な切断を受けることにより元の第三級アミンを含有する親薬物を放出する能力を指す。本明細書で使用される場合、用語「プロドラッグ」は、患者に投与される場合に、インビボで化学的および/または酵素的加水分解によって切断されることにより親薬物部分を放出し、その結果、患者への送達を企図された十分な量の化合物が、その所期の治療上の使用に対して持続放出方式で利用可能になる、第三級アミンを含有するまたは第三級イミンを含有する親薬物の不安定な第四級アンモニウム塩誘導体化合物を意味する。本明細書で使用される場合、用語「親薬物」は、疾患の予防、診断、治療もしくは治癒において疼痛を緩和するのに有用であるか、またはヒトもしくは動物の任意の生理的もしくは病理学的な障害に関連する根本的な原因もしくは症状を制御もしくは改善するのに有用な、任意の化合物を意味する。親薬物の特定の異性体形態が、治療における使用に好ましいが、用語「親薬物」は、本明細書で使用される場合、親薬物のすべての異性体を包含するものとする。「第三級アミンを含有する親薬物」は、脂肪族第三級アミン、環式第三級アミンおよび芳香族第三級アミンを含む第三級アミン部分を含む任意の親薬物である。「第三級イミンを含有する親薬物」は、イミン部分、すなわち炭素窒素二重結合を含む任意の親薬物である。「置換された親薬物」は、本明細書では、本明細書に用語が定義されている通り「置換」されている親薬物を意味するために使用される。親薬物は、プロドラッグの調製中に親薬物を安定化する目的で、または患者への投与のためを含む任意の目的のために本発明のプロドラッグを安定化する目的で置換され得る。

【0026】

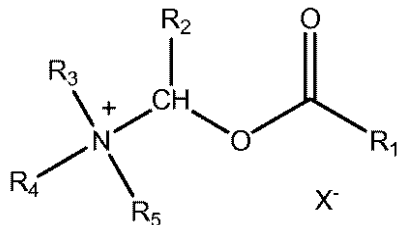
式Iのプロドラッグ化合物を使用して、第三級アミンを含有する親薬物が有用である任意の状態を治療することができる。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

第三級アミンを含有する親薬物を患者に持続的に送達する方法であって、次式を有するプロドラッグ化合物

【化119】



[式中、R₁は、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換C₅~C₂₄-アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換C₅~C₂₄-アルケニル基、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換C₅~C₂₄-アルキニル基、少なくとも3個の炭素原子を含むアルキル基(前記アルキル基は、置換もしくは非置換C₃~C₁₂シクロアルキル基を含む)、置換もしくは非置換アリール基、または置換もしくは非置換ヘテロアリール基であり、

R₂は、水素、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換C₁~C₆アルキル、または

置換もしくは非置換 C₃ ~ C₁₂ シクロアルキルであり、
R₃、R₄ および R₅ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、第三級アミン
を含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し、
X⁻ は、薬学的に許容されるアニオンである]
を投与するステップを含み、前記患者に投与されると前記プロドラッグからの前記親薬物
の放出が持続する、方法。

(項目 2)

前記プロドラッグが、前記プロドラッグを送達するための生体適合性の送達系をさらに
含み、前記送達系は、水への前記プロドラッグの曝露を最小限に抑えることによって前記
プロドラッグの加水分解性切断の加速を最小限に抑えることができる、項目 1 に記載の方法。

10

(項目 3)

前記親薬物が、少なくとも 12 時間、少なくとも 24 時間、少なくとも 36 時間、少な
くとも 48 時間、少なくとも 4 日間、少なくとも 1 週間、少なくとも 1 カ月間および少な
くとも 3 カ月間から選択される期間にわたって前記患者の血流に存在する、項目 2 に記載
の方法。

(項目 4)

前記投与ステップが、注射または経口送達によって行われる、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記親薬物が、アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、カリプラジン、シタ
ロプラム、デヒドロアリピプラゾール、エスシタロプラム、ガランタミン、イロペリドン
、ラトレビルジン、ルラシドン、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、リスペリ
ドンおよびジプラシドンである、項目 1 に記載の方法。

20

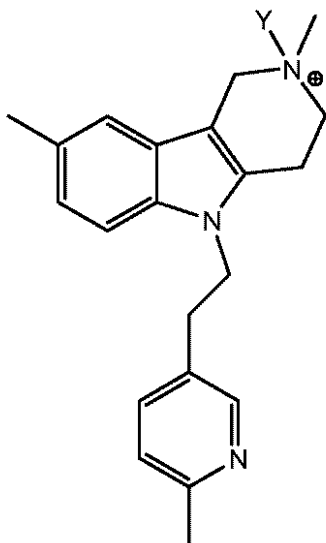
(項目 6)

R₃、R₄ および R₅ が、それらが結合している窒素原子と一緒に、置換または
非置換複素環を形成する、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記プロドラッグが、以下の式

【化 120】



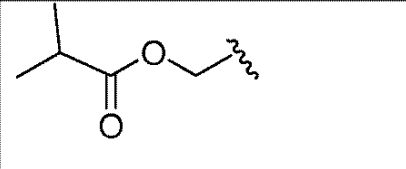
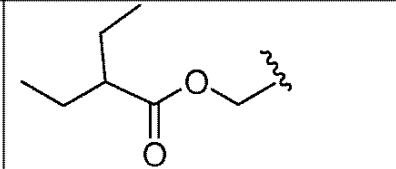
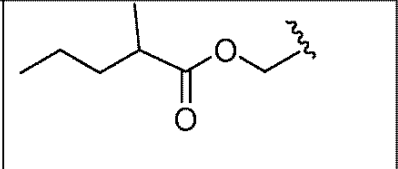
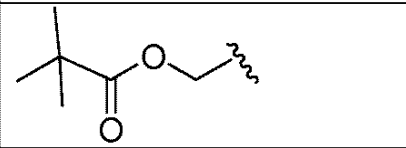
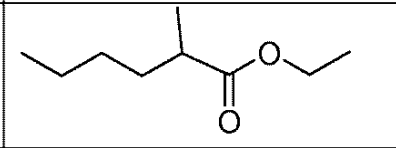
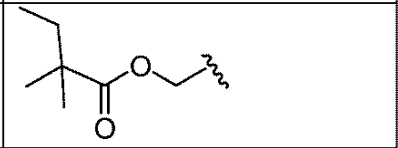
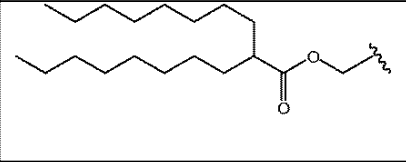
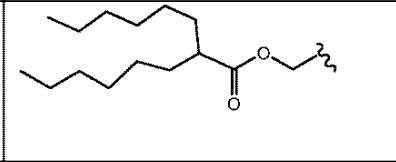
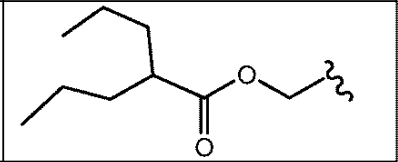
30

を有し、式中、可変基 Y が、表 2 または表 5 の構造から選択される、項目 6 に記載の方法

。
表 2

40

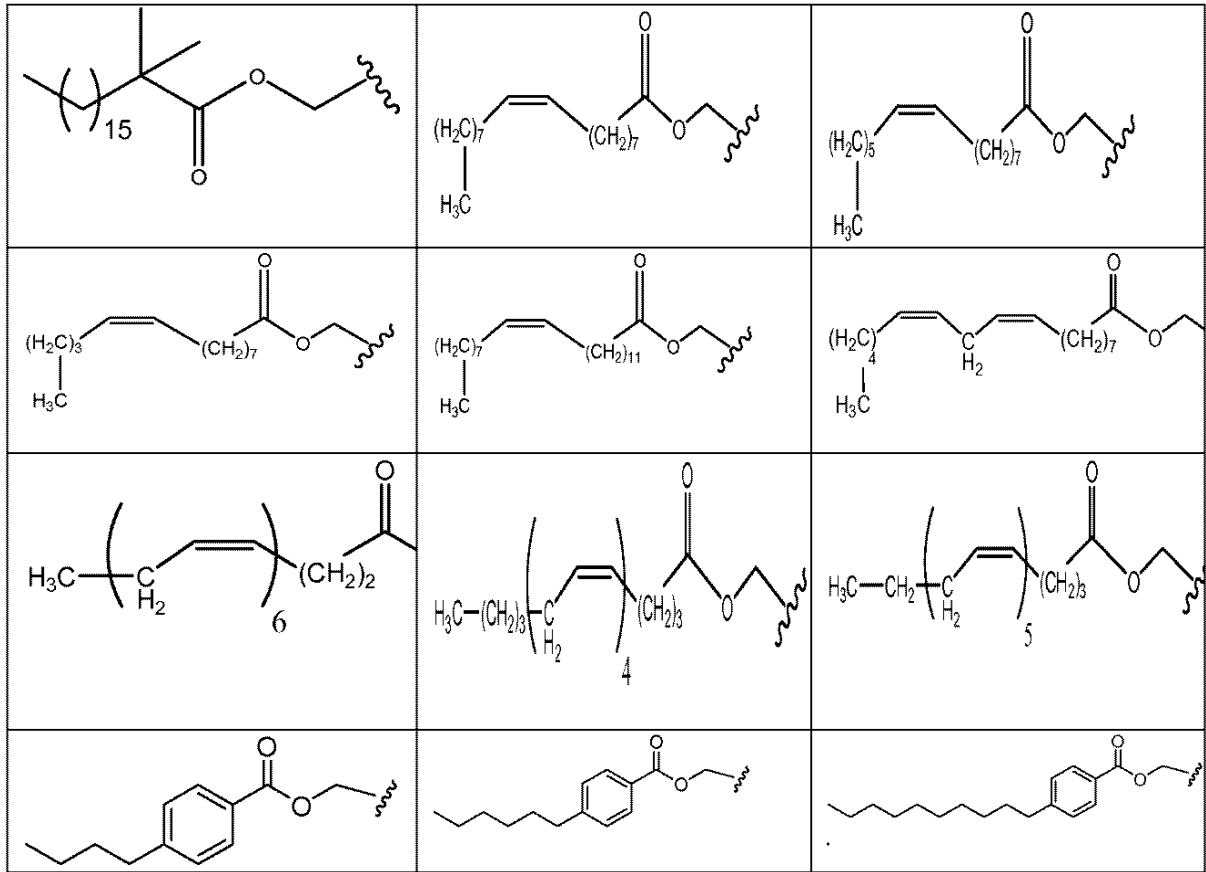
【表 2 - 4】

 <chem>CC(C)C(=O)OCC</chem>	 <chem>CCC(CC)C(=O)OCC</chem>	 <chem>CCCC(C)C(=O)OCC</chem>
 <chem>CC(C)(C)C(=O)OCC</chem>	 <chem>CCCCC(C)C(=O)OCC</chem>	 <chem>CCCC(C)(C)C(=O)OCC</chem>
 <chem>CCCCCCCCCCCC(C)C(=O)OCC</chem>	 <chem>CCCCCCCCCCC(CC)C(=O)OCC</chem>	 <chem>CCCCCCCCC(CC)C(=O)OCC</chem>

【表 2 - 5】

			10
			20
			20
			30
			40

【表 2 - 6】

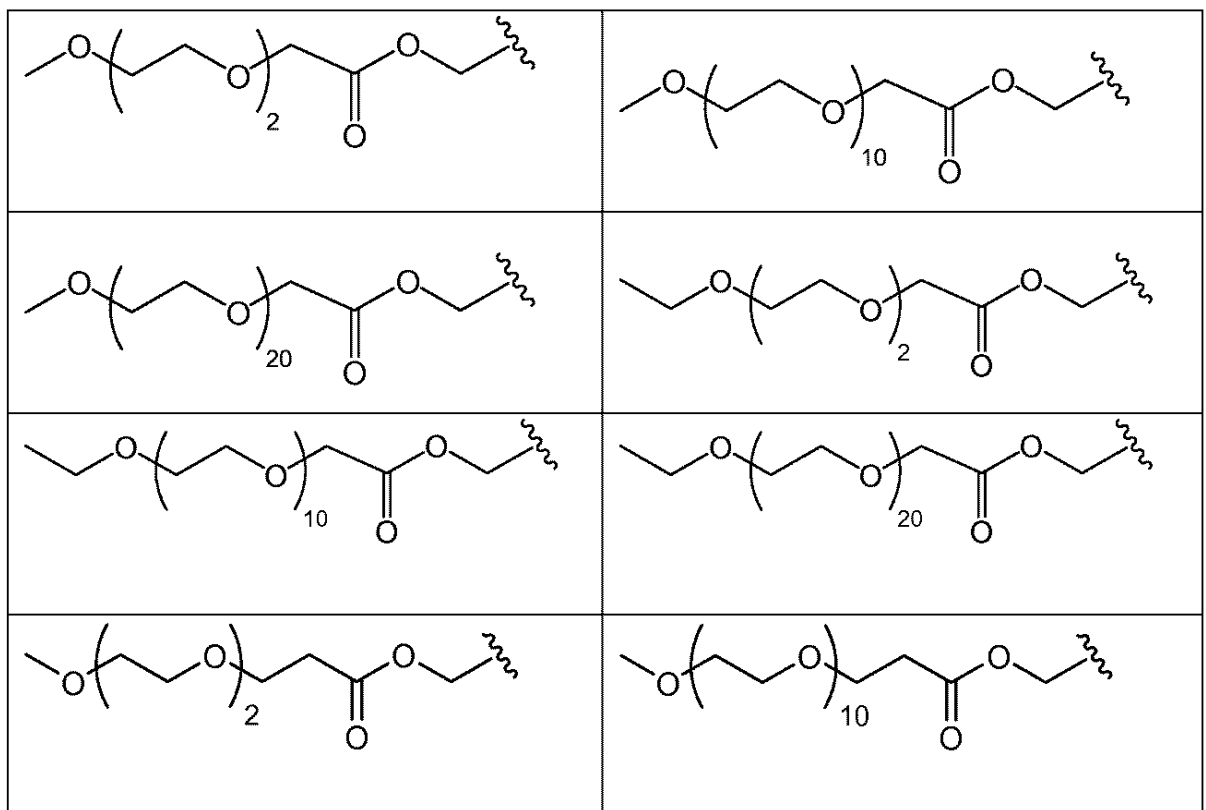


10

20

表 5

【表 5 - 5】

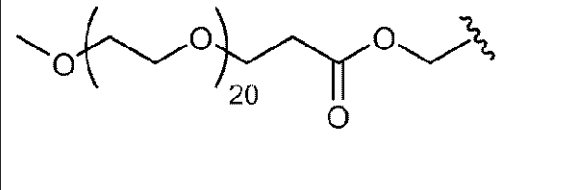
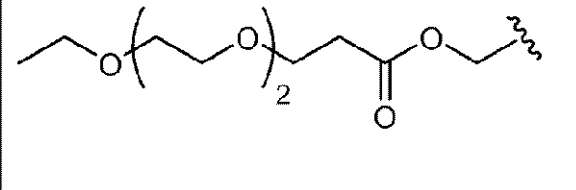
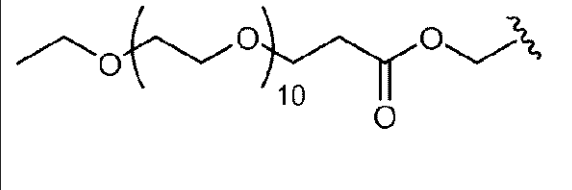
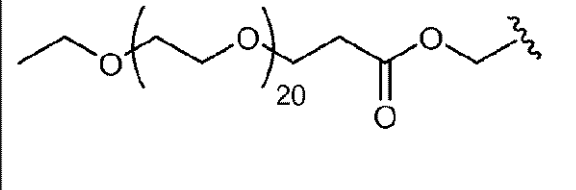
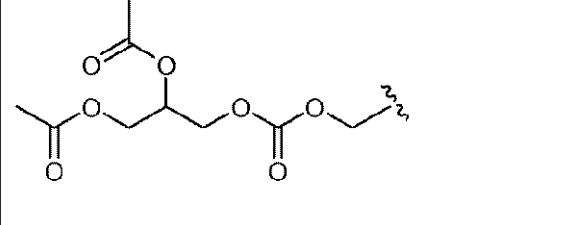
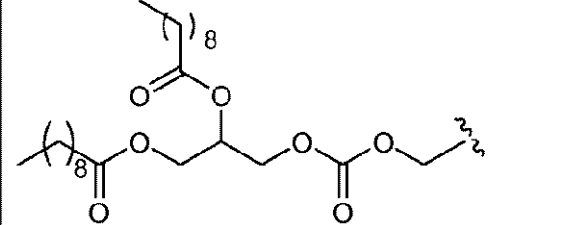
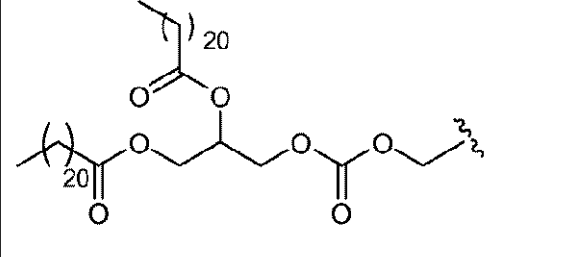
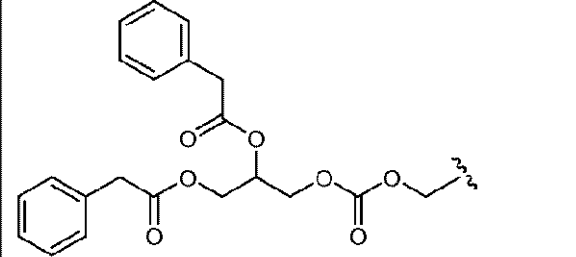
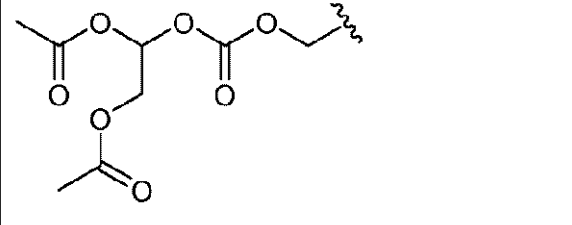
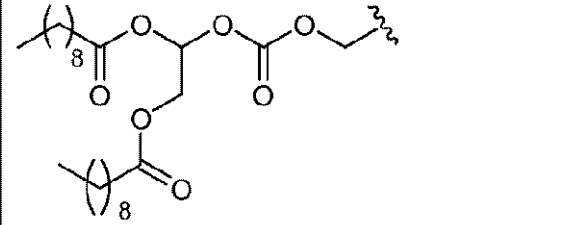
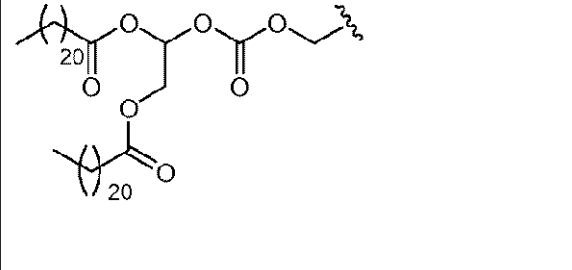
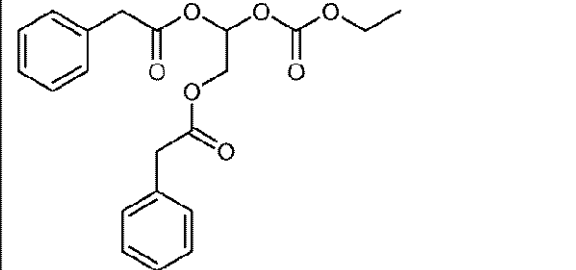
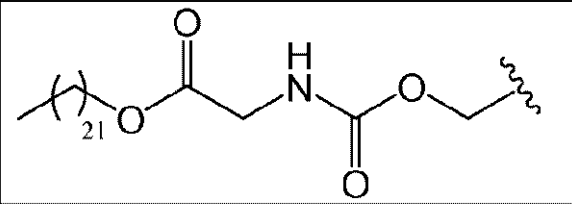
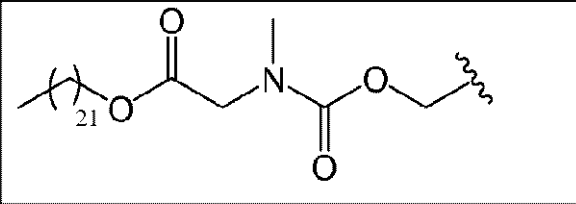
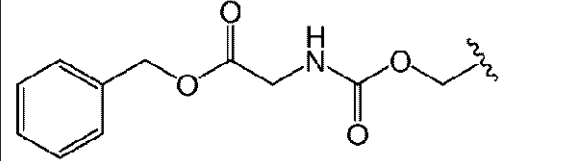
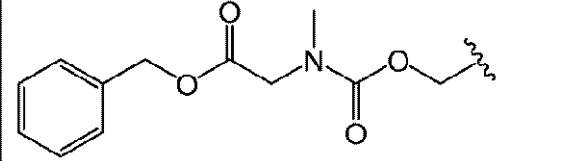


30

40

50

【表 5 - 6】

10

20

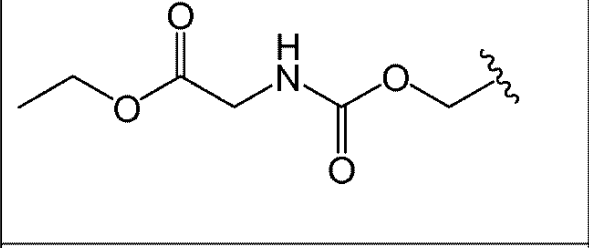
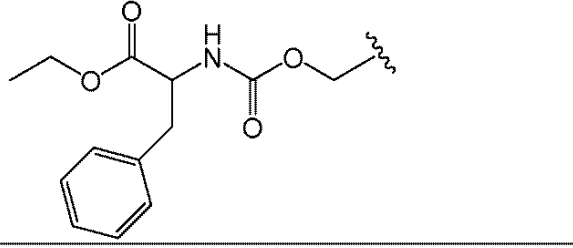
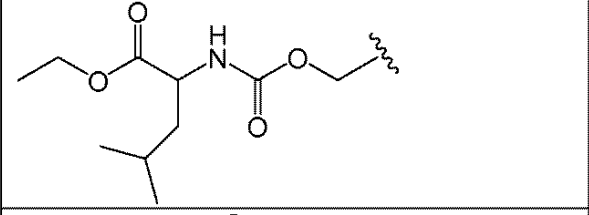
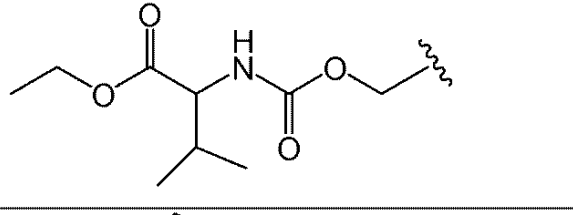
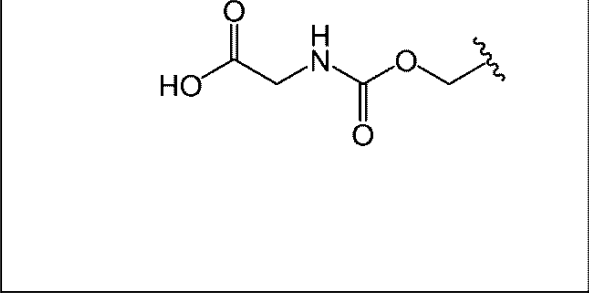
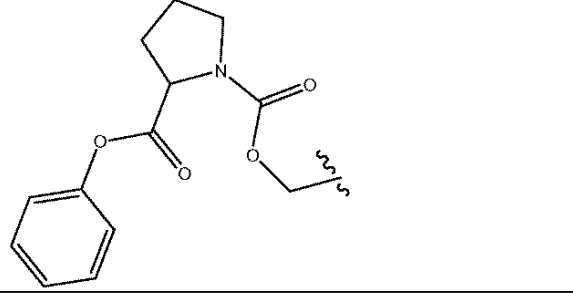
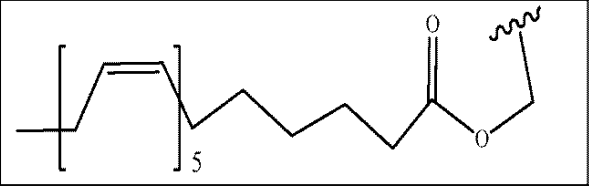
30

40

【表 5 - 7】

		10
		20
		30
		40

【表 5 - 8】

		
		10
		20
		

(項目 8)

前記プロドラッグは、参照 pH における水溶性が、同じ参照 pH における前記親薬物の水溶性と比較して低く、前記参照 pH は、前記親薬物が完全にプロトン化される pH である、項目 1 に記載の方法。

30

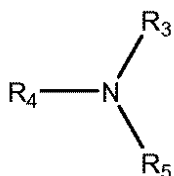
(項目 9)

R_2 が、水素、メチル基またはエチル基である、項目 1 に記載の方法。

(項目 10)

第三級アミンを含有するかまたは第三級イミンを含有する親薬物化合物のプロドラッグ化合物を生成する方法であって、次式を有する親薬物化合物

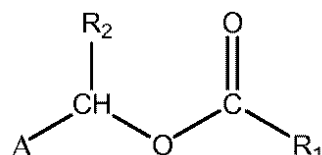
【化 1 2 1】



40

(式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、親薬物化合物を形成する) を、次式の化合物

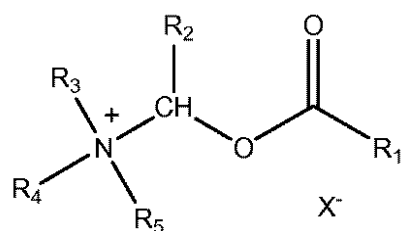
【化 1 2 2】



(式中、Aは脱離基であり、 R_1 は、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_9 \sim C_{24}$ -アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_9 \sim C_{24}$ -アルケニル基、または直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_9 \sim C_{24}$ -アルキニル基、または置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル基であり、 R_2 は、水素、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルである)と反応させ、それにより次式のプロドラッグ化合物

10

【化 1 2 3】



20

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、上に定義されており、 X^- は、薬学的に許容されるアニオンである)を生成するステップを含む方法。

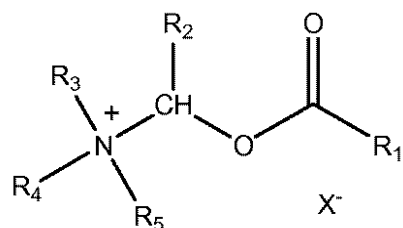
(項目 1 1)

項目 1 0 に記載の方法によって調製されるプロドラッグ化合物。

(項目 1 2)

以下の式

【化 1 2 4】



30

[式中、 R_1 は、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_9 \sim C_{24}$ -アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_9 \sim C_{24}$ -アルケニル基、または直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_9 \sim C_{24}$ -アルキニル基、または少なくとも 9 個の炭素原子を含むアルキル基 (前記アルキル基は、置換または非置換 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル基を含む) であり、

40

R_2 は、水素、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルであり、

R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し、

X^- は、薬学的に許容されるアニオンである]

によって表される、第三級アミンを含有する親薬物のプロドラッグ化合物。

(項目 1 3)

50

項目 1 2 に記載のプロドラッグ化合物であって、前記プロドラッグ化合物は、参照 pH における水溶性が同じ参照 pH における前記親薬物の水溶性と比較して低く、前記参照 pH は前記親薬物が完全にプロトン化される pH である、項目プロドラッグ化合物。

(項目 1 4)

R₃、R₄ および R₅ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換または非置換複素環を形成する、項目 1 2 に記載のプロドラッグ化合物。

(項目 1 5)

前記複素環が、5 員または 6 員または 7 員の複素環である、項目 1 4 に記載のプロドラッグ化合物。

(項目 1 6)

前記複素環が、ピペリジン、ピロリジン、ペラジン、モルホリン、アザピン、ジアザピン、イミダゾールまたはアゼチジンである、項目 1 5 に記載のプロドラッグ化合物。

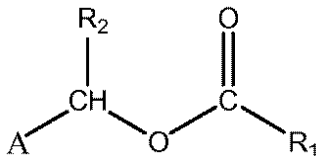
(項目 1 7)

前記親薬物が、アミスプリド、アリピプラゾール、アセナピン、カリプラジン、シタロプラム、デヒドロアリピプラゾール、エスシタロプラム、ガランタミン、イロペリドン、ラトレピルジン、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、リスペリドンおよびジブラシドンである、項目 1 2 に記載のプロドラッグ化合物。

(項目 1 8)

次式の化合物

【化 1 2 5】



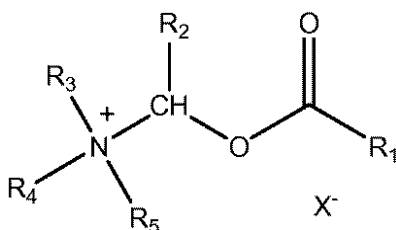
[式中、A は脱離基であり、R₁ は、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 C₉ ~ C₂₄ - アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 C₉ ~ C₂₄ - アルケニル基、または少なくとも 9 個の炭素原子を含むアルキル基 (前記アルキル基は、置換または非置換 C₃ ~ C₁₂ シクロアルキル基を含む) であり、

R₂ は、水素、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、または置換もしくは非置換 C₃ ~ C₁₂ シクロアルキルである]。

(項目 1 9)

第三級アミンを含有する親薬物を患者に持続的に送達する方法であって、次式を有する前記親薬物のプロドラッグ化合物

【化 1 2 6】



[式中、R₁ は、少なくとも 5 個の炭素原子を含む脂肪族基であり、

R₂ は、水素、直鎖もしくは分枝鎖状の置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、または置換もしくは非置換 C₃ ~ C₁₂ シクロアルキルであり、

R₃、R₄ および R₅ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、第三級アミンを含有する親薬物化合物または第三級イミン親薬物化合物を形成し、

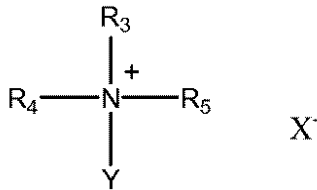
X⁻ は、薬学的に許容されるアニオンである]

を投与するステップを含み、前記患者に投与されたとき前記プロドラッグからの前記親薬物の放出は持続放出である、方法。

(項目20)

第三級アミンを含有する親薬物を患者に持続的に送達する方法であって、次式を有する前記親薬物のプロドラッグ化合物

【化127】



10

[式中、R₃、R₄およびR₅は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し、

Yは、

a) C(R₇R₈)OC(O)R₉ (R₇およびR₈は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であり、R₉は、

i) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₁~C_{2,4}アルキル、

ii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₂~C_{2,4}アルケニル、

iii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₂~C_{2,4}アルキニル、

iv) 置換または非置換C₃~C_{1,2}シクロアルキル、

v) 置換または非置換アリール、および

vi) 置換または非置換ヘテロアリールから選択される)、

b) C(R₇R₈)OC(O)OR₉ (R₇、R₈およびR₉は、上に定義されている)、

c) C(R₇R₈)OC(O)N(R₁₀R₁₁) (R₇およびR₈は、上に定義されており、

R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であるが、ただしR₁₀およびR₁₁の少なくとも1つは、

i) 分枝鎖状もしくは非分枝鎖状の置換もしくは非置換C₁~C_{2,4}アルキル、

ii) 分枝鎖状もしくは非分枝鎖状の置換もしくは非置換C₂~C_{2,4}アルケニル、

iii) 分枝鎖状もしくは非分枝鎖状の置換もしくは非置換C₂~C_{2,4}アルキニル、

iv) 置換もしくは非置換C₃~C_{1,2}シクロアルキル、

v) 置換もしくは非置換アリール、および

vi) 置換もしくは非置換ヘテロアリール

であるか、またはR₁₀およびR₁₁は、それらが結合する窒素と一緒にあって、複素環を形成する)、

d) C(R₇R₈)OP(O₃)²⁻MV (R₇およびR₈は、上に定義されており、MおよびVは、それぞれ独立に一価のカチオンであるか、またはMおよびVは、一緒になって二価のカチオンを形成する)、

e) C(R₇R₈)OP(O)(OR₁₂)(OR₁₃) (R₇およびR₈は、上に定義されており、R₁₂およびR₁₃は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であるが、ただしR₁₂およびR₁₃の少なくとも1つは、

i) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₁~C_{2,4}アルキル、

ii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₂~C_{2,4}アルケニル、

iii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₂~C_{2,4}アルキニル、および

iv)

v) 置換または非置換C₃~C_{1,2}シクロアルキルである)

から選択され、

50

X⁻は、薬学的に許容されるアニオンである]と、
水への前記プロドラッグの曝露を最小限に抑えることによって前記プロドラッグの加水分解性切断の加速を最小限に抑えることができる、前記プロドラッグを送達するための任意選択の生体適合性の送達系と
を投与するステップを含み、
前記プロドラッグ化合物は、参照 pH における水溶性が、同じ参照 pH における前記親薬物の水溶性と比較して低く、前記参照 pH は、前記親薬物が完全にプロトン化される pH であり、前記患者に投与されたとき前記プロドラッグからの前記親薬物の放出は持続放出である、方法。

(項目 2 1)

R₇ および R₈ が、独立に、

i) 水素、

i i) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、

i i i) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 C₂ ~ C₆ アルケニル、

i v) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 C₂ ~ C₆ アルキニル、および

v) 置換または非置換 C₃ ~ C₁₂ シクロアルキル

から選択される、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

R₇ および R₈ が、独立に、

i) 水素、

i i) メチル、および

i i i) エチル

から選択される、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 3)

R₉ が、

i) C₃ ~ C₂₄ 第二級アルキル基、および

i i) C₄ ~ C₂₄ 第三級アルキル基

から選択される、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 4)

R₉ が、分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 C₅ ~ C₂₄ アルキルから選択される、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 5)

R₁₀ および R₁₁ が、それぞれ独立に、

i) 水素、

i i) C₃ ~ C₂₄ 第二級アルキル基、および

i i i) C₄ ~ C₂₄ 第三級アルキル基

から選択される、項目 2 0 に記載の方法。

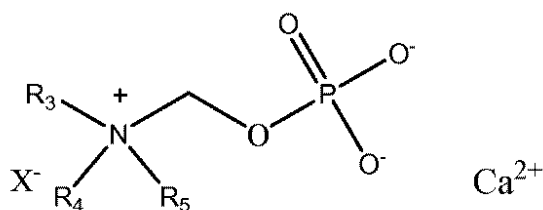
(項目 2 6)

R₁₀ および R₁₁ が、それぞれ独立に、分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 C₅ ~ C₂₄ アルキルから選択される、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記プロドラッグが、下記の式

【化 1 2 8】



10

20

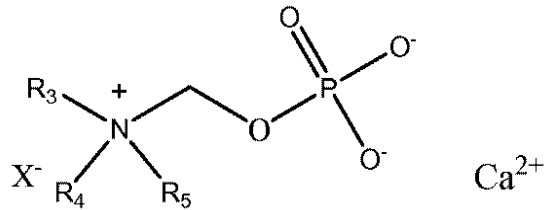
30

40

50

(式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は、項目 20 に定義した通りである)
を有する、項目 20 に記載の方法。

(項目 28)
【化 129】

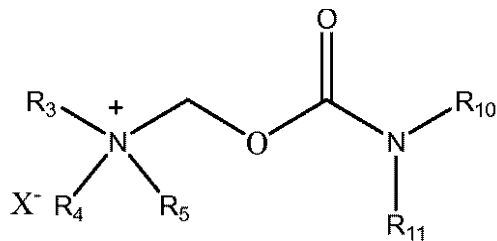


10

(式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し、
 X^- は、薬学的に許容されるアニオンである)

によって表される式を有する、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物のプロドラッグ化合物。

(項目 29)
【化 130】



20

(式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立に、

i) 水素、

ii) 分枝鎖状もしくは非分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_7 \sim C_{24}$ アルキル、

iii) 分枝鎖状もしくは非分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_7 \sim C_{24}$ アルケニル、

iv) 分枝鎖状もしくは非分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_7 \sim C_{24}$ アルキニル、

v) アリールもしくは置換アリール、および

vi) ヘテロアリールもしくは置換ヘテロアリール

から選択されるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素と一緒にする場合、複素環を形成し、

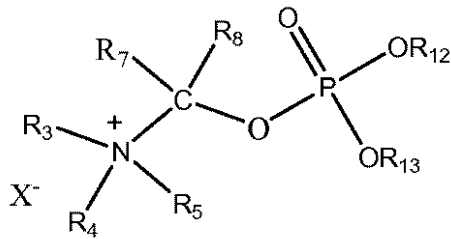
X^- は、薬学的に許容されるアニオンである)

によって表される式を有する、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物のプロドラッグ化合物。

(項目 30)

40

【化 1 3 1】



(式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し、

R_7 および R_8 は、独立に、

i) 水素、

ii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

iii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

iv) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

v) 置換または非置換 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルから選択され、

R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立に、

i) 水素、

ii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_5 \sim C_{24}$ アルキル、

iii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_5 \sim C_{24}$ アルケニル、

iv) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_5 \sim C_{24}$ アルキニル、

v) 置換または非置換アリール、および

vi) 置換または非置換ヘテロアリールから選択され、

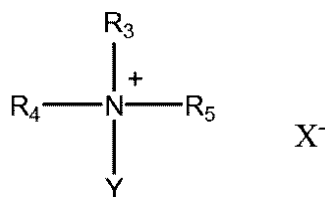
X^- は、薬学的に許容されるアニオンである)

によって表される式を有する、第三級アミンを含有する親薬物のプロドラッグ化合物。

(項目 3 1)

第三級アミンを含有する親薬物を患者に持続的に送達する方法であって、次式を有する前記親薬物のプロドラッグ化合物

【化 1 3 2】



[式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し、

Y は、

a) $C(R_7 R_8)OC(O)R_9$ (R_7 および R_8 は、それぞれ独立に、水素、メチルまたはエチルであり、

R_9 は、参照 pH における水溶性が同じ参照 pH における親薬物の水溶性と比較して低いプロドラッグを提供する任意の脂肪族基であり、前記参照 pH は、親薬物が完全にプロトン化される pH である)、

b) $C(R_7 R_8)OC(O)OR_9$ (R_7 、 R_8 および R_9 は、上に定義されている) から選択され、

X^- は、薬学的に許容されるアニオンである] と、

水への前記プロドラッグの曝露を最小限に抑えることによって前記プロドラッグの加水分解性切断の加速を最小限に抑えることができる、前記プロドラッグを送達するための任意

10

20

30

40

50

選択の生体適合性の送達系と

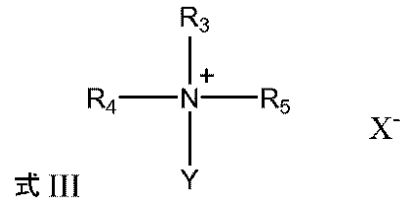
を投与するステップを含み、

前記プロドラッグ化合物が、参照 pH における水溶性が同じ参照 pH における前記親薬物の水溶性と比較して低く、前記参照 pH は、前記親薬物が完全にプロトン化される pH であり、前記患者に投与されたとき前記プロドラッグからの前記親薬物の放出は持続放出である、方法。

(項目 3 2)

第三級アミンを含有する親薬物を pH 非依存的に患者に持続的に送達する方法であって、式 III を有する前記親薬物のプロドラッグ化合物

【化 1 3 3】



[式中、R₃、R₄ および R₅ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し

Y は、

a) C(R₇R₈)OC(O)R₉ (R₇ および R₈ は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であり、好ましくは R₇ および R₈ は、それぞれ独立に、

i) 水素、

ii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、

iii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 C₂ ~ C₆ アルケニル、および

iv) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 C₂ ~ C₆ アルキニルから選択され、

R₉ は、

i) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 C₁ ~ C_{2,4} アルキル、

ii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 C₂ ~ C_{2,4} アルケニル、

iii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 C₂ ~ C_{2,4} アルキニル、

iv) 置換または非置換 C₃ ~ C_{1,2} シクロアルキル、

v) アリールまたは置換アリール、および

vi) ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される)、

b) C(R₇R₈)OC(O)OR₉ (R₇、R₈ および R₉ は、上に定義されている)

c) C(R₇R₈)OC(O)N(R₁₀R₁₁) (R₇、R₈ は、上に定義されており、R₁₀ および R₁₁ は、それぞれ独立に、水素、または参照 pH における水溶性が同じ参照 pH における親薬物の水溶性と比較して低いプロドラッグをもたらす任意の脂肪族基であるが、ただし、R₁₀ および R₁₁ の少なくとも 1 つは、生理的 pH における水溶液への親薬物の溶解性を低減する脂肪族基であり、好ましくは、R₁₀ および R₁₁ は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であるが、ただし R₁₀ および R₁₁ の少なくとも 1 つは、置換もしくは非置換 C₁ ~ C_{2,4} - アルキル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C_{2,4} - アルケニル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C_{2,4} アルキニル、および置換もしくは非置換 C₃ ~ C_{1,2} シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または R₁₀ および R₁₁ は、それらが結合している窒素と一緒にいる場合には複素環を形成する)、

d) C(R₇R₈)OP(O₃)²⁻MV (R₇ および R₈ は、上に定義されており、M および V は、それぞれ独立に一価のカチオンであるか、または M および V は、一緒にあって二価のカチオンを形成する)、

10

20

30

40

50

e) $C(R_7 R_8)OP(O)(OR_{12})(OR_{13})$ (R_7 および R_8 は、上に定義されており、 R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立に、水素、または参照 pH における水溶性が同じ参照 pH における親薬物の水溶性と比較して低いプロドラッグをもたらす任意の脂肪族基であるが、ただし R_{12} および R_{13} の少なくとも1つは脂肪族基であり、好ましくは、 R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であるが、ただし R_{12} および R_{13} の少なくとも1つは、置換または非置換 $C_{1} \sim C_{2,4}$ -アルキル、置換または非置換 $C_{2} \sim C_{2,4}$ -アルケニル、置換または非置換 $C_{2} \sim C_{2,4}$ アルキニル、および置換または非置換 $C_{3} \sim C_{1,2}$ シクロアルキルである) から選択され、

X^- は、薬学的に許容されるアニオンである]と、

水への前記プロドラッグの曝露を最小限に抑えることによって前記プロドラッグの加水分解性切断の加速を最小限に抑えることができる、前記プロドラッグを送達するための任意選択の生体適合性の送達系と

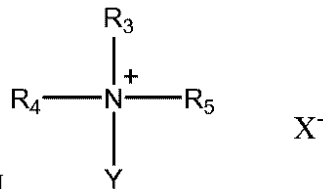
を前記患者に投与するステップを含み、

前記プロドラッグが、前記第三級アミンを含有する親薬物の pH 非依存性の持続的送達を提供する、方法。

(項目 33)

第三級アミンを含有する親薬物を pH 非依存的に患者に持続的に送達する方法であって、プロドラッグ化合物と、前記プロドラッグの加水分解性切断の加速を最小限に抑えることができる、前記プロドラッグを送達するための任意選択の生体適合性の送達系とを前記患者に投与するステップを含み、前記プロドラッグが式 I I I

【化 1 3 4】



式 III

(式中、Y は、以下の表 2 または表 5 の構造から選択される)

を有する、方法：

表 2

【表 2 - 7】

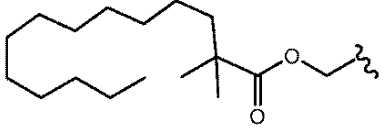
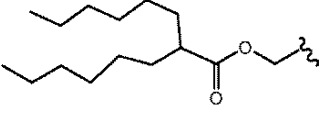
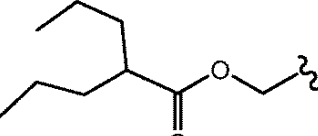
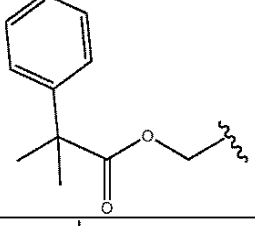
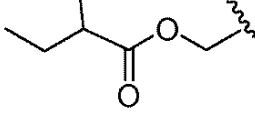
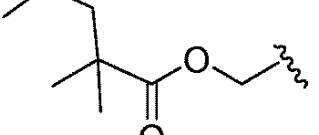
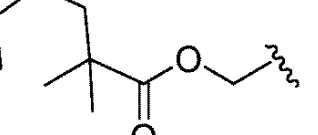
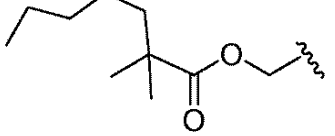
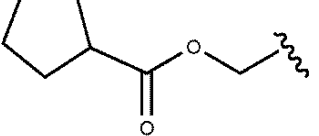
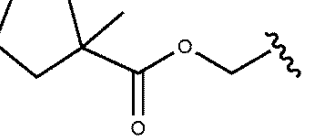
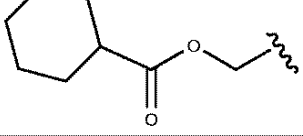
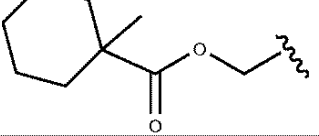
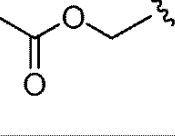
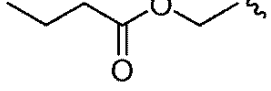
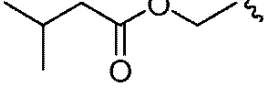
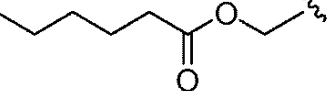
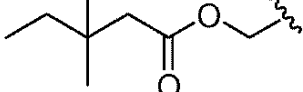
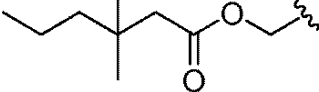
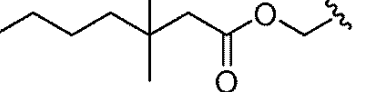
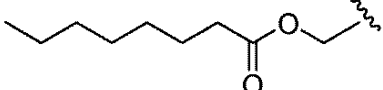
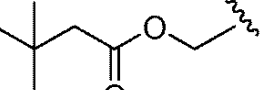
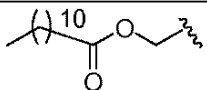
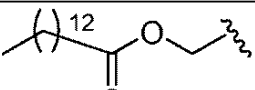
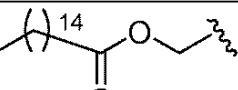
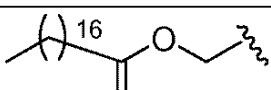
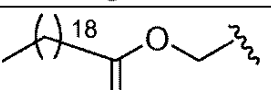
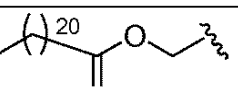
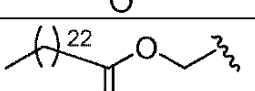
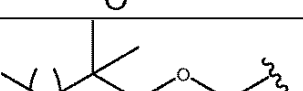
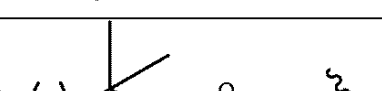
10

20

30

40

【表 2 - 8】

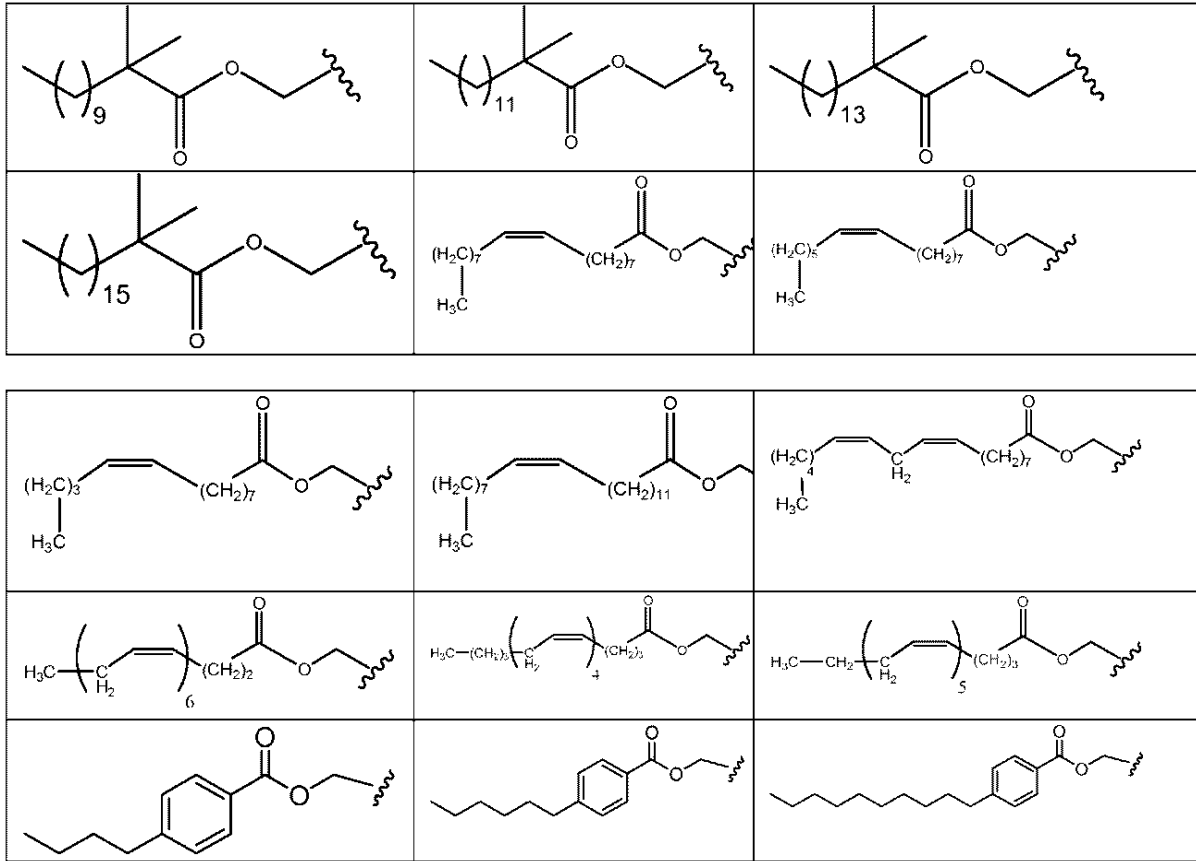
10

20

30

40

【表 2 - 9】

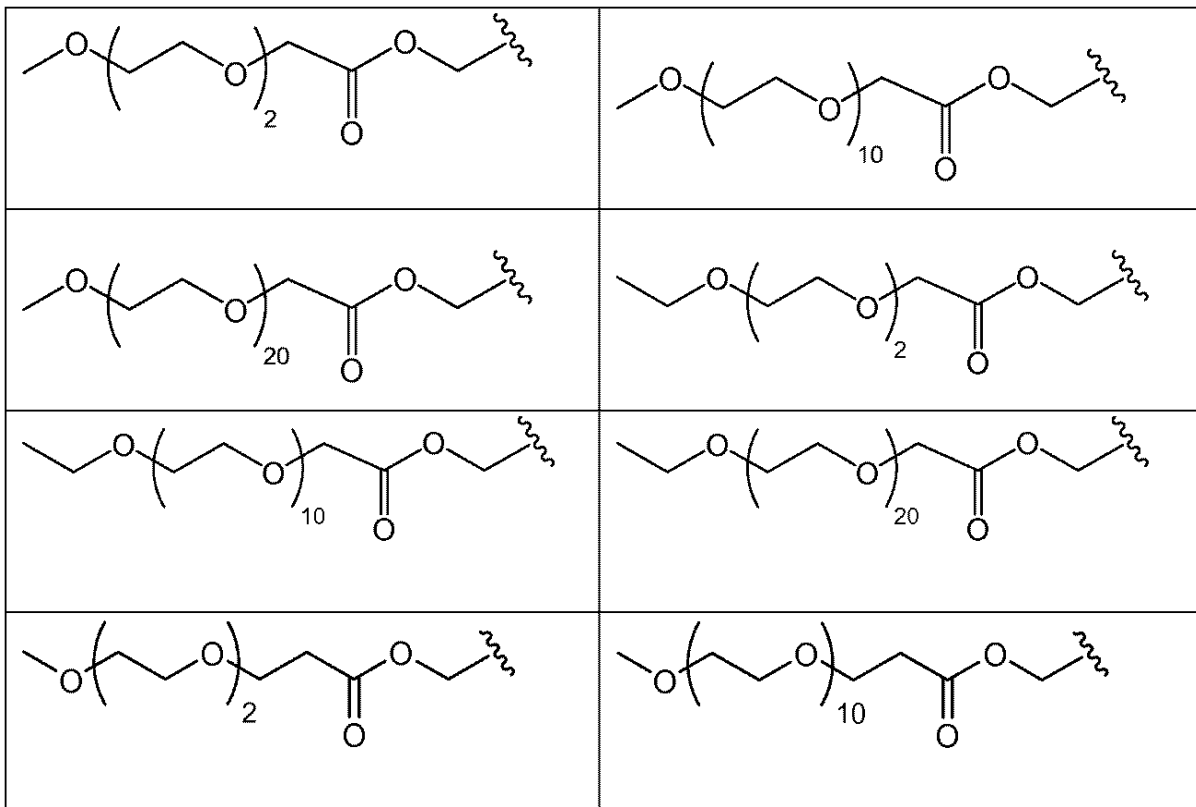


10

20

表 5

【表 5 - 9】



30

40

50

【表 5 - 10】

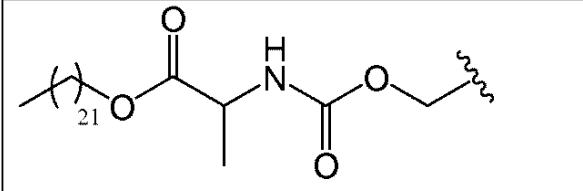
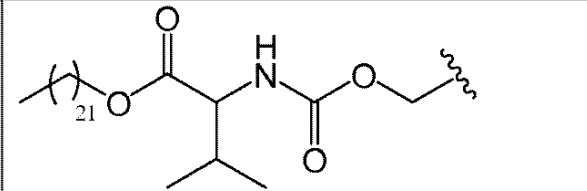
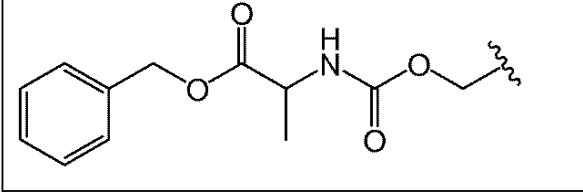
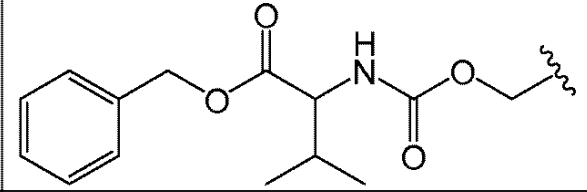
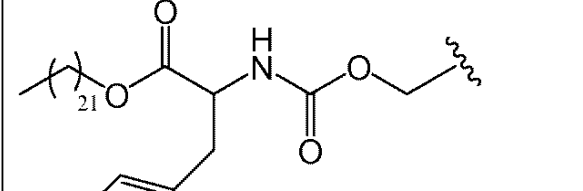
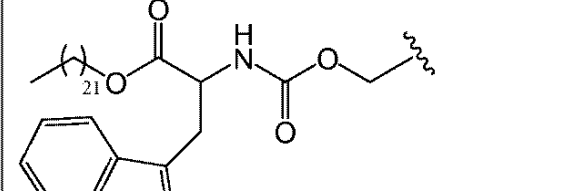
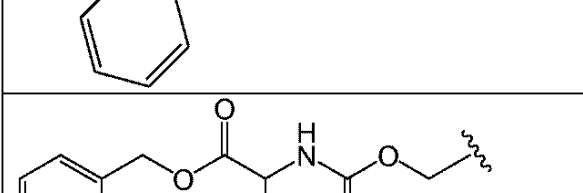
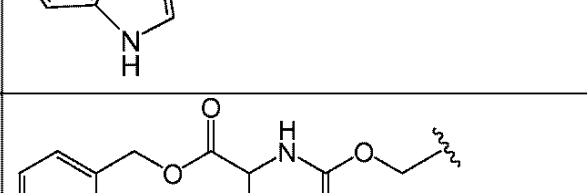
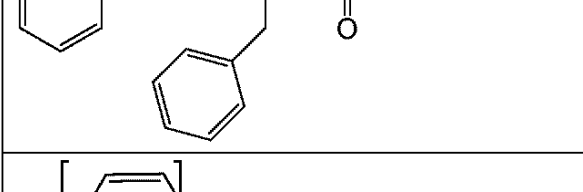
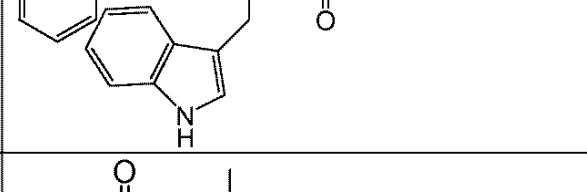
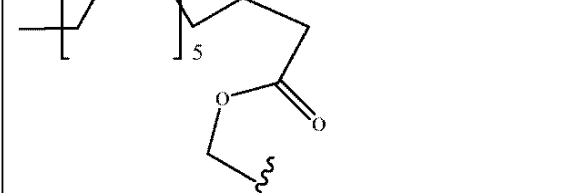
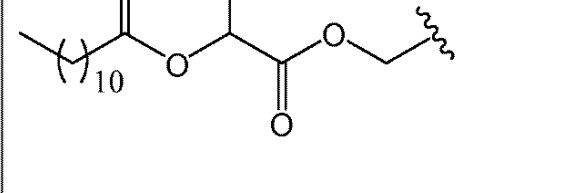
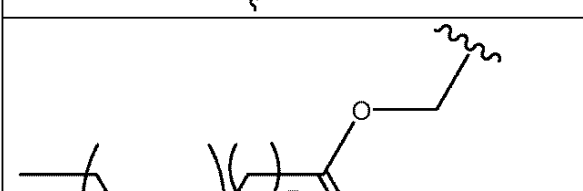
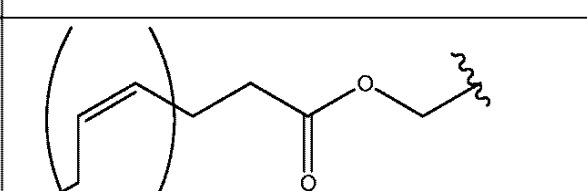
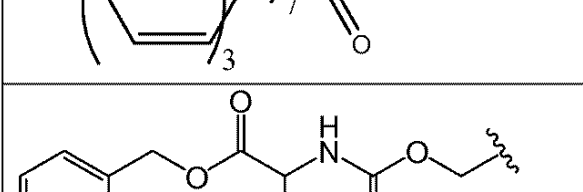
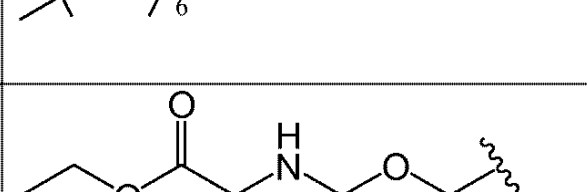
10

20

30

40

【表 5 - 1 1】

10

20

30

40

【表 5 - 1 2】

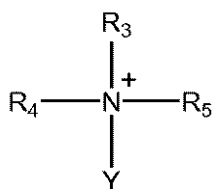
		10
		20

(項目 3 4)

式 I V の親薬物の投与によって引き起こされる鎮静または昏睡と比較して、患者における鎮静または昏睡の副作用を低減する方法であって、式 I I I を有する親薬物のプロドラッグ化合物

30

【化 1 3 5】

X⁻

式 III

[式中、R₃、R₄およびR₅は、それらが結合している窒素原子と一緒に、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し、

40

Yは、

a) C(R₇R₈)OC(O)R₉ (R₇およびR₈は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であり、好ましくはR₇およびR₈は、それぞれ独立に、

i) 水素、

i i) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₁~C₆アルキル、i i i) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₂~C₆アルケニル、および

i v) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₂~C₆アルキニルから選択され、

R₉は、

50

i) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 C₁ ~ C_{2,4} アルキル、
ii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 C₂ ~ C_{2,4} アルケニル、
iii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 C₂ ~ C_{2,4} アルキニル、
iv) 置換または非置換 C₃ ~ C_{1,2} シクロアルキル、
v) アリールまたは置換アリール、および
vi) ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される)、
b) C(R₇R₈)OC(O)OR₉ (R₇、R₈ および R₉ は、上に定義されている)

c) C(R₇R₈)OC(O)N(R₁₀R₁₁) (R₇、R₈ は、上に定義されており、R₁₀ および R₁₁ は、それぞれ独立に、水素、または参照 pH における水溶性が同じ参照 pH における親薬物の水溶性と比較して低いプロドラッグをもたらす任意の脂肪族基であるが、ただし、R₁₀ および R₁₁ の少なくとも1つは、生理的 pH における水溶液への親薬物の溶解性を低減する脂肪族基であり、好ましくは、R₁₀ および R₁₁ は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であるが、ただし R₁₀ および R₁₁ の少なくとも1つは、置換もしくは非置換 C₁ ~ C_{2,4} - アルキル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C_{2,4} - アルケニル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C_{2,4} アルキニル、および置換もしくは非置換 C₃ ~ C_{1,2} シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または R₁₀ および R₁₁ は、それらが結合している窒素と一緒にする場合には複素環を形成する)、

10

d) C(R₇R₈)OP(O₃)²⁻MV (R₇ および R₈ は、上に定義されており、M および V は、それぞれ独立に一価のカチオンであるか、または M および V は、一緒になって二価のカチオンを形成する)、

20

e) C(R₇R₈)OP(O)(OR₁₂)(OR₁₃) (R₇ および R₈ は、上に定義されており、R₁₂ および R₁₃ は、それぞれ独立に、水素、または参照 pH における水溶性が同じ参照 pH における親薬物の水溶性と比較して低いプロドラッグをもたらす任意の脂肪族基であるが、ただし R₁₂ および R₁₃ の少なくとも1つは脂肪族基であり、好ましくは、R₁₂ および R₁₃ は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であるが、ただし R₁₂ および R₁₃ の少なくとも1つは、置換または非置換 C₁ ~ C_{2,4} - アルキル、置換または非置換 C₂ ~ C_{2,4} - アルケニル、置換または非置換 C₂ ~ C_{2,4} アルキニル、および置換または非置換 C₃ ~ C_{1,2} シクロアルキルである)

30

から選択され、

X⁻ は、薬学的に許容されるアニオンである] と、

水への前記プロドラッグの曝露を最小限に抑えることによって前記プロドラッグの加水分解性切断の加速を最小限に抑えることができる、前記プロドラッグを送達するための任意選択の生体適合性の送達系と

を前記患者に投与するステップを含み、

前記プロドラッグが、前記第三級アミンを含有する親薬物の pH 非依存性の持続的送達を提供する、方法。

【0027】

本発明の前述および他の目的、特徴および利点は、添付の図に例示の通り（異なる図を通して、参照される類似の特徴は同じ部分を指す）、以下の本発明の好ましい実施形態のより具体的な説明から明らかになる。これらの図面は、本発明の原則を例示することに重点が置かれ、縮尺は必ずしも重視されない。

40

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】 図1は、pHの関数としてのアセナピンオクタノエートプロドラッグの溶液安定性を示す図である。

【図2】 図2は、pHの関数としてのアセナピンピバレートプロドラッグの溶液安定性を示す図である。

【図3】 図3は、アセナピンマレエート、アセナピンパルミテート塩化物およびアセナビ

50

ン() - ジメチルブチレートヨウ化物の薬物動態分析を示す図である。

【図4】図4は、pHの関数としてのオランザピン塩基、パモエートおよびプロドラッグの室温における溶解性を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0029】

(発明の詳細な説明)

式Iの一般構造を有する本発明のプロドラッグ化合物は、親化合物の持続放出または延長放出を提供する。用語「持続放出」、「持続的送達」および「延長放出」は、本明細書では交換可能に使用され、本発明のプロドラッグが、吸収の緩慢な一次動態または吸収のゼロ次動態を含む任意の機構によって親薬物を放出し、その結果、プロドラッグから放出された親薬物が、単独で(すなわち本発明のプロドラッグとしてではなく)投与される場合の親薬物の作用期間よりも長い作用期間を提供することを指す。本発明によれば、本発明のプロドラッグの「持続放出」は、親薬物が単独で投与される場合の C_{max} および T_{max} と比較して、血中の親薬物の最大濃度(C_{max})が低いこと、および/または親薬物が血中で最大濃度に達するための時間(T_{max})が長いことなどの他の薬物動態指数を含むことができる。持続放出は、血漿濃度-時間プロファイルによって示される通り、体内の濃度変動を低減することもできる。

【0030】

いかなる理論にも限定されるものではないが、本発明のプロドラッグの持続放出機構は、それに限定されるものではないが、親薬物(プロドラッグ形態ではない)が一般に完全にプロトン化され得るpH(例えば約5.0のpH)などの参照pHにおいて、親薬物と比較した場合のプロドラッグの溶解性の低さを含むいくつかの因子に起因し得る。参照pHにおけるプロドラッグのかかる溶解性の低さは、血清酵素または化学的加水分解の作用による、親薬物のより漸進的な溶解およびより緩慢な放出をもたらすことができる。さらにまたはあるいは、持続放出機構は、プロドラッグから親薬物を制御持続放出する本発明のプロドラッグに特徴的なpHに依存しない溶解性の特性の結果であり得る。

【0031】

一実施形態では、本発明のプロドラッグは、活性剤が吸収される期間を延長することによって、1用量につき現在予想される期間よりも長い作用期間を提供する。これにより、投与パラメータが全体的に改善され、投与頻度が低減される可能性があるか、または現在処方されている投与間隔の期間にわたる薬物動態が改善される。

【0032】

本発明のプロドラッグの「有効量」または「治療有効量」は、患者に臨床的に有益な療法を提供するとみなされる親薬物の量に基づいて決まる。一実施形態では、本発明のプロドラッグは、1用量当たりの作用期間が、単独で送達される場合の、同じ1用量当たりの親薬物の作用期間よりも長い有効量を提供する。

【0033】

一実施形態では、本発明のプロドラッグは、単独で投与される場合の親薬物と比較して、それより低い親薬物の C_{max} を提供する。より低い C_{max} とは、過量放出が最小限に抑えられるか、または回避され、薬物の副作用(例えば、鎮静または昏睡)も、全体的に低減または排除されることを意味する。

【0034】

第三級アミンを含有する親薬物は、所望の局所または全身効果を誘発する任意の第三級アミンを含有する薬物であってよい。かかる薬物には、広範なクラスの化合物が含まれる。一般にかかる薬物には、鎮痛剤; 麻酔薬; 抗関節炎薬; 抗喘息薬を含む呼吸器のための薬物; 抗新生物薬を含む抗癌剤; 抗コリン作用薬; 抗痙攣薬; 抗うつ剤; 抗糖尿病薬; 止瀉薬; 駆虫薬(antihelminthic); 抗ヒスタミン剤; 抗高脂血症薬; 降圧薬; 抗生物質および抗ウイルス剤などの抗感染症薬; 抗炎症薬; 抗片頭痛用調製物; 制嘔吐剤; 抗パーキンソン薬; 鎮痒薬; 抗精神病薬; 解熱薬; 鎮痙薬; 抗結核薬; 抗潰瘍薬; 抗ウイルス剤; 抗不安薬; 食欲抑制薬; 注意欠陥障害(ADD)および注意欠陥多動障害

10

20

30

40

50

(ADHD)のための薬物；カルシウムチャネル遮断薬、CNS薬を含む心血管用調製物；ベータ遮断薬および抗不整脈薬；中枢神経系刺激物質；セロトニン系薬剤（賦活薬、輸送または再取込み阻害剤）；アルファアドレナリン拮抗薬または作動薬；鬱血除去薬を含む咳および感冒用調製物；鎮咳剤；利尿剤；遺伝子材料；胃腸管（GI）運動のための薬剤；薬草療法；ホルモン；抗ホルモン薬（*hormonolytic*）；催眠薬；血糖降下剤；免疫抑制剤；ロイコトリエン阻害剤；有糸分裂阻害剤；筋弛緩薬；麻薬拮抗薬；オピオイドモジュレーター；ニコチン；ニコチン/アセチルコリン拮抗薬または作動薬；ビタミン、必須アミノ酸および脂肪酸などの栄養剤；抗緑内障薬などの眼用薬物；副交感神経遮断薬；ペプチド薬；精神刺激薬；鎮静剤；ステロイド；交感神経模倣薬；トランクライザー；ならびに末梢および大脳の全体的な冠動脈を含む血管の拡張剤が含まれる。

10

【0035】

本発明のプロドラッグに誘導され得る第三級アミンを含有する抗生物質の親薬物の例には、クリンダマイシン、オフロキサシン/レボフロキサシン、ペフロキサシン、キヌプリスチン、ロリテトラサイクリンおよびセフォチアムが含まれる。

【0036】

本発明のプロドラッグに誘導され得る第三級アミンを含有する抗真菌薬の親薬物の例には、ブテナフィン、ナフチフィンおよびテルピナフィンが含まれる。

【0037】

本発明のプロドラッグに誘導され得る第三級アミンを含有する抗マラリア薬および抗寄生虫薬の親薬物の例には、アモジアキン、キナクリン、シタマキン、キニーネが含まれる。

20

【0038】

本発明のプロドラッグに誘導され得る第三級アミンを含有するHIVプロテアーゼ阻害剤の親薬物の例には、サキナビル、インジナビル、アタザナビルおよびネルフィナビルが含まれる。抗HIV薬物には、HIVの侵入を阻害するためのマラビロクおよびアプラビロク（*aplavirac*）も含まれる。

【0039】

本発明のプロドラッグに誘導され得る第三級アミンを含有する抗痙攣薬/鎮痙薬の親薬物の例には、アトロピン、ダリフェナシン、ジサイクロミン、ヒヨスチアミン（*hyoscayamine*）、チアガピン、フラボキセートおよびアルペリンが含まれる。

【0040】

30

本発明のプロドラッグに誘導される第三級アミンを含有する抗うつ剤の親薬物の例には、アミトリプチリン、アジナゾラム、シタロプラム、コチニン、クロミプラミン、ドキセピン、エシタロプラム、フェモキセチン、イミプラミン、ミナプリン、モクロベミド、ミアンセリン、ミルタザピン、ネファゾドン、ネホパム、ピポフェナジン（*pipofenazine*）、プロマジン、リタンセリン、トラゾドン、トリミプラミンおよびベンラファキシンが含まれる。

【0041】

本発明のプロドラッグに誘導される第三級アミンを含有する制吐薬の親薬物の例には、アプレピタント、ブクリジン、シランセトロン、シクリジン、ドラセトロン、グラニセトロン、メクリジン、オンダンセトロン、パロノセトロン、ラモセトロン、チエチルペラジン、トリメトベンズアミド、スコポラミンおよびプロクロルペラジンが含まれる。

40

【0042】

本発明のプロドラッグに誘導される第三級アミンを含有する抗ヒスタミン剤の親薬物の例には、アセプロメタジン（*acetprometazine*）、アザタジン、アゼラスチン、プロムフェニラミン、カルビノキサミン、クロルフェニラミン、クレマスチン、デクスプロムフェニラミン（*dexobrompheniramine*）、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、ドキセピン、エマダスチン（*emadastine*）、ロラタジン、メキタジン、オロパタジン、フェニダミン、フェニラミン、プロメタジン、トリペレナミン、トリプロリジン、アステミゾール、セチリジン、フェキソフェナジン、テルフェナジン、ラトレピルジン、ケトチフェン、シプロヘプタジン、ヒドロキシジン、ク

50

ロベンゼパム、ドキシラミン、シンナリジン、オルフェナドリンが含まれる。

【0043】

本発明のプロドラッグに誘導される第三級アミンを含有する抗パーキンソン薬の親薬物の例には、カベルゴリン、エトプロパジン、ペルゴリド、セレギリン、メチキセン、ピペリデン、サイクリミン、プロシクリジン (procycladine) およびアポモルヒネが含まれる。

【0044】

本発明のプロドラッグに誘導される第三級アミンを含有する抗精神病薬の親薬物の例には、アセトフェナジン、アミスルプリド、アリピプラゾール、ピフェプルノックス、プロナンセリン、カリブラジン、カルフェナジン、クロペンチキソール、クロザピン、デヒドロアリピプラゾール、ドンペリドン (soneperidone)、ドロペリドール、フルペンチキソール、フルフェナジン、フルスピリレン、ハロペリドール、イロペリドン、ルラシドン、メソリダジン、モリンドン (molindole)、ネモナプリド (nemanopride)、オランザピン、ペロスピロン、ペルフェナジン、PF-00217830 (Pfizer)、ピボチアジン、プロペリシアジン、クエチアピン、レモキシプリド、リスペリドン、セルチンドール、SLV-313 (Solvay/Wyeth)、スルピリド、チオプロペラジン、チオリダジン、チオチキセン、トリフロペラジン、ジブラシドン、ゾテピン、ピモジド、ベンズキナミド、トリフルプロマジン、テトラペナジン、メルベロン、アセナピン、クロルプロチキセン、スピベロンおよびクロルプロマジンが含まれる。

【0045】

本発明のプロドラッグに誘導される第三級アミンを含有する抗不安薬の親薬物の例には、ブスピロンおよびロキサピンが含まれる。

【0046】

本発明のプロドラッグに誘導される第三級アミンを含有する向知性薬 (nootropic) (記憶および認知賦活薬) の親薬物の例には、ドネベジル、ガランタミン、ラトレピルジン、ニコチン、IUPAC名称: N-[(2S, 3S)-2-(ピリジン-3-イルメチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミドを有するTC-5616 (Targacept, Inc.) が含まれる。

【0047】

本発明のプロドラッグに誘導される第三級アミンを含有する勃起不全用親薬物の例には、アポモルヒネおよびシルデナフィルが含まれる。

【0048】

本発明のプロドラッグに誘導される第三級アミンを含有する片頭痛用親薬物の例には、アルモトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、エレクトリプタン (elatripan) およびリスリドが含まれる。

【0049】

本発明のプロドラッグに誘導される、第三級アミンを含有するアルコール依存症の治療のための親薬物の例には、ナロキソンおよびナルトレキソンが含まれる。本発明のプロドラッグに誘導されるアミンを含有する物質乱用の治療のための他の麻薬拮抗薬の親薬物の例には、レバロルフアン、ナルブフィン、ナロルフィンおよびナルメフェンが含まれる。

【0050】

本発明のプロドラッグに誘導される、第三級アミンを含有する嗜癖の治療のための親薬物の例には、ブプレノルフィン、イソメタドン、酢酸レボメタジル、酢酸メタジル、ノルアセチルレボメタジル (levomethadol) およびノルメタドンが含まれる。

【0051】

プロドラッグに誘導される第三級アミンを含有する筋弛緩薬の親薬物の例には、シクロベンザプリン、ネホパム、トルペリゾン、オルフェナドリンおよびキニーネが含まれる。

【 0 0 5 2 】

本発明のプロドラッグに誘導される第三級アミンを含有する非ステロイド系抗炎症薬の親薬物の例には、エトドラク、メロキシカム、ケトロラク、ロルノキシカムおよびテノキシカムが含まれる。本発明のプロドラッグに誘導される第三級アミンを含有するオピオイド親薬物の例には、アルフェentanil、アニレリジン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、フェンタニル、ヒドロモルフォン、メペリジン、メタゾシン、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、ヒドロコドン (h y r d o c o d o n e)、オキシモルフォン、ペンタゾシン、レミフェンタニルおよびスフェンタニルが含まれる。

【 0 0 5 3 】

本発明のプロドラッグに誘導される他の第三級アミンを含有する鎮痛剤の親薬物の例には、メトトリメブラジン、トラマドール、ネホバム、フェナゾシン、プロピラム、キヌブラミン、テバインおよびプロボキシフェンが含まれる。

【 0 0 5 4 】

本発明のプロドラッグに誘導され得る第三級アミンを含有する鎮静剤 / 催眠薬の例には、エスゾピクロン、フルラゼパム、プロピオマジンおよびゾピクロンが含まれる。

【 0 0 5 5 】

本発明のプロドラッグに誘導される第三級アミンを含有する局所性鎮痛剤の親薬物の例には、ピバカイン、デクスメトミジン、ジブカイン、ジクロニン、リドカイン (l o d i c a i n e)、メピバカイン、プロカイン、ならびにタペンタドールおよびロピバカインが含まれる。

【 0 0 5 6 】

本発明のプロドラッグに誘導され得る第三級アミンを含有する抗狭心症薬の例には、ラノザリン (r a n o z a l i n e)、ベプリジルが含まれる。

【 0 0 5 7 】

本発明のプロドラッグに誘導され得る第三級アミンを含有する抗不整脈薬の例には、アミオダロン、アプリンジン、エンカイニド、モリシジン、プロカインアミド、ジルチアゼム、ベラパミル、ベプリジルが含まれる。

【 0 0 5 8 】

本発明のプロドラッグに誘導され得る第三級アミンを含有する降圧薬の例には、アゼルニジピン、デセルピジン、ケタンセリン、レセルピンおよびシルденаフィルが含まれる。

【 0 0 5 9 】

本発明のプロドラッグに誘導され得る第三級アミンを含有する抗血栓薬の例には、クロピドグレルおよびチクロピジンが含まれる。

【 0 0 6 0 】

本発明のプロドラッグに誘導される第三級アミンを含有する抗新生物薬の親薬物の例には、ダサチニブ、フラボピリドール、ゲフィチニブ、イマチニブ、スニチニブ、トポテカン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、フィンセシン (f i n c e s i n e)、ピノレルピン、ピノレルビン、タモキシフェン、トレミフェン (t r e m i f e n e) およびテスマリフェンが含まれる。

【 0 0 6 1 】

過敏性腸症候群 (I B S) の治療において使用するための、本発明のプロドラッグに誘導される第三級アミン含有薬物の親薬物の例には、アシマドリンが含まれる。

【 0 0 6 2 】

本発明のプロドラッグに誘導される他の第三級アミンを含有する他の親薬物の例には、ベンストロピン (b e n z o t r o p i n e)、プロシクリジンおよびトリヘキシフェンジル (t r i h e x y l p h e n i d y l) などの抗ムスカリン薬および抗コリン作用薬 ; ダピブラゾール、デクスメトミジンおよびニセルゴリンなどのアルファアドレナリン (a n d r e n e r g i c) 遮断薬 ; ジエチルプロピオン (d i e t h y l p r o p i a n)、ベンズフェタミン (b e n z a p e h t a m i n e)、フェンジメトラジンおよび

10

20

30

40

50

シブトラミンなどの食欲抑制薬 (anorexic) ; ジフェノキシレートおよびロペラミドなどの止瀉薬、運動制止剤 (antikinetic)、ならびにクロニジンなどの降圧薬 ; ラロキシフェンなどの骨粗鬆症治療薬 ; メチルジラジン (methyldiazine) などの鎮痒薬 ; デキストロメトルフアンなどの鎮咳剤 ; ピレンゼピンなどの抗潰瘍薬 ; ガランタミンなどのコリンエステラーゼ阻害剤 ; アルピモパン、シサプリドおよびピボセロドなどの蠕動運動誘発薬 (gastroprokinetic) ; スフィンゴ糖脂質リソソーム蓄積障害を治療するためのミグルスタット ; 性腺刺激物質 (principial) としてのクロミフェン ; ジヒドロ - ベータ - エリスロイジン (erythrodooidine) などの神経筋遮断薬、リバスチグミンなどの向知性薬 (niotropic)、メチルエルゴノピンなどの分娩誘発剤 ; クロロキンなどの抗アメーバ薬 (antiametic) ; ドキサプラムなどの呼吸刺激物質 ; 尿失禁を治療するためのオキシブチニンおよびソリフェナシンなどのムスカリン受容体拮抗薬 ; フルナリジンなどのカルシウムチャネル遮断薬 ; ジエチルカルバマジンおよびキナクリンなどの駆虫剤 ; フィゾスチグミンなどの縮瞳薬 ; ルベルゾールなどの神経保護薬 ; ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤 ; ならびにニコチンなどの刺激物質が含まれる。

10

【0063】

本発明のプロドラッグに誘導される好ましい第三級アミンを含有する親薬物の例には、アミスプリド、アリピプラゾール、アセナピン、カリプラジン、シタロプラム、デヒドロアリピプラゾール、エスシタロプラム、ガランタミン、イロペリドン、ラトレピルジン、ルラシドン、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、リスペリドンおよびジブラシドンが含まれる。

20

【0064】

本発明の方法における使用に適した化合物は、誘導体化されていない親薬物と比較してプロドラッグ化合物の溶解性および極性を低減する、アルデヒドで連結されたプロドラッグ部分によって誘導体化された第三級アミンを含有する親薬物の不安定な第四級アンモニウム塩である。これらの誘導体の物理的および化学的 (溶解性を含む) 特性は、対イオン X^- の選択によってさらにモジュレートすることができる。一実施形態では、本発明のプロドラッグ化合物は、参照 pH において親薬物よりも溶解性が低い。本明細書で使用される場合、用語「参照 pH」は、本発明のプロドラッグの水溶性が、親薬物 (プロドラッグ形態ではない) の水溶性と比較される pH を指す。一般に、参照 pH は、親薬物が完全にプロトン化される pH である。用語「完全にプロトン化される」は、本明細書で使用される場合、少なくとも 95% がプロトン化され、好ましくは少なくとも 99% がプロトン化されるように、本質的に完全にプロトン化される親薬物を含むことを理解されたい。一般に、参照 pH は約 5 であり、好ましくは約 4 ~ 約 6 の範囲であり、より好ましくは約 4 ~ 約 7 の範囲である。水溶性は、リン酸緩衝液中、室温で測定されることが好ましい。一実施形態では、参照 pH における本発明のプロドラッグ化合物の水溶性は、親薬物の水溶性よりも少なくとも 1 桁低い。

30

【0065】

一実施形態では、本発明の化合物は、リン酸緩衝液中、室温で pH 約 6 において約 0.1 mg/ml 未満、好ましくは約 0.01 mg/ml 未満、好ましくは約 0.0001 mg/ml 未満、さらにより好ましくは約 0.00001 mg/ml 未満の水溶性を有する。

40

【0066】

好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、被験体に非経口投与される場合には、数時間、数日、数週間または数カ月にわたる親薬物の持続的送達を提供する。例えば、化合物は、最大 7、15、30、60、75 もしくは 90 日間、またはそれ以上にわたる親薬物の持続的送達を提供することができる。理論に拘泥するものではないが、本発明の化合物は、非経口投与、例えば皮下、筋肉内または腹腔内注射される際には不溶性デポーを形成すると考えられる。

【0067】

50

別の好ましい実施形態では、本発明のプロドラッグは、経口送達される場合には、親薬物の持続的送達を提供する。本発明のプロドラッグは、胃の低pHでの加水分解に対して一般に安定である。本発明のプロドラッグの溶解性がpH非依存性であることを考えると、低pHを有する腸から約7のpHを有する血流への横断では、プロドラッグは溶解性にならず、過量放出を生じることはない。好ましい一実施形態では、経口送達されるプロドラッグは、持続放出を強化し、胃および腸上部における酵素のおよび化学的切断から保護を提供することができる送達系をさらに含む。さらに、かかるプロドラッグ送達系は、リンパ液を介する取込みを容易にし、全身循環の途中で肝臓への曝露を軽減することができる脂質のような特徴を含むことができる。この後者の特性は、肝臓内での代謝を受けて、不活性および/または毒性に起因して望ましくない代謝産物になる薬物にとっては有利になり得る。

10

【0068】

本発明は、第三級アミン基を含有し、生物活性があり、そして本発明に従って誘導体化され得、対応する式IまたはIIIの化合物を生成する、任意の親薬物化合物または任意の置換された親薬物化合物を包含するものとする。本発明のプロドラッグに誘導され得る第三級アミンを含有する親薬物は数々あるが、本発明のプロドラッグの化学構造の多くは、特定の一般構造の種類によって特徴付けることができる。ある種類には、第三級アミン窒素が、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロリジン、アザピン (azapine) およびジアザピン (diazapine) などの環式 (二環式または三環式を含む) 脂肪族基の一部であるものが含まれる。もう1つの種類には、第三級アミン窒素がジエチル

20

【0069】

ピペラジン部分の第三級窒素を介するプロドラッグの化学反応

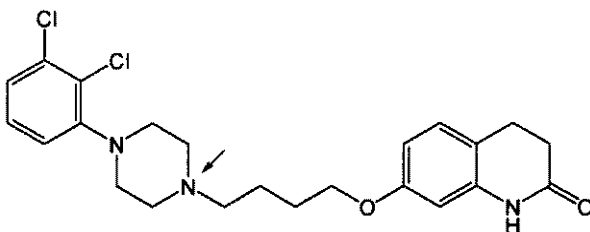
アリピプラゾール

アリピプラゾールは、双極性障害、および統合失調症等を含む神経障害 (neurodisorder) の治療に使用される公知の非定型抗精神病薬である。その化学名は、7-[4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ]-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オンである。アリピプラゾールは、以下の構造を有する。

30

【0070】

【化5】

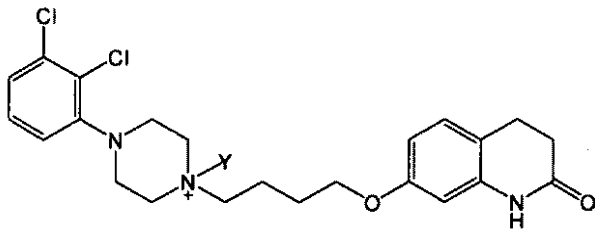


40

好ましい一実施形態では、アリピプラゾールは、示されたピペラジンの第三級窒素を介してアルデヒドプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のアリピプラゾールプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0071】

【化6】



式中、可変基 Y は、表 1 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

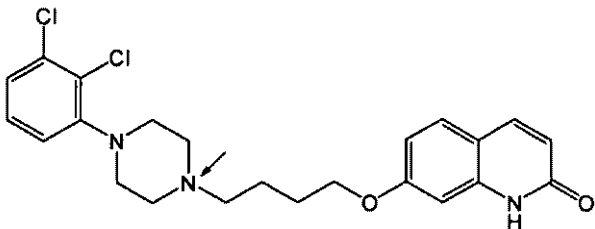
【0072】

デヒドロアリピプラゾール

デヒドロアリピプラゾールは、双極性障害、統合失調症等を含む神経障害の治療に有用な公知の非定型抗精神病薬である (ABILIFY (登録商標) の活性な代謝産物として)。その化学名は、7 - [4 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] ブトキシ] - 2 (1 H) - キノリノンである。デヒドロアリピプラゾールは、以下の構造を有する。

【0073】

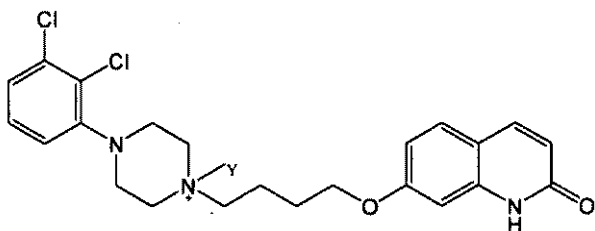
【化7】



好ましい一実施形態では、デヒドロアリピプラゾールは、示されたピペラジンの第三級窒素を介してアルデヒドプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のデヒドロアリピプラゾールプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0074】

【化8】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

【0075】

オランザピン

オランザピンは、統合失調症および双極性障害ならびに他の神経障害の治療に使用される公知の非定型抗精神病薬である。その化学名は、2 - メチル - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 10 H - チエノ [2 , 3 - b] [1 , 5] ベンゾジアゼピンである。オランザピンは、以下の構造を有する。

【0076】

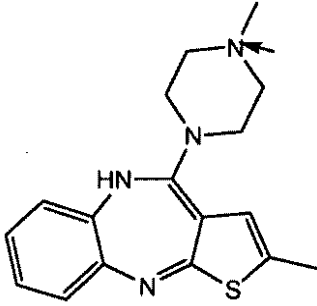
10

20

30

40

【化 9】

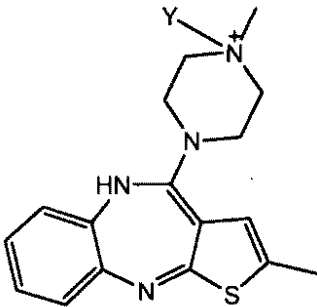


10

好ましい一実施形態では、オランザピンは、示されたピペラジンの第三級窒素を介してアルデヒドプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のオランザピンプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0077】

【化 10】



20

式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

【0078】

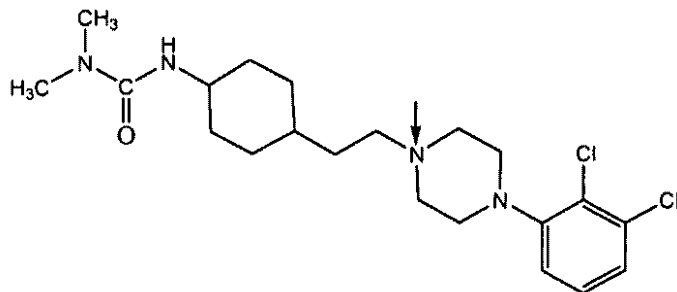
カリブラジン

カリブラジンは開発中であり、双極性うつ病を含む神経障害の治療に有用な抗精神病特性を有する。カリブラジンの化学名は、3 - (トランス - 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] エチル } シクロヘキシル) - 1 , 1 - ジメチル尿素である。カリブラジンは、以下の構造を有する。

30

【0079】

【化 11】

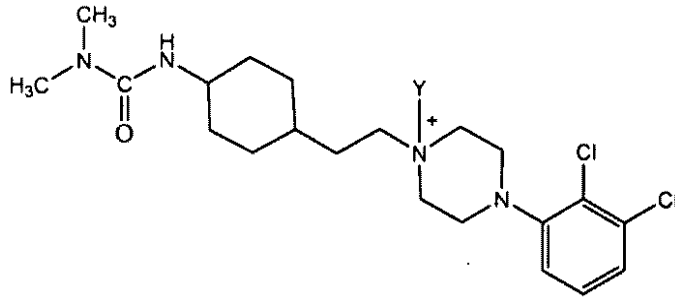


40

好ましい一実施形態では、カリブラジンは、示されたピペラジンの第三級窒素を介してアルデヒドプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のカリブラジンプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0080】

【化 1 2】



10

式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

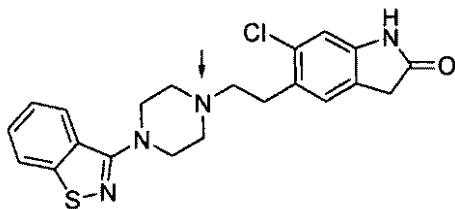
【0081】

ジブラシドン

ジブラシドンは、統合失調症を含む神経障害の治療に有用な公知の非定型抗精神病薬である。その化学名は、5 - [2 - [4 - (1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] エチル] - 6 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オンである。ジブラシドンの構造は、以下の通りである。

【0082】

【化 1 3】

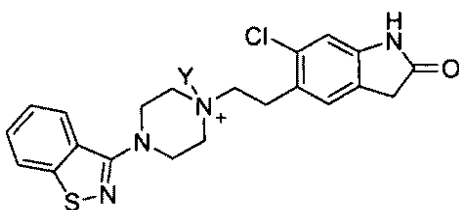


20

好ましい一実施形態では、ジブラシドンは、示されたピペラジンの第三級窒素を介してプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のジブラシドンプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0083】

【化 1 4】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

【0084】

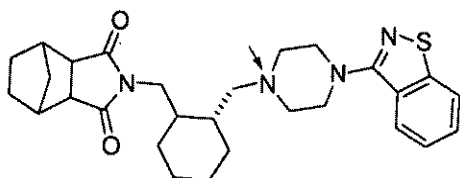
ルラシドン

ルラシドンは、統合失調症および双極性障害の治療に有用な非定型抗精神病薬として開発中の公知の薬剤である。その化学名は、(3 a R , 4 S , 7 R , 7 a S) - 2 - [((1 R , 2 R) - 2 - { [4 - (1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] メチル } シクロヘキシル) メチル] ヘキサヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタンイソインドール - 1 , 3 - ジオンである。ルラシドンの構造は、以下の通りである。

【0085】

40

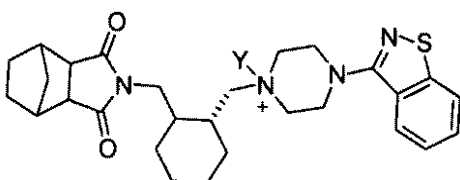
【化15】



好ましい一実施形態では、ルラシドンは、示されたピペラジンの第三級窒素を介してプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のルラシドンプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0086】

【化16】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

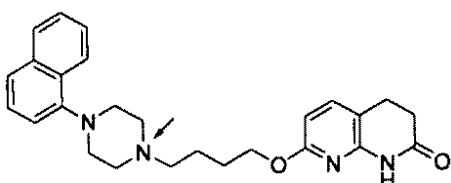
【0087】

PF - 00217830 (Pfizer)

PF - 00217830 は、現在開発中であり、抗精神病特性を有する化合物である。PF - 00217830 の構造は、以下の通りである。

【0088】

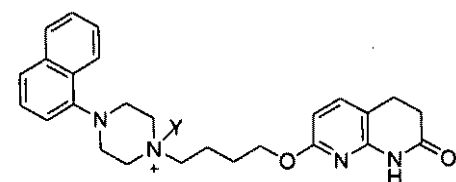
【化17】



好ましい一実施形態では、PF - 00217830 は、示されたピペラジンの第三級窒素を介してプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明の PF - 00217830 プロドラッグは、以下の構造を有する。

【0089】

【化18】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

【0090】

SLV - 313 (Solvay / Wyeth)

SLV - 313 は、現在開発中であり、抗精神病特性を有する化合物である。SLV - 313 の構造は、以下の通りである。

【0091】

10

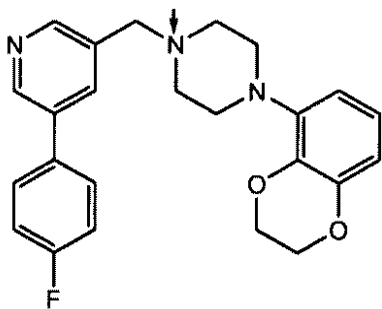
20

30

40

50

【化19】

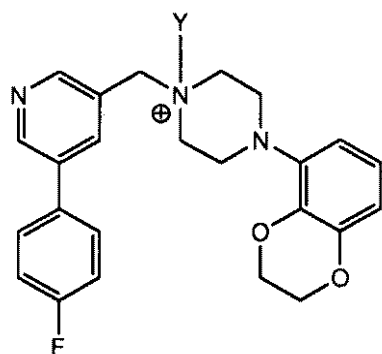


10

好ましい一実施形態では、SLV-313は、示されたピペラジンの第三級窒素を介してアルデヒドプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のSLV-313プロドラッグは、以下の構造を有する。

【0092】

【化20】



20

式中、可変基Yは、表1~4、表5の構造から、好ましくは表2の構造から選択される。

【0093】

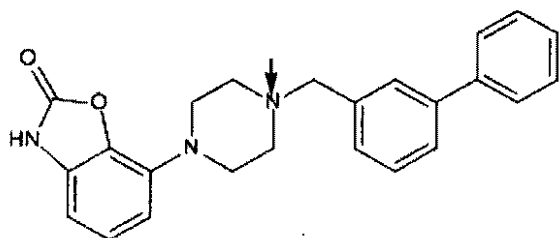
ビフェプルノックス

ビフェプルノックスは、神経障害の治療のための開発中の公知の非定型抗精神病薬である。その化学名は、7-[4-(ピフェニル-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オンである。ビフェプルノックスの化学構造は、以下の通りである。

30

【0094】

【化21】

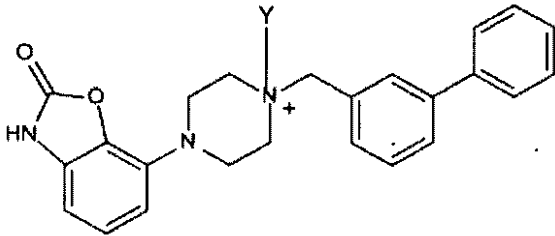


40

好ましい一実施形態では、ビフェプルノックスは、示されたピペラジンの第三級窒素を介してアルデヒドプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、本発明のビフェプルノックス(c b i f e p r u n o x)デヒドロアリピプラゾールプロドラッグのための潜在的部位であり、ビフェプルノックスデヒドロアリピプラゾールは、以下の構造を有する。

【0095】

【化22】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

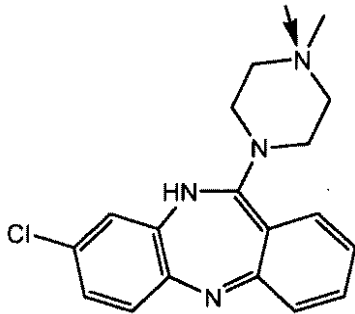
【0096】

クロザピン

クロザピンは、神経障害の治療に有用な公知の非定型抗精神病薬である。その化学名は、8-クロロ-11-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-ジベンゾ[*b, e*][1,4]ジアゼピンである。クロザピンの構造は、以下の通りである。

【0097】

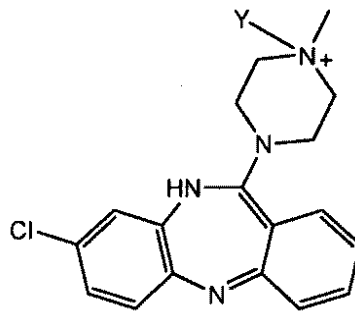
【化23】



好ましい一実施形態では、クロザピンは、示されたピペラジンの第三級窒素を介してアルデヒドプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のクロザピンプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0098】

【化24】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

【0099】

ペロスピロン

ペロスピロンは、統合失調症の治療に有用な公知の非定型抗精神病薬である。その化学名は、(3*a R*, 7*a S*)-2-{4-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル}ヘキサヒドロ-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオンである。ペロスピロンの構造は、以下の通りである。

【0100】

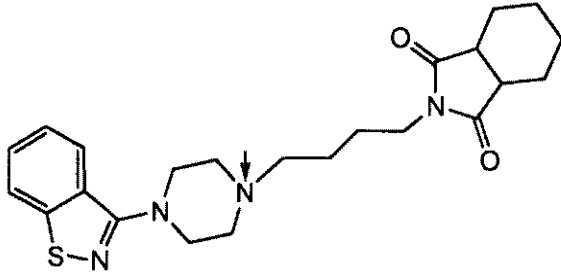
10

20

30

40

【化 2 5】

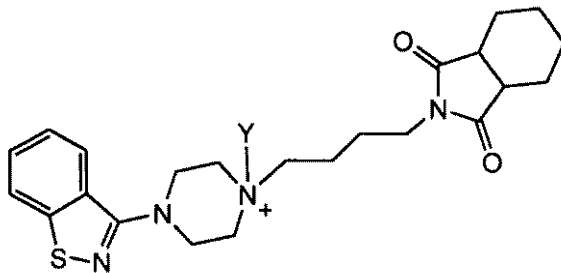


好ましい一実施形態では、ペロスピロンは、示されたピペラジンの第三級窒素を介してアルデヒドプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のペロスピロンプロドラッグは、以下の構造を有する。

10

【0101】

【化 2 6】



20

式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

【0102】

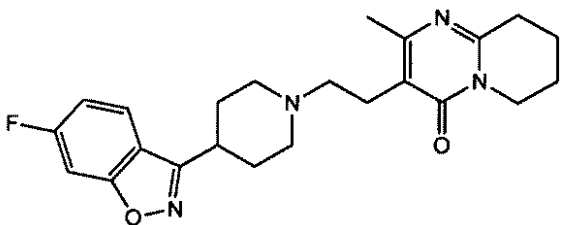
ピペリジン部分の第三級アミンを介するプロドラッグの化学
リスペリドン

リスペリドンは、統合失調症および他の神経障害の治療に使用するための公知の非定型抗精神病薬の医薬品である。リスペリドンの化学名は、4 - [2 - [4 - (6 - フルオロベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イル) - 1 - ピペリジル] エチル] - 3 - メチル - 2 , 6 - ジアザピシクロ [4 . 4 . 0] デカ - 1 , 3 - ジエン - 5 - オンである。リスペリドンの構造は、以下の通りである。

30

【0103】

【化 2 7】

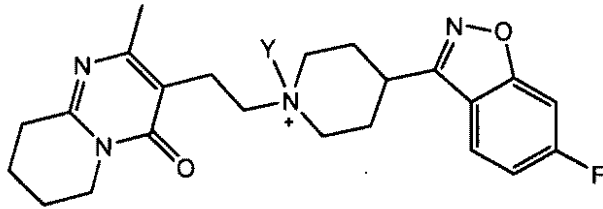


40

本発明によれば、リスペリドンは、ピペリジニル部分の第三級窒素によって、アルデヒドで連結されたプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のリスペリドンプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0104】

【化28】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

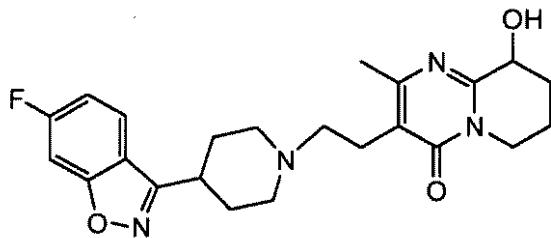
【0105】

パリペリドン

パリペリドンは、統合失調症および他の神経障害の治療に使用するための公知の非定型抗精神病薬の医薬品である。パリペリドンの化学名は、3 - (2 - (4 - (6 - フルオロベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オンである (9 - ヒドロキシリスペリドンとも呼ばれる)。パリペリドンの構造は、以下の通りである。

【0106】

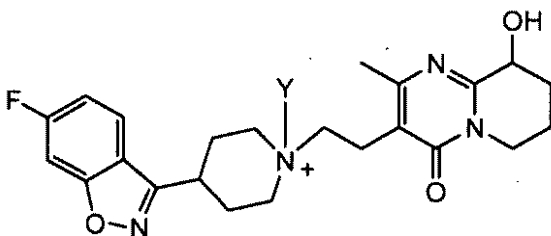
【化29】



本発明によれば、パリペリドンは、ピペリジニル部分の第三級窒素によって、アルデヒドで連結されたプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のパリペリドンプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0107】

【化30】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

【0108】

ハロペリドール

ハロペリドールは、統合失調症および他の神経障害の治療に使用するための公知の一般的な抗精神病薬の医薬品である。ハロペリドールの化学名は、4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - ブタン - 1 - オンである。ハロペリドールの構造は、以下の通りである。

【0109】

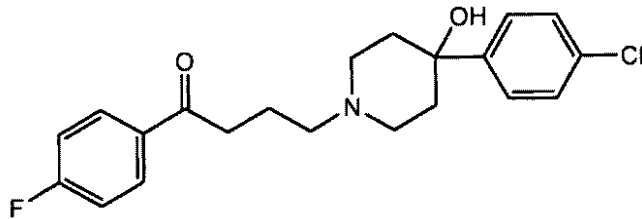
10

20

30

40

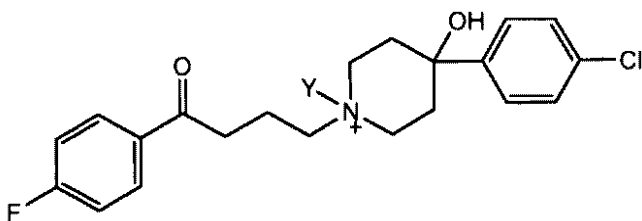
【化31】



本発明によれば、ハロペリドールは、ピペリジニル部分の第三級窒素によって、アルデヒドで連結されたプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のハロペリドールプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0110】

【化32】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

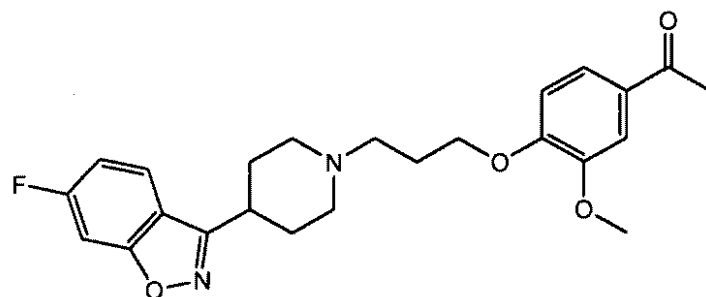
【0111】

イロペリドン

イロペリドンは、統合失調症および他の神経障害の治療に使用するための公知の非定型抗精神病薬の医薬品である。イロペリドンの化学名は、1 - [4 - [3 - [4 - (6 - フルオロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 - ピペリジニル] プロポキシ] - 3 - メトキシフェニル] エタノンである。イロペリドンの構造は、以下の通りである。

【0112】

【化33】



本発明によれば、イロペリドンは、ピペリジン環の第三級窒素を介してアルデヒドプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のイロペリドンプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0113】

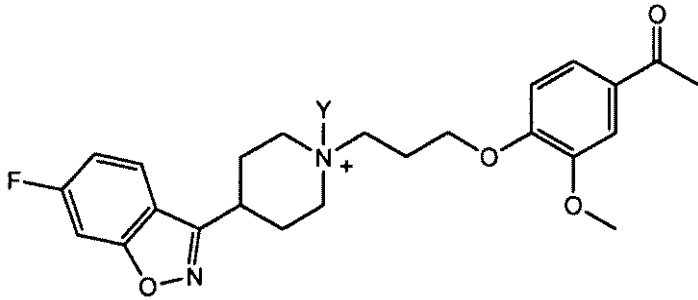
10

20

30

40

【化34】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

10

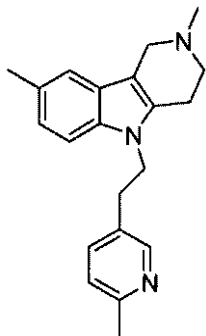
【0114】

ラトレピルジン

ラトレピルジンは、神経保護特性についても公知の、アルツハイマー病などの疾患の治療に使用するための抗ヒスタミン薬である。その化学名は、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2, 8 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチル) - 1 H - ピリド (4, 3 - b) インドールである。ラトレピルジンの構造は、以下の通りである。

【0115】

【化35】



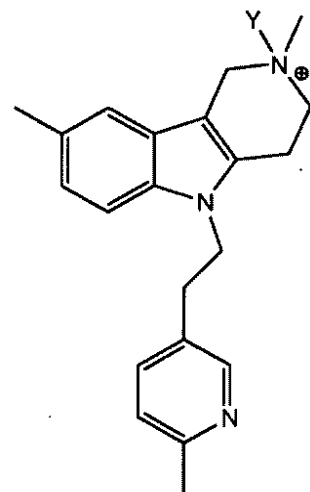
20

本発明によれば、ラトレピルジンは、ピペリジン環の第三級窒素を介してアルデヒドプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のラトレピルジンプロドラッグは、以下の構造を有する。

30

【0116】

【化36】



40

式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

【0117】

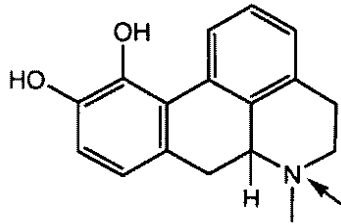
50

アポモルヒネ

アポモルヒネは、脳の視床下部領域に主に影響を及ぼすモルヒネ誘導体である、ドーパミン作用性の作動薬の一種である。アポモルヒネを含有する薬物は、パーキンソン病または勃起不全の治療に時々使用される。アポモルヒネの構造は、以下の通りである。

【0118】

【化37】

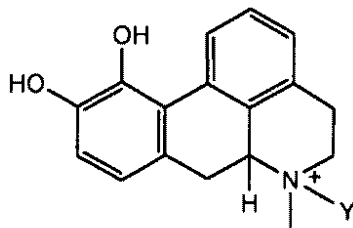


10

本発明によれば、アポモルヒネは、ピペリジン環の第三級窒素を介してアルデヒドプロドラッグ部分に共有結合している。一実施形態では、本発明のアポモルヒネプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0119】

【化38】

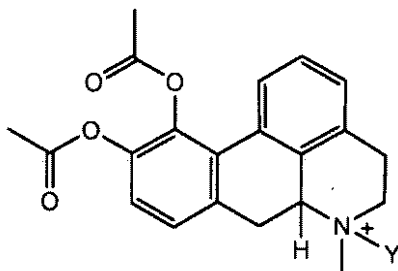


20

式中、可変基Yは、表1～4、表5の構造から、好ましくは表2の構造から選択される。別の実施形態では、本発明のアポモルヒネプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0120】

【化39】



30

式中、可変基Yは、表1～4、表5の構造から、好ましくは表2の構造から選択される。

【0121】

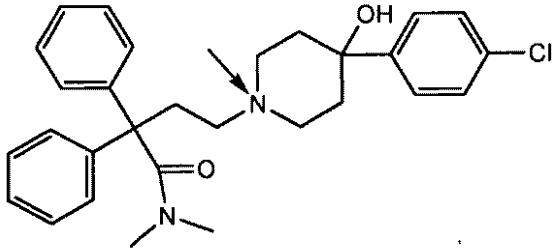
ロペラミド

ロペラミドは、例えば胃腸炎および炎症性腸疾患から生じる下痢に対して有効なオピオイド受容体作動薬である公知の薬物である。ロペラミドの構造は、以下の通りである。

【0122】

40

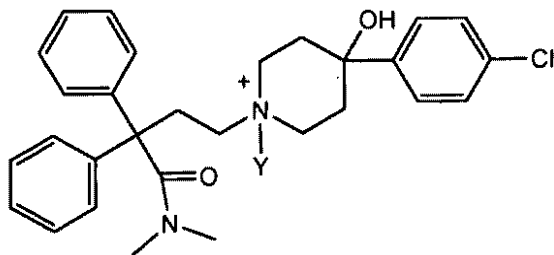
【化40】



本発明によれば、ロペラミドは、ピペリジン環の第三級窒素を介してアルデヒドプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のロペラミドプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0123】

【化41】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

【0124】

ジメチルアミン部分を介するプロドラッグの化学

シタロプラム

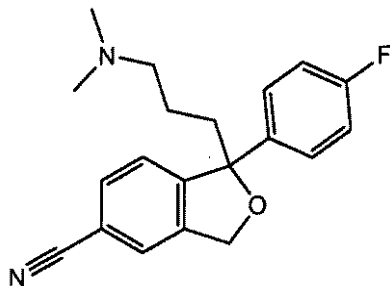
シタロプラムは、うつ病および不安の治療に使用するための、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) クラスの医薬品の公知の抗うつ剤である。その化学名は、(RS) - 1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - カルボニトリルである。

【0125】

シタロプラムの構造は、以下の通りである。

【0126】

【化42】



好ましい一実施形態では、シタロプラムは、ジエチルアミノプロピル第三級窒素によって、アルデヒドで連結されたプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、プロドラッグ部分は、分子上の任意の他の第三級窒素部分に共有結合することもできる。一実施形態では、本発明のシタロプラムプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0127】

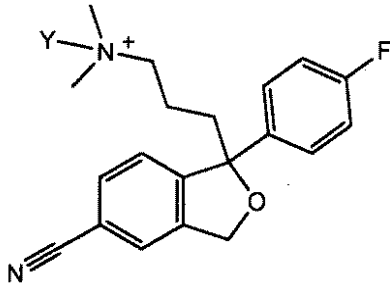
10

20

30

40

【化43】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

10

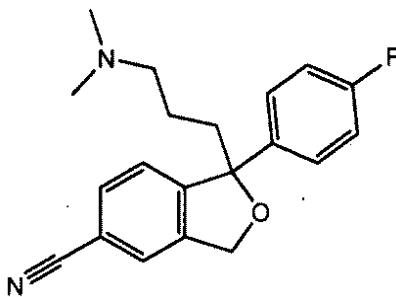
【0128】

エスシタロプラム

エスシタロプラムは、うつ病および不安の治療に使用するための、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) クラスの医薬品の公知の抗うつ剤である。エスシタロプラムは、ラセミ体シタロプラムの S - 鏡像異性体である。その化学名は、(S) - 1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - カルボニトリルである。エスシタロプラムの構造は、以下の通りである。

【0129】

【化44】



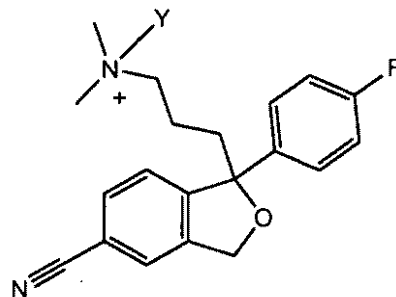
20

好ましい一実施形態では、エスシタロプラムは、ジエチルアミノプロピル第三級窒素によって、アルデヒドで連結されたプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、プロドラッグ部分は、分子上の任意の他の第三級窒素部分に共有結合することもできる。一実施形態では、本発明のエスシタロプラムプロドラッグは、以下の構造を有する。

30

【0130】

【化45】



40

式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

【0131】

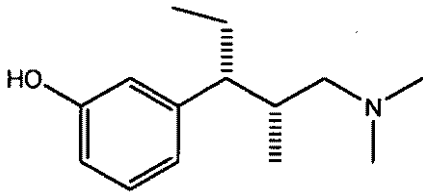
タベンタドール

タベンタドールは、 μ - オピオイド受容体における作動薬として、かつノルエピネフリン再取り込み阻害剤として二重の作用機序を有する、中枢作用性の鎮痛剤として有用な公知化合物である。その化学名は、3 - [(1R, 2R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - エチル - 2 - メチルプロピル]フェノール塩酸塩である。タベンタドールの構造は、以下の通りである。

50

【 0 1 3 2 】

【 化 4 6 】

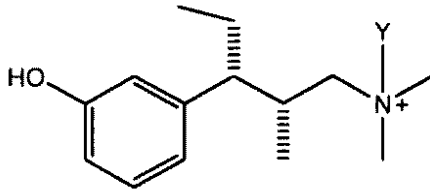


好ましい一実施形態では、タペンタドールは、ジエチルアミノプロピル第三級窒素によって、アルデヒドで連結されたプロドラッグ部分に共有結合している。一実施形態では、
本発明のタペンタドールプロドラッグは、以下の構造を有する。

10

【 0 1 3 3 】

【 化 4 7 】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

20

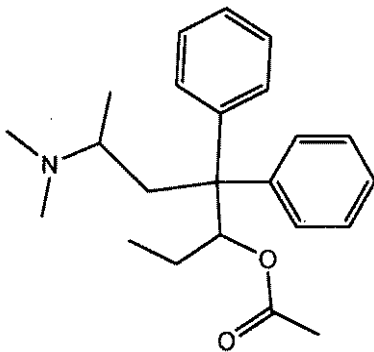
【 0 1 3 4 】

酢酸レボメタジル

酢酸レボメタジルは、麻薬性嗜癖の治療に有用な公知化合物である。その化学名は、
S) - - [(2 S) - 2 - (ジメチルアミノ)プロピル] - - エチル - - フェニル
ベンゼンエタノールアセテート(エステル)である。酢酸レボメタジルの構造は、以下の
通りである。

【 0 1 3 5 】

【 化 4 8 】



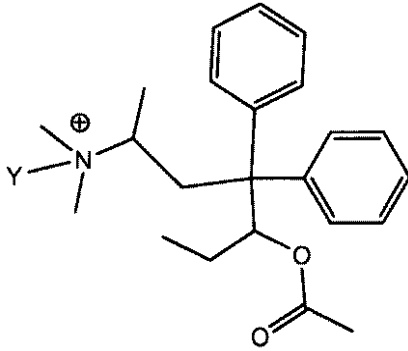
30

好ましい一実施形態では、酢酸レボメタジルは、ジエチルアミノプロピル第三級窒素によって、アルデヒドで連結されたプロドラッグ部分に共有結合している。一実施形態では、
本発明の酢酸レボメタジルプロドラッグは、以下の構造を有する。

40

【 0 1 3 6 】

【化49】



10

式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

【0137】

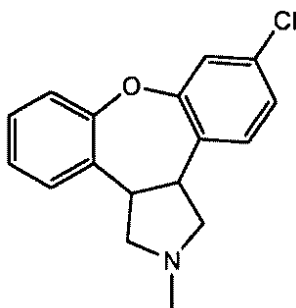
ピロリジン部分を介するプロドラッグの化学
アセナピン

アセナピンは、精神のおよび心理的障害の治療のための公知の抗精神病薬の医薬品である。その化学名は、5 - クロロ - 2, 3, 3 a, 1 2 b - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1 H - ジベンゾ [2, 3 : 6, 7] オキセピノ [4, 5 - c] ピロールである。アセナピンの構造は、以下の通りである。

【0138】

20

【化50】

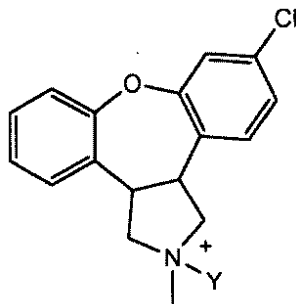


30

本発明によれば、アセナピンは、ピロリジン部分の窒素によって、アルデヒドで連結されたプロドラッグ部分に共有結合している。一実施形態では、本発明のアセナピンプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0139】

【化51】



40

式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

【0140】

アシマドリン

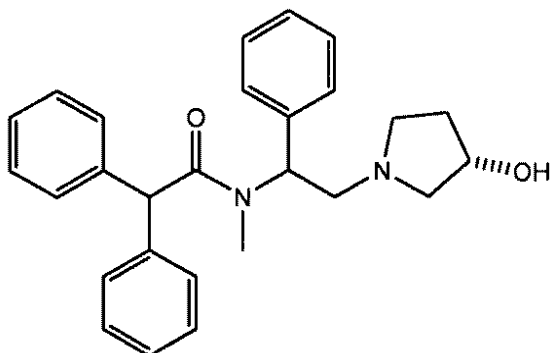
アシマドリンは、過敏性腸症候群 (I B S) の治療に有用であることが公知の化合物である。その化学名は、N - [(1 S) - 2 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 1 - フェニルエチル] - N - メチル - 2, 2 - ジ (フェニル) アセトアミドで

50

ある。アシマドリンの構造は、以下の通りである。

【 0 1 4 1 】

【 化 5 2 】

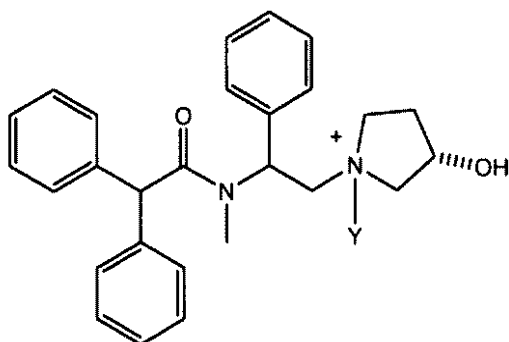


10

本発明によれば、アシマドリンは、ピロリジン部分上の窒素によって、アルデヒドで連結されたプロドラッグ部分に共有結合している。一実施形態では、本発明のアシマドリンプロドラッグは、以下の構造を有する。

【 0 1 4 2 】

【 化 5 3 】



20

式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

【 0 1 4 3 】

30

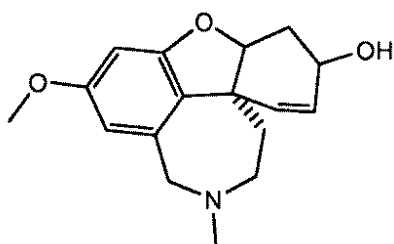
アザピン部分を介するプロドラッグの化学

ガラタミン

ガラタミンは、認知症およびアルツハイマー病および他の形態の記憶障害の治療に有用な、認可された薬物である。その化学名は、4 a S , 6 R , 8 a S) - 5 , 6 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 - ヘキサヒドロ - 3 - メトキシ - 1 1 - メチル - 4 a H - [1] ベンゾフロ [3 a , 3 , 2 - e f] [2] ベンゾアゼピン - 6 - オールである。その化学構造は、以下の通りである。

【 0 1 4 4 】

【 化 5 4 】



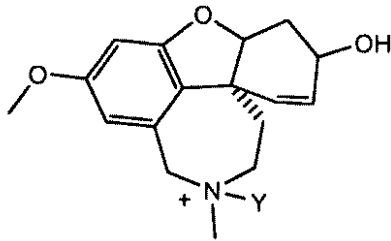
40

好ましい一実施形態では、ガラタミンは、アザピン環上の窒素によって、アルデヒドで連結されたプロドラッグ部分に共有結合している。一実施形態では、本発明のガラタミンプロドラッグは、以下の構造を有する。

【 0 1 4 5 】

50

【化55】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

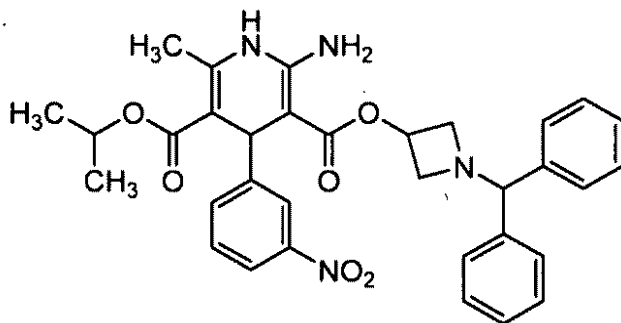
【0146】

アゼチジン部分を介するプロドラッグの化学
アゼルニジピン

アゼルニジピンは、降圧薬として有用なカルシウムチャネル遮断特性を有することが公知の、認可された薬物である。その化学名は、O3-[1-[ジ(フェニル)メチル]アゼチジン-3-イル]O5-プロパン-2-イル2-アミノ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレートである。アゼルニジピンの構造は、以下の通りである。

【0147】

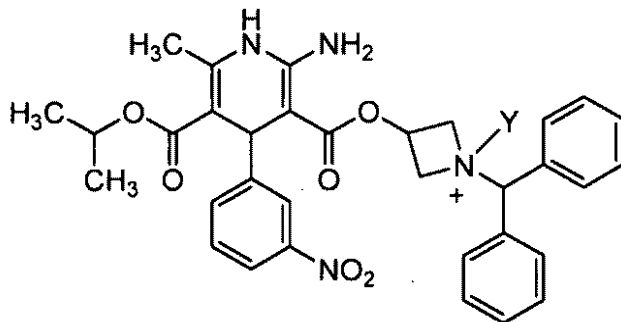
【化56】



好ましい一実施形態では、アゼルニジピンは、アゼチジン環上の窒素によって、アルデヒドで連結されたプロドラッグ部分に共有結合している。しかし、分子上の他の第三級窒素はいずれも、プロドラッグ部分との共有結合が可能な部位である。一実施形態では、本発明のアゼルニジピンプロドラッグは、以下の構造を有する。

【0148】

【化57】



式中、可変基 Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から、好ましくは表 2 の構造から選択される。

【0149】

プロドラッグの合成例は、反応スキーム 1 に図示されており、親薬物の第三級アミンによる求核攻撃が、誘導体化剤上の脱離基 A との置換を引き起こし、それによってプロドラッグを形成することを含む。脱離基は、いくつかの種類のものであってよい。適切な脱離基の例には、それに限定されるものではないが、トシレート、トリフレート、ヨウ化物、臭化物、塩化物、アセテートが含まれる。R₃、R₄、R₅ および Y は、式 III で定義

10

20

30

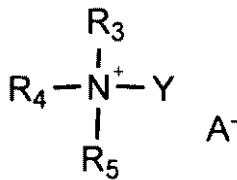
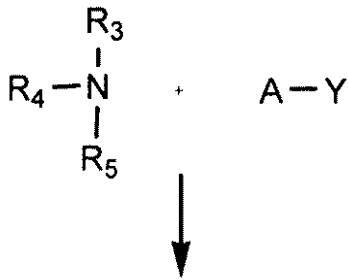
40

50

した通りである。

【0150】

【化58】



反応スキーム1

本発明の化合物は、酸付加塩として調製することができる。酸は、薬学的に許容される酸であることが好ましい。かかる酸は、Stahl, P.H.およびWermuth, C.G. (eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Wiley VCH (2008年)に記載されている。薬学的に許容される酸には、酢酸、ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、L-アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、4-アセトアミド安息香酸、安息香酸、p-プロモフェニルスルホン酸、(+)-ショウノウ酸、(+)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、ケイ皮酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、硫酸、ホウ酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、D-グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソグルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、イソ酪酸、DL-乳酸、ラクトピオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、(-)-L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸およびウンデシレン酸が含まれる。

【0151】

用語「薬学的に許容されるアニオン」は、本明細書で使用される場合、薬学的に許容される酸の共役塩基を指す。かかるアニオンには、前述の任意の酸の共役塩基が含まれる。好ましい薬学的に許容されるアニオンには、酢酸イオン、臭化物イオン、カンシル酸イオン、塩化物イオン、ギ酸イオン、フマル酸イオン、マレイン酸イオン、メシル酸イオン、硝酸イオン、シュウ酸イオン、リン酸イオン、硫酸イオン、酒石酸イオン、チオシアン酸イオンおよびトシル酸イオンが含まれる。

【0152】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容されるエステル」は、インビボで加水分解されるエステルを指し、これにはヒトの体内で容易に崩壊して親化合物またはその塩を残すものが含まれる。適切なエステル群には、例えば、各アルキルまたはアルケニル部分が有利には6個以下の炭素原子を有する、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカン二酸から誘導されるものが含

10

20

30

40

50

まれる。特定のエステルの中には、それに限定されるものではないが、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステルおよびエチルコハク酸エステルが含まれる。

【0153】

合成した化合物は、カラムクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィー、摩砕または再結晶化などの方法によって反応混合物から分離し、さらに精製することができる。当業者には理解され得る通り、本明細書の式の化合物を合成するさらなる方法は、当業者に明らかとなる。さらに、様々な合成ステップを、別の順序または順番で実施して、所望の化合物を得ることができる。本明細書に記載の化合物を合成するのに有用な合成化学的変換および保護基の方法論（保護および脱保護）は、当技術分野で公知であり、これには例えば R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989年); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991年); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994年); ならびに L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995年) およびそれらの改訂版に記載のものなどが含まれる。

【0154】

本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含有することができ、したがって、絶対立体化学に関しては(R)-もしくは(S)-と定義されるか、またはアミノ酸については(D)-もしくは(L)-と定義され得る、鏡像異性体、ジアステレオマー、および他の立体異性体を生じさせ得る。本発明は、すべてのかかる可能な異性体、ならびにそれらのラセミ体および光学的に純粋な形態を含むことが意図される。光学異性体は、ラセミ混合物の分解によって、または前述の手順によってそれらのそれぞれの光学的に活性な前駆体から調製することができる。分割は、分割剤の存在下で、クロマトグラフィーによってまたは結晶化の反復によって、または当業者に公知のこれらの技術のいくつかの組合せによって実施することができる。分割に関するさらなる詳細は、Jacquesら、*Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981年)に見ることができる。本明細書に記載の化合物がオレフィン性二重結合、他の不飽和または幾何学的不斉性の他の中心を含有する場合、別段特定されない限り、化合物は、EおよびZ幾何異性体の両方および/またはシスおよびトランス異性体を含むものとする。同様に、すべての互変異性体の形態が含まれることも企図する。本明細書に出現する任意の炭素-炭素二重結合の立体配置は、便宜のためだけに選択され、本文に記載がない限り特定の立体配置を指定するものではない。したがって、トランスとして本明細書に任意に図示された炭素-炭素二重結合または炭素-ヘテロ原子二重結合は、シス、トランス、またはその2つの任意の割合の混合物であってよい。

【0155】

本発明の特定の化合物では、四級化された窒素原子はキラル中心であり、両方の立体異性体がインビボで変換されて親薬物を生成する。かかる化合物は、立体異性体の混合物として、または単一の立体異性体を有する組成物として、または過剰の1つの鏡像異性体との混合物として製剤化し、使用することができる。特定の化合物では、アセナピンなどの親薬物はキラルであり、ラセミ混合物として使用することができる。かかるラセミ混合物では、窒素原子の四級化によって、追加のキラル中心および最大4つの立体異性体が生成される。かかる化合物は、4つの立体異性体の混合物として製剤化し、使用することができる。あるいは、ジアステレオマーを分離して鏡像異性体の対を得、一对の鏡像異性体のラセミ混合物を製剤化し、使用する。別の実施形態では、単一の立体異性体が製剤化され

10

20

30

40

50

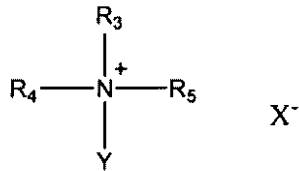
、使用される。さらに、アセナピンの2つの鏡像異性体を分離することが可能である。アセナピンの単一の鏡像異性体の四級化によって、2つのジアステレオマー生成物を提供し、これを混合物として製剤化し、使用してもよく、または分離して、単一の立体異性体として製剤化し、使用してもよい。別段記載されない限り、本明細書の化合物の構造式は、その化合物のすべての鏡像異性体、ラセミ体およびジアステレオマーを表すものとする。

【0156】

別の実施形態では、本発明は、式IIIを有するプロドラッグ化合物を投与するステップを含む、第三級アミンを含有する親薬物を患者に持続的に送達する方法を提供する。

【0157】

【化59】



式 III

上記式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、第三級アミンを含有する親薬物、第三級アミンを含有する置換された親薬物、または第三級イミンを含有する親薬物、または第三級イミンを含有する置換された親薬物を形成し、 Y は、

a) $C(R_7 R_8)OC(O)R_9$ (R_7 および R_8 は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であり、好ましくは R_7 および R_8 は、それぞれ独立に、

i) 水素、

ii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

iii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、および

iv) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニルから選択され、

R_9 は、参照 pH における親薬物の水溶性と比較して、同じ参照 pH (例えば、親薬物が完全にプロトン化される、pH 5 などの pH) で水溶性が低いプロドラッグをもたらす任意の脂肪族基であり、好ましくは、 R_9 は、

i) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_1 \sim C_{2,4}$ アルキル、

ii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_2 \sim C_{2,4}$ アルケニル、

iii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_2 \sim C_{2,4}$ アルキニル、

iv) 置換または非置換 $C_3 \sim C_{1,2}$ シクロアルキル、

v) アリールまたは置換アリール、および

vi) ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される)、

b) $C(R_7 R_8)OC(O)OR_9$ (R_7 、 R_8 および R_9 は、上に定義されている)

c) $C(R_7 R_8)OC(O)N(R_{10} R_{11})$ (R_7 、 R_8 は、上に定義されており、 R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立に、水素、または参照 pH における親薬物の水溶性と比較して、同じ参照 pH (例えば、親薬物が完全にプロトン化される、pH 5 などの pH) で水溶性が低いプロドラッグをもたらす任意の脂肪族基であるが、ただし、 R_{10} および R_{11} の少なくとも1つは、参照 pH における親薬物の水溶性と比較して、同じ参照 pH で水溶性が低いプロドラッグをもたらす脂肪族基であり、好ましくは、 R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であるが、ただし R_{10} および R_{11} の少なくとも1つは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{2,4}$ - アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{2,4}$ - アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{2,4}$ アルキニル、および置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{1,2}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素と一緒にいる場合には複素環を形成する)、

10

20

30

40

50

d) $C(R_7 R_8)OP(O_3)^2 \cdot MV$ (R_7 および R_8 は、上に定義されており、 M および V は、それぞれ独立に一価のカチオンであるか、または M および V は、一緒になって二価のカチオンを形成する)、

e) $C(R_7 R_8)OP(O)(OR_{12})(OR_{13})$ (R_7 および R_8 は、上に定義されており、 R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立に、水素、または参照 pH における親薬物の水溶性と比較して、同じ参照 pH (例えば、pH 5) で水溶性が低いプロドラッグをもたらす任意の脂肪族基であるが、ただし、 R_{12} および R_{13} の少なくとも1つは、参照 pH における親薬物の水溶性と比較して、同じ参照 pH (例えば、pH 5) で水溶性が低いプロドラッグをもたらす脂肪族基であり、好ましくは、 R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であるが、ただし R_{12} および R_{12} の少なくとも1つは、置換または非置換 $C_1 \sim C_{24}$ -アルキル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{24}$ -アルケニル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、および置換または非置換 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルである)

10

から選択され、

X^- は、薬学的に許容されるアニオンであり、

該プロドラッグ化合物は、参照 pH における親薬物の水溶性と比較して、同じ参照 pH (例えば、pH 5) で水溶性が低く、患者に投与されたとき、プロドラッグからの親薬物の放出は持続放出である。

【0158】

好ましい一実施形態では、式 III のプロドラッグ化合物は、水へのプロドラッグの曝露を最小限に抑えることによってプロドラッグの加水分解性切断の加速を最小限に抑えることができる、プロドラッグを送達するための生体適合性の送達系をさらに含む。好ましい送達系には、マトリックス中への水の拡散を最小限に抑えることができる生体適合性ポリマーマトリックス送達系が含まれる。

20

【0159】

好ましい一実施形態では、 R_7 および R_8 は、独立に、i) 水素、および ii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される。別の実施形態では、 R_7 および R_8 は、独立に、水素、メチルまたはエチルである。

【0160】

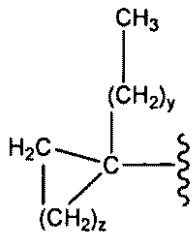
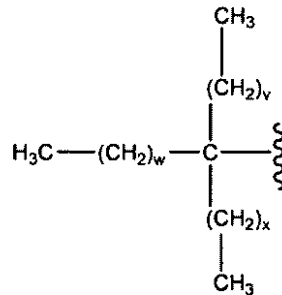
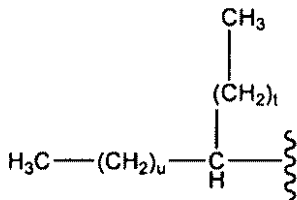
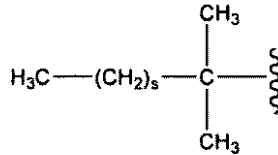
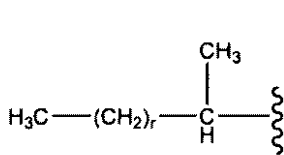
好ましい一実施形態では、 R_9 は、第二級アルキル基または第三級アルキル基である。好ましくは、 R_9 は、少なくとも3～約24個の炭素原子(「 $C_3 \sim C_{24}$ 」)または少なくとも4～約24個の炭素原子(「 $C_4 \sim C_{24}$ 」)、好ましくは少なくとも7～約24個の炭素原子、好ましくは約8～約24個の炭素原子、さらにより好ましくは少なくとも9～約24個の炭素原子を含む第二級アルキル基または第三級アルキル基である。第二級および第三級アルキル基の例には、それに限定されるものではないが、 $C_3 \sim C_{12}$ -シクロアルキル、1-メチル- $C_3 \sim C_{12}$ -シクロアルキル、イソプロピル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンタ-2-イル、ヘキサ-2-イル、ヘプタ-2-イル、シクロペンチル、ネオペンチル、3-メチルペンタ-3-イル、3-エチルペンタ-3-イル、2,3-ジメチルブタ-2-イル、2-メチルブタ-2-イル、2メチルヘキサ-2-イル、1-メチルシクロプロピル、1-メチルシクロペンチル、1-メチルシクロヘキシル、1-エチルシクロヘキシル、または以下の式の1つに相当する分枝鎖状アルキル基が含まれる。

30

40

【0161】

【化60】



これらの基において、 r は0～21であり、 s は0～20である。 t および u のそれぞれは、独立に0～21であるが、ただし t および u の合計は0～21である。 v 、 w および x のそれぞれは、独立に0～20であるが、ただし v 、 w および x の合計は0～20である。 z は整数1～10であり、 y は整数0～20であるが、ただし z および y の合計は1～21である。好ましくは、 r は整数1～21であり、 s は整数1～20であり、 t および u の合計は5～21であり、 v 、 w および x の合計は4～20であり、 y および z の合計は4～21である。

【0162】

別の好ましい実施形態では、 R_9 は、分枝鎖状もしくは非分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_7 \sim C_{24}$ アルキル、分枝鎖状もしくは非分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_8 \sim C_{24}$ アルキル、または分枝鎖状もしくは非分枝鎖状の置換もしくは非置換 $C_9 \sim C_{24}$ アルキルから選択される。

【0163】

別の好ましい実施形態では、 R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立に、i) 第二級アルキル、ii) 第三級アルキル、およびiii) 水素から選択される。

【0164】

好ましい一実施形態では、 R_{10} および R_{11} の少なくとも1つは、分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_7 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_8 \sim C_{24}$ アルキルまたは $C_9 \sim C_{24}$ アルキルである。好ましい一実施形態では、 R_{12} および R_{13} の少なくとも1つは、分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_7 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_8 \sim C_{24}$ アルキルまたは $C_9 \sim C_{24}$ アルキルである。

【0165】

式IIIの親の第三級アミンまたはイミンは、式Iに記載のものと同じであってよい。式IIIの化合物は、誘導体化されていない親薬物と比較して参照pHでプロドラッグ化合物の溶解性を低減する連結したプロドラッグ部分を介して誘導体化された、第三級アミンを含有する親薬物の不安定な第四級アンモニウム塩でもある。

【0166】

10

20

30

40

50

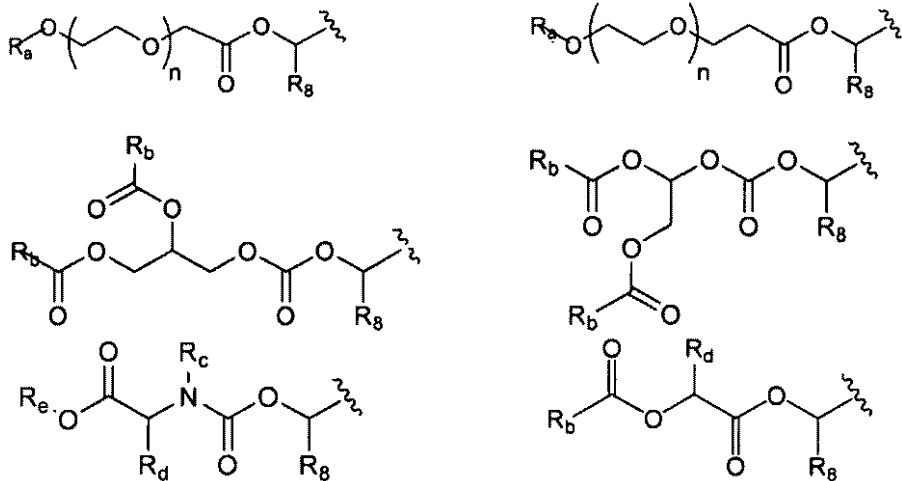
一実施形態では、式 I I I の可変基 Y は、表 1 ~ 4 および表 5 に記載の群から選択され、可変基 M および V は、式 I I I について記載の通りである。しかし、Y が $-C(R_8)(R_9)-OPO_3MV$ または $-CH(R_8)(R_9)-OP(O)_2(OR_{11})M$ である式 I I I の化合物では、ホスフェート部分が X - として働き、第四級アンモニウム基が M として働くことが可能であることを理解されたい。

【0167】

特定の実施形態では、Y は、下記の構造の 1 つによって定義される基である。

【0168】

【化61】



10

20

式中、n は 1 ~ 約 1000、好ましくは 1 ~ 約 100 であり、 R_a 、 R_b および R_e は、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_{24}$ -アルキル、置換 $C_1 \sim C_{24}$ -アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$ -アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{24}$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$ -アルキニル、置換 $C_2 \sim C_{24}$ -アルキニル、 $C_3 \sim C_{12}$ -シクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_{12}$ -シクロアルキル、アリールまたは置換アリールであり、 R_c は、H または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、 R_d は、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、置換もしくは非置換アリール- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリール- $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、 R_8 は、先に定義の通りであり、好ましくは水素である。好ましくは、 R_a 、 R_b および R_e は、それぞれ $C_1 \sim C_{24}$ -アルキルである。好ましくは、 R_d は、20 個の天然に存在するアミノ酸の 1 つの側鎖であり、より好ましくは水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、ベンジル、インドリルメチルおよび sec-ブチルなどの中性または疎水性側鎖である。 R_c および R_d はまた、それらが結合している炭素および窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキル基、好ましくはピロリジン基を形成することができる。

30

40

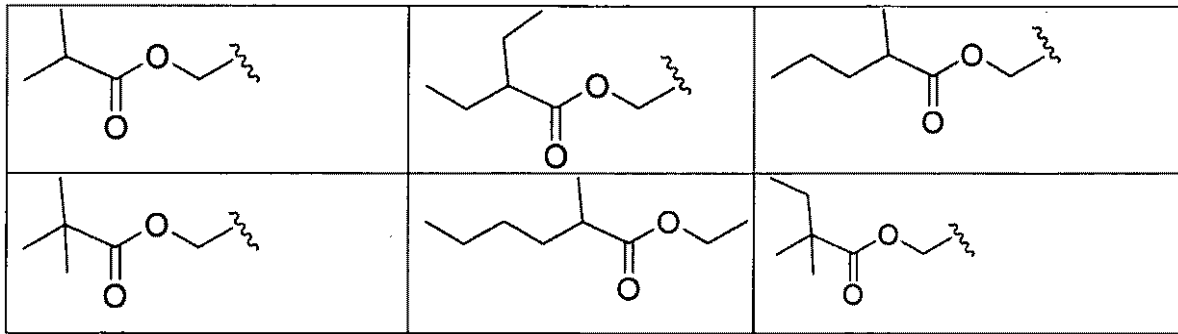
【0169】

表 1 ~ 4、表 5 の好ましい Y 基、最も好ましくは表 2 の好ましい Y 基は、少なくとも 5 個の炭素原子、好ましくは少なくとも 7 個の炭素原子、好ましくは少なくとも 8 個の炭素原子、好ましくは少なくとも 9 個の炭素原子、好ましくは 9 個を超える炭素原子を含む。別段記載されない限り、本明細書に図示した任意の化合物の構造式は、その化合物のすべての鏡像異性体、ラセミ体およびジアステレオマーを表すものとする。

表 1

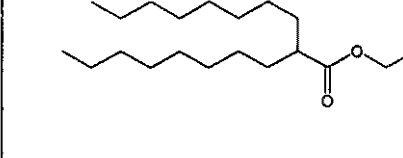
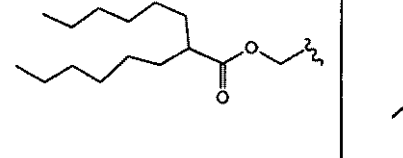
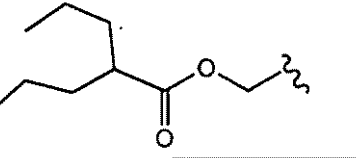
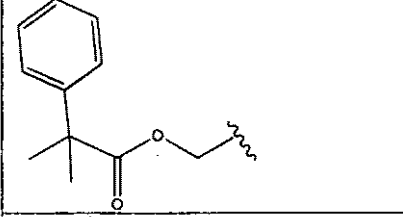
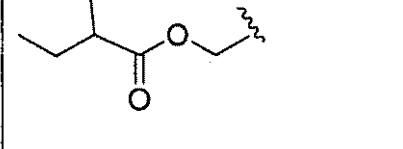
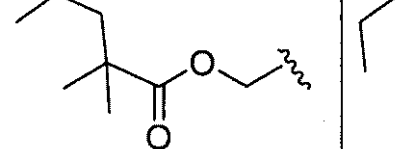
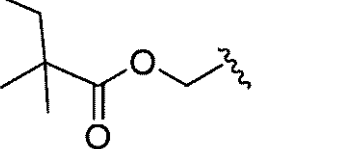
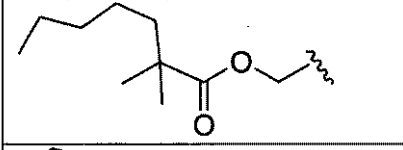
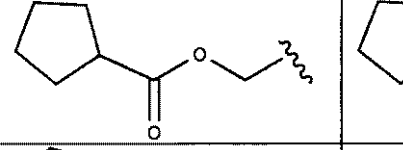
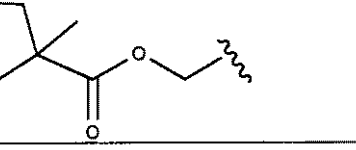
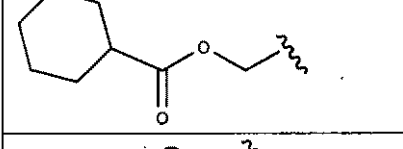
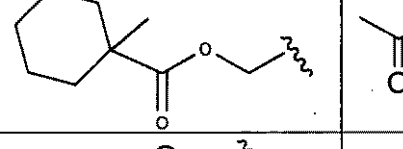
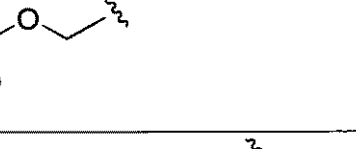
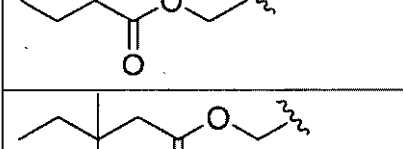
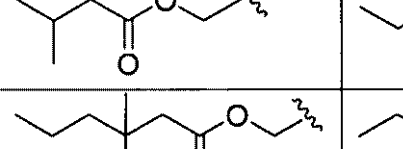
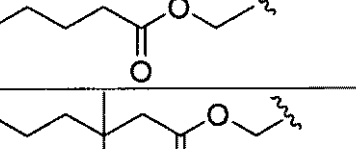
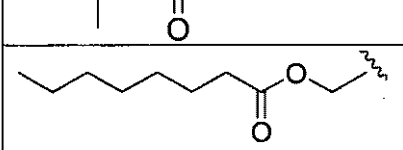
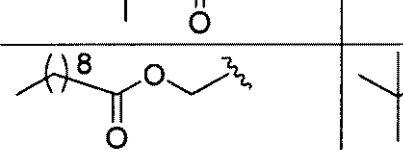
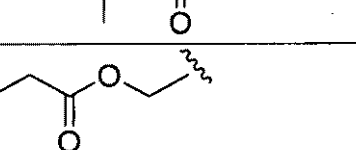
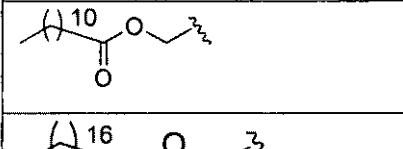
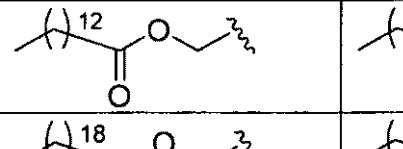
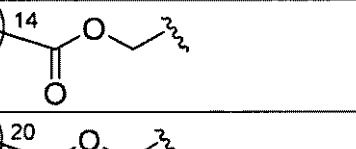
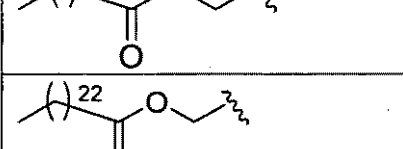
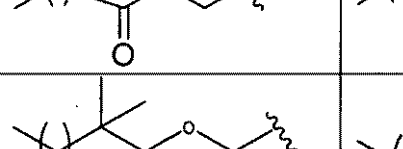
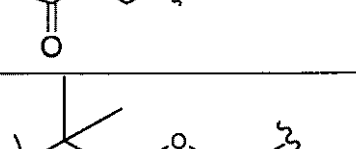
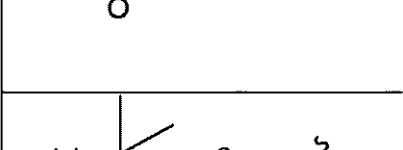
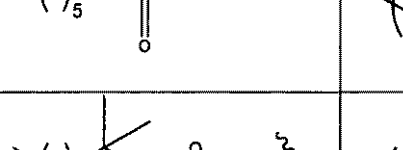
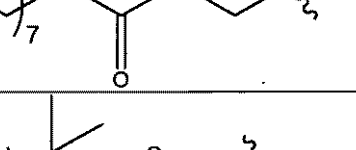
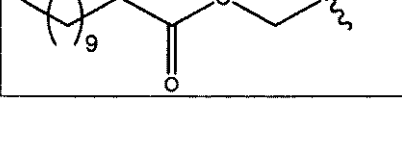
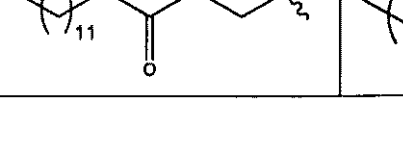
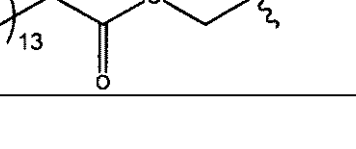



【0170】

【表 1 - 1】



【 0 1 7 1 】

【表 1 - 2】

10

20

30

40

【 0 1 7 2 】

【表 1 - 3】

10

20

30

40

【 0 1 7 3 】

【表 1 - 4】

10

20

30

40

【表 1 - 5】

10

20

30

40

【 0 1 7 5 】

【表 1 - 6】

10

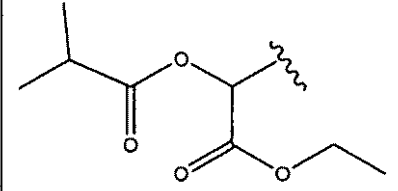
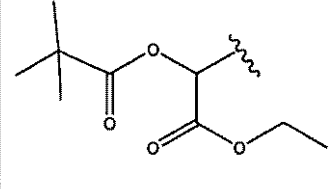
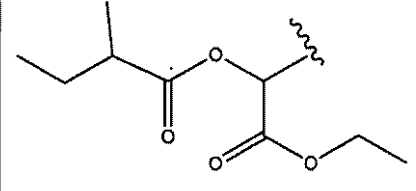
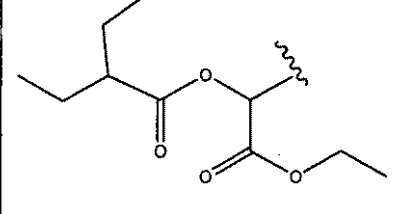
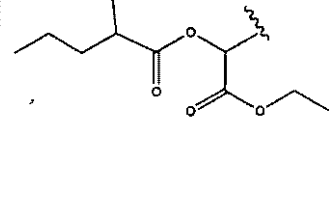
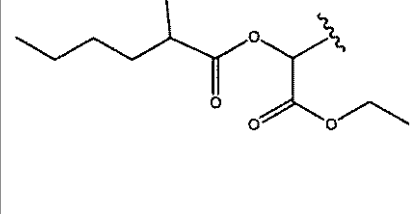
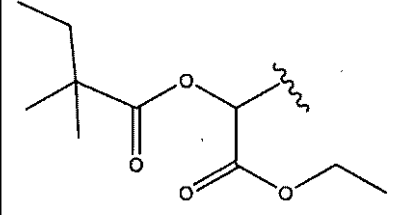
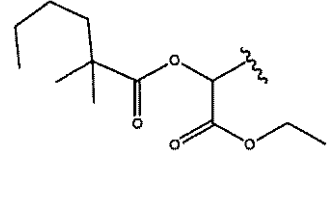
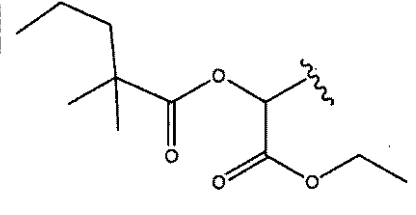
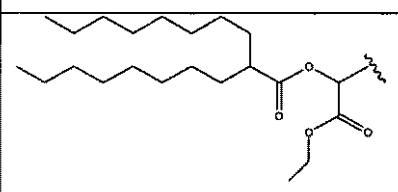
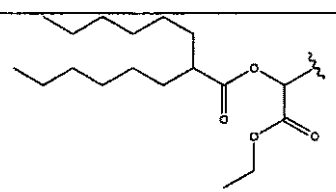
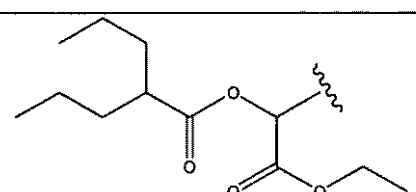
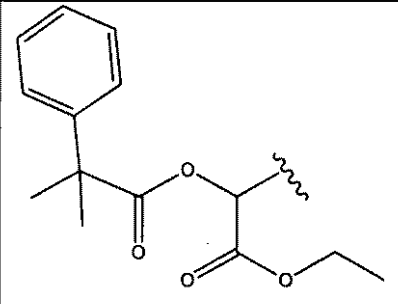
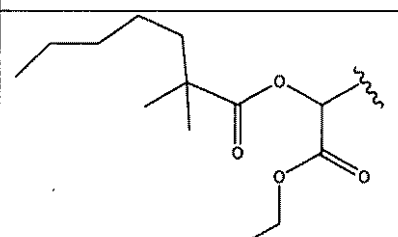
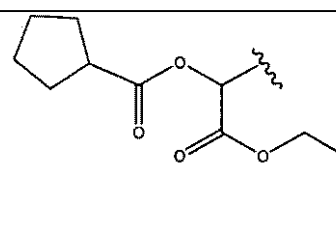
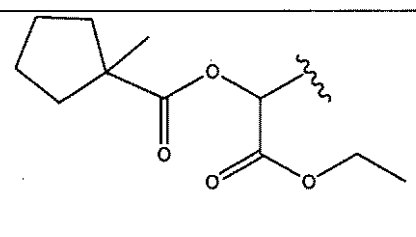
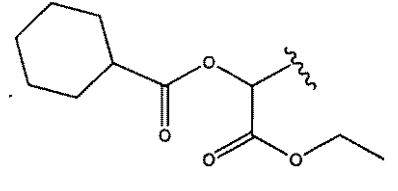
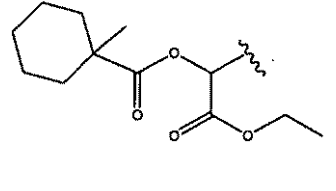
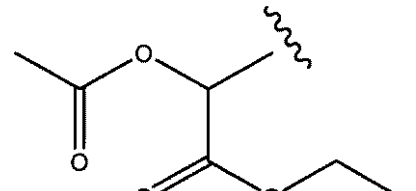
20

30

40

【 0 1 7 6 】

【表 1 - 7】

10

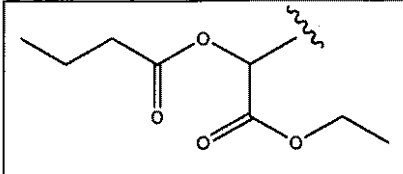
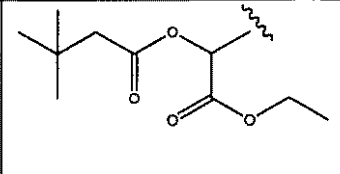
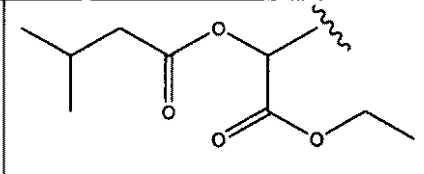
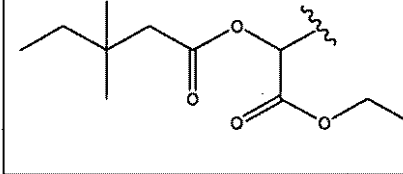
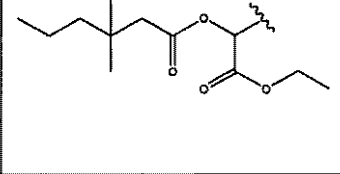
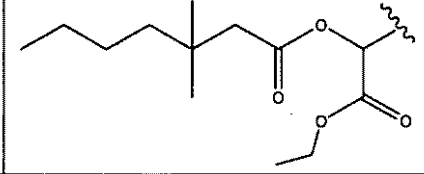
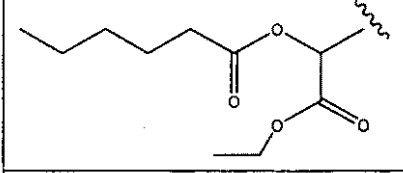
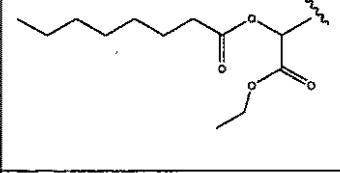
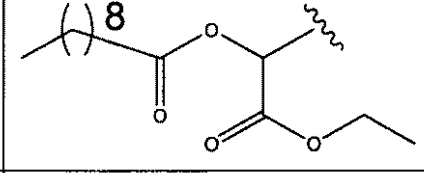
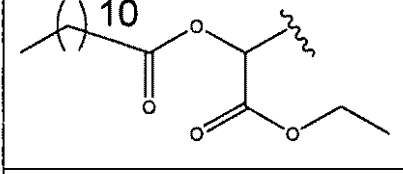
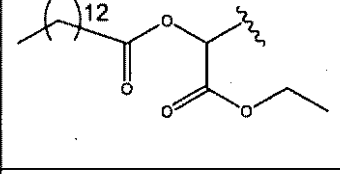
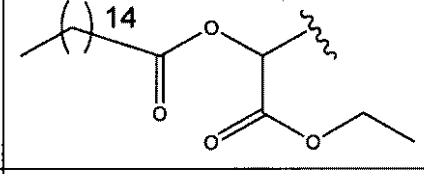
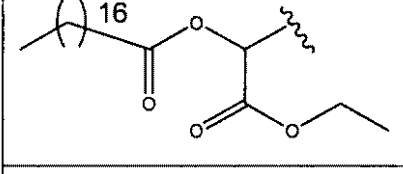
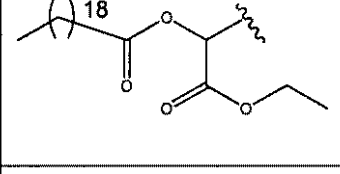
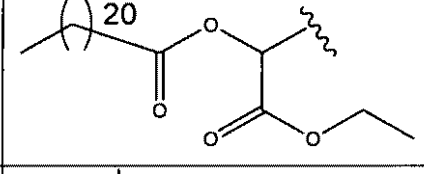
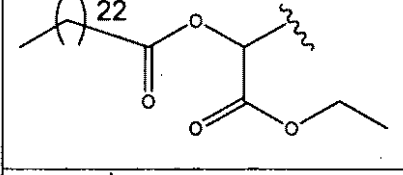
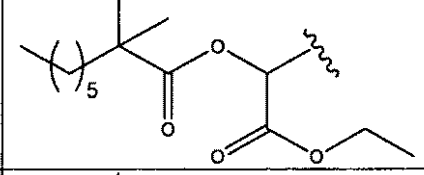
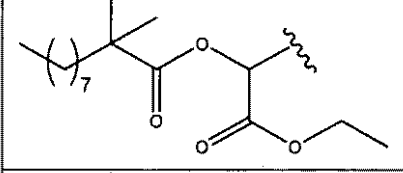
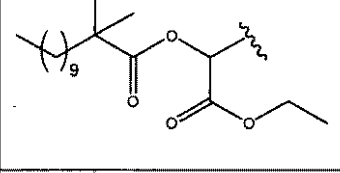
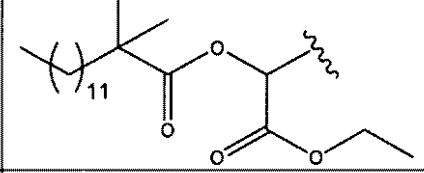
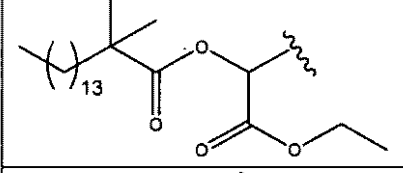
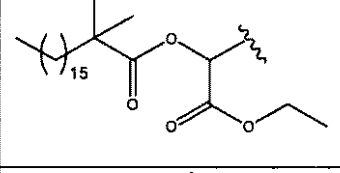
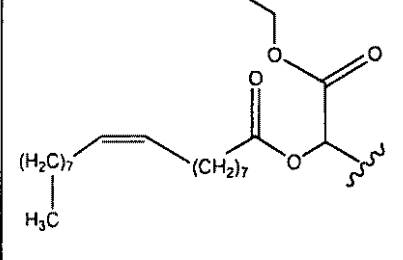
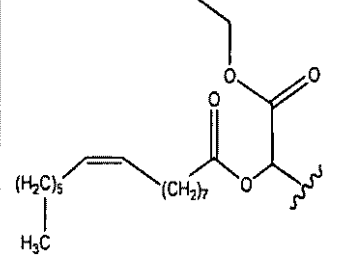
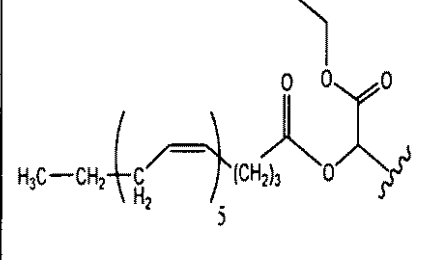
20

30

40

【 0 1 7 7 】

【表 1 - 8】

10

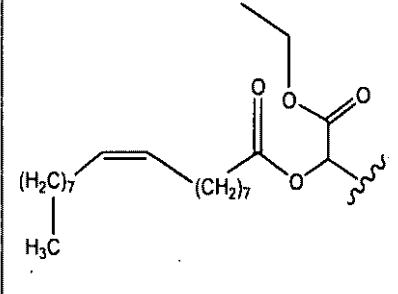
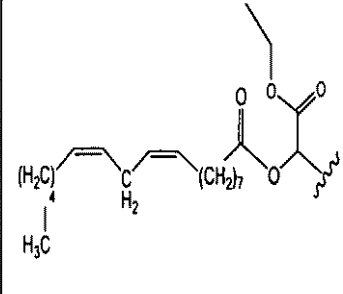
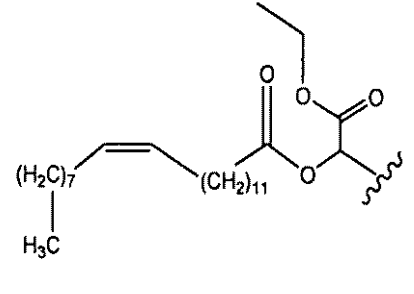
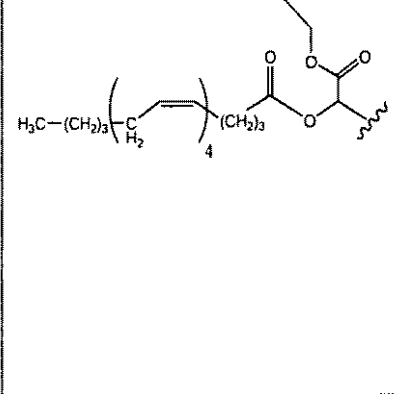
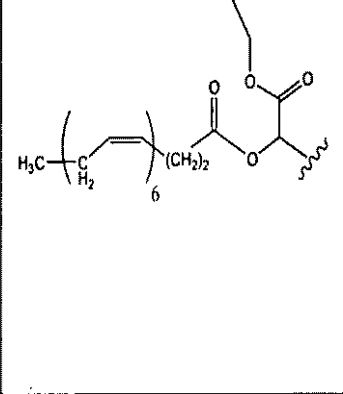
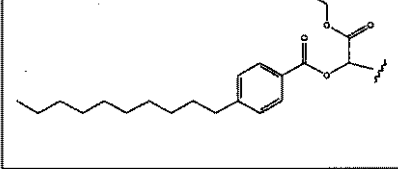
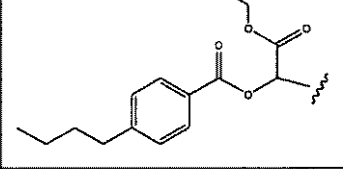
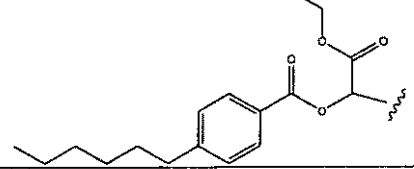
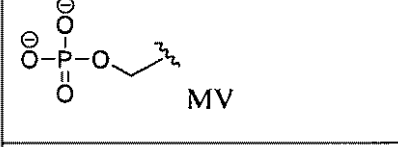
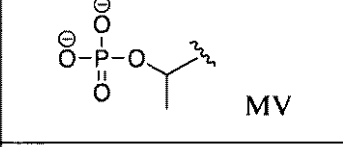
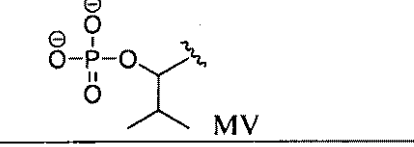
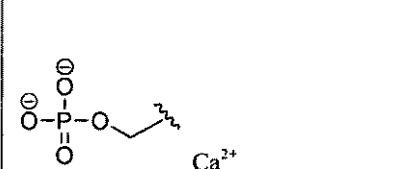
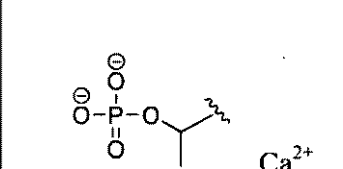
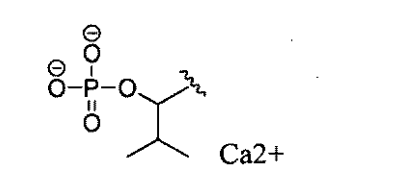
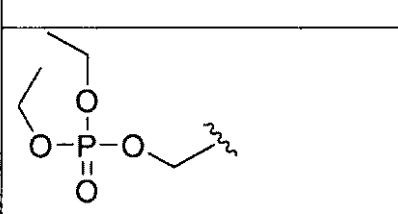
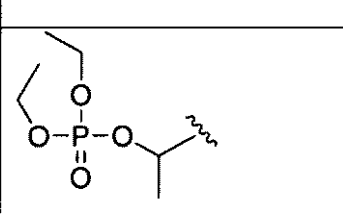
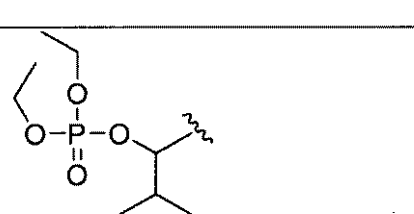
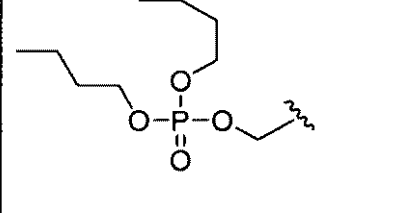
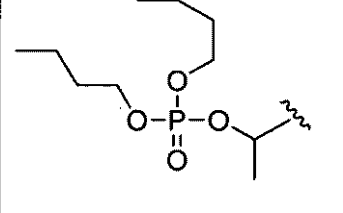
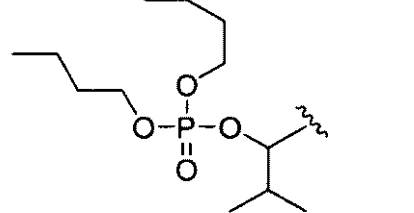
20

30

40

【 0 1 7 8 】

【表 1 - 9】

		
		
		
 <p>MV</p>	 <p>MV</p>	 <p>MV</p>
 <p>Ca²⁺</p>	 <p>Ca²⁺</p>	 <p>Ca²⁺</p>
		
		

10

20

30

40

【 0 1 7 9 】

【表 1 - 10】

10

20

30

40

【 0 1 8 0 】

【表 1 - 11】

10

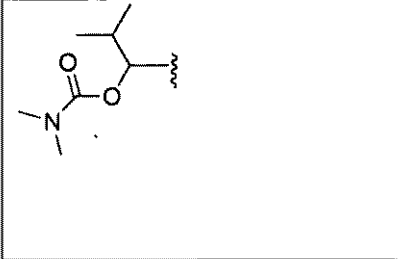
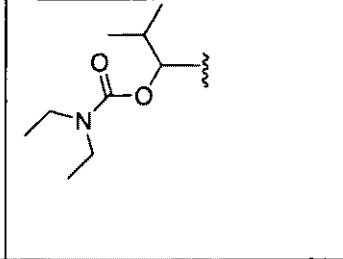
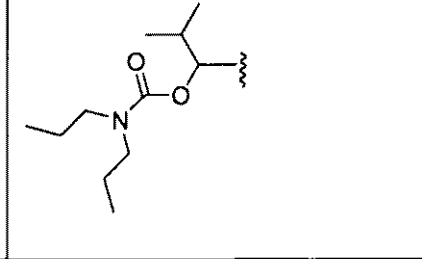
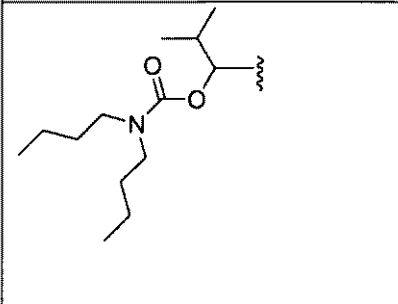
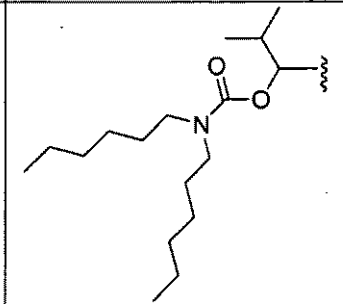
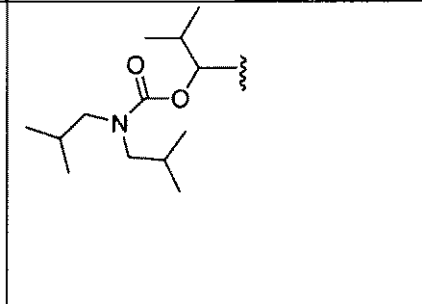
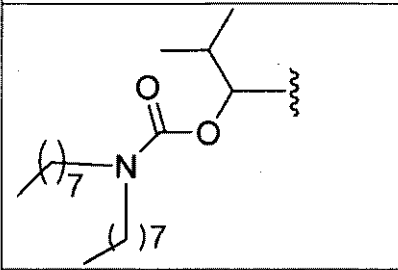
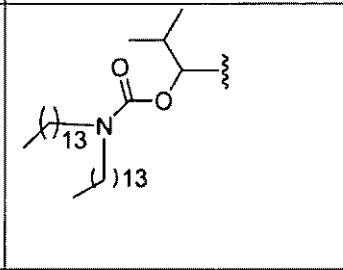
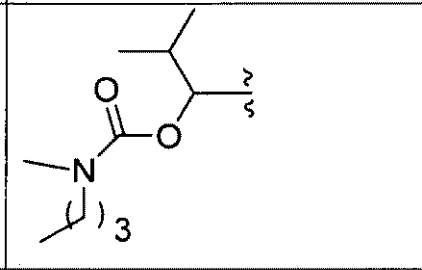
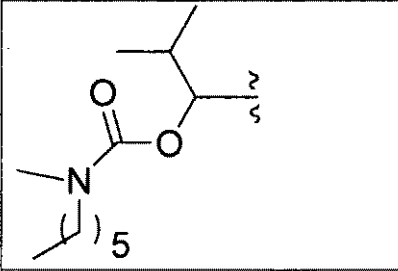
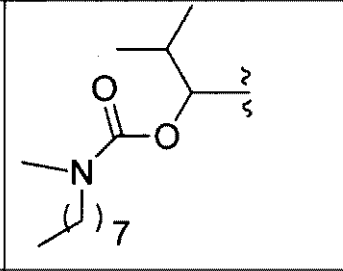
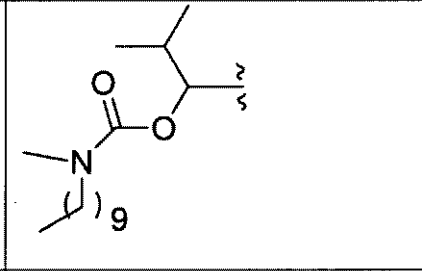
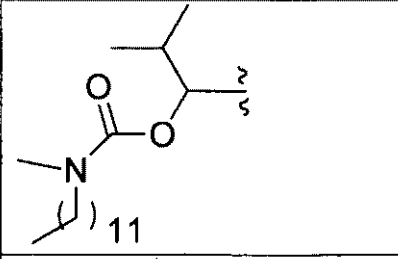
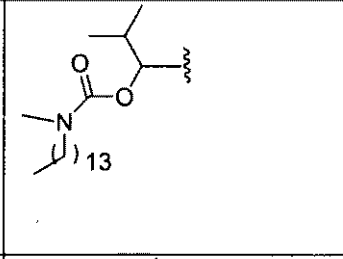
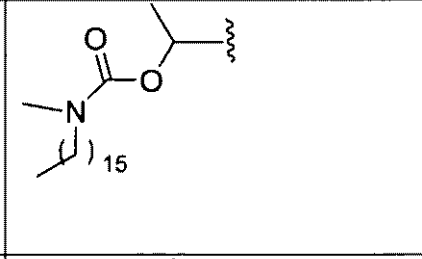
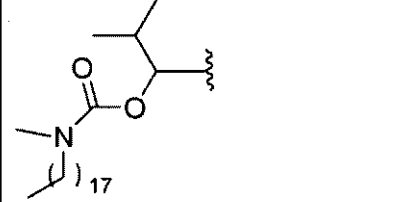
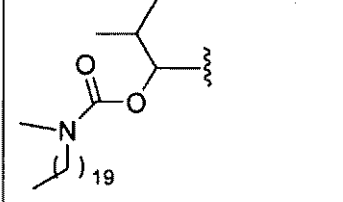
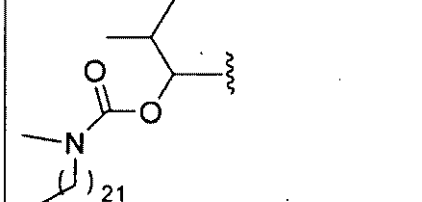
20

30

40

【 0 1 8 1 】

【表 1 - 1 2】

10

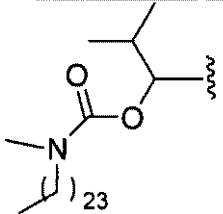
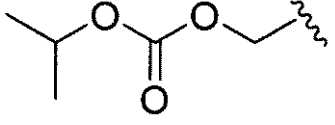
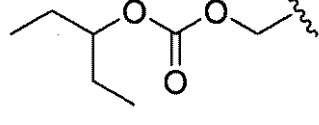
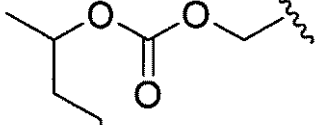
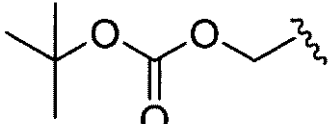
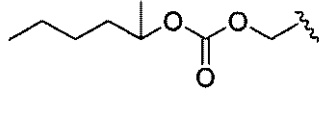
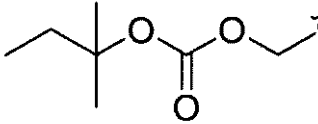
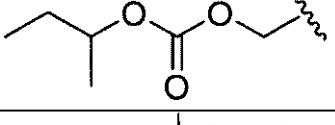
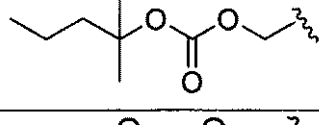
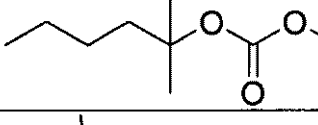
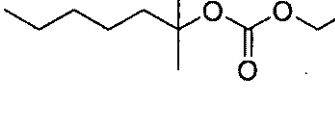
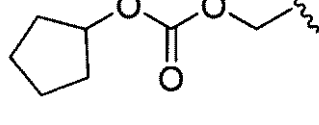
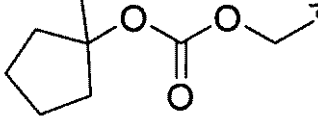
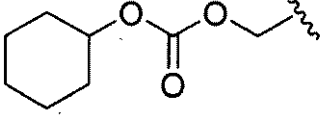
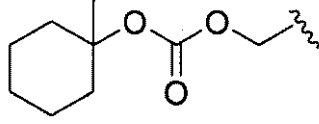
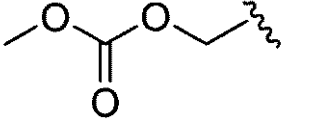
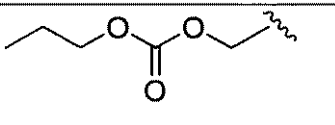
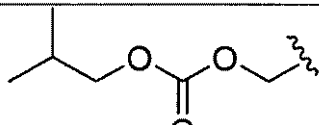
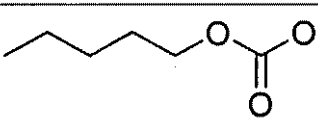
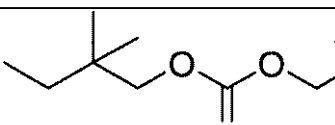
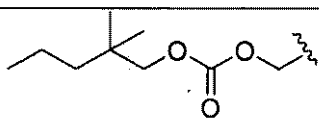
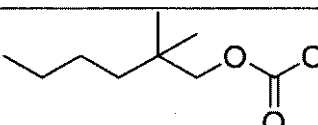
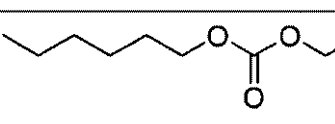
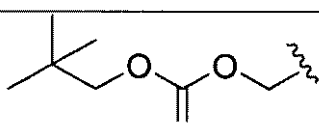
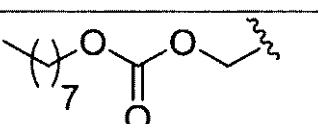
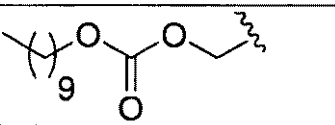
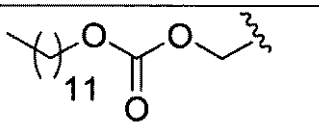
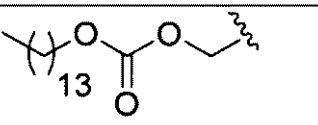
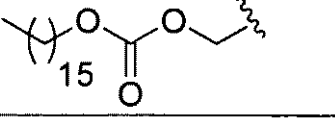
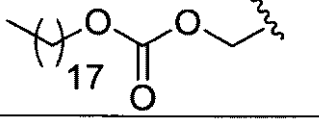
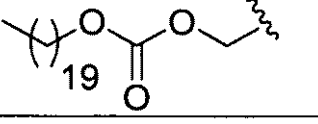
20

30

40

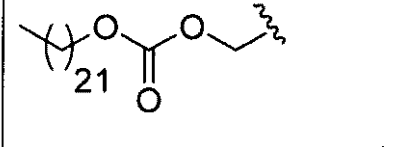
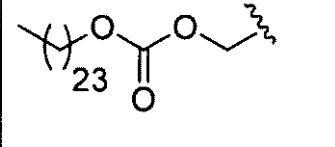
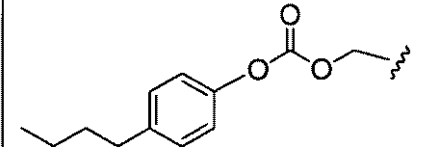
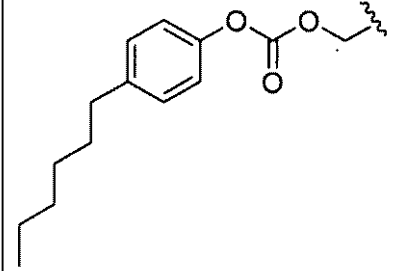
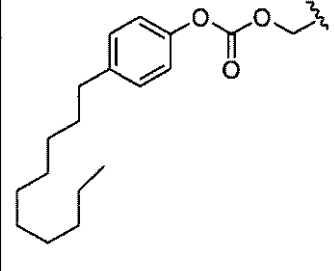
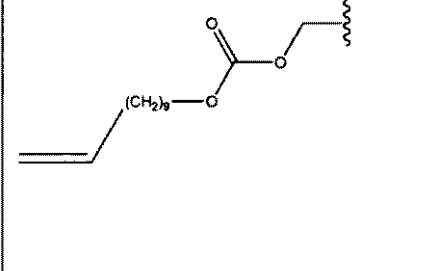
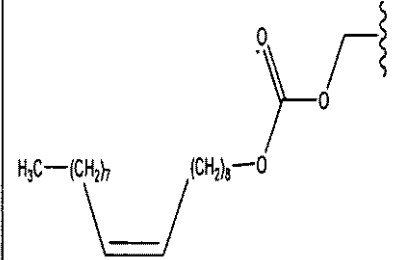
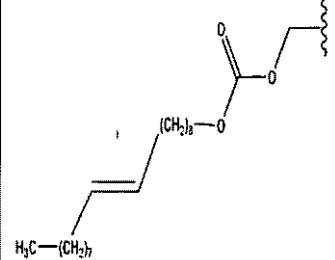
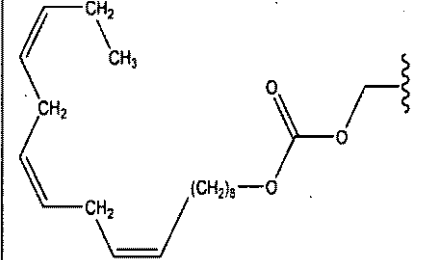
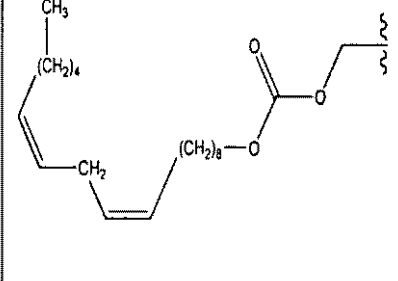
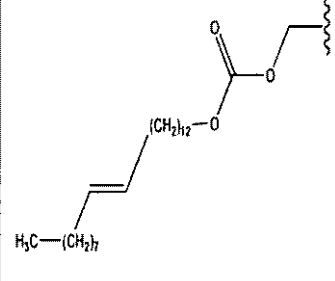
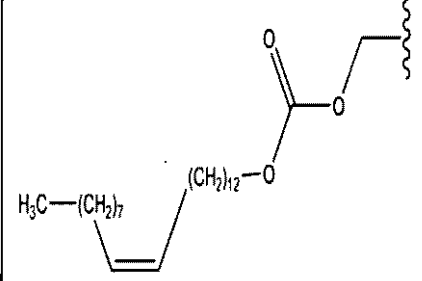
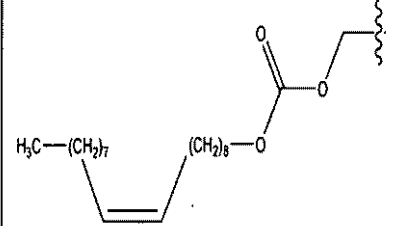
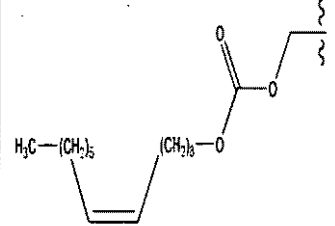
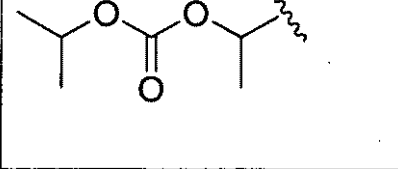
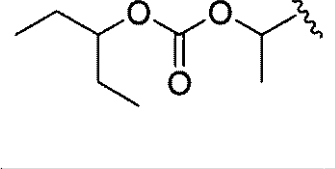
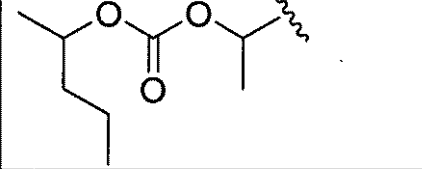
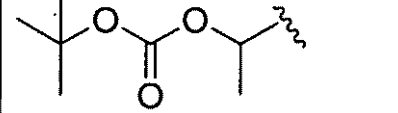
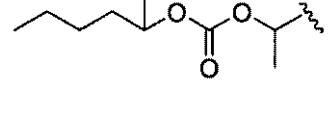
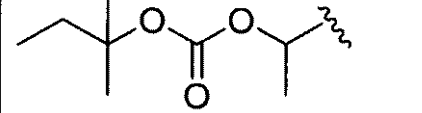
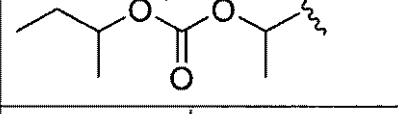
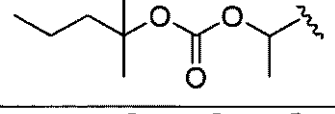
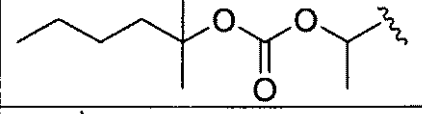
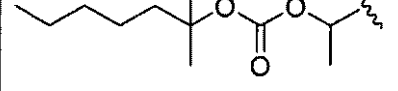
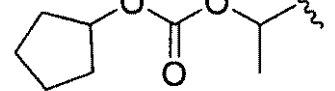
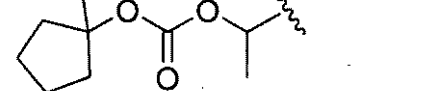
【 0 1 8 2】

【表 1 - 13】

			
			10
			
			
			20
			
			30
			
			
			40
			

【 0 1 8 3 】

【表 1 - 1 4】

10

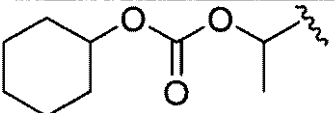
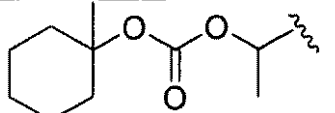
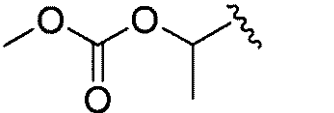
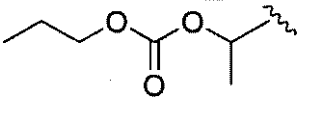
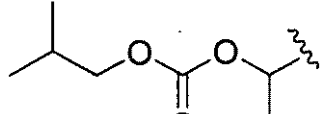
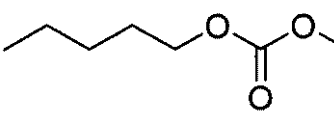
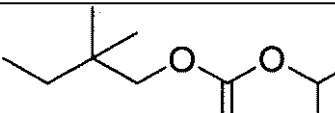
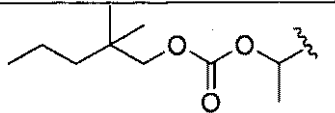
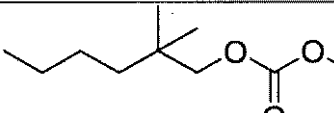
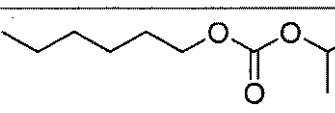
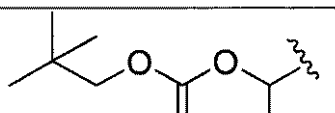
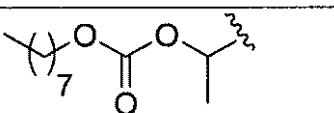
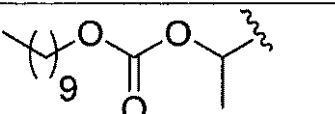
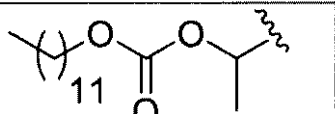
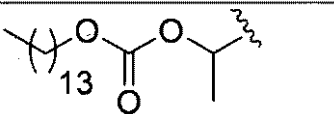
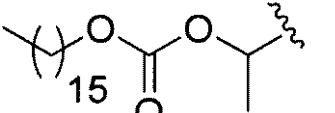
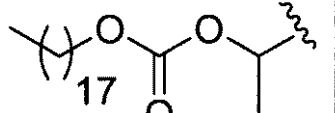
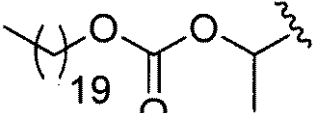
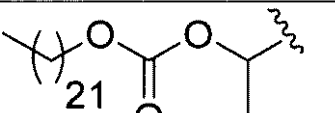
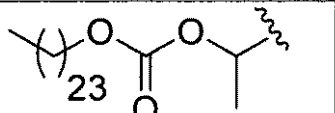
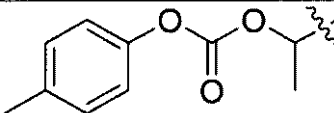
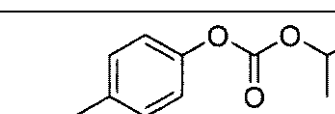
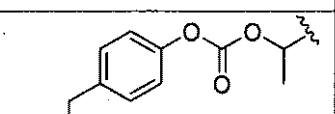
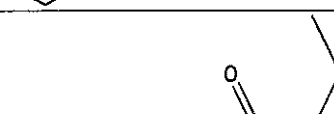
20

30

40

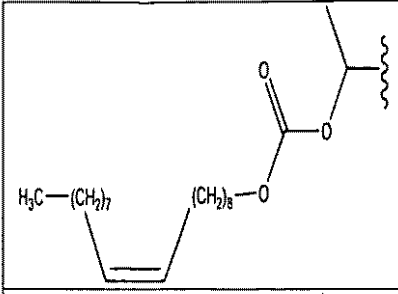
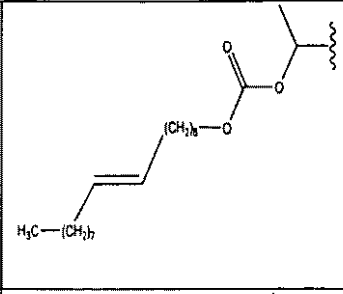
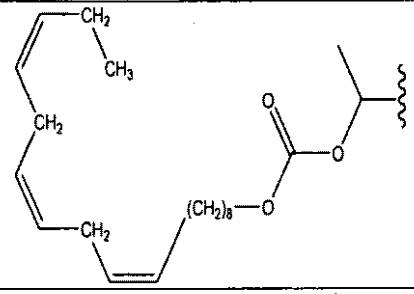
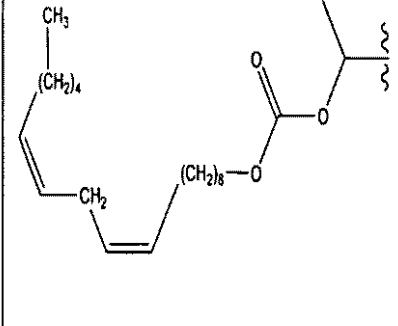
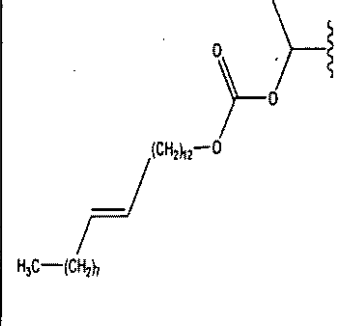
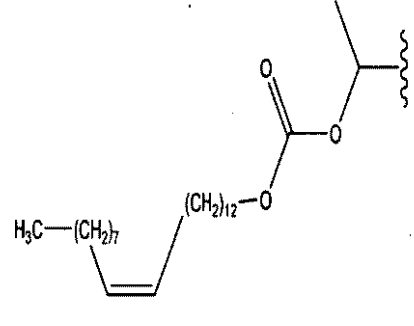
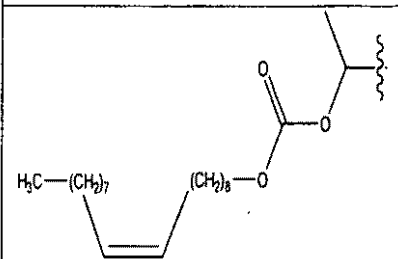
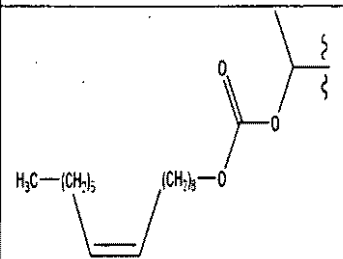
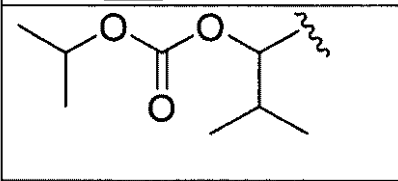
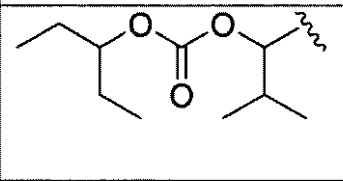
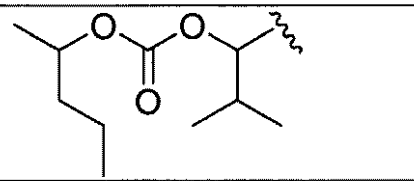
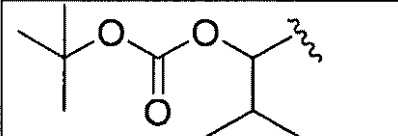
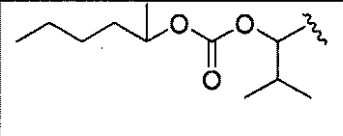
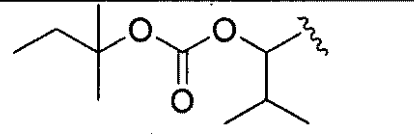
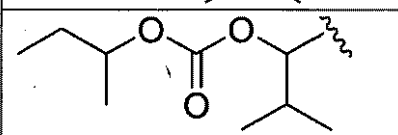
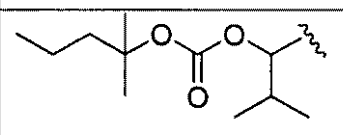
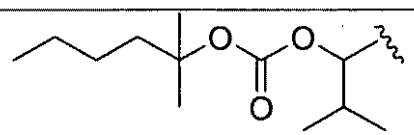
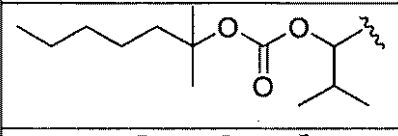
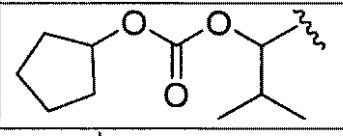
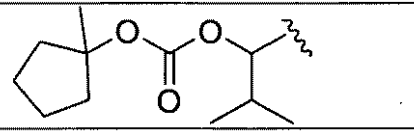
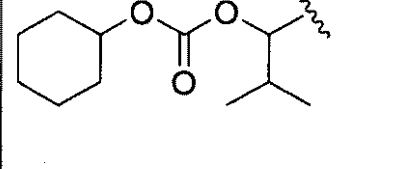
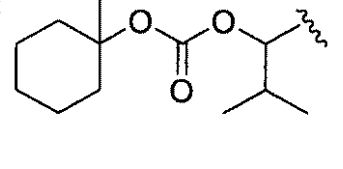
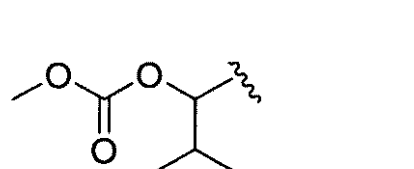
【 0 1 8 4】

【表 1 - 15】

			
			10
			
			20
			
			
			30
			40

【 0 1 8 5 】

【表 1 - 16】

10

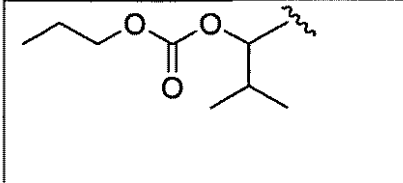
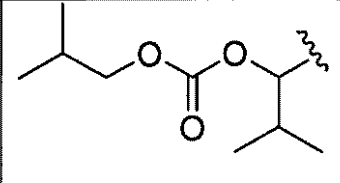
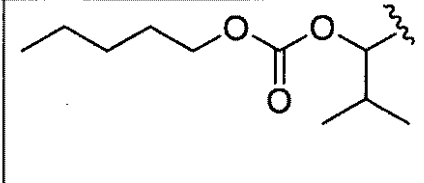
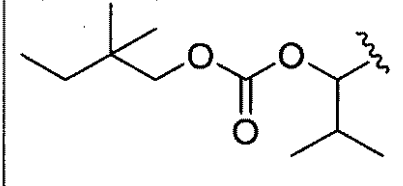
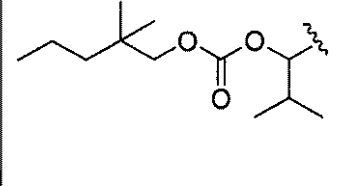
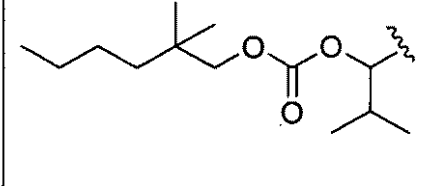
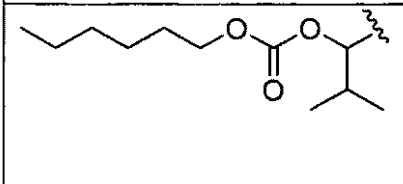
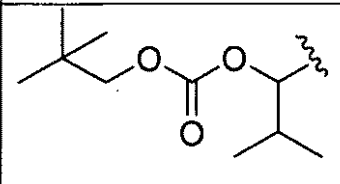
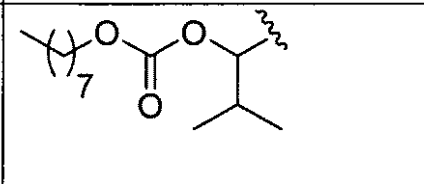
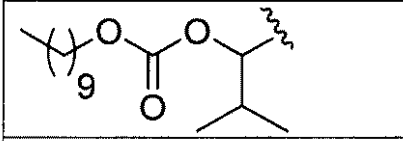
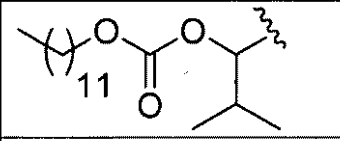
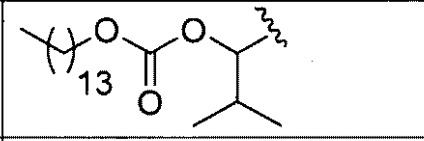
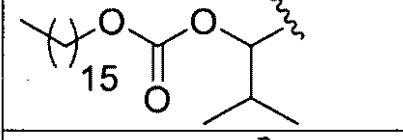
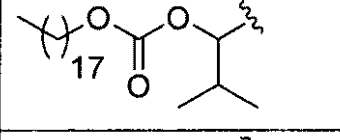
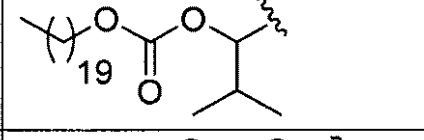
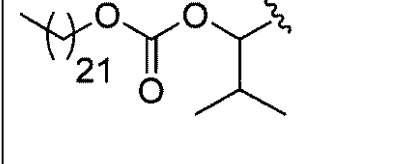
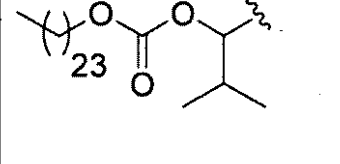
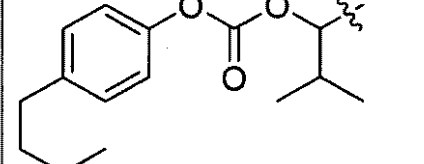
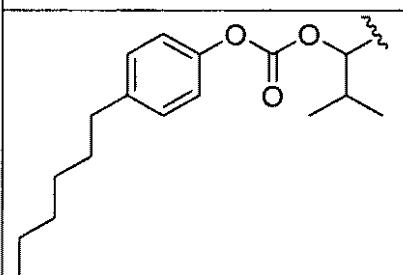
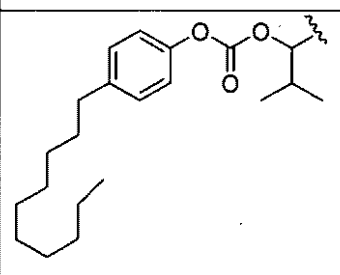
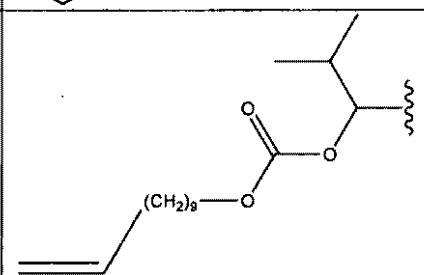
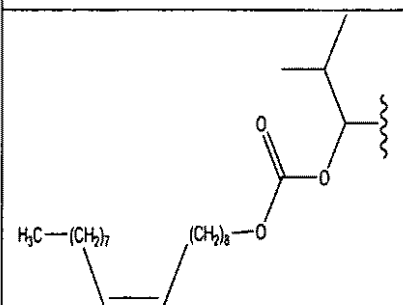
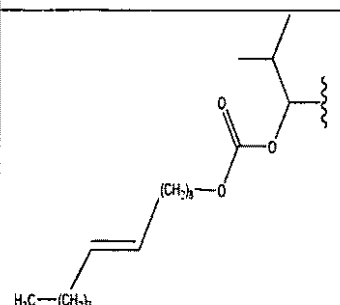
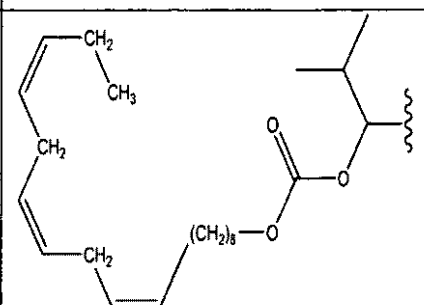
20

30

40

【 0 1 8 6 】

【表 1 - 17】

10

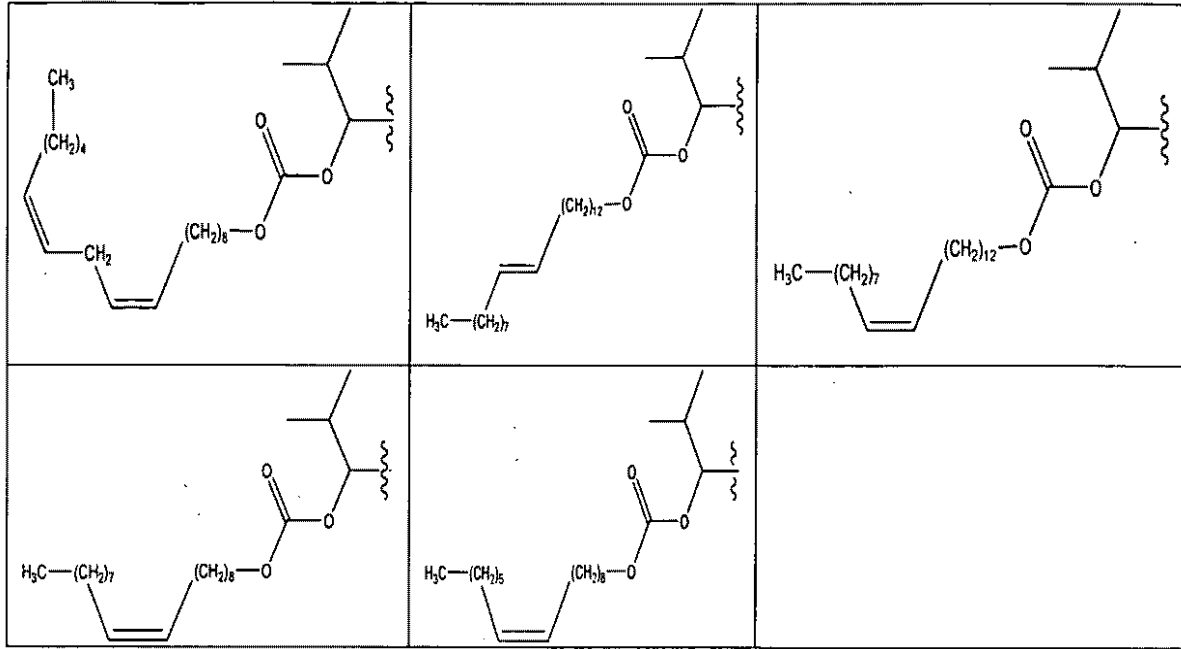
20

30

40

【 0 1 8 7 】

【表 1 - 1 8】



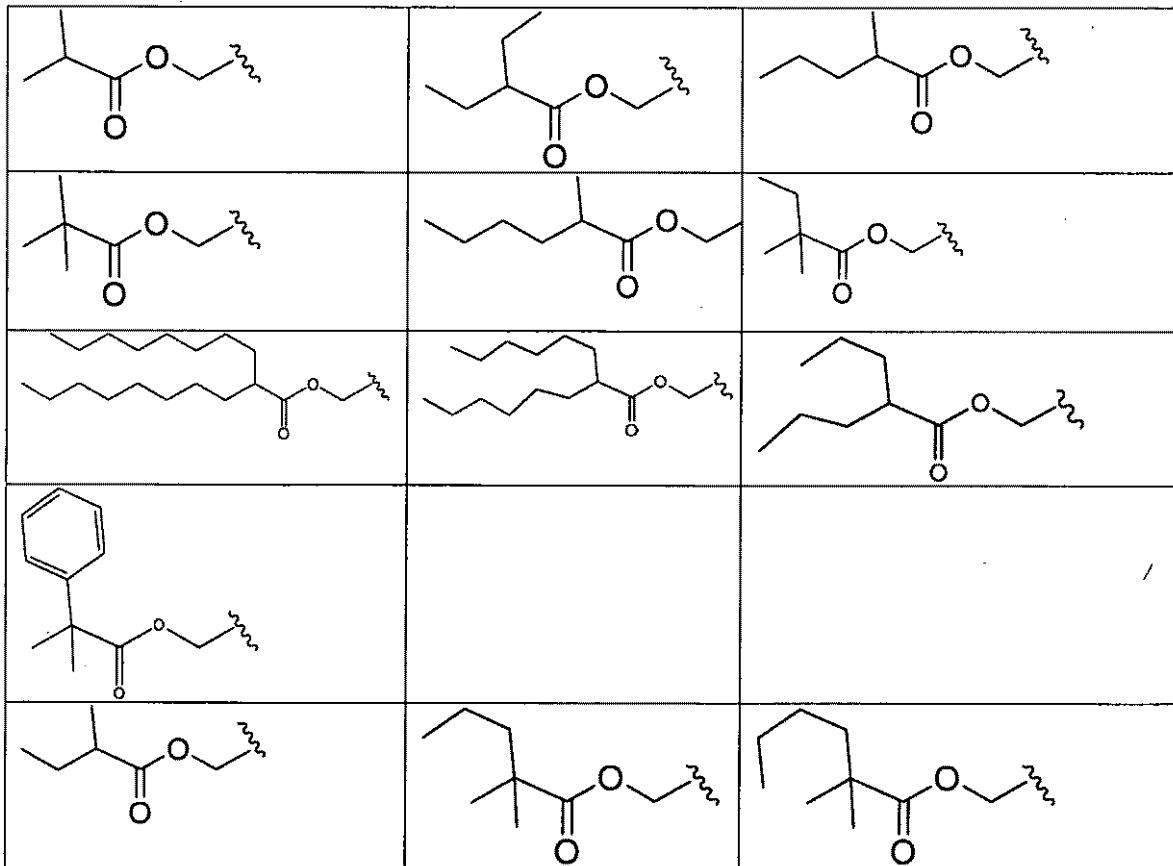
10

【 0 1 8 8】

表 2

【 0 1 8 9】

【表 2 - 1】



20

30

40

【 0 1 9 0】

【表 2 - 2】

10

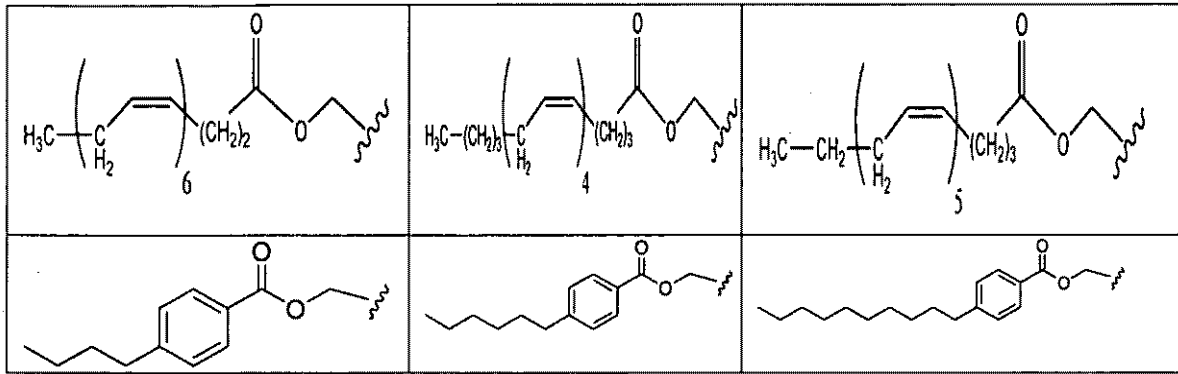
20

30

40

【 0 1 9 1 】

【表 2 - 3】



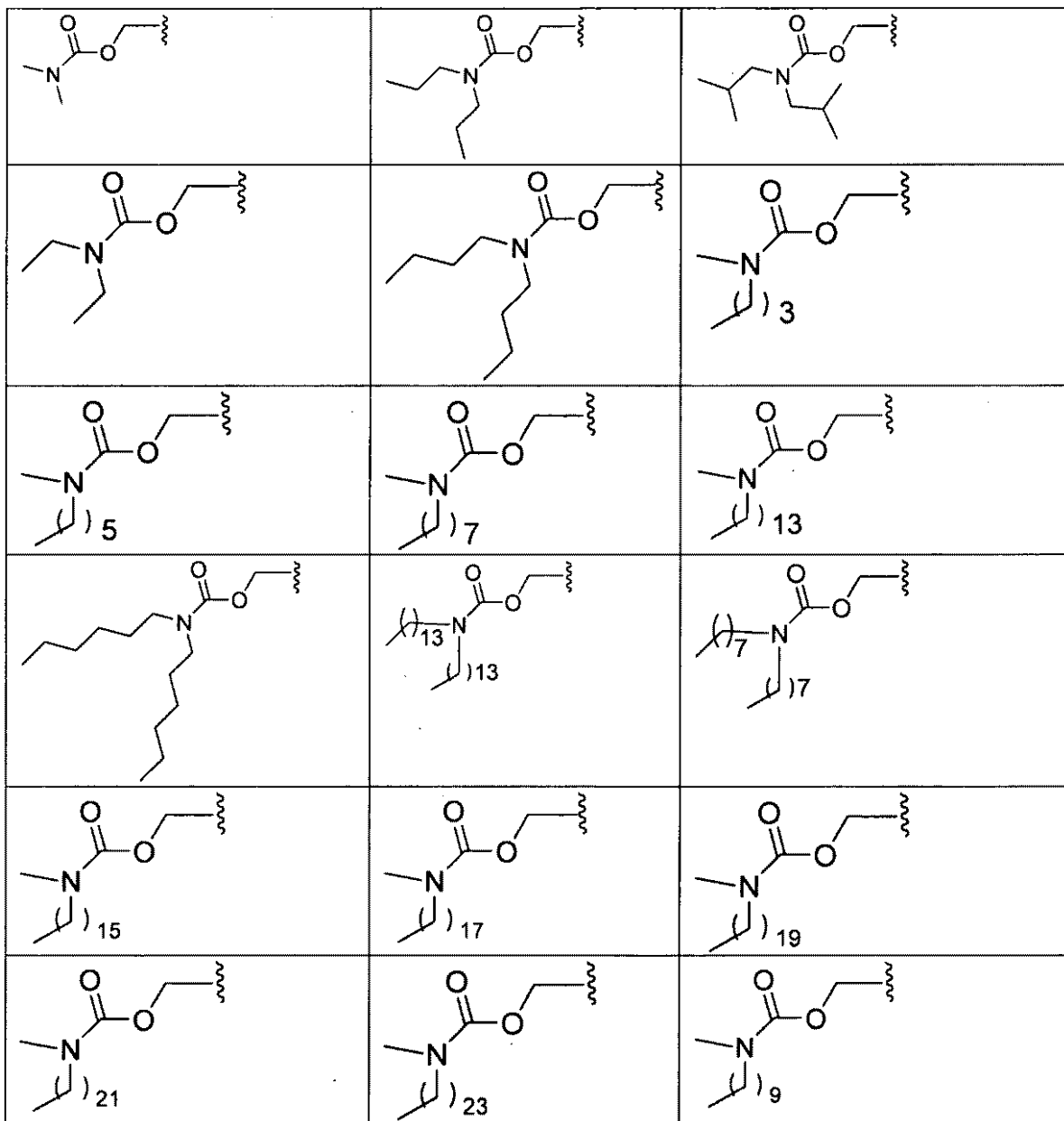
10

【 0 1 9 2 】

表 3

【 0 1 9 3 】

【表 3 - 1】



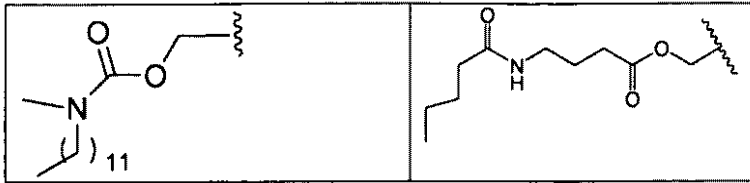
20

30

40

【 0 1 9 4 】

【表 3 - 2】

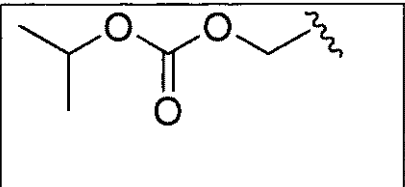
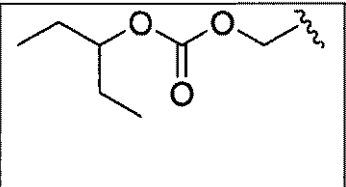
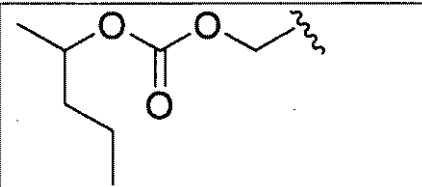
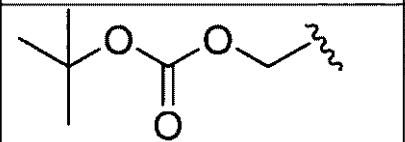
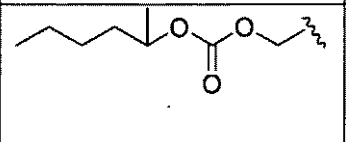
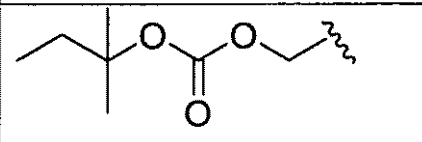
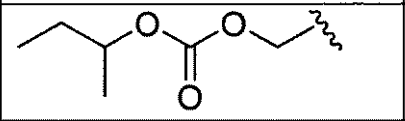
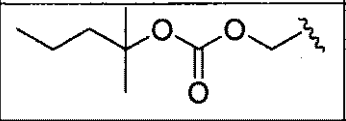
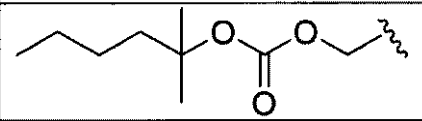
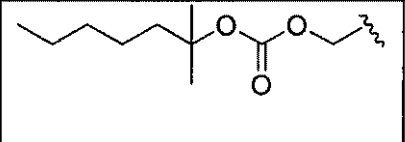
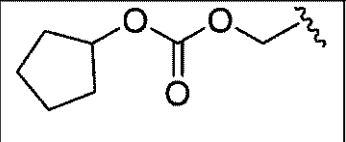
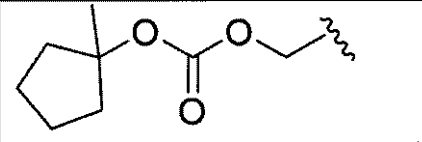
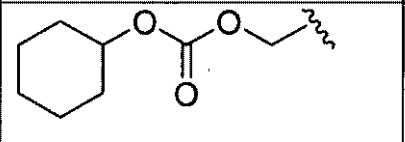
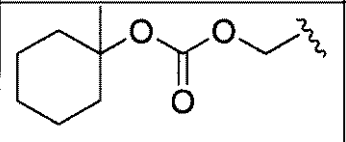
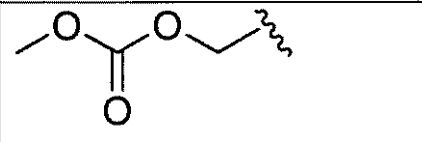
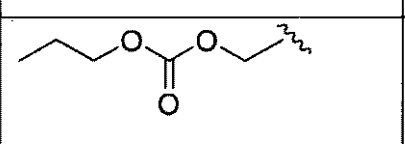
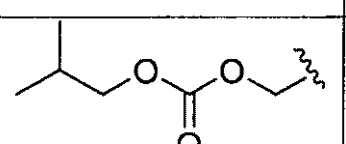
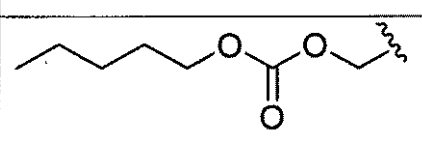
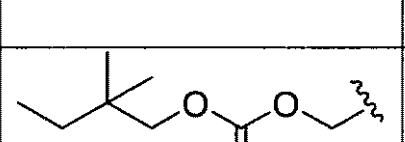
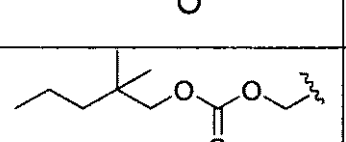
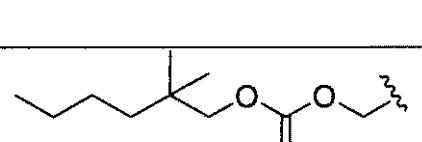
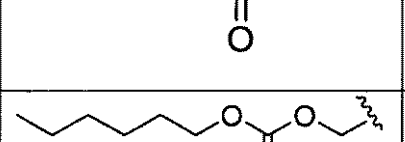
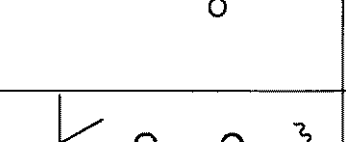
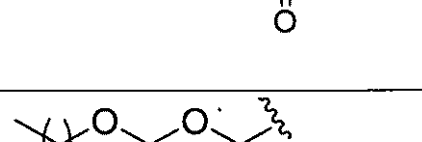
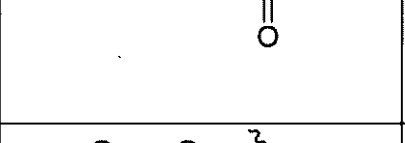
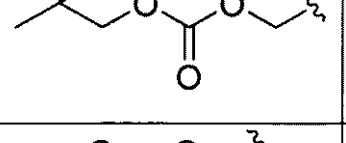
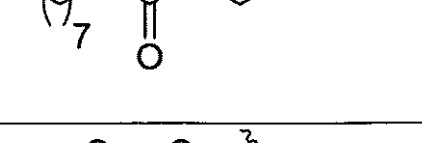


【 0 1 9 5 】

表 4

【 0 1 9 6 】

【表 4 - 1】

【 0 1 9 7 】

10

20

30

40

【表 4 - 2】

10

20

30

【 0 1 9 8 】

表 5

【 0 1 9 9 】

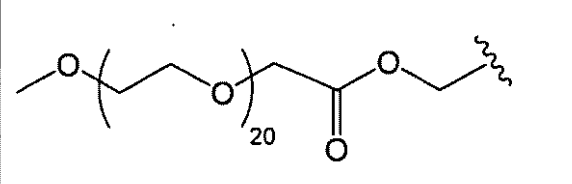
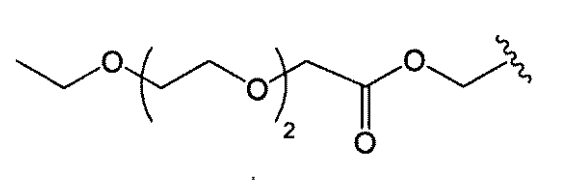
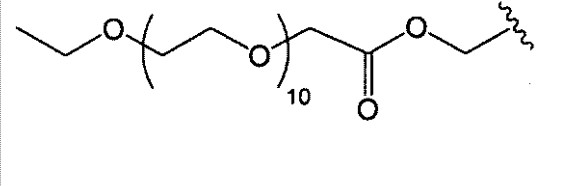
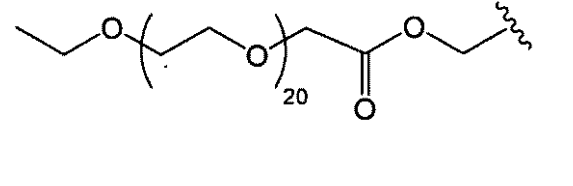
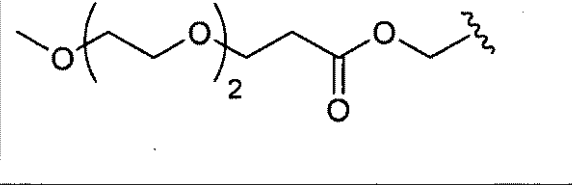
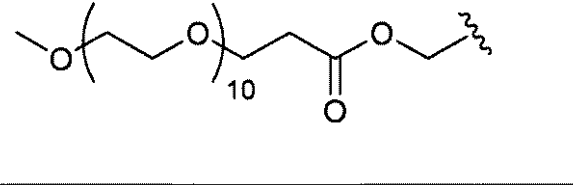
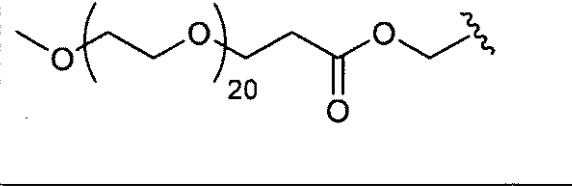
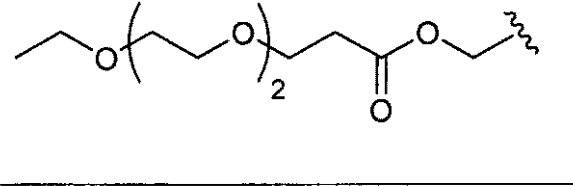
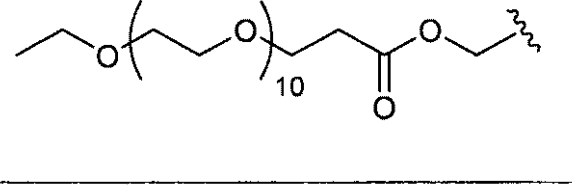
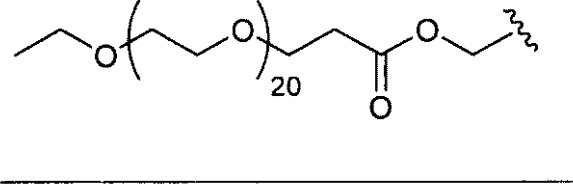
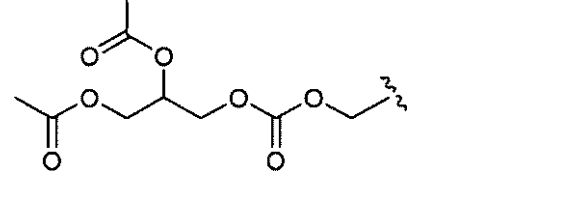
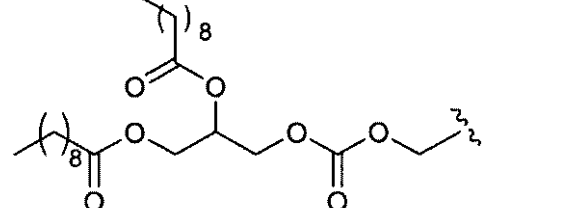
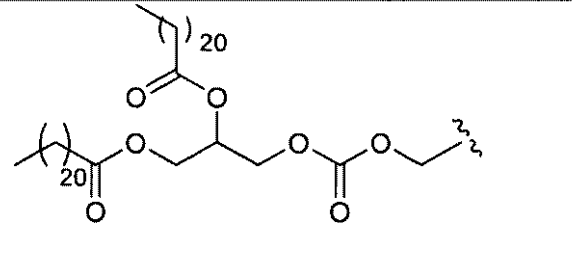
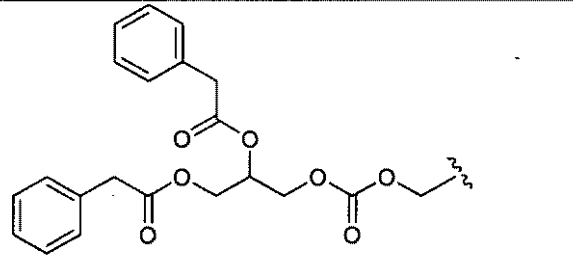
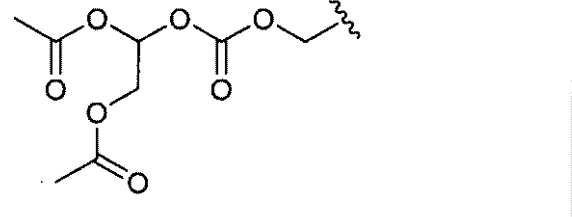
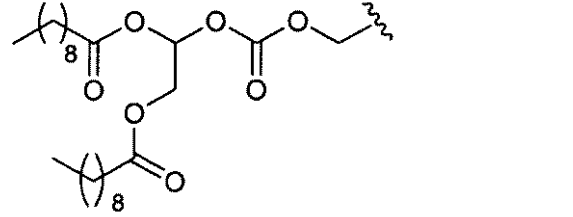
【 表 5 - 1 】

40

--	--

【 0 2 0 0 】

【表 5 - 2】

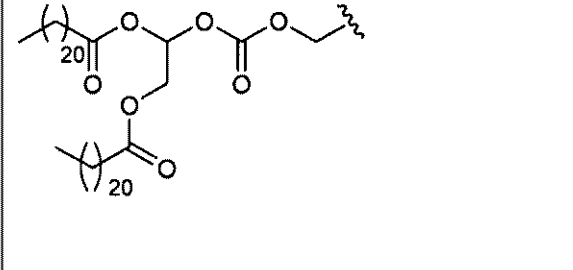
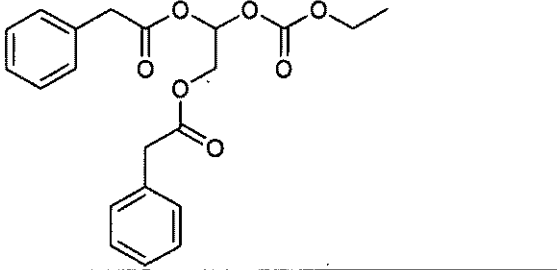
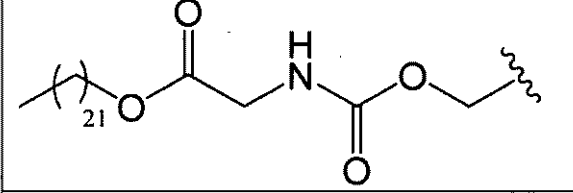
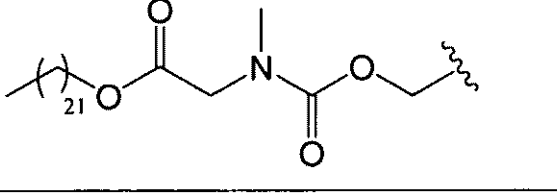
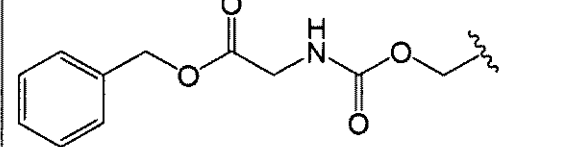
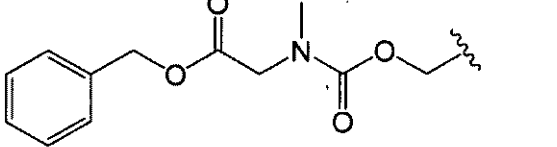
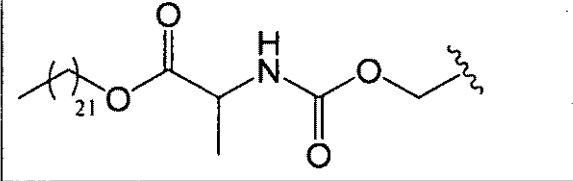
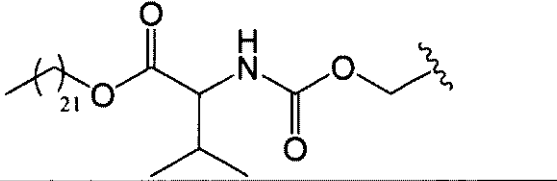
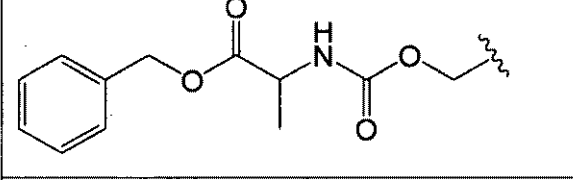
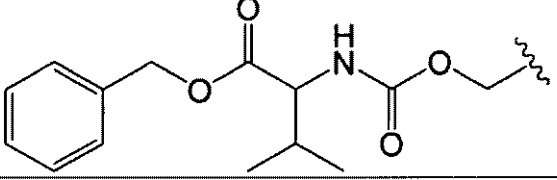
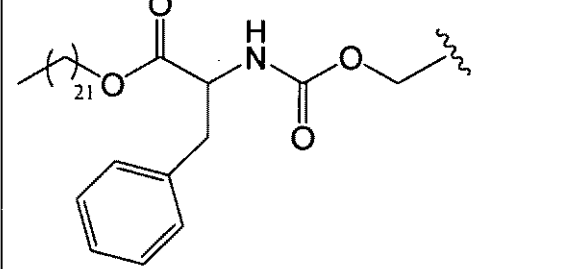
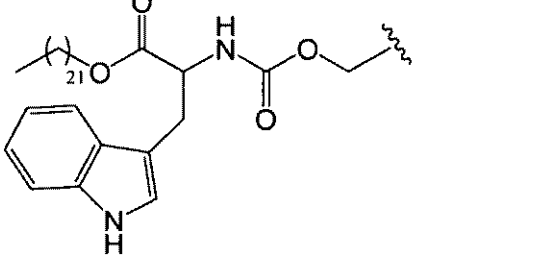
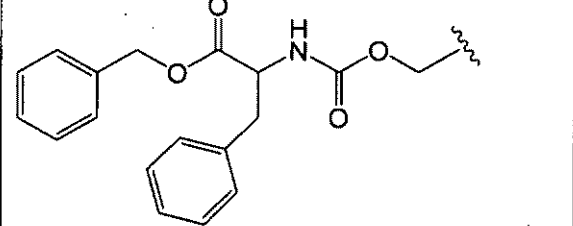
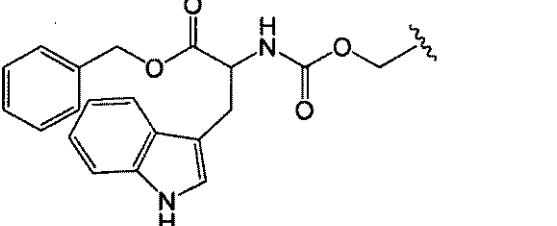
10

20

30

40

【表 5 - 3】

10

20

30

40

【 0 2 0 2 】

【表 5 - 4】

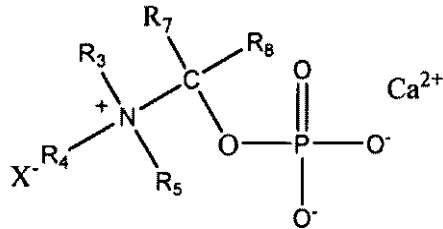
		10
		20
		30
		40

【0203】

別の実施形態では、本発明は、式IVの構造を有する式IIIのプロドラッグ化合物を提供する。

【0204】

【化 6 2】



式 IV

式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し、 R_7 および R_8 は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であり、好ましくは R_7 および R_8 は、それぞれ独立に、

- i) 水素、
- ii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、
- iii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、
- iv) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキニルから選択され、

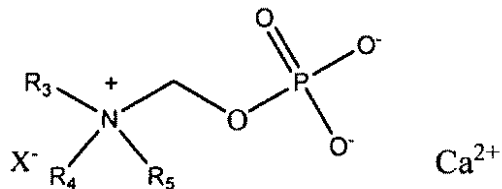
X^- は、薬学的に許容されるアニオンである。

【0205】

好ましい一実施形態では、本発明は、式 V の構造を有する式 V の化合物を提供する。

【0206】

【化 6 3】



式 V

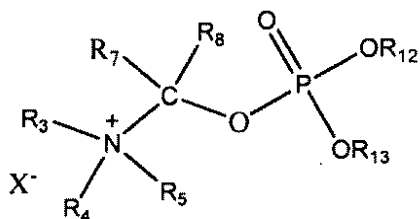
式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は、式 IV において定義した通りである。

【0207】

別の実施形態では、本発明は、式 VI の構造を有する式 III の化合物のプロドラッグを提供する。

【0208】

【化 6 4】



式 VI

式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒に第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し、 R_7 および R_8 は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であり、好ましくは R_7 および R_8 は、それぞれ独立に、

- i) 水素、

i i) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 i i i) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、および
 i v) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキニルから選択され、

R_{12} および R_{13} は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であるが、ただし R_{12} および R_{13} の少なくとも1つは、置換または非置換 $C_7 \sim C_{24}$ - アルキル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{24}$ - アルケニル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、および置換または非置換 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルであり、好ましくは R_{12} および R_{13} の少なくとも1つは、 $C_8 \sim C_{24}$ アルキルまたは $C_9 \sim C_{24}$ アルキルなどの置換または非置換 $C_7 \sim C_{24}$ - アルキルであり、

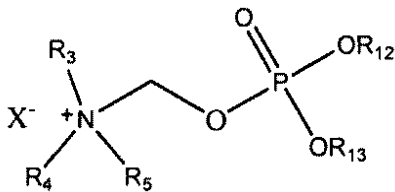
X^- は、薬学的に許容されるアニオンである。

【0209】

一実施形態では、本発明は、以下によって表される式VIIの構造を有する式IIIの化合物を提供する。

【0210】

【化65】



式VII

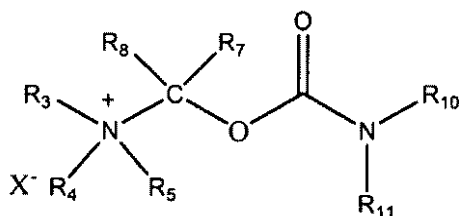
式中、 R_3 、 R_4 および R_5 、 R_{12} および R_{13} は、式VIにおいて定義した通りである。

【0211】

別の実施形態では、本発明は、以下によって表される式VIIIの構造を有する式IIIのプロドラッグ化合物を提供する。

【0212】

【化66】



式VIII

式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し、

R_7 および R_8 は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であり、好ましくは R_7 および R_8 は、それぞれ独立に、

i) 水素、
 i i) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 i i i) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、および
 i v) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキニルから選択され、

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であるが、ただし R_{10} および R_{11} の少なくとも1つは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{24}$ - アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{24}$ - アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、置換

10

20

30

40

50

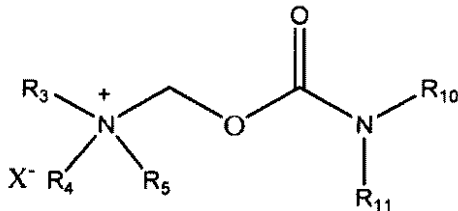
もしくは非置換 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合する窒素と一緒にいる場合には複素環を形成する。好ましくは R_{10} および R_{11} の少なくとも一つは、置換または非置換 $C_5 \sim C_{24}$ -アルキル、 $C_7 \sim C_{24}$ -アルキル、 $C_8 \sim C_{24}$ -アルキルまたは $C_9 \sim C_{24}$ アルキルであり、 X^- は、薬学的に許容されるアニオンである。

【0213】

好ましい一実施形態では、本発明は、式 IX の構造を有する式 VII I の化合物を提供する。

【0214】

【化67】



式 IX

式中、 R_3 、 R_4 および R_5 、 R_{10} および R_{11} は、式 VII I において定義した通りである。

【0215】

好ましい一実施形態では、式 IV ~ IX のプロドラッグ化合物は、水および/または生理的な pH 範囲から逸脱する pH 条件へのプロドラッグの曝露を最小限に抑えることによってプロドラッグの加水分解性切断の加速を最小限に抑えることができる、プロドラッグを送達するための生体適合性の送達系をさらに含む。好ましい送達系には、マトリックス中への水の拡散を最小限に抑えることができる生体適合性ポリマーマトリックス送達系が含まれる。

【0216】

本発明の他の実施形態は、本発明のプロドラッグの pH に依存しない水溶性を活用する。親である第三級アミン含有薬物を上回るプロドラッグの非常に重要な利点は、プロドラッグの溶解性が、pH 3 および 8 の間で本質的に未変化のままであるということである一方、第三級アミン親薬物の溶解性は、一般にこの pH 範囲では 100 倍より高い。この範囲にわたる pH 低下に伴う可溶化の程度は、薬物塩基の溶解性、共役酸の pKa およびアンモニウム塩を形成する媒体中の対イオンに応じて決まる。生体組織は注射に反応して炎症を起こすことがあり、炎症組織の pH は、一般に 7.1 ~ 7.4 から pH 6.4 に低下することが当技術分野で公知である (A Dominant Role of Acid pH in Inflammatory Excitation and Sensitization of Nociceptors in Rat Skin, in vitro. Steen, K.H.; Steen, A.E.; Reeh, P.W. The Journal of Neuroscience (1995年)、15巻: 3982 ~ 3989 頁参照)。炎症組織における pH は、時に過渡的に pH 4.7 まで低下することがある。運動だけでも最大 30 分間、pH が約 0.5 単位低下することがある (Continuous intramuscular pH measurement during the recovery from brief, maximal exercise in man. Allsop P; Cheetham M; Brooks S; Hall G M; Williams C. European journal of applied physiology and occupational physiology (1990年)、59巻(6号)、465 ~ 70 頁参照

10

20

30

40

50

)。持続放出製剤からの薬物放出は、pH低下に伴って皮下空間から急速になり得ることも実証されており (Effect and interaction of pH and lidocaine on epinephrine absorption. Ueda, Wasa; Hirakawa, Masahisa; Mori, Koreaki, Anesthesiology (1988年)、68巻(3号)、459~62頁参照)、局所的pHが注射部位で低下する場合には、「バースト」または「過量放出」効果に至る。製剤のこの明らかな不具合は、低pHにおける薬物の高い溶解性によって引き起こされると仮定される。したがって、プロドラッグの溶解性が、対応する親の第三級アミンのpH7における溶解性と類似している場合であっても、プロドラッグのpHに依存しない溶解性プロファイルは、注射部位の刺激にตอบสนองして、またはより一般的には患者の活動、治療的介入もしくは疾病によって引き起こされるpH変動によって過量放出を生じる心配がない製剤によって溶解性が制御されることを意味する。

10

【0217】

持続放出薬物製剤は、即時放出製剤よりも多量の薬物を含有することが多い。持続放出製剤の機能性および安全性は、投与後の長期間にわたる製剤からの薬物放出の、信頼できる制御された速度に基づく。製剤の薬物放出プロファイルは、持続放出製剤の化学的環境、例えばpH、イオン強度、浸透圧およびエタノールなどの溶媒の存在に応じて決まることが多い。

【0218】

持続放出製剤に存在する相対的に多量の薬物は、時には、製剤が所期の制御放出速度よりも急速な速度で薬物を放出する場合、患者にとって有害になるおそれがある。製剤が、所期の制御放出速度よりも緩慢な速度で薬物を放出する場合、薬物の治療効能が低下することがある。

20

【0219】

ほとんどの場合、持続放出製剤の部分的または全体的な不具合によって、血流に急速に薬物が放出される。この急速な放出は、一般に、製剤からの薬物の所期の持続放出よりも急速であり、「過量放出」と呼ばれることがある。

【0220】

過量放出は、永続的な害、さらには死亡を含む、重篤な結果を患者にもたらすおそれがある。例えば過量放出によって治療上有益な用量を超えると致死的になり得る薬物の例には、オピオイドなどの鎮痛薬、ならびに中枢神経系において活性な他の薬剤が含まれる。過量放出が致死的になり得ない状況でも、過量放出は、少なくとも患者の鎮静または昏睡の副作用の原因になり得る。

30

【0221】

本発明は、それに限定されるものではないが鎮静または昏睡を含む、持続放出製剤の過量放出およびその関連する副作用の問題を、プロドラッグが投与される環境のpHに依存しない方式でプロドラッグの低い溶解性および持続放出作用を維持するプロドラッグを提供することによって解決する。本発明のプロドラッグのpHに依存しない溶解性は、経口および注射の両方で投与される薬物の重要な特徴である。経口投与の際中、本発明のプロドラッグは、胃内の非常に低いpH(例えば、pH1~2)から、その後腸管壁を横断して血流に入るときの高いpHを含む様々なpH条件に曝露される。注射の際中、注射部位のpHが低下し得ることも観測されている(例えば、pH6.0未満)(Poster #242 Controlled Release Society (CRS) Annual Meeting, Copenhagen, Denmark (2009年7月); Steen KH, Steen AE, Reeh PW; A dominant role of acid pH in inflammatory excitation and sensitization of nociceptors in rat skin, in vitro. The Journal of Neuroscience (1995年)15巻:3982~3989頁)。注射部位におけるpHは、短時間(1~2時間)で低下することがあるが、摂動は、pH依存性の溶解性を有する塩基性

40

50

薬物を実質的に溶解させるのに十分である。本発明によれば、本発明のプロドラッグの低い溶解性は、pHのどんな変化にも影響を受けないままである。好ましい一実施形態では、本発明のプロドラッグの低い溶解性は、pH約4～pH約8のpH範囲にわたって影響を受けないままである。より好ましくは、本発明のプロドラッグの低い溶解性は、pH約3～pH約9のpH範囲にわたって影響を受けないままである。最も好ましくは、本発明のプロドラッグの低い溶解性は、pH約1.0～pH約10のpH範囲にわたって本質的に一定のままである。

【0222】

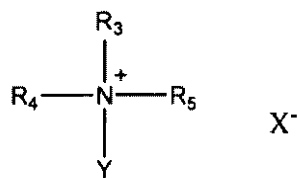
さらに、本発明のプロドラッグにおいて企図されるものなどのカルボキシルエステル結合の安定性は、pHに依存し、最適な安定性はpH約4～5で生じることが公知である。注射部位のpHが、中性pHの7.4よりも低い値に変化する場合、プロドラッグの安定性は、中性pHにおけるその安定性と比較して高い。この安定性の増加は、化合物からの活性薬物の早期放出の危険性をさらに低減し、したがってプロドラッグの化学的切断の加速による過量放出を回避する。

【0223】

一実施形態では、本発明は、式IIIを有する親薬物のプロドラッグ化合物を患者に投与するステップを含む、第三級アミンを含有する親薬物をpH非依存的に患者に持続的に送達する方法を提供する。

【0224】

【化68】



式 III

式中、R₃、R₄およびR₅は、それらが結合している窒素原子と一緒に、第三級アミンを含有する親薬物または第三級イミンを含有する親薬物を形成し、

Yは、

a) C(R₇R₈)OC(O)R₉ (R₇およびR₈は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であり、好ましくはR₇およびR₈は、それぞれ独立に、

i) 水素、

ii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₁～C₆アルキル、

iii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₂～C₆アルケニル、および

iv) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₂～C₆アルキニルから選択され、

R₉は、参照pHにおける親薬物の水溶性と比較して、同じ参照pH(例えば、親薬物が完全にプロトン化される、pH5などのpH)で水溶性が低いプロドラッグをもたらす任意の脂肪族基であり、好ましくは、R₉は、

i) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₁～C_{2,4}アルキル、

ii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₂～C_{2,4}アルケニル、

iii) 分枝鎖状または非分枝鎖状の置換または非置換C₂～C_{2,4}アルキニル、

iv) 置換または非置換C₃～C_{1,2}シクロアルキル、

v) アリールまたは置換アリール、および

vi) ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される)、

b) C(R₇R₈)OC(O)OR₉ (R₇、R₈およびR₉は、上に定義されている)

c) C(R₇R₈)OC(O)N(R₁₀R₁₁) (R₇、R₈は、上に定義されており、R₁₀およびR₁₁は、それぞれ独立に、水素、または参照pHにおける親薬物の水溶

10

20

30

40

50

性と比較して、同じ参照 pH (例えば、親薬物が完全にプロトン化される、pH 5 などの pH) で水溶性が低いプロドラッグをもたらす任意の脂肪族基であるが、ただし、R₁₀ および R₁₁ の少なくとも 1 つは、生理的 pH における水溶液への親薬物の溶解性を低減する脂肪族基であり、好ましくは、R₁₀ および R₁₁ は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であるが、ただし R₁₀ および R₁₁ の少なくとも 1 つは、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₂₄ - アルキル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₂₄ - アルケニル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₂₄ アルキニル、および置換もしくは非置換 C₃ ~ C₁₂ シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または R₁₀ および R₁₁ は、それらが結合する窒素と一緒にする場合には複素環を形成する)、

10

d) C(R₇R₈)OP(O₃)²⁻MV(R₇およびR₈は、上に定義されており、M および V は、それぞれ独立に一価のカチオンであるか、または M および V は、一緒になって二価のカチオンを形成する)、

e) C(R₇R₈)OP(O)(OR₁₂)(OR₁₃)(R₇およびR₈は、上に定義されており、R₁₂ および R₁₃ は、それぞれ独立に、水素、または参照 pH における親薬物の水溶性と比較して、同じ参照 pH (例えば、pH 5) で水溶性が低いプロドラッグをもたらす任意の脂肪族基であるが、ただし R₁₂ および R₁₃ の少なくとも 1 つは脂肪族基であり、好ましくは、R₁₂ および R₁₃ は、それぞれ独立に水素または脂肪族基であるが、ただし R₁₂ および R₁₂ の少なくとも 1 つは、置換または非置換 C₁ ~ C₂₄ - アルキル、置換または非置換 C₂ ~ C₂₄ - アルケニル、置換または非置換 C₂ ~ C₂₄ アルキニル、および置換または非置換 C₃ ~ C₁₂ シクロアルキルである)

20

から選択され、X⁻ は、薬学的に許容されるアニオンであり、該プロドラッグは、第三級アミンを含有する親薬物の pH 非依存性の持続的送達を提供する。好ましい一実施形態では、式 III のプロドラッグ化合物は、マトリックス中への水の拡散を最小限に抑えることができる、プロドラッグを送達するための生体適合性のマトリックスをさらに含む。

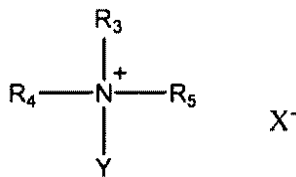
【0225】

好ましい一実施形態では、本発明は、式 III を有する親薬物のプロドラッグ化合物を患者に投与するステップを含む、第三級アミンを含有する親薬物を pH 非依存的に患者に持続的に送達する方法を提供する。

【0226】

【化69】

30



式中、Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から選択され、最も好ましくは表 2 の構造から選択される。好ましい一実施形態では、式 III のプロドラッグ化合物は、水へのプロドラッグの曝露を最小限に抑えることによってプロドラッグの加水分解性切断の加速を最小限に抑えることができる、プロドラッグを送達するための生体適合性の送達系をさらに含む。

40

【0227】

別の実施形態では、本発明は、第三級アミンを含有する親薬物のプロドラッグ化合物を生成する方法を提供し、該方法は、式 IV の親薬物の第三級アミン

【0228】

【化70】

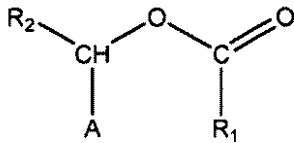


50

(式中、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、第三級アミンを含有する親薬物化合物を形成する)を、式 I I の化合物

【0229】

【化71】



式 II

(式中、A は脱離基であり、 R_1 および R_2 は、式 I に定義の通りである)と反応させ、それにより参照 pH における親薬物の水溶性と比較して、同じ参照 pH (例えば、親薬物が完全にプロトン化される、pH 5 などの pH) で水溶性が低いプロドラッグを形成するステップを含み、該プロドラッグの溶解性は、pH から独立している。一実施形態では、上記溶解性は、pH 約 1.0 ~ pH 約 10 の範囲にわたって独立である。

10

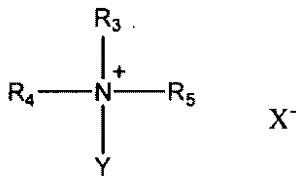
【0230】

別の実施形態では、本発明は、式 I V の親薬物 (すなわち本発明のプロドラッグとしてではない) によって引き起こされる鎮静または昏睡の副作用と比較して、患者の鎮静または昏睡の副作用を低減する方法を提供し、該方法は、式 I I I を有する親薬物のプロドラッグ化合物を患者に投与するステップを含む。

【0231】

20

【化72】



式 III

式中、Y は、表 1 ~ 4、表 5 の構造から選択され、最も好ましくは表 2 の構造から選択される。

【0232】

医薬組成物

30

本発明の医薬組成物は、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体または添加剤と一緒に製剤化された、治療有効量の本発明の化合物を含む。

【0233】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される担体または添加剤」は、任意の種類、非毒性で不活性な固体、半固体、ゲルまたは液体の充填剤、賦形剤、カプセル化材料または製剤用助剤を意味する。薬学的に許容される担体として働くことができる材料のいくつかの例は、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖類；アルファ()-シクロデキストリン、ベータ()-シクロデキストリンおよびガンマ()-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン；トウモロコシデンブロンおよびジャガイモデンブロンなどのデンブロン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；粉末化トラガント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐剤用ワックスなどの添加剤；ピーナッツ油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコールおよびリン酸緩衝液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の非毒性の適合性滑沢剤、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および賦香剤、保存剤および抗酸化剤であり、これらは薬剤師の判断に従って組成物中に存在することもできる。

40

50

【0234】

本発明の医薬組成物は、経口、非経口、吸入スプレー、局所、直腸内、経鼻、頬側、腔内または移植片リザーバーによって投与することができる。好ましい一実施形態では、投与は、注射による非経口投与である。

【0235】

本発明の医薬組成物は、任意の従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含有することができる。ある場合には、製剤のpHを、薬学的に許容される酸、塩基または緩衝剤で調節して、製剤化された化合物またはその送達形態の安定性を強化することができる。非経口という用語には、本明細書で使用される場合、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術が含まれる。

10

【0236】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が含まれる。液体剤形は、活性化化合物に加えて、一般に当技術分野で使用される不活性賦形剤、例えば水、またはエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなどの他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、ならびにその混合物を含有することができる。経口組成物は、不活性賦形剤に加えて、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、ならびに芳香剤などのアジュバントを含むこともできる。

20

【0237】

注射可能な調製物、例えば注入可能な滅菌水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して公知の技術に従って製剤化することができる。注入可能な滅菌調製物は、INTRALIPID（登録商標）、LIPOSYN（登録商標）もしくはOMEGAVEN（登録商標）などの注入可能な滅菌懸濁液もしくはエマルション、または例えば1,3-ブタンジオール溶液としての、非毒性の非経口で許容される賦形剤または溶媒中溶液であってもよい。INTRALIPID（登録商標）は、10~30%の大豆油、1~10%の卵黄リン脂質、1~10%のグリセリンおよび水を含有する静脈内用の脂肪エマルションである。LIPOSYN（登録商標）は、2~15%のベニバナ油、2~15%の大豆油、0.5~5%の卵ホスファチド、1~10%のグリセリンおよび水を含有する、やはり静脈内用の脂肪エマルションである。Ome g a v e n（登録商標）は、約5~25%の魚油、0.5~10%の卵ホスファチド、1~10%のグリセリンおよび水を含有する注入用のエマルションである。使用してもよい許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル溶液、USPおよび等張食塩水が含まれる。さらに無菌固定油は、従来、溶媒または懸濁化媒体として使用されている。この目的では、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射可能な調製物に使用される。

30

40

【0238】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターに通す濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の注入可能な滅菌媒体に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形態に滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【0239】

本発明によるさらなる持続放出は、水溶性が低い結晶または非晶質材料の液体懸濁液を使用することによって達成され得る。次に薬物の吸収速度は、その溶解速度に応じて決まり、したがって結晶の大きさおよび結晶形に応じて決まり得る。あるいは、非経口投与される薬物形態の遅延吸収は、油性ビヒクルに薬物を溶解または懸濁させることによって達成される。注射可能なデポ-形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリ

50

マー中に、薬物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって生成される。薬物とポリマーの比、および使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)およびポリ(酸無水物)が含まれる。デポー注射可能な製剤は、身体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョンに薬物を封入することによっても調製される。

【0240】

好ましい一実施形態では、製剤は、水へのプロドラッグの曝露を最小限に抑えることができる持続放送出達系を提供する。これは、マトリックス中への水の拡散を最小限に抑えることができるポリマー性マトリックスである持続放送出達系と共にプロドラッグを製剤化することによって達成され得る。マトリックスを含む適切なポリマーには、先に説明されているポリラクチド(PLA)ポリマーおよびラクチド-co-グリコリド(PLGA)コポリマーが含まれる。他の適切なポリマーには、チロシンアミドポリマー(TyRx)、ならびに他の生体適合性ポリマーが含まれる。

10

【0241】

あるいは持続放送出達系は、注射または経口送達に適したポリアニオン系分子または樹脂を含むことができる。適切なポリアニオン系分子には、水へのプロドラッグの曝露を最小限に抑え、プロドラッグがゆっくり放出される溶解性の低い塊を形成するように製剤化されるシクロデキストリンおよびポリスルホネートが含まれる。

【0242】

直腸または腔内投与のための組成物は、本発明の化合物を、周囲温度では固体であるが、体温で液体になり、したがって直腸または腔内で溶解し、活性化化合物を放出するカカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤用ワックスなどの適切な非刺激性の添加剤または担体と混合することによって調製され得る坐剤であることが好ましい。

20

【0243】

経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒が含まれる。かかる固体剤形では、活性化化合物は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸第二カルシウムなどの少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される添加剤もしくは担体、ならびに/または

a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの湿潤剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケートおよび炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、ならびにi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤、ならびにその混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含むこともできる。

30

【0244】

ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの添加剤を使用して、類似の種類の実体組成物を、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤における充填剤として使用することもできる。

40

【0245】

錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒の固体剤形は、医薬製剤技術分野で周知の腸溶コーティングおよび他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。これらは必要に応じて乳白剤を含有することができ、腸管の特定部分だけで、またはそこで優先的に、活性成分(複数可)を必要に応じて遅延方式で放出する組成物であってもよい。使用できる包埋組成物の例には、ポリマー性物質およびワックスが含まれる。

50

【0246】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤またはパッチが含まれる。活性な構成成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体および必要に応じて任意の必要な保存剤または緩衝剤と混和される。眼科用製剤、点耳薬、眼科用軟膏、散剤および溶液剤も、本発明の範囲に含まれるものとする。

【0247】

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、本発明の活性化合物に加えて、動物性脂肪および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクならびに酸化亜鉛、またはその混合物などの添加剤を含有することができる。

10

【0248】

散剤およびスプレー剤は、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの添加剤を含有することができる。スプレー剤はさらに、クロロフルオロ炭化水素などの通例の噴霧剤を含有することができる。

【0249】

経皮パッチは、身体への化合物の制御送達を提供するという追加の利点を有する。かかる剤形は、適切な媒体に化合物を溶解または分散させることによって生成され得る。吸収賦活薬を使用して、皮膚を横断する化合物のフラックスを増大させることもできる。速度は、速度制御膜を提供することによって、またはポリマーマトリックスもしくはゲルに化合物を分散させることによって制御され得る。

20

【0250】

肺送達では、本発明の治療用組成物は、固体または液体微粒子の形態で製剤化され、直接投与によって、例えば呼吸器系への吸入によって患者に投与される。本発明を実施するために調製される活性化合物の固体または液体微粒子形態は、呼吸できるサイズ、すなわち吸入時に口および喉頭を通過して気管支および肺の肺胞に到達するのに十分小さいサイズの粒子を含む。エアロゾル化治療剤、特にエアロゾル化抗生物質の送達は、当技術分野で公知である（例えば、すべて参照によって本明細書に組み込まれる、VanDevanterらの米国特許第5,767,068号、Smithらの米国特許第5,508,269号およびMontgomeryのWO98/43650参照）。抗生物質の肺送達についての議論は、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第6,014,969号にも見られる。

30

【0251】

本発明のプロドラッグ化合物の「治療有効量」とは、任意の医学的治療に適用できる妥当な受益性/危険性割合で、治療を受ける被験体に対して治療効果をもたらす化合物の量を意味する。治療効果は、客観的（すなわち、いくつかの試験またはマーカーによって測定可能）または主観的（すなわち、被験体が効果の効用を示し、または感じる）であり得る。

【0252】

本発明によれば、本発明のプロドラッグの治療有効量は、一般に、第三級アミンを含有する親薬物の標的治療用量に基づく。投与および投与頻度に関する情報は、第三級アミンを含有する多くの親薬物に対して容易に利用可能であり、標的治療用量は、それぞれの本発明のプロドラッグに対して算出することができる。本発明によれば、同用量の本発明のプロドラッグは、親薬物と比較して、より長い治療効果期間を提供する。したがって、親薬物の単回用量が12時間の治療有効性を提供する場合、12時間を超えて治療有効性を提供する本発明の同じ親薬物のプロドラッグは、「持続放出」を達成するとみなされる。

40

【0253】

本発明のプロドラッグの正確な用量は、親薬物の性質および用量、ならびに親薬物に連結したプロドラッグ部分の化学的特徴を含むいくつかの因子に応じて決まる。本発明のプ

50

ロドラッグの有効用量および投与頻度は、臨床試験によって、最終的には担当医によって良好な医学的判断の範囲内で決定されよう。任意の特定の患者に対する具体的な治療上有効な用量レベルおよび投与頻度は、治療を受ける障害および障害の重症度；使用される具体的な化合物の活性；使用される具体的な組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事；使用される具体的な化合物の投与時間、投与経路および排出速度；治療期間；使用される具体的な化合物と組み合わせ、または同時に使用される薬物；ならびに医療分野で周知の類似の因子を含む様々な因子に応じて決まることになる。

【 0 2 5 4 】

定義

本発明を説明するために使用される様々な用語の定義を、以下に列挙する。これらの定義は、具体的な事例に制限されない限り個々にまたはより大きい基の一部として、本明細書および特許請求の範囲の全体にわたって使用される通り、その用語に適用される。

【 0 2 5 5 】

用語「脂肪族基」または「脂肪族」は、飽和していてもよく（例えば、単結合）、または1つもしくは複数の不飽和単位、例えば二重および/または三重結合を含有していてもよい非芳香族部分を指す。脂肪族基は、直鎖、有枝鎖または環式であり、炭素、水素または必要に応じて1つもしくは複数のヘテロ原子を含有することができ、置換または非置換であってよい。脂肪族炭化水素基に加えて、脂肪族基には、例えばポリアルキレングリコール、ポリアミンおよびポリイミンなどの、例えばポリアルコキシアルキルが含まれる。かかる脂肪族基は、さらに置換されていてよい。脂肪族基には、本明細書に記載のアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、および置換または非置換シクロアルキル基が含まれ得ることを理解されたい。

【 0 2 5 6 】

用語「アシル」は、水素、アルキル、部分的に飽和または完全に飽和のシクロアルキル、部分的に飽和のまたは完全に飽和の複素環、アリールまたはヘテロアリールで置換されているカルボニルを指す。例えば、アシルには、(C₁ ~ C₆)アルカノイル（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、カプロイル、t-ブチルアセチル等）、(C₃ ~ C₆)シクロアルキルカルボニル（例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等）、複素環式カルボニル（例えば、ピロリジニルカルボニル、ピロリド-2-オン-5-カルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、テトラヒドロフラニルカルボニル等）、アロイル（例えば、ベンゾイル）およびヘテロアロイル（例えば、チオフェニル-2-カルボニル、チオフェニル-3-カルボニル、フラニル-2-カルボニル、フラニル-3-カルボニル、1H-ピロリル-2-カルボニル、1H-ピロリル-3-カルボニル、ベンゾ[b]チオフェニル-2-カルボニル等）などの基が含まれる。さらに、アシル基のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール部分は、それぞれの定義に記載の基のいずれか1つであってよい。「必要に応じて置換されている」と示される場合、アシル基は、非置換であってよく、または「置換されている」に関する定義で以下に列挙されている置換基の群から独立に選択される1つもしくは複数の置換基（一般に、1~3個の置換基）で必要に応じて置換されていてよく、あるいはアシル基のアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリール部分は、それぞれ好ましい、およびより好ましい置換基の一覧で前述の通り置換されていてよい。

【 0 2 5 7 】

用語「アルキル」は、特定数の炭素を有する、分枝鎖状および直鎖の置換または非置換の飽和脂肪族炭化水素ラジカル/基の両方を含むものとする。好ましいアルキル基は、約1~約24個の炭素原子（「C₁ ~ C₂₄」）、好ましくは約5~約24個の炭素（「C₅ ~ C₂₄」）、好ましくは約7~約24個の炭素原子（「C₇ ~ C₂₄」）、好ましくは約8~約24個の炭素原子（「C₈ ~ C₂₄」）、好ましくは約9~約24個の炭素原子（「C₉ ~ C₂₄」）を含む。他の好ましいアルキル基は、約1~約6個の炭素原子（「C₁ ~ C₆」）または約1~約3個の炭素原子（「C₁ ~ C₃」）などの約1~約8個

10

20

30

40

50

の炭素原子（「 $C_1 \sim C_8$ 」）を含む。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基の例には、それに限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチルおよび *n*-ヘキシル基が含まれる。

【0258】

用語「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直鎖または分枝鎖状基を指す。かかる基は、好ましくは、約2～約24個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_{24}$ 」）、好ましくは約7～約24個の炭素原子（「 $C_7 \sim C_{24}$ 」）、好ましくは約8～約24個の炭素原子（「 $C_8 \sim C_{24}$ 」）、好ましくは約9～約24個の炭素原子（「 $C_9 \sim C_{24}$ 」）を含有する。他の好ましいアルケニル基は、エテニル、アリル、プロペニル、ブテニルおよび4-メチルブテニルなどの2～約10個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_{10}$ 」）を有する「低級アルケニル」基である。好ましい低級アルケニル基は、2～約6個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_6$ 」）を含む。用語「アルケニル」および「低級アルケニル」は、「シス」および「トランス」配向、あるいは「E」および「Z」配向を有する基を包含する。

10

【0259】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖状基を指す。かかる基は、好ましくは約2～約24個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_{24}$ 」）、好ましくは約7～約24個の炭素原子（「 $C_7 \sim C_{24}$ 」）、好ましくは約8～約24個の炭素原子（「 $C_8 \sim C_{24}$ 」）、好ましくは約9～約24個の炭素原子（「 $C_9 \sim C_{24}$ 」）を含有する。他の好ましいアルキニル基は、プロパルギル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチン、2-ブチニルおよび1-ペンチニルなどの2～約10個の炭素原子を有する「低級アルキニル」基である。好ましい低級アルキニル基は、2～約6個の炭素原子（「 $C_2 \sim C_6$ 」）を含む。

20

【0260】

用語「シクロアルキル」は、3～約12個の炭素原子（「 $C_3 \sim C_{12}$ 」）を有する飽和炭素環式基を指す。用語「シクロアルキル」は、3～約12個の炭素原子を有する飽和炭素環式基を包含する。かかる基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。

【0261】

用語「シクロアルケニル」は、3～12個の炭素原子を有する部分的に不飽和の炭素環式基を指す。2つの二重結合（共役していても、共役していなくてもよい）を含有する部分的に不飽和の炭素環式基であるシクロアルケニル基は、「シクロアルキルジエニル」と呼ぶことができる。より好ましいシクロアルケニル基は、4～約8個の炭素原子を有する「低級シクロアルケニル」基である。かかる基の例には、シクロブテニル、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが含まれる。

30

【0262】

用語「アルキレン」は、本明細書で使用される場合、特定数の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖状飽和炭化水素鎖に由来する二価の基を指す。アルキレン基の例には、それに限定されるものではないが、エチレン、プロピレン、ブチレン、3-メチル-ペンチレンおよび5-エチル-ヘキシレンが含まれる。

【0263】

用語「アルケニレン」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する特定数の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖状炭化水素部分に由来する二価の基を示す。アルケニレン基には、それに限定されるものではないが、例えば、エテニレン、2-プロペニレン、2-ブテニレン、1-メチル-2-ブテン-1-イレン等が含まれる。

40

【0264】

用語「アルキニレン」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する特定数の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖状炭化水素部分に由来する二価の基を示す。代表的なアルキニレン基には、それに限定されるものではないが、例えば、プロピニレン、1-ブチニレン、2-メチル-3-ヘキシニレン等が含まれる。

50

【0265】

用語「アルコキシ」は、1～約24個の炭素原子、または好ましくは1～約12個の炭素原子のアルキル部分をそれぞれ有する、直鎖または分枝鎖状のオキシ含有基を指す。より好ましいアルコキシ基は、1～約10個の炭素原子、より好ましくは1～約8個の炭素原子を有する「低級アルコキシ」基である。かかる基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびtert-ブトキシが含まれる。

【0266】

用語「アルコシアルキル」は、アルキル基に結合している1つまたは複数のアルコキシ基を有する、すなわちモノアルコシアルキルおよびジアルコシアルキル基を形成するアルキル基を指す。

【0267】

用語「アリール」は、単独または組合せで、1つ、2つまたは3つの環を含有する炭素環式芳香族系を意味し、かかる環は、ペンダント(pendent)方式で一緒になって結合していてもよく、または縮合していてもよい。用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダンおよびビフェニルなどの芳香族基を包含する。

【0268】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」、「複素環式」または「ヘテロシクロ」は、飽和、部分的に不飽和および不飽和のヘテロ原子を含有する環形状基を指し、これらは、対応してそれぞれ「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロアルケニル」および「ヘテロアリール」と呼ぶこともでき、該ヘテロ原子は、窒素、硫黄および酸素から選択することができる。飽和ヘテロシクリル基の例には、1～4個の窒素原子を含有する飽和の3～6員の単環複素環(heteromonocyclic)基(例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル等)；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する飽和の3～6員の単環複素環基(例えば、モルホリニル等)；1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含有する飽和の3～6員の単環複素環基(例えば、チアゾリジニル等)が含まれる。部分的に不飽和のヘテロシクリル基の例には、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフランおよびジヒドロチアゾールが含まれる。ヘテロシクリル基は、テトラゾリウム基およびピリジニウム基に見られるような四価の窒素を含むことができる。用語「複素環」は、ヘテロシクリル基がアリールまたはシクロアルキル基と縮合している基も包含する。かかる縮合した二環式基の例には、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン等が含まれる。

【0269】

用語「ヘテロアリール」は、不飽和芳香族ヘテロシクリル基を指す。ヘテロアリール基の例には、1～4個の窒素原子を含有する不飽和の3～6員の単環複素環基、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル(例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル等)、テトラゾリル(例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル等)等；1～5個の窒素原子を含有する不飽和縮合ヘテロシクリル基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル(例えば、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル等)等；酸素原子を含有する不飽和の3～6員の単環複素環基、例えば、ピラニル、フリル等；硫黄原子を含有する不飽和の3～6員の単環複素環基、例えば、チエニル等；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和の3～6員の単環複素環基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル(例えば、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル等)等；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和縮合ヘテロシクリル基(例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル等)；1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和の3～6員の単環複素環基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリル(例えば、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾ

10

20

30

40

50

リル等)等; 1~2個の硫黄原子および1~3個の窒素原子を含有する不飽和縮合ヘテロシクリル基(例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等)等が含まれる。

【0270】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロシクロで置換されたアルキル基を指す。より好ましいヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロ基内に1~6個の炭素原子を有する「低級ヘテロシクロアルキル」基である。

【0271】

用語「アルキルチオ」は、二価の硫黄原子に結合している、1~約10個の炭素原子の直鎖または分枝鎖状アルキル基を含有する基を指す。好ましいアルキルチオ基は、1~約24個の炭素原子、または好ましくは1~約12個の炭素原子のアルキル基を有する。より好ましいアルキルチオ基は、1~約10個の炭素原子を有する「低級アルキルチオ」基であるアルキル基を有する。最も好ましいのは、1~約8個の炭素原子の低級アルキル基を有するアルキルチオ基である。かかる低級アルキルチオ基の例には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオおよびヘキシルチオが含まれる。

【0272】

用語「アラルキル」または「アリールアルキル」は、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェニルエチルおよびジフェニルエチルなどのアリールで置換されたアルキル基を指す。

【0273】

用語「アリールオキシ」は、酸素原子を介して他の基に結合しているアリール基を指す。

【0274】

用語「アラルコキシ」または「アリールアルコキシ」は、酸素原子を介して他の基に結合しているアラルキル基を指す。

【0275】

用語「アミノアルキル」は、アミノ基で置換されているアルキル基を指す。好ましいアミノアルキル基は、約1~約24個の炭素原子、または好ましくは1~約12個の炭素原子を有するアルキル基を有する。より好ましいアミノアルキル基は、1~約10個の炭素原子を有するアルキル基を有する「低級アミノアルキル」である。最も好ましいのは、1~8個の炭素原子を有する低級アルキル基を有するアミノアルキル基である。かかる基の例には、アミノメチル、アミノエチル等が含まれる。

【0276】

用語「アルキルアミノ」は、1つまたは2つのアルキル基で置換されているアミノ基を示す。好ましいアルキルアミノ基は、約1~約20個の炭素原子、または好ましくは1~約12個の炭素原子を有するアルキル基を有する。より好ましいアルキルアミノ基は、1~約10個の炭素原子を有するアルキル基を有する「低級アルキルアミノ」である。最も好ましいのは、1~約8個の炭素原子を有する低級アルキル基を有するアルキルアミノ基である。適切な低級アルキルアミノは、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノなどの一置換N-アルキルアミノまたは二置換N,N-アルキルアミノであり得る。

【0277】

用語「置換(されている)」は、所与の構造における1つまたは複数の水素基を、それに限定されるものではないが、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ハロアルキル、アミノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、アミノアルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボ

10

20

30

40

50

ニルアルキル、アミノカルボニルアルキル、アシル、アシルアミノ、アラルコキシカルボニル、カルボン酸、スルホン酸、スルホニル、ホスホン酸、アリール、ヘテロアリール、複素環および脂肪族を含む特定の置換基の基で置き換えることを指す。置換基は、それ自体さらに置換されていてよいことを理解されたい。

【0278】

簡潔にするために、定義されかつ本明細書を通して言及される化学的部分は、当業者に明らかな適切な構造的環境の下では、一価の化学的部分（例えば、アルキル、アリール等）または多価の部分であり得る。例えば「アルキル」部分は、一価の基（例えば、 CH_3 - CH_2 -）を指すことができ、または他の場合には、二価の連結部分が「アルキル」であってよく、この場合当業者は、アルキルが用語「アルキレン」に等しい二価の基（例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ）であることを理解する。同様に、二価の部分が必要とされ、「アルコキシ」、「アルキルアミノ」、「アリールオキシ」、「アルキルチオ」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「複素環」、「アルケニル」、「アルキニル」、「脂肪族」または「シクロアルキル」と記載される環境では、当業者は、用語「アルコキシ」、「アルキルアミノ」、「アリールオキシ」、「アルキルチオ」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「複素環」、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「脂肪族」または「シクロアルキル」が、対応する二価の部分の部分を指すことを理解する。

10

【0279】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、本明細書で使用される場合、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される原子を指す。

20

【0280】

用語「化合物」、「薬物」および「プロドラッグ」は、本明細書で使用される場合はすべて、本明細書に記載の式を有する化合物、薬物およびプロドラッグの、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ体等が含まれる。

【0281】

環上の様々な結合点を介して結合しているものとして示される置換基は、環構造上の任意の利用可能な位置に結合することができる。

【0282】

本明細書で使用される場合、対象となる治療方法に関する用語「対象化合物の有効量」は、所望の用量レジメンの一部として送達される場合に、疾患または障害の管理を臨床的に許容される水準にする対象化合物の量を指す。

30

【0283】

「治療」または「治療する」は、患者において有益なまたは所望の臨床結果を得るための手法を指す。本発明の目的では、有益なまたは所望の臨床結果には、それに限定されるものではないが以下の、症状の軽減、疾患の程度の縮小、病状の安定化（すなわち悪化させない）、疾患の拡散（すなわち転移）の予防、疾患の発生または再発の予防、疾患の進行の遅延または緩徐、病状の緩和、および寛解（一部でも全部でも）の1つまたは複数が含まれる。

【0284】

以下の非限定的な実施例は、本発明を例示するものである。第三級アミンを含有する親薬物に基づくプロドラッグ合成のためのスキーム1に示した機構を、以下に例示する。

40

【実施例】

【0285】

（実施例）

（実施例1）

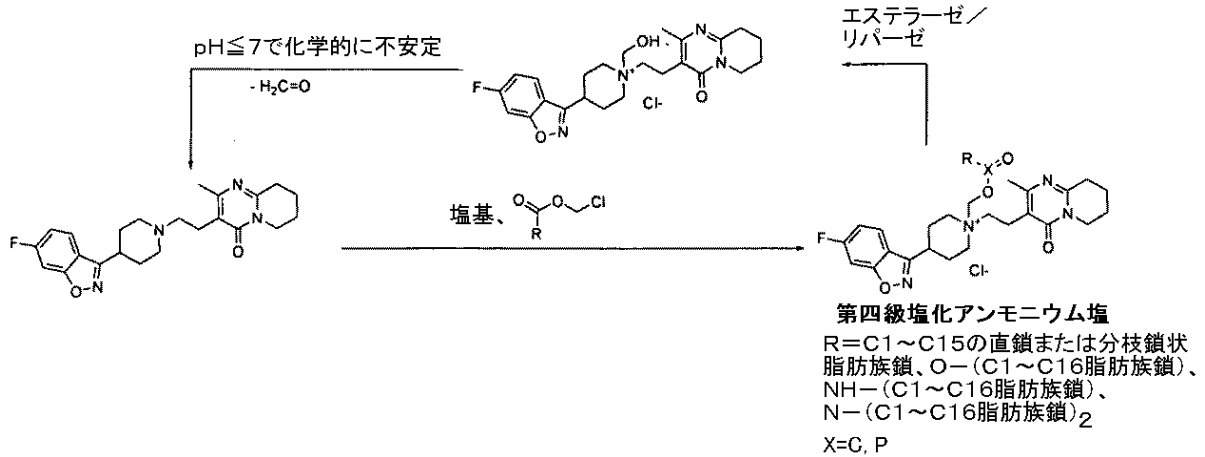
リスペリドン（RSP）

プロドラッグを親薬物に変換し戻すためのいくつかの可能な変換経路がある。かかる一変換経路を、以下に概説する。この経路では、リスペリドンは、本発明のプロドラッグ化合物から以下の2つのステップで放出され得る。ステップ1．不安定な結合のエステラー

50

ぜによる切断。2. 中性および塩基性 pH の下でのホルムアルデヒドの自発的放出。以下のスキームでは、右向きの矢印はかかるプロドラッグの合成を示し、左向きの矢印は予測される切断を示している。

【0286】
【化73】



10

パリペリドン、リスペリドン、イロペリドン、ペロスピロンおよびジプラシドンに係る化合物の一般的な調製方法は、以下の米国特許第 5 1 5 8 9 5 2、米国特許第 4 8 0 4 6 6 3、米国再発行再発行特許発明第 3 9 1 9 8 号、米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 2 5 4 8 8 7 (A 1) 号、米国特許第 5 3 1 2 9 2 5 号に見ることができる。

20

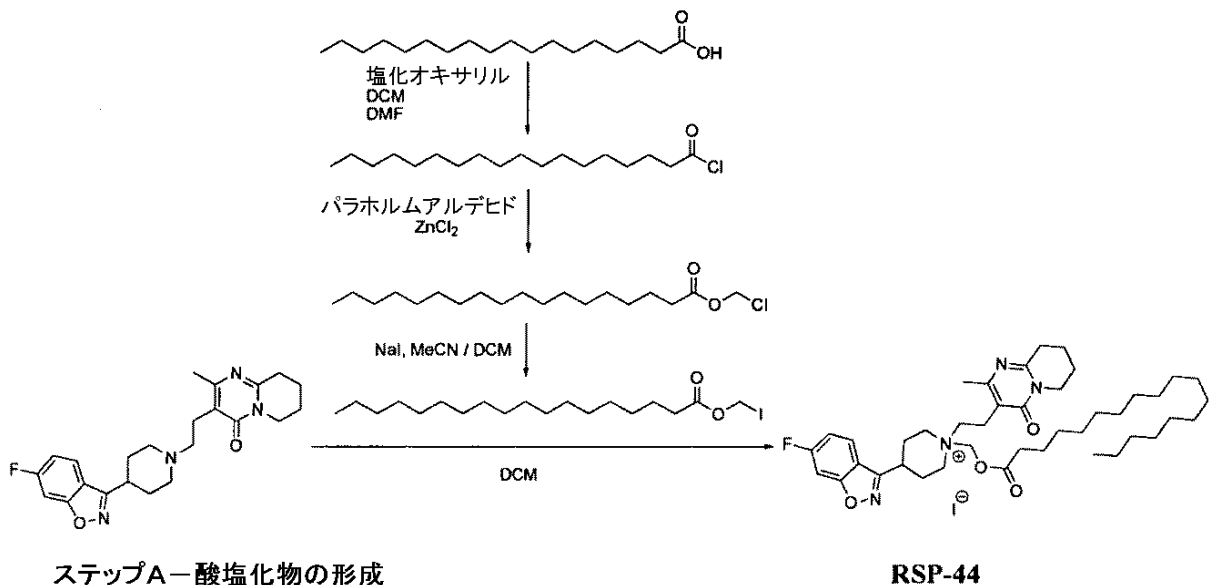
【0287】

プロドラッグの合成のための一般反応手順 (後の実施例で参照)

化合物 RSP-44 (第四級アミンホルムアルデヒドステアレートヨウ化物プロドラッグ部分によって誘導体化されたリスペリドン)

【0288】

【化74】



30

40

ジクロロメタン (100 mL) 中のステアリン酸 (20 g、70.3 mmol) の攪拌懸濁液に、塩化オキサリル (8.92 mL、105.5 mmol) を添加した。1 滴のジ

50

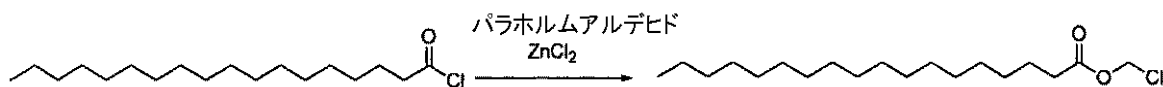
メチルホルムアミドを添加し、反応物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた生成物を、さらなる精製なしに次のステップで使用した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0.87 (3H, t), 1.20 - 1.40 (28H, m), 1.65 - 1.70 (2H, m), 2.87 (2H, t)。

【0289】

ステップB - クロロメチルアルキルエステルの形成

【0290】

【化75】



10

パラホルムアルデヒド (2.11 g, 70.3 mmol) および塩化亜鉛 (258 mg) を、先に調製した酸塩化物に添加し、反応混合物を65 で16時間加熱し、次に室温に冷却した。ジクロロメタン (200 mL) および飽和 NaHCO_3 水溶液 (70 mL) を添加した。水性エマルジョンをジクロロメタン (2 x 50 mL) で抽出し、混合有機抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (70 mL)、ブライン (70 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過後、揮発物を除去し、残渣をシリカクロマトグラフィーによってヘプタン~12% DCM / ヘプタンで溶出して精製して、黄色固体を得た (12.64 g、2ステップで収率54%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0.86 (3H, t), 1.20 - 1.40 (28H, m), 1.55 - 1.70 (2H, m), 2.37 (2H, t), 5.70 (2H, s)。

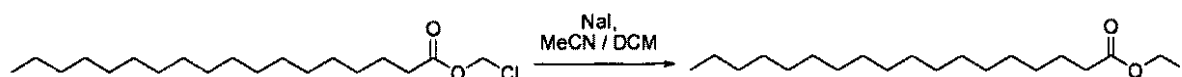
20

【0291】

ステップC - ヨードメチルアルキルエステルの形成

【0292】

【化76】



アセトニトリル (150 mL) およびジクロロメタン (75 mL) 中のヨードメチルアルキルエステル (12.64 g, 37.96 mmol) の溶液に、ヨウ化ナトリウム (17.07 g, 113.9 mmol) を添加した。フラスコをスズ箔で被覆して光を排除し、室温で70時間攪拌し、次に25 で24時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン (200 mL) と水 (150 mL) に分配した。水層を、ジクロロメタン (2 x 150 mL) で抽出した。混合有機層を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL)、5% 亜硫酸ナトリウム水溶液 (200 mL) およびブライン (2 x 100 mL) で洗浄し、次に乾燥させ (MgSO_4)、濃縮して、生成物を黄色固体として得たが (14.53 g、収率90%)、それ以上精製しなかった。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0.87 (3H, t), 1.20 - 1.35 (28H, m), 1.55 - 1.70 (2H, m), 2.32 (2H, t), 5.90 (2H, s)。

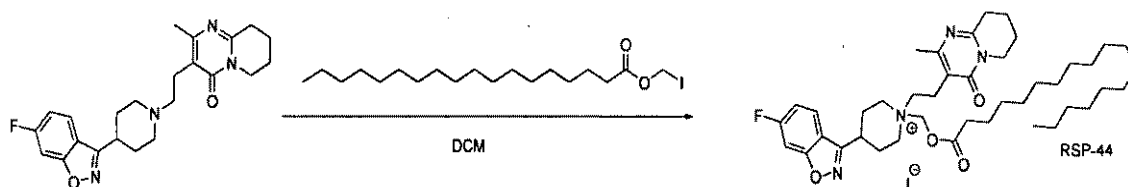
30

【0293】

ステップD - 四級化反応

【0294】

【化77】



40

50

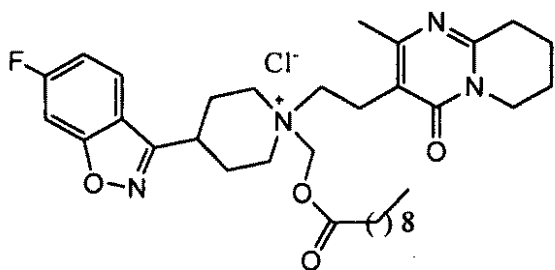
リスペリドン (1.50 g、3.65 mmol) およびヨードメチルアルキルエステル (2.33 g、5.48 mmol、1.5当量) を、ジクロロメタン (30 mL) 中、終夜室温で一緒に攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルと共に摩砕して、RSP-44 (2.50 g) を2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.95 (1H, dd), 7.84 (1H, dd), 7.22 (2H, 2 x dd), 7.11 (2H, 2 x t), 5.90 (2H, s), 5.61 (2H, s), 4.80 - 4.60 (4H, m), 4.35 - 4.20 (2H, m), 4.05 - 3.95 (2H, m), 3.95 - 3.70 (8H, m), 3.65 - 3.55 (2H, m), 3.05 - 2.85 (8H, m), 2.65 - 2.40 (13H, m), 2.40 - 2.25 (5H, m), 2.00 - 1.85 (8H, m), 1.70 - 1.60 (4H, m), 1.40 - 1.15 (56H, m), 0.87 (6H, 2 x t)。

【0295】

化合物 RSP-40

【0296】

【化78】



RSP-40

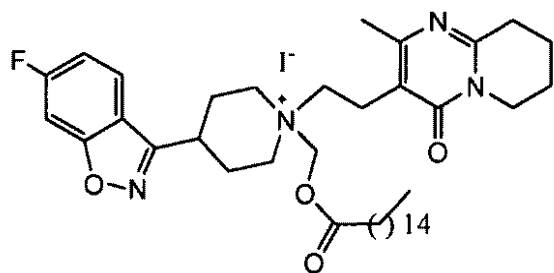
前述の一般手順を使用してステップBから出発し、デカノイルクロリドを使用した。ステップDでは、アセトニトリルをジクロロメタンの代わりに使用し、3当量のヨードメチルデカノエートを使用した。ヨウ化物を、Dowex 1 x 8、50 ~ 100メッシュのイオン交換樹脂に通し、MeOHで溶出した後、ジエチルエーテルと共に摩砕することによって対応する塩化物に変換して、RSP-40 (3.99 g) を2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.91 (1H, dd), 7.81 (1H, dd), 7.23 (2H, 2 x dd), 7.10 (2H, 2 x t), 6.02 (2H, s), 5.67 (2H, s), 4.87 (2H, br t), 4.70 (2H, br t), 4.18 - 4.02 (4H, m), 3.89 (4H, dd), 3.82 - 3.69 (4H, m), 3.61 - 3.50 (2H, m), 3.08 - 2.87 (8H, m), 2.82 - 2.41 (11H, m), 2.32 - 2.22 (7H, m), 2.18 - 1.81 (8H, m), 1.73 - 1.58 (4H, m), 1.41 - 1.15 (24H, m), 0.86 (6H, 2 x t)。

【0297】

化合物 RSP-43

【0298】

【化79】



RSP-43

前述の一般手順を使用してステップBから出発し、パルミトイルクロリドを使用した。ステップDでは、3当量のヨードメチルパルミテートを使用した。ジエチルエーテルと共に摩砕した後、RSP-43 (4.13 g) を2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.94 (1H, dd), 7.84 (1H, dd), 7.24 (2H, 2 x dd), 7.11 (2H, 2 x t), 5.89 (2H, s), 5.60 (2H, s), 4.77-4.63 (4H, m), 4.31-4.18 (2H, m), 4.05-4.02 (2H, m), 3.89 (4H, t), 3.78 (4H, br t), 3.62-3.57 (2H, m), 3.06-2.87 (8H, m), 2.64-2.48 (12H, m), 2.39-2.27 (6H, m), 1.99-1.88 (8H, m), 1.64-1.59 (4H, m), 1.39-1.18 (48H, m), 0.87 (6H, 2 x t)。

10

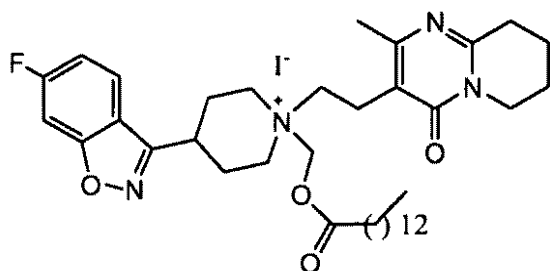
20

【0299】

化合物RSP-42

【0300】

【化80】



RSP-42

前述の一般手順を使用してステップBから出発し、ミリストイルクロリドを使用した。ステップDでは、3当量のヨードメチルミリステートを使用した。RSP-42 (3.23 g) を、2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.95 (1H, dd), 7.84 (1H, dd), 7.22 (2H, 2 x dd), 7.11 (2H, 2 x t), 5.89 (2H, s), 5.60 (2H, s), 4.80-4.60 (4H, m), 4.30-4.15 (2H, m), 4.05-3.95 (2H, m), 3.95-3.70 (8H, m), 3.60-3.55 (2H, m), 3.05-2.85 (8H, m), 2.65-2.40 (13H, m), 2.40-2.25 (5H, m), 2.00-1.85 (8H, m), 1.75-1.60 (4H, m), 1.40-1.15 (40H, m), 0.86 (6H, 2 x t)。

30

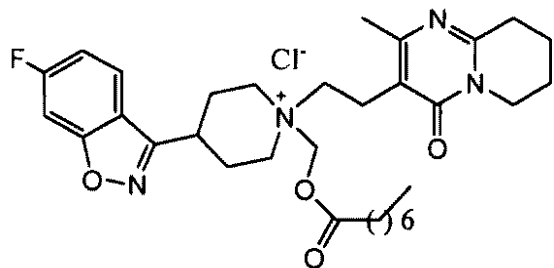
40

【0301】

化合物RSP-41

【0302】

【化83】



RSP-39

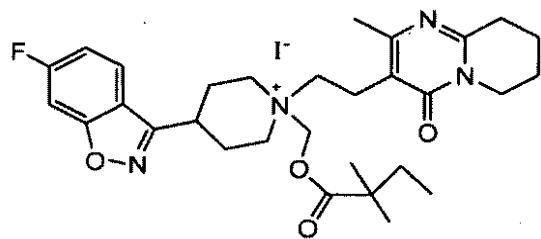
前述の一般手順を使用してステップBから出発し、オクタノイルクロリドを使用した。ステップDでは、アセトニトリルをジクロロメタンの代わりに使用し、3当量のヨードメチルオクタノエートを使用した。ヨウ化物を、MeOHで溶出しながらDowex 1×8、50~100メッシュのイオン交換樹脂に通した後、ジエチルエーテルと共に摩砕することによって対応する塩化物に変換した。RSP-39(2.017g)を、2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H-NMR(CDCl₃) 7.90(1H, dd), 7.81(1H, dd), 7.23(2H, 2×dd), 7.10(2H, 2×t), 6.01(2H, s), 5.66(2H, s), 4.95-4.65(4H, m), 4.15-4.00(4H, m), 3.95-3.80(4H, m), 3.80-3.65(4H, m), 3.60-3.50(2H, m), 3.05-2.85(8H, m), 2.65-2.40(13H, m), 2.40-2.20(5H, m), 2.05-1.75(8H, m), 1.75-1.60(4H, m), 1.40-1.20(16H, m), 0.87(6H, 2×t)。

【0307】

化合物RSP-47

【0308】

【化84】



RSP-47

前述の一般手順を使用してステップBから出発し、2,2-ジメチルブチリルクロリドを使用した。ステップDでは、3当量のヨードメチル2,2-ジメチルブチレートを使用した。RSP-47(3.14g)を、2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H-NMR(CDCl₃) 7.95(1H, dd), 7.84(1H, dd), 7.23(2H, 2×dd), 7.11(2H, 2×t), 5.92(2H, s), 5.64(2H, s), 4.80-4.55(4H, m), 4.30-4.15(2H, m), 4.10-3.95(2H, m), 3.95-3.65(8H, m), 3.65-3.55(2H, m), 3.10-2.85(8H, m), 2.75-2.45(9H, m), 2.40-2.25(5H, m), 2.05-1.85(8H, m), 1.75-1.55(4H, m), 1.30-1.20(12H, m), 0.90(6H, 2×t)。

【0309】

化合物RSP-36

【0310】

10

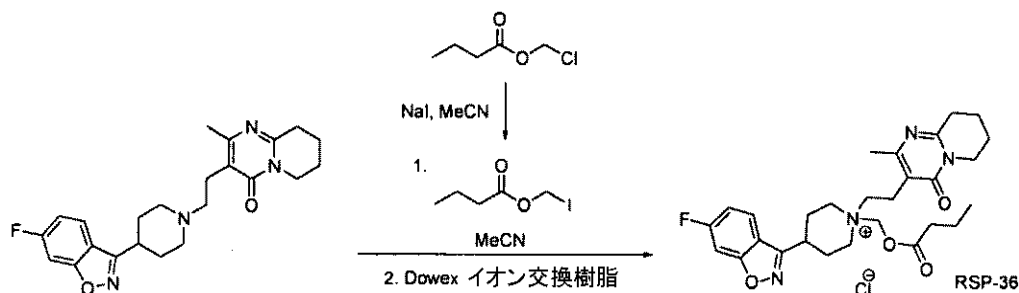
20

30

40

50

【化 8 5】



クロロメチルブチレート (6.11 g、44.7 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (20.12 g、134.2 mmol) を添加した。フラスコをスズ箔で被覆し、終夜室温で撹拌した。反応混合物を、ジクロロメタン (200 mL) と水 (100 mL) に分配した。水層を、ジクロロメタン (2 × 100 mL) で抽出した。混合有機層を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL)、5% 亜硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL) およびブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、次に乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、ヨードメチルブチレート (8.19 g、80%) を得た。ヨウ化物は、粗生成物として次の反応で使用される。¹H-NMR (CDCl₃) 5.89 (2H, s), 2.31 (2H, t), 1.67 (2H, 六重線), 0.95 (3H, t)。

【0311】

ヨードメチルブチレート (12 g、52.6 mmol) およびリスペリドン (5.4 g、13.2 mmol) を、アセトニトリル (100 mL) 中、終夜室温で一緒に撹拌した (すべてが溶解するわけではない)。終夜撹拌した後、反応物はすべて完全に溶解し、反応混合物を濃縮して黄色油を得、それをジエチルエーテルと共に摩砕して、脂肪族の不純物を除去した。薄黄色固体を得、それを濾過し、乾燥させた。固体は、2つの配座異性体の混合物であった。

【0312】

固体を THF と共に 2 回摩砕して、配座異性体 A (2.73 g) を得た。次にこれを、脱イオン水で溶出しながら Dowex 1 × 8、50 ~ 100 メッシュのイオン交換樹脂に通して塩化物を得、これをジエチルエーテルと共に摩砕して、塩化物の配座異性体 A を白色固体として得た (2.17 g)。¹H-NMR (CDCl₃) 7.95 (1H, dd), 7.22 (1H, dd), 7.11 (1H, dt), 6.03 (2H, s), 4.79 (2H, br t), 4.09 (1H, br s), 3.90 - 3.78 (4H, m), 3.59 - 3.54 (2H, m), 2.98 - 2.88 (4H, m), 2.59 - 2.39 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.04 - 1.88 (6H, m), 1.70 (2H, 六重線), 0.99 (3H, t)。

【0313】

先の摩砕時の最初の THF 液を濃縮し、残渣を水 (200 mL) に溶解させ、酢酸エチル (250 mL) で洗浄した。水を濃縮して、異性体 A および B の混合物を 1 : 3 混合物として得た。次にこれをクロロホルムと共に摩砕して、オフホワイト色の固体を得、これを濾過し、配座異性体 B (1.29 g) を得た。次にこれを、MeOH で溶出しながら Dowex 1 × 8、50 ~ 100 メッシュのイオン交換樹脂に通して塩化物を得、これをジエチルエーテルと共に摩砕して、塩化物の配座異性体 B をオフホワイト色の固体として得た (707 mg)。¹H-NMR (CDCl₃) 7.86 (1H, dd), 7.21 (1H, dd), 7.04 (1H, dt), 5.74 (2H, s), 4.40 (2H, br s), 4.12 - 3.91 (7H, m), 3.51 - 3.39 (2H, m), 3.21 (2H, br s), 2.81 (3H, s), 2.66 (2H, br d), 2.56 (2H, t

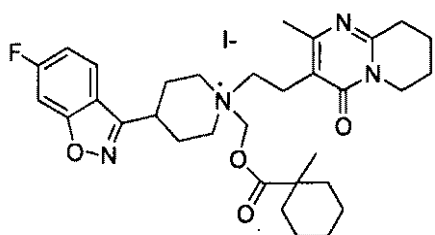
), 2.39 - 2.18 (2H, m), 2.13 - 1.94 (4H, m)
1.71 (2H, 六重線), 0.98 (3H, t)。

【0314】

化合物 RSP-162 (RSP-第四級アミンホルムアルデヒドアルファメチルシクロ
ヘキシルカルボキシレートヨウ化物)

【0315】

【化86】



RSP-162

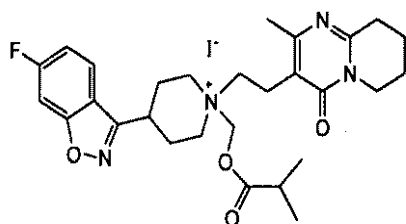
一般手順を使用して、1-メチルシクロヘキサンカルボン酸から出発して生成した。ジ
エチルエーテルと共に摩砕した後、RSP-162 (2.66g) を2つの配座異性体の
約1:1混合物として得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 7.
94 (1H, dd), 7.83 (1H, dd), 7.25 - 7.22 (2
H, m), 7.14 - 7.08 (2H, m), 5.93 (2H, s),
5.65 (2H, s), 4.79 - 4.54 (4H, m), 4.24 - 3.
53 (16H, m), 3.11 - 2.89 (8H, m), 2.72 - 2.5
3 (8H, m), 2.41 - 2.27 (4H, m), 2.14 - 1.89
(12H, m), 1.69 - 1.27 (22H, m)。

【0316】

RSP-163 (RSP-第四級アミンホルムアルデヒドイソブチレートヨウ化物)

【0317】

【化87】



RSP-163

この化合物を、一般手順を使用して、イソブチリルクロリドから出発して生成した。最
少量のTHFに溶解させてからジエチルエーテルを用いて沈殿させた後、RSP-163
(2.23g) を2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H-NMR (30
0MHz, CDCl₃) 7.93 (1H, dd), 7.83 (1H,
dd), 7.25 - 7.22 (2H, m), 7.14 - 7.08 (2H, m)
, 5.90 (2H, s), 5.63 (2H, s), 4.75 (2H,
br t), 4.65 (2H, br t), 4.33 - 4.19 (2H,
m), 4.07 - 4.02 (2H, m), 3.89 (4H, dt), 3.
82 - 3.71 (4H, m), 3.62 - 3.57 (2H, m), 3.07
- 3.02 (2H, m), 2.98 - 2.79 (8H, m), 2.68 - 2
.63 (2H, m), 2.53 - 2.41 (6H, m), 2.39 - 2.2
8 (5H, m), 2.03 - 1.88 (8H, m), 1.27 (12H,
2 x d)。

【0318】

RSP-49 (RSP-第四級アミンホルムアルデヒドジメチルミリスレートヨウ化物)

10

20

30

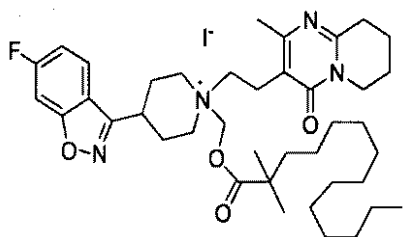
40

50

)

【0319】

【化88】



RSP-49

10

メチル 2, 2 - ジメチルテトラデカノエートの合成

THF (50 mL) 中のジイソプロピルアミン (6.90 mL, 49.0 mmol) の攪拌溶液に、Ar (g) 下で -78 °C において、滴下漏斗を介して n -BuLi (ヘキサン中 2.3 M, 21.3 mL, 49.0 mmol) を、温度を 0 °C から 5 °C の間に維持しながら滴下添加した。反応物を -78 °C で 30 分間攪拌し、次に -78 °C に冷却した。イソ酪酸メチル (5.61 mL, 49.0 mmol) を添加し、反応物を -78 °C で 1.5 時間攪拌した。THF (10 mL) 中の 1 - ヨードドデカン (13.05 g, 44.1 mmol) を、滴下漏斗を介して、温度を -70 °C 未満に維持しながら滴下添加した。さらに THF 40 mL を、攪拌しながら 5 分間かけて添加した。添加が完了した後、反応物を -78 °C で約 2 時間攪拌し、次に一晩かけてゆっくりと室温に温めた。

20

【0320】

反応を飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。水層を、酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出し、混合有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過後、揮発物を除去した。イソ酪酸メチル 15.05 mL (131.27 mmol) を使用して、反応を同様に反復した。2 つの粗生成物のバッチを混合し、シリカクロマトグラフィーによってヘプタン ~ 50% DCM / ヘプタンで溶出して精製して、メチル 2, 2 - ジメチルミリスレート (31.7 g) を得た。

【0321】

2, 2 - ジメチルテトラデカン酸の合成

エタノール (234 mL) 中のメチル 2, 2 - ジメチルテトラデカノエート (31.7 g, 117.2 mmol) の攪拌溶液に、2 M の NaOH (117 mL, 234.4 mmol) を添加した。反応物を終夜室温で攪拌した。NaOH (4.69 g, 117 mmol) を添加し、反応物を 50 °C で 24 時間加熱した。NaOH (4.69 g, 117 mmol) を添加し、反応物を 100 °C にして 4 時間加熱し、次に室温に冷却した。4 M の HCl 140 mL を添加して酸性にした。酢酸エチル (200 mL) を添加し、各層を分離した。水層を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出し、混合有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル (200 mL) とブライン (100 mL) に分配した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過後、揮発物を除去して、2, 2 - ジメチルテトラデカン酸 (26.9 g) を得た。

40

【0322】

RSP-49 は、一般手順を使用して、2, 2 - ジメチルテトラデカン酸 (前述の通りに合成した) から出発して生成した。ジエチルエーテルと共に摩砕した後、RSP-49 (1.91 g) を 2 つの配座異性体の約 1 : 1 混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.94 (1H, dd), 7.84 (1H, dd), 7.24 (2H, 2 x dd), 7.11 (2H, 2 x t), 5.90 (2H, s), 5.62 (2H, s), 4.83 - 4.58 (4H, m), 4.36 - 4.19 (2H, m), 4.09 - 3.97 (2H, m), 3.97 - 3.65 (8H, m), 3.65

50

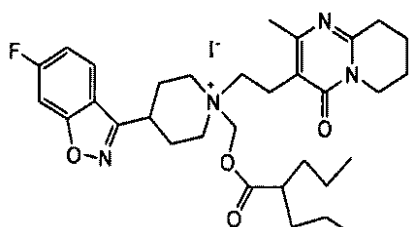
- 3.52 (2H, m), 3.12 - 2.83 (8H, m), 2.73 - 2.44 (9H, m), 2.44 - 2.23 (5H, m), 2.04 - 1.83 (8H, m), 1.67 - 1.52 (4H, m), 1.36 - 1.13 (52H, m), 0.87 (6H, 2 x t)。

【0323】

RSP-164 (RSP-第四級アミンホルムアルデヒド2-プロピルペンタノエートヨウ化物)

【0324】

【化89】



RSP-164

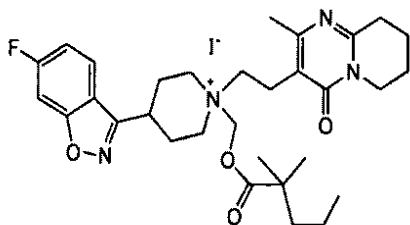
一般手順を使用して、2,2-ジ-n-プロピル酢酸から出発して生成した。ジエチルエーテルと共に摩砕した後、RSP-164 (2.75 g) を2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.94 (1H, dd), 7.85 (1H, dd), 7.24 (2H, 2 x dd), 7.11 (2H, 2 x t), 5.92 (2H, s), 5.64 (2H, s), 4.78 - 4.57 (4H, m), 4.33 - 4.19 (2H, m), 4.07 - 3.97 (2H, m), 3.95 - 3.66 (8H, m), 3.66 - 3.55 (2H, m), 3.11 - 2.84 (8H, m), 2.71 - 2.44 (11H, m), 2.44 - 2.25 (5H, m), 2.04 - 1.83 (8H, m), 1.74 - 1.45 (8H, m), 1.40 - 1.23 (8H, m), 0.91 (12H, m)。

【0325】

RSP-165 (RSP-第四級アミンホルムアルデヒドジメチルペンタノエートヨウ化物)

【0326】

【化90】



RSP-165

一般手順を使用して、2,2-ジメチル吉草酸から出発して生成した。ジエチルエーテルと共に摩砕した後、RSP-165 (2.50 g) を2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.93 (1H, dd), 7.83 (1H, dd), 7.27 - 7.20 (2H, m), 7.15 - 7.07 (2H, m), 5.90 (2H, s), 5.62 (2H, s), 4.80 - 4.62 (4H, m), 4.33 - 4.20 (2H, m), 4.08 - 4.00 (2H, m), 3.93 - 3.85 (4H, m), 3.81 - 3.65 (4H, m), 3.62 - 3.54 (2H, m)

10

20

30

40

50

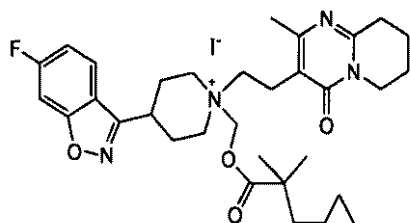
, 3.08 - 2.85 (8H, m), 2.70 - 2.45 (9H, m), 2.39 - 2.27 (5H, m), 2.02 - 1.84 (8H, m), 1.62 - 1.52 (4H, m), 1.32 - 1.22 (16H, m), 0.91 (6H, 2 x t)。

【0327】

RSP-166 (RSP-第四級アミンホルムアルデヒドジメチルヘキサノエートヨウ化物)

【0328】

【化91】



10

RSP-166

この化合物を、RSP-49と同様にして、イソ酪酸メチルおよび1-ヨードブタンから生成した。ジエチルエーテルと共に摩砕した後、RSP-166 (2.75 g) を2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.94 (1H, dd), 7.84 (1H, dd), 7.28 - 7.21 (2H, m), 7.16 - 7.06 (2H, m), 5.91 (2H, s), 5.62 (2H, s), 4.82 - 4.59 (4H, m), 4.34 - 4.18 (2H, m), 4.09 - 3.97 (2H, m), 3.95 - 3.64 (8H, m), 3.64 - 3.53 (2H, m), 3.10 - 2.84 (8H, m), 2.72 - 2.45 (9H, m), 2.43 - 2.26 (5H, m), 2.04 - 1.83 (8H, m), 1.65 - 1.53 (4H, m), 1.37 - 1.12 (20H, m), 0.88 (6H, 2 x t)。

20

30

【0329】

(実施例2)

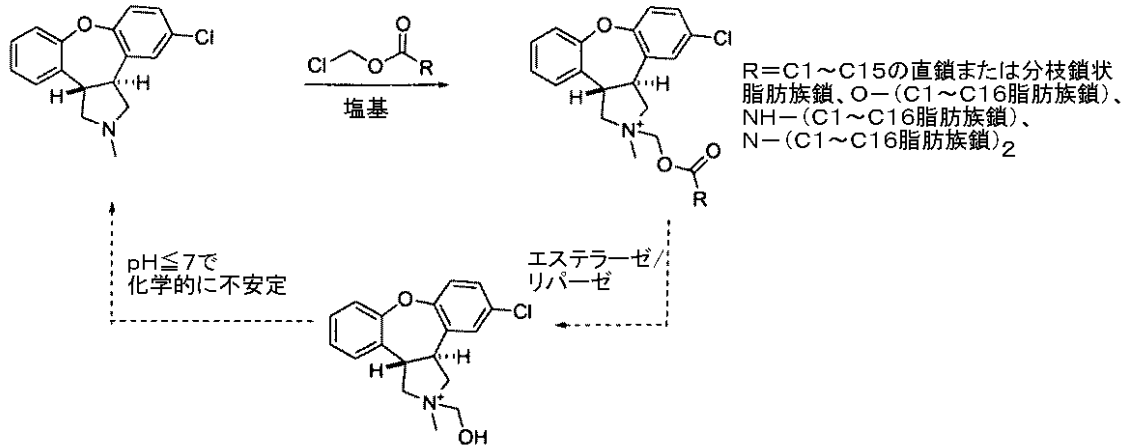
アセナピン

本発明のプロドラッグを親薬物に変換し戻すためのいくつかの可能な変換経路がある。アセナピンのかかる一変換経路を、以下に概説する。この経路では、アセナピンは、本発明のプロドラッグ化合物から以下の2つのステップで放出され得る。ステップ1. 不安定な結合のエステラーゼによる切断。2. 中性および塩基性pHの下でのホルムアルデヒドの自発的放出。以下のスキームでは、右向きの矢印はかかるプロドラッグの合成を示し、左向きの矢印は予測される切断を示している。

【0330】

40

【化92】



10

アセナピンプロドラッグの合成のための一般反応手順

アセナピンの2つの鏡像異性体を分離することが可能である。アセナピンの単一の鏡像異性体の四級化によって2つのジアステレオマー生成物が提供され、この生成物は、混合物として製剤化して使用してもよく、単一の立体異性体として分離して製剤化して使用してもよい。別段記載されない限り、本明細書における表Aの化合物の構造式は、その化合物のすべての鏡像異性体、ラセミ体およびジアステレオマーを表すものとする。

20

表A

【0331】

【表 1 A - 1】

1	
2	
3	
4	

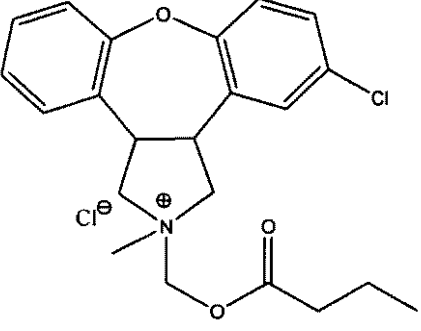
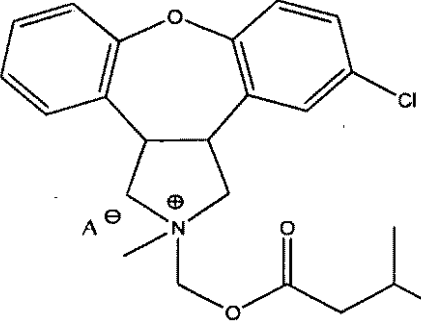
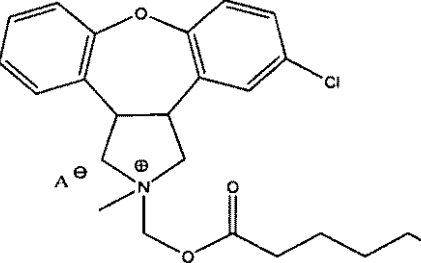
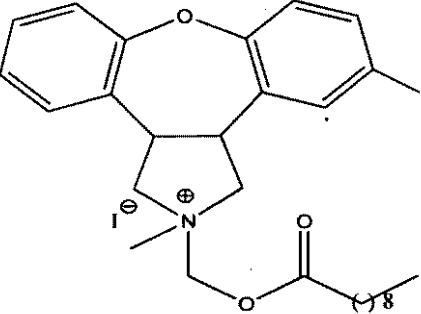
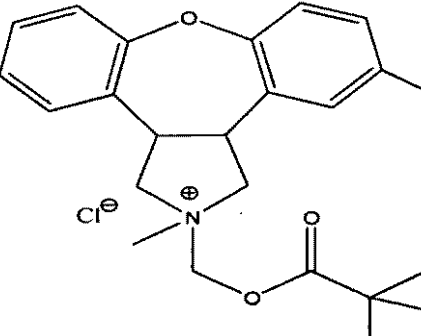
10

20

30

【 0 3 3 2 】

【表 1 A - 2】

5	
6	
7	
8	
9	

10

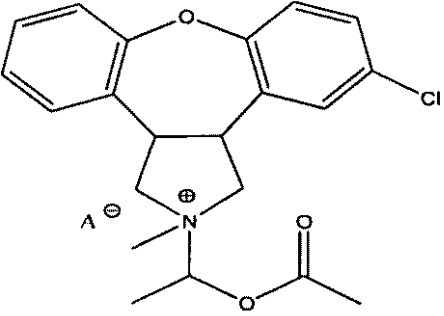
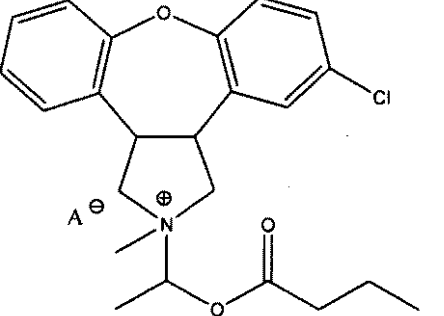
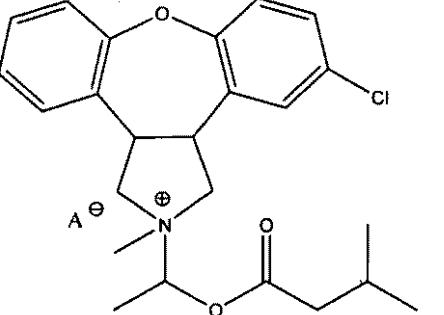
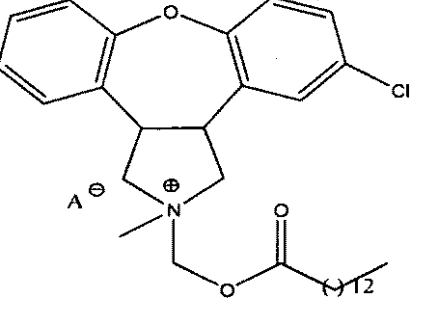
20

30

40

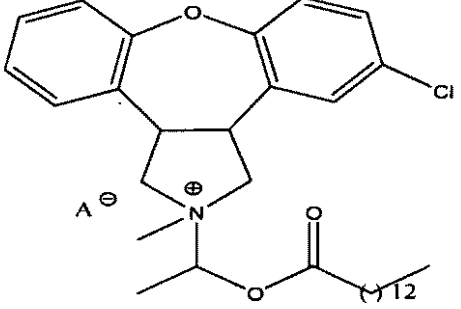
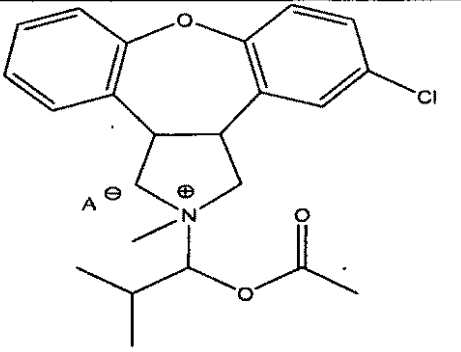
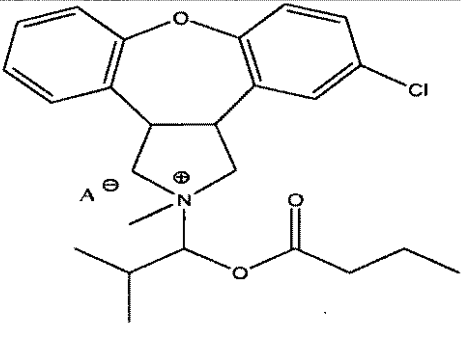
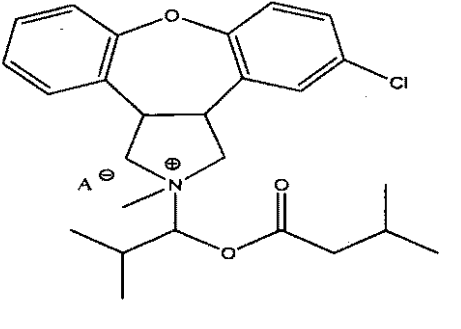
【 0 3 3 3 】

【表 1 A - 3】

10		10
11		20
12		30
13		40

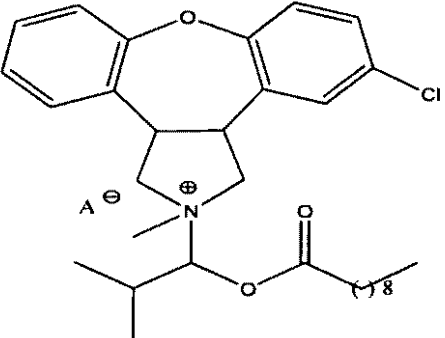
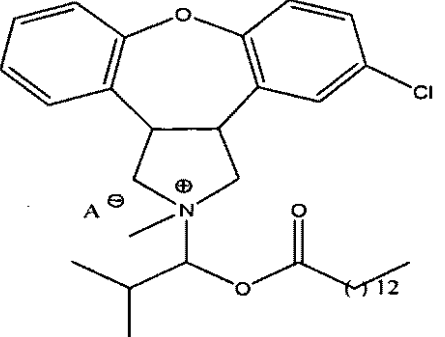
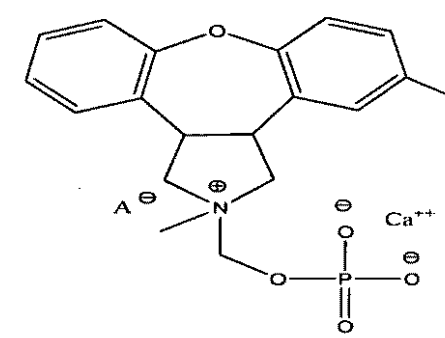
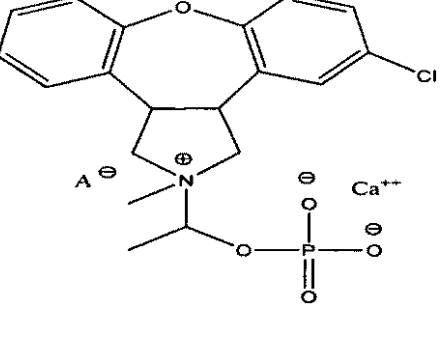
【 0 3 3 4 】

【表 1 A - 4】

15		10
16		20
17		30
18		40

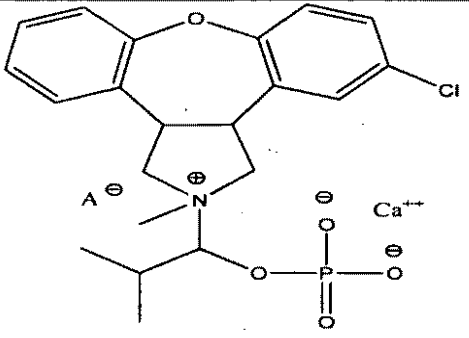
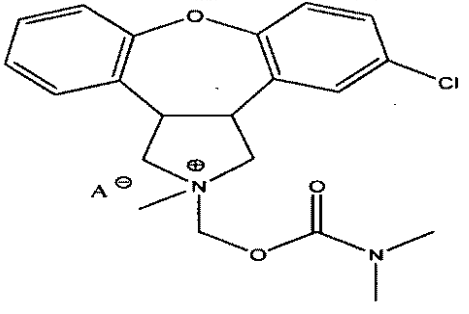
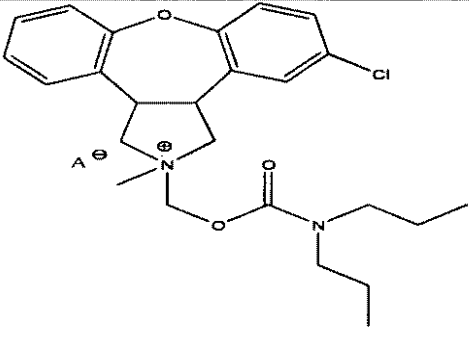
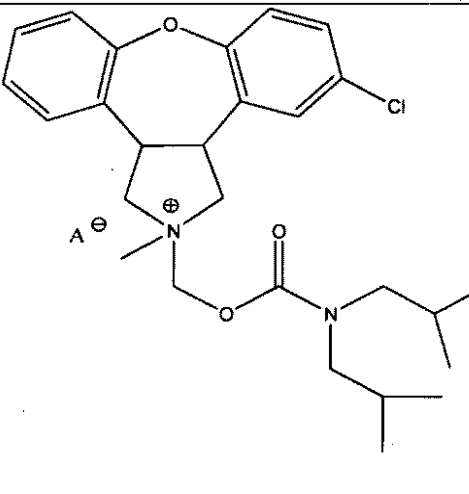
【 0 3 3 5 】

【表 1 A - 5】

20		10
21		20
22		30
23		40

【 0 3 3 6 】

【表 1 A - 6】

24	
25	
26	
27	

10

20

30

40

【 0 3 3 7 】

【表 1 A - 7】

28	
29	
30	
31	
32	

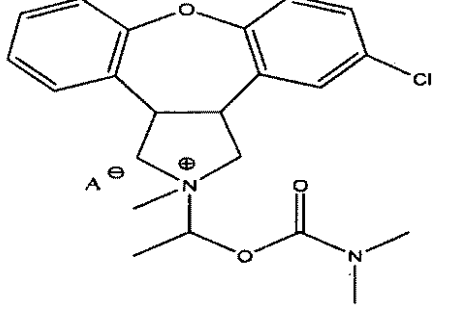
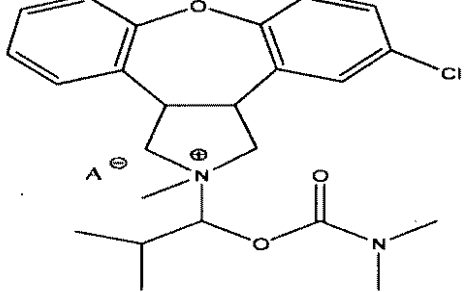
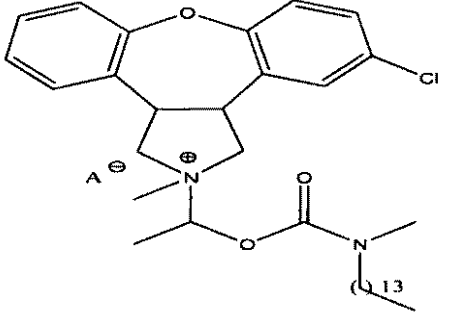
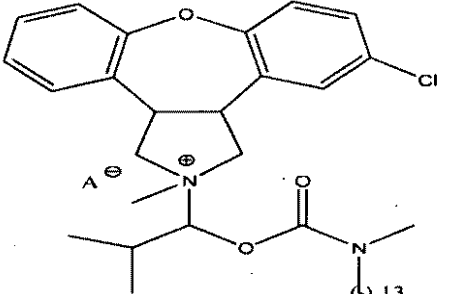
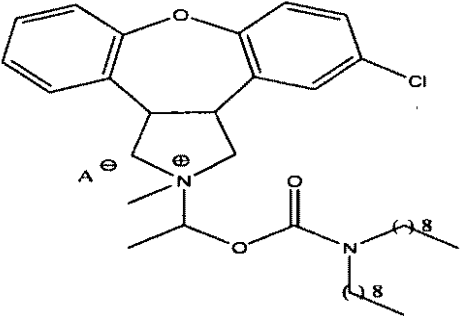
10

20

30

40

【表 1 A - 8】

33	
34	
35	
36	
37	

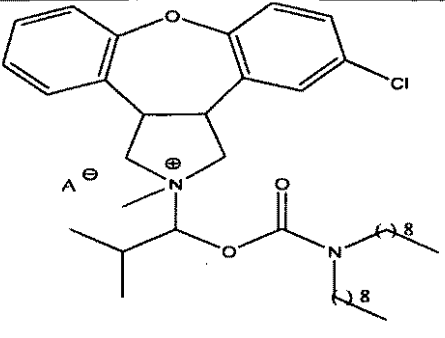
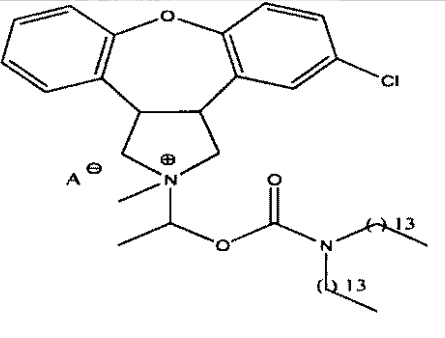
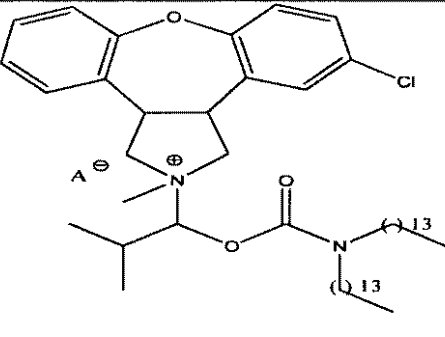
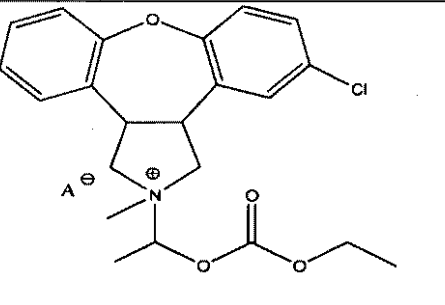
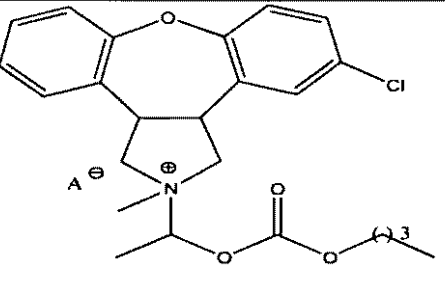
10

20

30

40

【表 1 A - 9】

38	
39	
40	
41	
42	

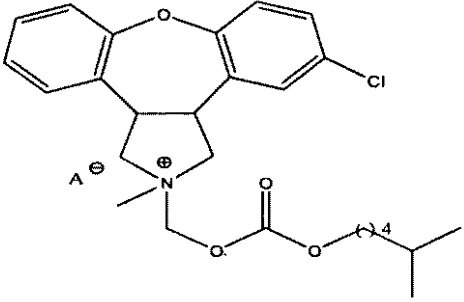
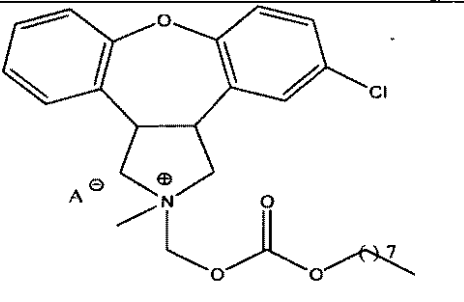
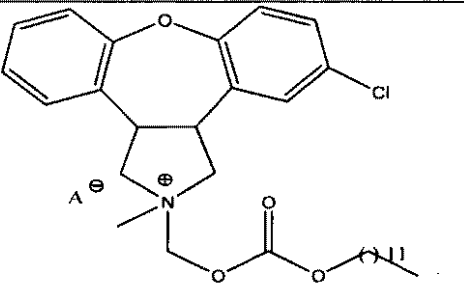
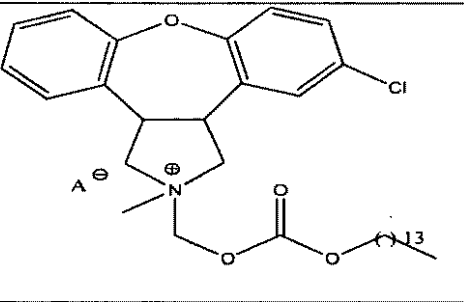
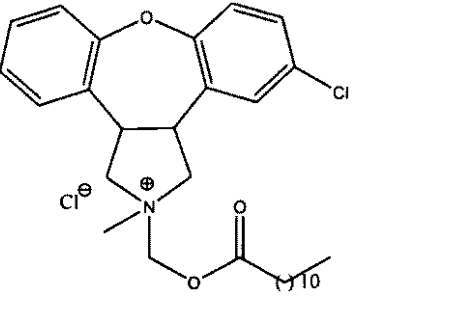
10

20

30

40

【表 1 A - 1 0】

43	
44	
45	
46	
47	

10

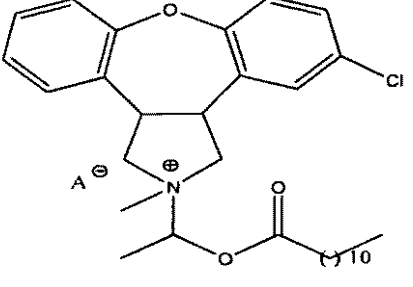
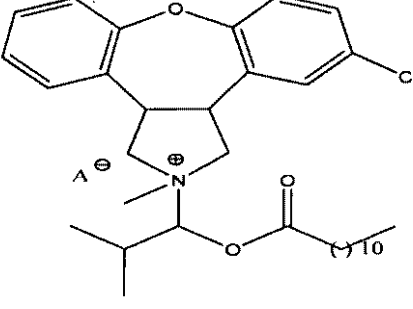
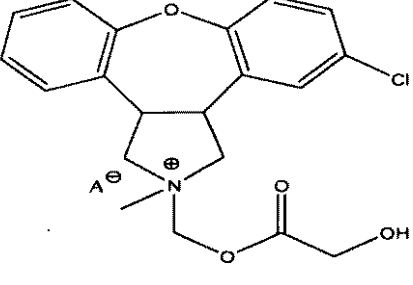
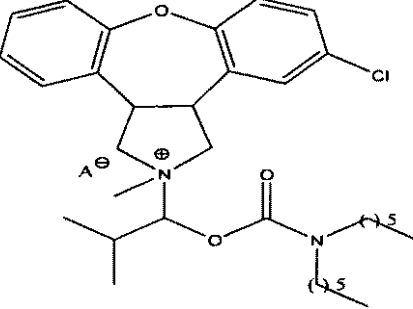
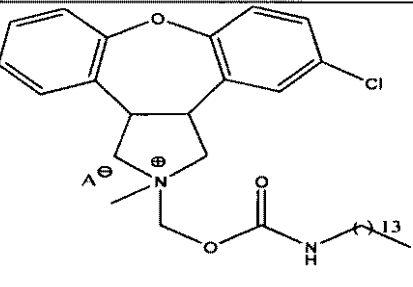
20

30

40

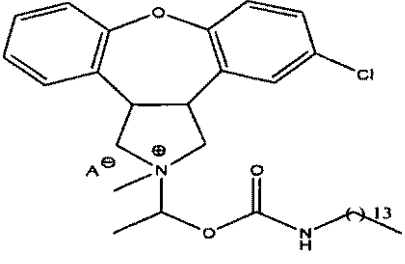
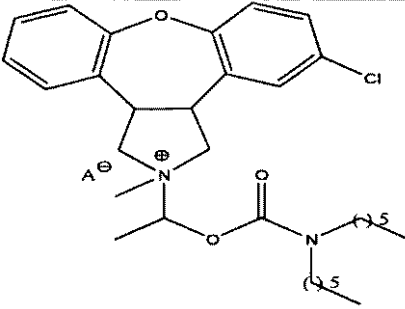
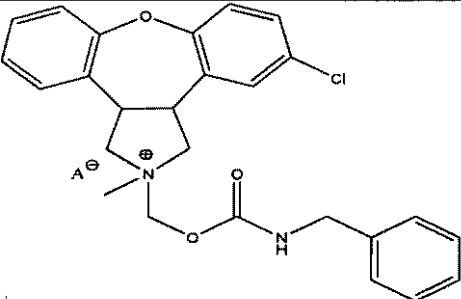
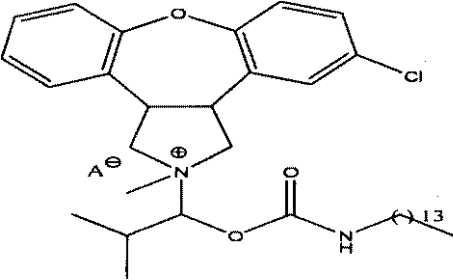
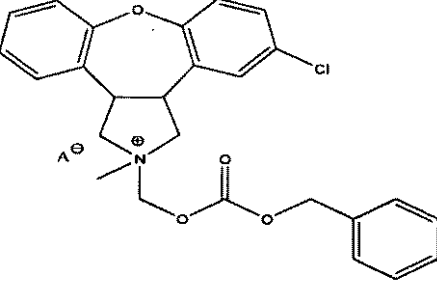
【 0 3 4 1】

【表 1 A - 1 1】

48		10
49		20
50		30
51		40
52		

【 0 3 4 2 】

【表 1 A - 1 2】

53	
54	
55	
56	
57	

10

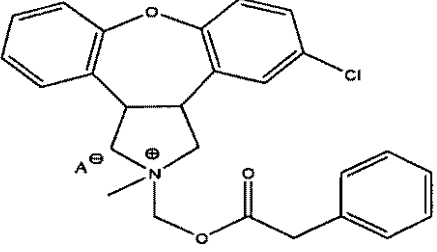
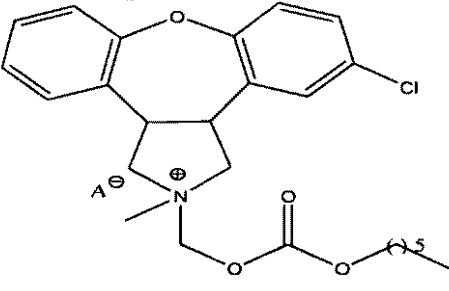
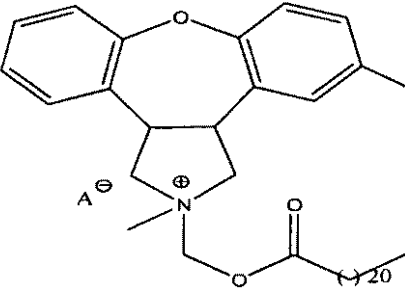
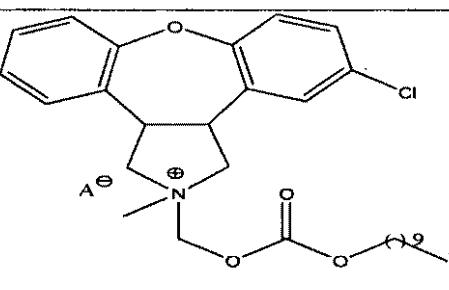
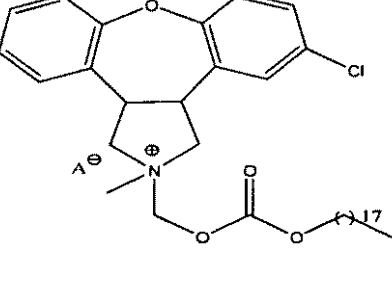
20

30

40

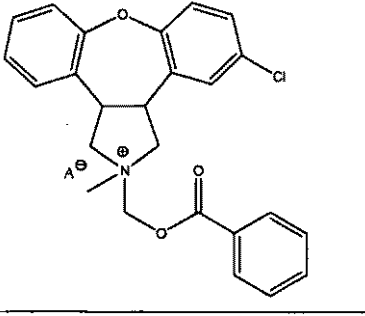
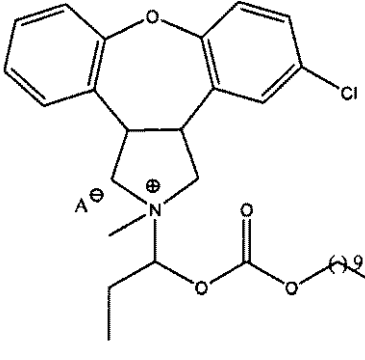
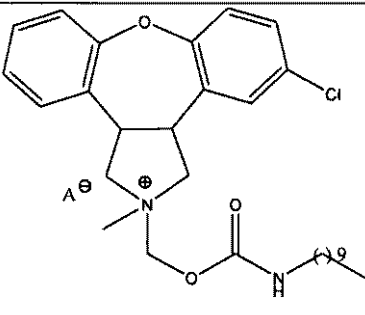
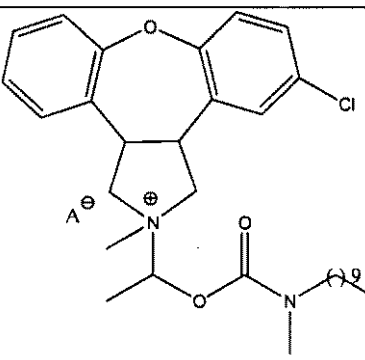
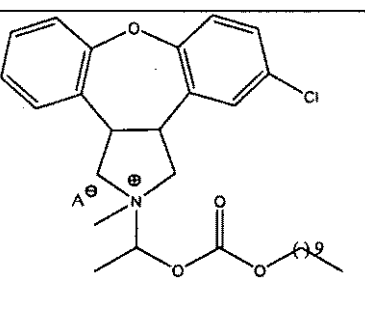
【 0 3 4 3 】

【表 1 A - 1 3】

58		
59		10
60		20
61		30
62		40

【 0 3 4 4】

【表 1 A - 1 4】

63	
64	
65	
66	
67	

10

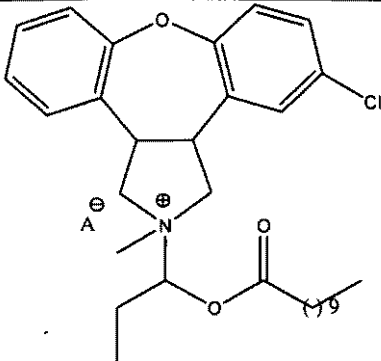
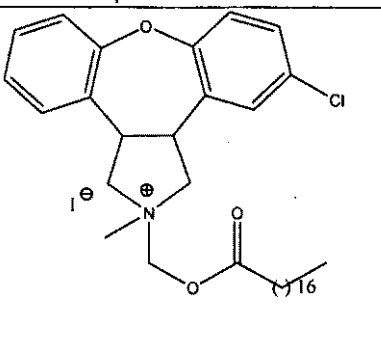
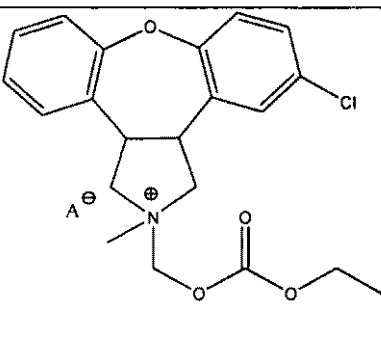
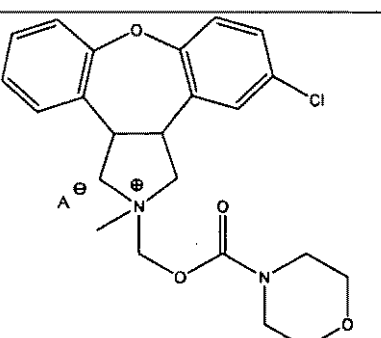
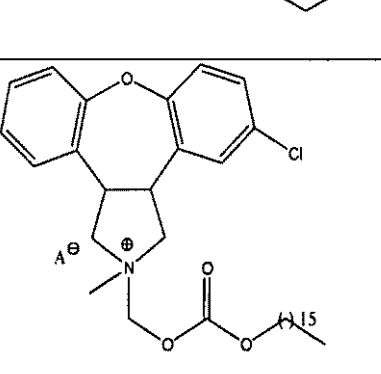
20

30

40

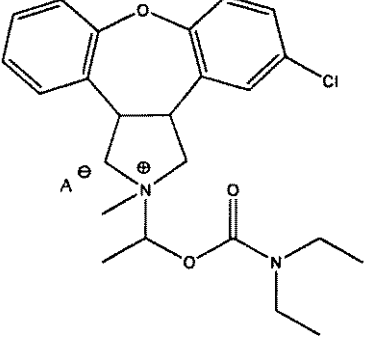
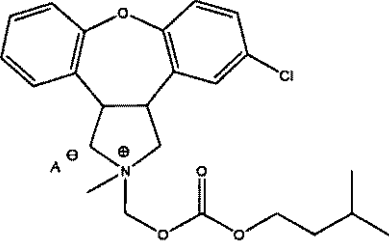
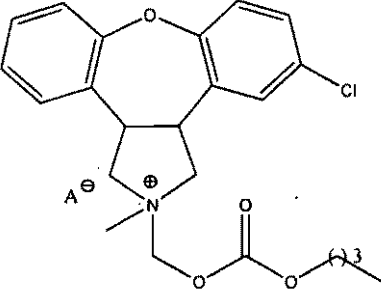
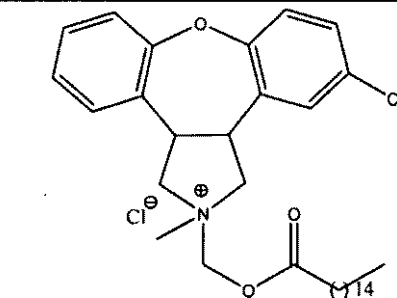
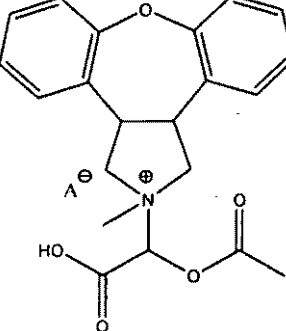
【 0 3 4 5 】

【表 1 A - 1 5】

68		10
69		20
70		30
71		40
72		

【 0 3 4 6】

【表 1 A - 1 6】

73		10
74		
75		20
76		30
77		40

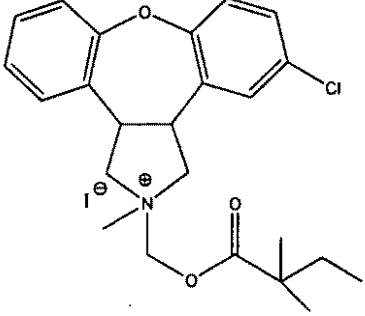
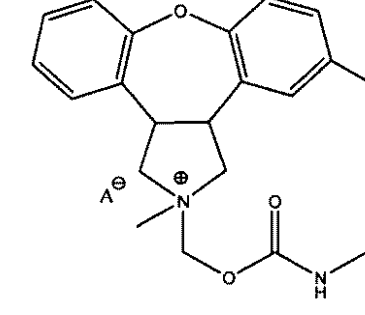
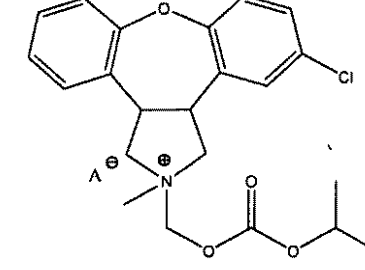
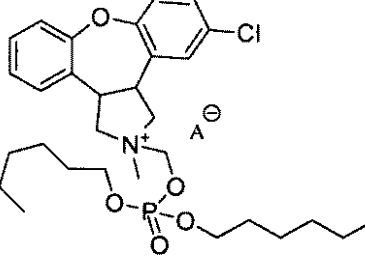
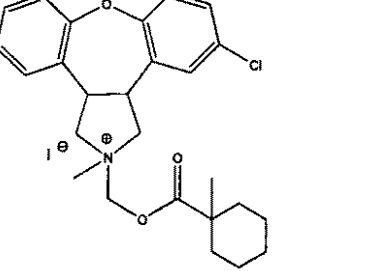
【 0 3 4 7 】

【表 1 A - 1 7】

78		
79		10
80		20
81		30
82		40

【 0 3 4 8】

【表 1 A - 1 8】

83	
84	
85	
86	
87	

10

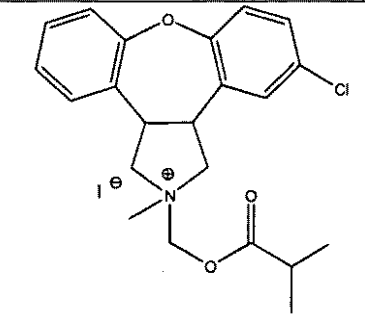
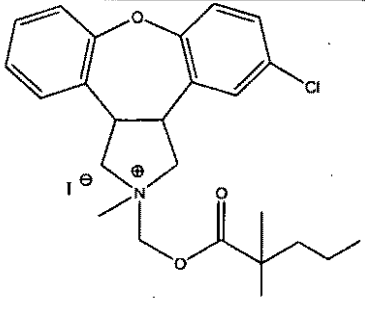
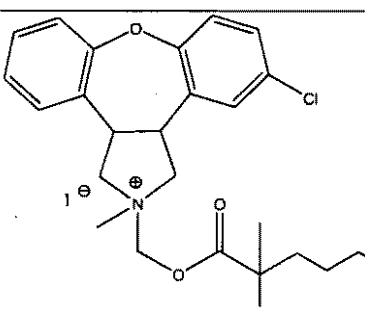
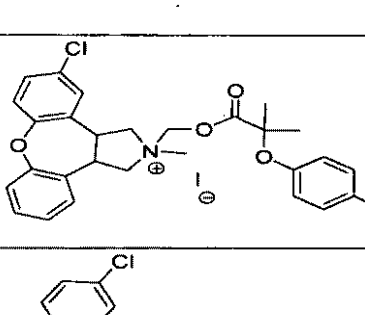
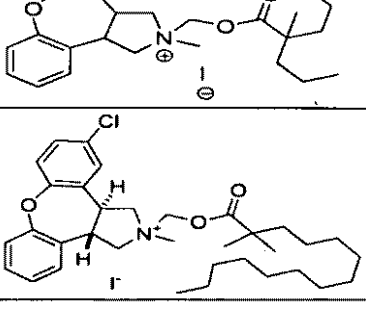

20

30

40

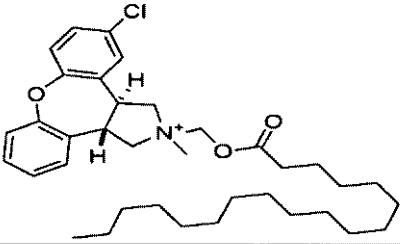
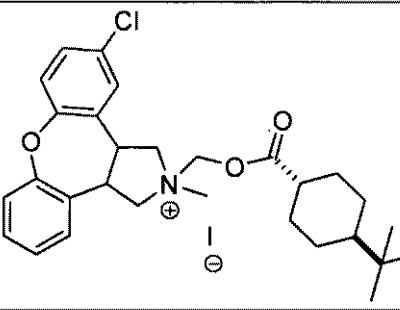
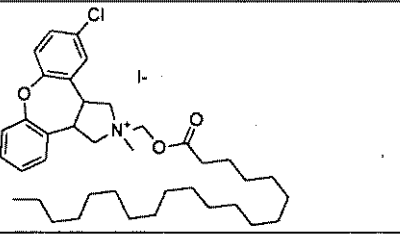
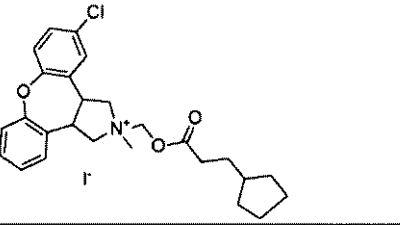
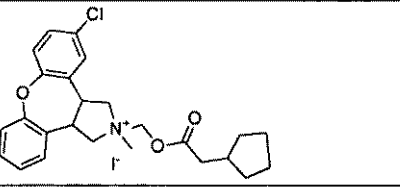
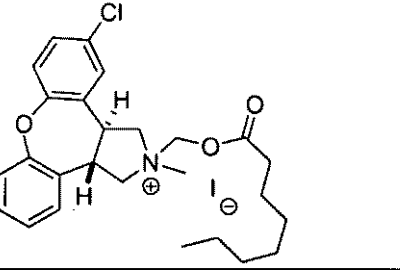
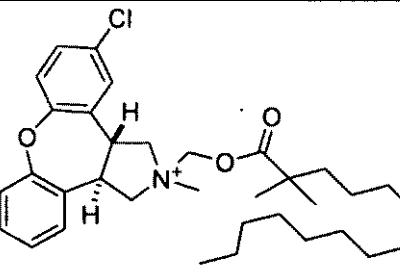
【 0 3 4 9 】

【表 1 A - 1 9】

88		10
89		20
90		30
91		40
92		
93		

【 0 3 5 0】

【表 1 A - 2 0】

94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

10

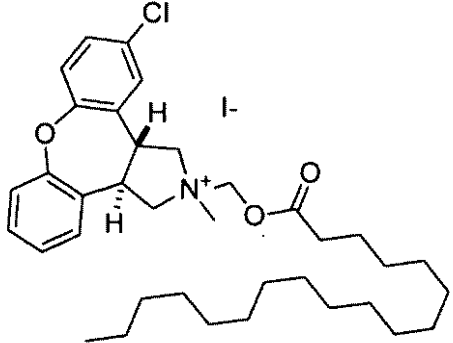
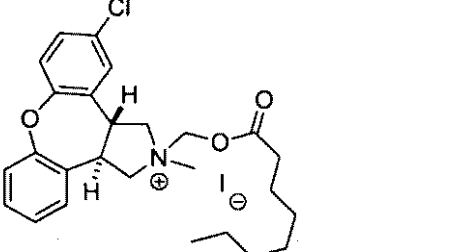
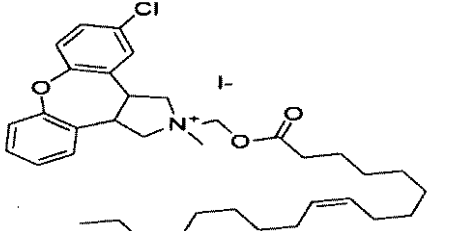
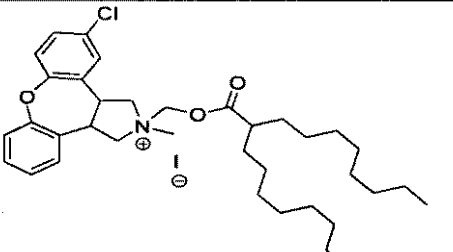
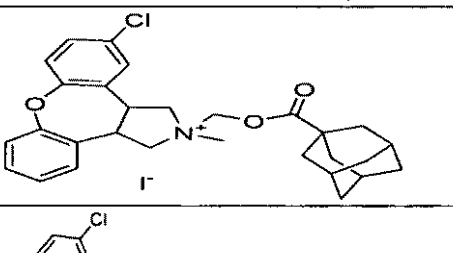
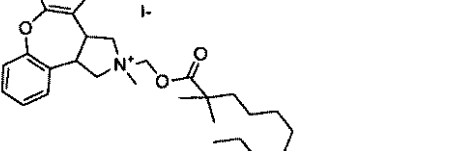
20

30

40

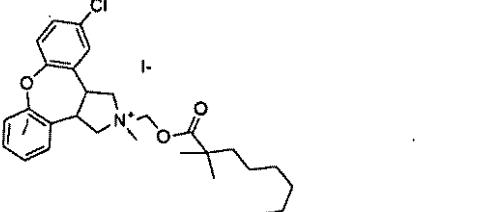
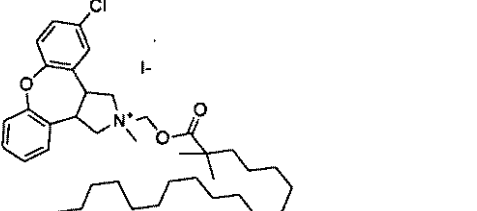
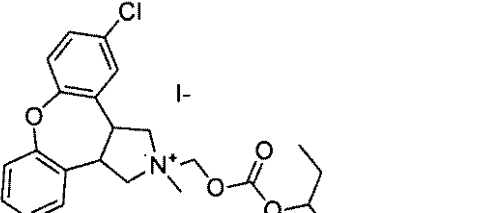
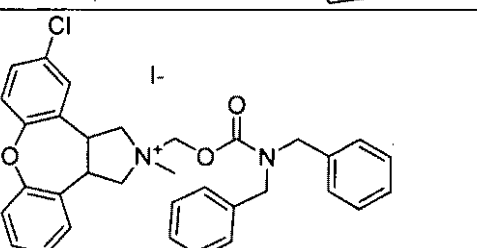
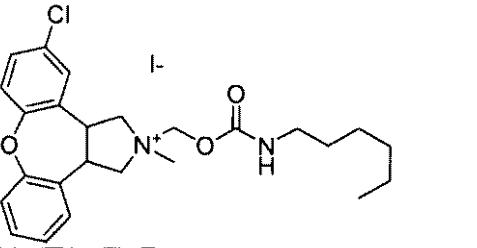
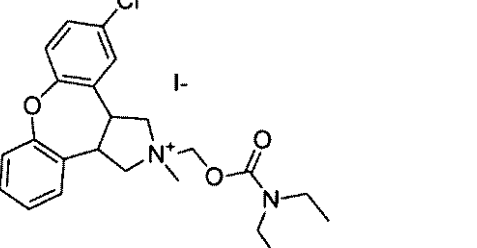
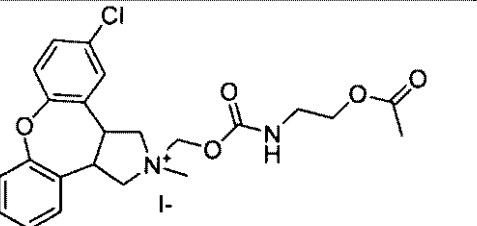
【 0 3 5 1 】

【表 1 A - 2 1】

101		10
102		20
103		30
104		40
105		
106		

【 0 3 5 2 】

【表 1 A - 2 2】

107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

【 0 3 5 3 】

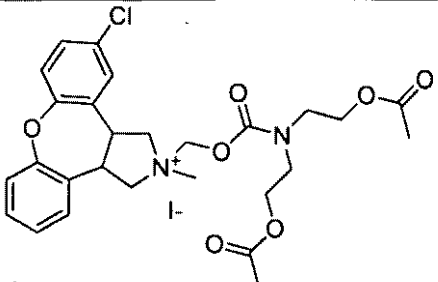
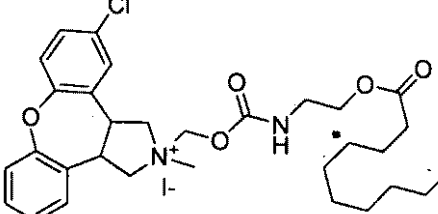
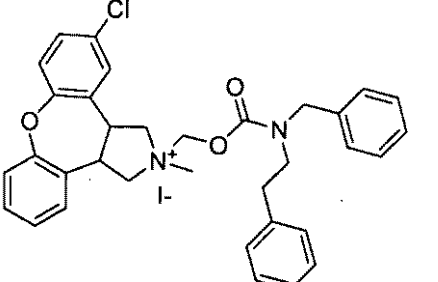
10

20

30

40

【表 1 A - 2 3】

114	
115	
116	

10

20

【 0 3 5 4】

化合物 6 9 (ASP ステアレート ヨウ化物) 5 - クロロ - 2 - メチル - 2 - ((ステアロイル オキシ) メチル) - 2, 3, 3 a, 1 2 b - テトラヒドロ - 1 H - ジベンゾ [2, 3 : 6, 7] オキセピノ [4, 5 - c] ピロール - 2 - イウム ヨー ジド の 合 成

一般 反 応 手 順 I

ステップ A - 酸 塩 化 物 の 形 成

30

【 0 3 5 5】

【 化 9 3】



ジクロロメタン (1 0 0 m L) 中 の ステアリン 酸 (2 0 g 、 7 0 . 3 m m o l) の 攪 拌 懸 濁 液 に 、 塩 化 オ キ サ リ ル (8 . 9 2 m L 、 1 0 5 . 5 m m o l) を 添 加 し た 。 1 滴 の ジ メ チ ル ホ ル ム ア ミ ド を 添 加 し 、 反 応 物 を 2 5 ° C で 3 時 間 攪 拌 し た 。 溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 し 、 得 ら れ た 生 成 物 を 、 さ ら な る 精 製 な し に 次 の ス テ ッ プ で 使 用 し た 。

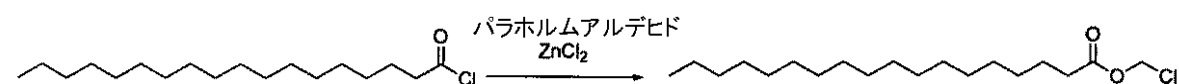
40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0 . 8 7 (3 H , t) , 1 . 2 0 - 1 . 4 0 (2 8 H , m) , 1 . 6 5 - 1 . 7 0 (2 H , m) , 2 . 8 7 (2 H , t)

ステップ B - クロロメチルアルキルエステルの形成

【 0 3 5 6】

【 化 9 4】



パラホルムアルデヒド (2 . 1 1 g 、 7 0 . 3 m m o l) お よ び 塩 化 亜 鉛 (2 5 8 m g

50

)を、先に調製した酸塩化物に添加し、反応混合物を65℃で16時間加熱し、次に25℃に冷却した。ジクロロメタン(200 mL)および飽和NaHCO₃水溶液(70 mL)を添加した。水性エマルジョンをジクロロメタン(2×50 mL)で抽出し、混合有機抽出物を、飽和NaHCO₃水溶液(70 mL)、ブライン(70 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過後、揮発物を除去し、残渣をシリカクロマトグラフィーによってヘプタン~ヘプタン中12%ジクロロメタン(DCM)で溶出して精製して、黄色固体を得た(12.64 g、2ステップで収率54%)。

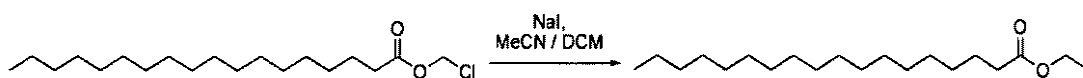
¹H-NMR (CDCl₃) 0.86 (3H, t), 1.20 - 1.40 (28H, m), 1.55 - 1.70 (2H, m), 2.37 (2H, t), 5.70 (2H, s)。

【0357】

ステップC - ステアリン酸ヨードメチルエステルの形成

【0358】

【化95】



アセトニトリル(150 mL)およびジクロロメタン(75 mL)中のヨードメチルアルキルエステル(12.64 g、37.96 mmol)の溶液に、ヨウ化ナトリウム(17.07 g、113.9 mmol)を添加した。フラスコをスズ箔で被覆して光を排除し、25℃で70時間攪拌し、次に25℃で24時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン(200 mL)と水(150 mL)に分配した。水層をジクロロメタン(2×150 mL)で抽出した。混合有機層を、飽和NaHCO₃水溶液(aq)(200 mL)、5%亜硫酸ナトリウム水溶液(200 mL)およびブライン(2×100 mL)で洗浄し、次に乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、生成物を黄色固体として得たが(14.53 g、収率90%)、それ以上精製しなかった。¹H-NMR (CDCl₃) 0.87 (3H, t), 1.20 - 1.35 (28H, m), 1.55 - 1.70 (2H, m), 2.32 (2H, t), 5.90 (2H, s)。

【0359】

ステップD - 四級化反応

アセナピン(2 g、4.85 mmol)およびステアリン酸ヨードメチルエステル(3.55 g、14.55 mmol)を、アセトニトリル(50 mL)中、終夜25℃で一緒に攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルと共に摩砕して、化合物69(2.80 g、収率81%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.30 - 7.10 (14H, m), 6.05 - 5.95 (4H, m), 4.90 - 4.55 (4H, m), 4.40 - 3.90 (8H, m), 3.85 - 3.80 (6H, m), 2.60 - 2.50 (4H, m), 1.65 - 1.55 (4H, m), 1.35 - 1.15 (56H, m), 0.85 (6H, 2 × t)。

【0360】

化合物5 (ASPブチレート塩化物) 2 - ((ブチリルオキシ)メチル) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ [2, 3 : 6, 7] オキセピノ [4, 5 - c] ピロール - 2 - イウムクロリドの合成

化合物5の合成のために、前述の一般手順Iを使用してステップBから出発し、ブチロイルクロリドを使用した。ステップDでは、3当量のヨードメチルブチレートを使用した。ヨウ化物塩を、メタノールで溶出しながらDowex 1×8、50~100メッシュのイオン交換樹脂に通した後、ジエチルエーテルと共に摩砕し、次いで酢酸エチルと共に摩砕することによって対応する塩化物に変換して、化合物5(1.44 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.30 - 7.00 (14H, m), 6.17 - 6.11 (4H, m), 4.83 - 4.72 (2H, m), 4.63 -

10

20

30

40

50

4.53 (2H, m), 4.28 - 3.97 (7H, m), 3.95 - 3.83 (7H, m), 2.48 (4H, 2 x t), 1.66 (4H, 2 x 六重線), 0.95 (6H, 2 x t)。

【0361】

化合物47 (ASPラウレート塩化物) 5 - クロロ - 2 - ((ドデカノイルオキシ)メチル) - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ [2, 3 : 6, 7] オキセピノ [4, 5 - c] ピロール - 2 - イウムクロリドの合成

化合物47の合成のために、前述の一般手順Iを使用してステップBから出発し、ラウロイルクロリドを使用した。ステップDでは、3当量のヨードメチルラウレートを使用した。ヨウ化物塩を、ジクロロメタンで溶出しながらDowex 1 x 8、50 ~ 100メッシュのイオン交換樹脂に通すことによって対応する塩化物に変換した。次に交換を反復した後、ジエチルエーテルと共に摩砕して、化合物47 (1.89g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.29 - 7.09 (14H, m), 6.15 - 6.10 (4H, m), 4.81 - 4.73 (2H, m), 4.63 - 4.57 (2H, m), 4.31 - 3.83 (14H, m), 2.48 (4H, 2 x t), 1.68 - 1.51 (4H, m), 1.29 - 1.18 (32H, m), 0.86 (6H, 2 x t)。

【0362】

化合物76 (ASPパルミテート塩化物) 5 - クロロ - 2 - メチル - 2 - ((パルミトイルオキシ)メチル) - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ [2, 3 : 6, 7] オキセピノ [4, 5 - c] ピロール - 2 - イウムクロリドの合成

化合物76の合成のために、前述の一般手順Iを使用してステップBから出発し、パルミトイルクロリドを使用した。ステップDでは、3当量のヨードメチルパルミテートを使用した。ヨウ化物塩を、ジクロロメタンで溶出しながらDowex 1 x 8、50 ~ 100メッシュのイオン交換樹脂に通すことによって対応する塩化物に変換した。次に交換を反復した後、ジエチルエーテルと共に摩砕して、化合物76 (2.05g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.26 - 7.07 (14H, m), 6.17 - 6.12 (4H, m), 4.83 - 4.71 (2H, m), 4.64 - 4.52 (2H, m), 4.27 - 3.84 (14H, m), 2.49 (4H, 2 x t), 1.64 - 1.58 (4H, m), 1.32 - 1.16 (48H, m), 0.87 (6H, 2 x t)。

【0363】

化合物9 (ASPピバレート塩化物) 5 - クロロ - 2 - メチル - 2 - ((ピバロイルオキシ)メチル) - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ [2, 3 : 6, 7] オキセピノ [4, 5 - c] ピロール - 2 - イウムクロリドの合成

化合物9の合成のために、前述の一般手順Iを使用してステップCから出発し、クロロメチルピバレートを使用した。ステップDでは、3当量のヨードメチルピバレートを使用した。ヨウ化物塩を、メタノールで溶出しながらDowex 1 x 8、50 ~ 100メッシュのイオン交換樹脂に通した後、ジエチルエーテルと共に摩砕することによって対応する塩化物に変換して、化合物9 (1.96g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.30 - 7.05 (14H, m), 6.12 - 6.10 (4H, m), 4.75 - 4.55 (4H, m), 4.30 - 3.90 (8H, m), 3.87 - 3.85 (6H, m), 1.27 (18H, 2 x s)。

【0364】

化合物79 (ASPオクタノエート塩化物) 5 - クロロ - 2 - メチル - 2 - ((オクタノイルオキシ)メチル) - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ [2, 3 : 6, 7] オキセピノ [4, 5 - c] ピロール - 2 - イウムクロリドの合成

化合物79の合成のために、前述の一般手順Iを使用してステップBから出発し、オクタノイルクロリドを使用した。ステップDでは、3当量のヨードメチルオクタノエートを

10

20

30

40

50

使用した。ヨウ化物塩を、メタノールで溶出しながらDowex 1×8、50～100メッシュのイオン交換樹脂に通した後、ジエチルエーテルと共に摩砕することによって対応する塩化物に変換して、化合物79(1.58g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.30 - 7.00 (14H, m), 6.20 - 6.10 (4H, m), 4.85 - 4.55 (4H, m), 4.40 - 3.90 (8H, m), 3.90 - 3.80 (6H, m), 2.55 - 2.40 (4H, m), 1.70 - 1.50 (4H, m), 1.35 - 1.10 (16H, m) 0.85 (6H, 2 x t)。

【0365】

化合物8(ASPデカノエートヨウ化物)5-クロロ-2-((デカノイルオキシ)メチル) - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージドの合成 10

化合物8の合成のために、前述の一般手順Iを使用してステップBから出発し、デカノイルクロリドを使用した。ステップDでは、3当量のヨードメチルデカノエートを使用した。ジエチルエーテルと共に摩砕した後、化合物8(3.04g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.31 - 7.10 (14H, m), 6.06 - 6.00 (4H, m), 4.89 - 4.76 (2H, m), 4.71 - 4.58 (2H, m), 4.37 - 3.83 (14H, m), 2.53 (4H, 2 x t), 1.67 - 1.54 (4H, m), 1.34 - 1.14 (24H, m), 0.85 (6H, 2 x t)。

【0366】

化合物83(ASPジメチルブチレートヨウ化物)5-クロロ-2-(((2, 2 - ジメチルブタノイル)オキシ)メチル) - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージドの合成

化合物83の合成のために、前述の一般手順Iを使用してステップBから出発し、2, 2 - ジメチルブチリルクロリドを使用した。ステップDでは、3当量のヨードメチル2, 2 - ジメチルブチレートを使用した。ジエチルエーテルと共に摩砕した後、化合物83(2.61g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.30 - 7.10 (14H, m), 6.05 - 5.95 (4H, m), 4.80 - 4.60 (4H, m), 4.45 - 3.95 (8H, m), 3.90 - 3.80 (6H, m), 1.70 - 1.60 (4H, m), 1.23 (12H, 2 x s), 0.85 (6H, 2 x t)。

【0367】

化合物87(ASP2-メチルシクロヘキシルカルボキシレートヨウ化物)5-クロロ-2-メチル-2-(((1-メチルシクロヘキサンカルボニル)オキシ)メチル) - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージドの合成

一般手順Iを使用して1-メチルシクロヘキサンカルボン酸から出発して合成した。ジエチルエーテルと共に摩砕した後、化合物87(2.75g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 7.32 - 7.05 (14H, m), 6.00 (2H, s), 5.95 (2H, s), 4.76 - 4.52 (4H, m), 4.39 - 3.82 (12H, m), 2.04 - 2.00 (4H, m), 1.56 - 1.28 (23H, m)。

【0368】

化合物88(ASPイソブチレートヨウ化物)5-クロロ-2-((イソブチリルオキシ)メチル) - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージドの合成

一般手順Iを使用してイソブチリルクロリドから出発して合成した。最小量のテトラヒ 50

ドロフランに溶解させ、ジエチルエーテルを用いて沈殿させた後、化合物 88 (2.23 g) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.30 - 7.09 (14H, m), 6.03 (2H, s), 5.99 (2H, s), 4.85 - 4.54 (4H, m), 4.37 - 3.89 (8H, m), 3.48 - 3.82 (6H, 2 x s), 2.83 - 2.72 (2H, m), 1.25 (12H, 2 x d)。

【0369】

化合物 1 (ASP ジメチルミリスレートヨウ化物) 5 - クロロ - 2 - (((2 , 2 - ジメチルテトラデカノイル) オキシ) メチル) - 2 - メチル - 2 , 3 , 3 a , 1 2 b - テトラヒドロ - 1 H - ジベンゾ [2 , 3 : 6 , 7] オキセピノ [4 , 5 - c] ピロール - 2 - イウムヨージドの合成

10

メチル 2 , 2 - ジメチルテトラデカノエートの合成

テトラヒドロフラン (50 mL) 中のジイソプロピルアミン (6.90 mL, 49.0 mmol) の攪拌溶液に、Ar (g) 下で - 7 °C において、滴下漏斗を介して ⁿBuLi (ヘキサン中 2.3 M, 21.3 mL, 49.0 mmol) を、温度を 0 °C から 5 °C の間に維持しながら滴下添加した。反応物を - 7 °C で 30 分間攪拌し、次に - 78 °C に冷却した。イソ酪酸メチル (5.61 mL, 49.0 mmol) を添加し、反応物を - 78 °C で 1.5 時間攪拌した。テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 1 - ヨードドデカン (13.05 g, 44.1 mmol) を、滴下漏斗を介して、温度を - 70 °C 未満に維持しながら滴下添加した。さらにテトラヒドロフラン (40 mL) を、攪拌しながら 5 分間かけて添加した。添加が完了した後、反応物を - 78 °C で約 2 時間攪拌し、次に一晩かけてゆっくりと 25 °C に温めた。

20

【0370】

反応を飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。水層を、酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出し、混合有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過後、揮発物を除去した。イソ酪酸メチル (15.05 mL, 131.27 mmol) を使用して、反応を同様に反復した。2 つの粗生成物のバッチを混合し、シリカクロマトグラフィーによってヘプタン ~ 50% ジクロロメタン / ヘプタンで溶出して精製して、メチル 2 , 2 - ジメチルミリスレート (31.7 g) を得た。

30

【0371】

2 , 2 - ジメチルテトラデカン酸の合成

エタノール (234 mL) 中のメチル 2 , 2 - ジメチルテトラデカノエート (31.7 g, 117.2 mmol) の攪拌溶液に、2 M の NaOH (117 mL, 234.4 mmol) を添加した。反応物を終夜 25 °C で攪拌した。NaOH (4.69 g, 117 mmol) を添加し、反応物を 50 °C で 24 時間加熱した。NaOH (4.69 g, 117 mmol) を添加し、反応物を 100 °C で 4 時間加熱し、次に 25 °C に冷却した。4 M の HCl (140 mL) を添加して酸性にした。酢酸エチル (200 mL) を添加し、各層を分離した。水層を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出し、混合有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル (200 mL) とブライン (100 mL) に分配した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過後、揮発物を除去して、2 , 2 - ジメチルテトラデカン酸 (26.9 g) を得た。

40

【0372】

化合物 1 は、一般手順 I を使用して、2 , 2 - ジメチルテトラデカン酸 (前述の通りに合成した) から出発して調製した。ジエチルエーテルと共に摩砕した後、化合物 1 (1.07 g) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.05 (14H, m), 6.02 - 5.91 (4H, m), 4.78 - 4.59 (4H, m), 4.44 - 3.98 (8H, m), 3.92 - 3.84 (6H, m), 1.62 - 1.50 (4H, m), 1.34 - 1.11 (52H, m),

50

0.88 (6H, 2 x t)。

【0373】

化合物3 (ASP 2-プロピルペンタノエートヨウ化物) 5-クロロ-2-メチル-2-((2-プロピルペンタノイル)オキシ)メチル)-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロール-2-イウムヨージドの合成

一般手順Iを使用して2,2-ジ-n-プロピル酢酸から出発して合成した。ジエチルエーテルと共に摩砕した後、化合物3 (2.46g)を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 7.33-7.05 (14H, m), 6.04-5.94 (4H, m), 4.78-4.54 (4H, m), 4.43-3.96 (8H, m), 3.93-3.84 (6H, m), 2.62-2.50 (2H, m), 1.72-1.43 (8H, m), 1.38-1.18 (8H, m), 0.93-0.83 (12H, m)。

10

【0374】

化合物89 (ASPジメチルペンタノエートヨウ化物) 5-クロロ-2-((2,2-ジメチルペンタノイル)オキシ)メチル)-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロール-2-イウムヨージドの合成

一般手順Iを使用して2,2-ジメチル吉草酸から出発して合成した。ジエチルエーテルと共に摩砕した後、化合物89 (2.58g)を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 7.30-7.06 (14H, m), 6.02-5.94 (4H, m), 4.77-4.58 (4H, m), 4.41-4.30 (2H, m), 4.25-3.97 (6H, m), 3.90-3.84 (6H, m), 1.59-1.52 (4H, m), 1.29-1.18 (16H, m), 0.87 (6H, 2 x t)。

20

【0375】

化合物90 (ASPジメチルヘキサノエートヨウ化物) 5-クロロ-2-((2,2-ジメチルヘキサノイル)オキシ)メチル)-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロール-2-イウムヨージドの合成

化合物1と同様にして、イソ酪酸メチルおよび1-ヨードブタンから合成した。ジエチルエーテルと共に摩砕した後、化合物90 (2.50g)を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 7.32-7.06 (14H, m), 6.03-5.92 (4H, m), 4.78-4.57 (4H, m), 4.44-3.97 (8H, m), 3.94-3.83 (6H, m), 1.62-1.51 (4H, m), 1.34-1.10 (20H, m), 0.84 (6H, 2 x t)。

30

【0376】

化合物94-(+)-ASP-ステアレートヨウ化物) 5-クロロ-2-メチル-2-((ステアロイルオキシ)メチル)-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロール-2-イウムの合成

ステップD-四級化反応

これを、一般反応手順Iを用いて(+)-アセナピン(835g、2.92mmol)およびステアリン酸から出発して合成して、化合物94(1.98g、95%)を2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 7.31-7.08 (14H, m), 6.04-5.99 (4H, m), 4.84-3.88 (12H, m), 3.83-3.80 (6H, 2 x s), 2.56-2.52 (4H, m), 1.71-1.56 (4H, m), 1.37-1.16 (56H, m), 0.88 (6H, 2 x t)。

40

50

【0377】

化合物101 - ((-) - ASP - ステアレートヨウ化物) 5 - クロロ - 2 - メチル - 2 - ((ステアロイルオキシ)メチル) - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージドの合成

これを、一般反応手順Iを用いてステアリン酸および(-) - アセナピンから出発して合成した。化合物101 (1.92 g、91%)を、2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.08 (14H, m), 6.05 - 6.00 (4H, m), 4.86 - 4.53 (4H, m), 4.39 - 3.85 (8H, m), 3.84 - 3.82 (6 H, m), 2.57 - 2.49 (4H, m), 1.64 - 1.58 (4H, m), 1.31 - 1.15 (56H, m), 0.87 (6H, 2 x t)。

10

【0378】

化合物99 - ((+) - ASP - オクタノエートヨウ化物) 5 - クロロ - 2 - メチル - 2 - ((オクタノイルオキシ)メチル) - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージドの合成

これを、一般反応手順Iを用いてオクタノイルクロリドおよび(+) - アセナピンから出発して合成して、化合物99 (1.55 g、78%)を2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.09 (14H, m), 6.04 - 6.01 (4H, m), 4.87 - 4.56 (4H, m), 4.38 - 3.82 (14H, m), 2.55 - 2.52 (4H, m), 1.76 - 1.59 (4H, m), 1.36 - 1.11 (16H, m), 0.85 (6H, 2 x t)。

20

【0379】

化合物102 - ((-) - ASP - オクタノエートヨウ化物) 5 - クロロ - 2 - メチル - 2 - ((オクタノイルオキシ)メチル) - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージドの合成

これを、一般反応手順Iを用いてオクタノイルクロリドおよび(-) - アセナピンから出発して合成した。化合物102 (1.34 g、67%)を、2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.08 (14H, m), 6.05 - 5.98 (4H, m), 4.89 - 4.59 (4H, m), 4.40 - 3.82 (14H, m), 2.55 - 2.49 (4H, m), 1.64 - 1.60 (4H, m), 1.31 - 1.10 (16H, m), 0.85 (6H, 2 x t)。

30

【0380】

化合物95 - (ASPトランス4 - tBu - シクロブチルカルボキシレートヨウ化物) 2 - (((1, 4 - トランス) - 4 - (tert - ブチル)シクロヘキサンカルボニル)オキシ)メチル) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージドの合成

40

一般反応手順II

4 - トランス - t - ブチルシクロヘキサンカルボン酸のクロロメチルエステル

水(50 mL)中の4 - トランス - t - ブチルシクロヘキサンカルボン酸(5 g、27.1 mmol)の懸濁液に、炭酸ナトリウム(11.5 g、108.5 mmol)を添加した。20分後、反応混合物を0 に冷却した。ジクロロメタン(100 mL)およびクロロメチルクロロサルフェート(3.6 mL、35.3 mmol)。反応物を0 で1時間攪拌し、次に25 に温め、終夜攪拌した。反応混合物を分離し、水層をジクロロメタ

50

ン(100 mL)で洗浄した。混合有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、粗生成物を得、シリカによって40%ジクロロメタン/ヘプタンで溶出して濾過することによって精製して、生成物(4.91 g、78%)を得た。

【0381】

これから得た生成物を、次に一般反応手順IのステップCを使用して対応するヨウ化物に変換し、一般反応手順IのステップDを使用して四級化反応を実施して、化合物95(2.71 g、98%)を得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.25-7.04(14H, m), 6.01-5.97(4H, m), 4.83-4.47(2H, m), 4.31-4.04(6H, m), 3.81-3.77(6H, m), 2.49-2.35(2H, m), 2.10-2.05(4H, m), 1.88-1.85(4H, m), 1.56(8H, s), 1.51-1.41(4H, m), 1.11-0.98(6H, m), 0.84(18H, s)。

10

【0382】

化合物91-(ASPフェノフィブレートヨウ化物)5-クロロ-2-(((2-(4-(4-クロロベンゾイル)フェノキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)メチル)-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロール-2-イウムヨージドの合成

これを、一般反応手順IIを用いて2-[4-(4-クロロベンゾイル)-フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸から出発して合成した。四級化反応物から溶媒を除去し、固体をジエチルエーテルと共に摩砕し、濾過し、減圧下で乾燥させて、化合物91(2.03 g、97%)を得た。

20

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.77-7.61(8H, m), 7.48-7.38(4H, m), 7.28-7.10(8H, m), 7.08-6.78(10H, m), 6.61-6.36(4H, m), 4.75-4.59(2H, m), 4.43-4.29(2H, m), 4.14-3.94(8H, m), 3.83-3.67(6H, m), 1.79-1.72(12H, m)。

【0383】

化合物60-(ASPC22ヨウ化物)5-クロロ-2-((ドコサノイルオキシ)メチル)-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロール-2-イウムの合成

30

これを、一般反応手順IIを用いてベヘン酸から出発して合成して、化合物60(3.9 g、94%)を得た。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.30-7.10(7H, m), 6.02(2H, d), 4.88-4.55(2H, m), 4.39-3.88(4H, m), 3.83(3H, m), 2.57-2.48(2H, m), 1.66-1.60(2H, m), 1.32-1.20(36H, m), 0.87(3H, t)。

【0384】

40

化合物97-(ASPシピオネート(cypionate)ヨウ化物)5-クロロ-2-(((3-シクロペンチルプロパノイル)オキシ)メチル)-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロール-2-イウムヨージドの合成

これを、一般反応手順IIを用いて3-シクロペンチルプロパン酸から出発して合成して、化合物97(0.83 g、84%)を得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.30-7.07(7H, m), 6.05-5.99(2H, m), 4.88-4.73(1H, m), 4.70-4.55(1H, m), 4.40-3.86(4H, m), 3.83(3H, m), 2.60-2.59(2H, m), 1.78-1.42(9H, m), 1.10-

50

1.00 (2H, m)。

【0385】

化合物98 - (ASPシクロペンチルアセテートヨウ化物)5 - クロロ - 2 - ((2 - シクロペンチルアセトキシ)メチル) - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージドの合成

これを、一般反応手順IIを用いて2 - シクロペンチル酢酸から出発して合成して、化合物98 (0.84g、87%)を得た。¹H - NMR (300MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.08 (7H, m), 6.03 - 5.99 (2H, m), 4.86 - 4.54 (2H, m), 4.38 - 3.88 (4H, m), 3.83 (2H, m), 2.57 - 2.50 (2H, m), 2.28 - 2.16 (1H, m), 1.86 - 1.76 (2H, m), 1.67 - 1.44 (4H, m), 1.20 - 1.05 (2H, m)。

10

【0386】

化合物103 - (ASPオレエートヨウ化物)(Z) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 2 - ((オレオイルオキシ)メチル) - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージドの合成

これを、一般反応手順IIを用いてオレイン酸から出発して合成して、化合物103 (1.69g、49%)を得た。

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃) 7.29 - 7.07 (7H, m), 6.02 - 5.99 (2H, m), 5.38 - 5.25 (2H, m), 4.85 - 4.55 (2H, m), 4.37 - 4.25 (1H, m), 4.22 - 3.90 (3H, m), 3.83 (3H, m), 2.55 - 2.49 (2H, m), 2.03 - 1.95 (4H, m), 1.77 - 1.67 (2H, m), 1.33 - 1.20 (20H, m), 0.86 (3H, t)。

20

【0387】

化合物105 - (ASPアダマンテートヨウ化物)2 - (((1s, 3s) - アダマンタン - 1 - カルボニル)オキシ)メチル) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージドの合成

これを、一般反応手順IIを用いてアダマンタンカルボン酸から出発して合成して、化合物105 (2.70g、85%)を得た。¹H - NMR (300MHz, CDCl₃) 7.30 - 7.22 (5H, m), 7.22 - 7.17 (2H, m), 5.44 - 5.37 (2H, m), 4.50 - 4.45 (1H, m), 4.33 - 4.25 (1H, m), 4.25 - 3.86 (4H, m), 2.02 - 1.95 (3H, m), 1.95 - 1.88 (6H, m), 1.73 - 1.66 (6H, m)。

30

【0388】

化合物6 - (ASPイソバレレートヨウ化物)5 - クロロ - 2 - メチル - 2 - (((3 - メチルブタノイル)オキシ)メチル) - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージドの合成

これを、一般反応手順Iを用いてイソバレリルクロリドから出発して合成して、化合物6 (0.83g、92%)を得た。¹H - NMR (300MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.09 (14H, m), 6.04 - 6.01 (4H, m), 4.87 - 4.56 (4H, m), 4.36 - 3.91 (8H, m), 3.85 - 3.83 (6H, 2 x s), 2.44 - 2.42 (4H, m), 2.15 - 2.04 (2H, m), 0.97 (12H, 2 x d)。

40

【0389】

50

化合物 104 - (ASP オクチルデカノエートヨウ化物) 5 - クロロ - 2 - メチル - 2 - ((2 - オクチルデカノイル) オキシ) メチル) - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ [2, 3 : 6, 7] オキセピノ [4, 5 - c] ピロール - 2 - イウムヨージドの合成

一般反応手順 I I I

ステップ A - ジエチル 2, 2 - ジオクチルマロネートの合成

マロン酸ジエチル (20 g, 0.125 mol) のテトラヒドロフラン (500 mL) 溶液に、臭化オクチル (47 mL, 0.275 mol) を添加した後、水素化ナトリウム (鉱油中 60%, 11 g, 0.275 mol) を 1 時間かけて添加した。反応混合物を 25 で 3 日間撹拌した。別の水素化ナトリウム (5 g, 0.125 mol) および臭化オクチル (15 mL, 0.086) を添加し、混合物を 5 時間加熱還流させた。反応物を冷却し、水で注意深くクエンチし、次に 2 M の HCl で希釈した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣をさらに、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって 1 : 1 ヘプタン / トルエン ~ トルエンで溶出して精製して、ジエチル 2, 2 - ジオクチルマロネート (41.4 g, 86%) を薄黄色油として得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.98 (4H, q), 1.70 - 1.60 (4H, m), 1.15 - 0.88 (30H, m), 0.69 (6H, t)。

10

【0390】

ステップ B - 2 - オクチルデカン酸の合成

ジエチル 2, 2 - ジオクチルマロネート (41.4 g, 0.108 mol) に工業用変性アルコール (50 mL) を添加した後、KOH (40 g, 0.714 mol) の水 (500 mL) 溶液を添加した。反応混合物を 20 時間加熱還流させ、氷 / 水に注ぎ、2 M の HCl で酸性にした。次に、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を MgSO₄ で乾燥させた後、揮発物を蒸発させた。次に、ガスの発生が停止するまで (約 5 時間)、残渣をニートで 170 に加熱し、冷却時に 2 - オクチルデカン酸 (26.4 g, 86%) を黄色固体として得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.40 - 2.26 (1H, m), 1.66 - 1.52 (2H, m), 1.51 - 1.39 (2H, m), 1.35 - 1.18 (24H, m), 0.87 (3H, t)。

20

30

【0391】

ステップ C - クロロメチル 2 - オクチルデカノエートの合成

2 - オクチルデカン酸 (12.2 g, 42.9 mmol) および水 (90 mL) の混合物に、Na₂CO₃ (17.7 g, 108 mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (2.8 g, 8.2 mmol)、ジクロロメタン (180 mL) を添加し、次にクロロメチルクロロサルフェート (5.5 mL, 54.3 mmol) を添加した。反応混合物を 18 時間撹拌し、次に水 (300 mL) およびジクロロメタン (300 mL) で希釈した。有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカ上でヘプタン / ジクロロメタン (8 : 1) で溶出して精製して、クロロメチル 2 - オクチルデカノエート (12.0 g, 84%) を無色油として得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.72 (2H, s), 2.43 - 2.33 (1H, m), 1.67 - 1.52 (2H, m), 1.51 - 1.40 (2H, m), 1.33 - 1.18 (24H, m), 0.86 (3H, t)。

40

【0392】

これから得た生成物を、次に一般反応手順 I のステップ C を使用して対応するヨウ化物に変換し、一般反応手順 I のステップ D を使用して四級化反応を実施して、化合物 104 (3.09 g, 100%) を得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.33 - 7.03 (14H, m), 6.02 - 5.93 (4H, m), 4.74 - 4.57 (4H, m), 4.34 - 4.28 (2H, m), 4.21 - 3.94 (4H, m), 3.90 - 3.87 (6H, 2 x s),

50

2.54 - 2.48 (2H, m), 1.76 - 1.47 (8H, m), 1.31 - 1.12 (48H, m), 0.88 - 0.84 (12H, 2 x t)

【0393】

化合物93 - ((+) - ASP - ジメチルミリスレートヨウ化物)5 - クロロ - 2 - ((2,2 - ジメチルテトラデカノイル)オキシ)メチル) - 2 - メチル - 2,3,3a,12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージドの合成

先に合成した2,2 - ジメチルテトラデカン酸(3.5g、13.6mmol)の水(35mL)溶液に、 Na_2CO_3 (5.8g、54mmol)を添加した。20分後、反応物を0 に冷却し、 $n\text{Bu}_4\text{NH}\text{SO}_4$ (0.93g、3mmol)、ジクロロメタン(75mL)およびクロロメチルクロロサルフェート(1.8mL、17.7mmol)を添加した。反応物を温めて25 にし、終夜撹拌した。反応混合物を分離し、水層をジクロロメタン(2 x 100mL)で抽出した。混合有機層を乾燥させ(MgSO_4)、減圧下で濃縮した。生成物を、カラムクロマトグラフィーによってヘプタン~10%ジクロロメタン/ヘプタンで溶出して精製して、生成物(5.0g、71%)を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7.01 - 6.89 (3H, m), 6.71 - 6.66 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.77 (2H, s), 5.40 (1H, s), 4.04 - 3.90 (2H, m), 3.84 - 3.67 (6H, m), 3.57 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.59 - 1.49 (2H, m), 1.31 - 1.10 (26H, m), 0.87 (3H, t)。

【0394】

これから得た生成物を、次に一般反応手順IのステップCを使用して対応するヨウ化物に変換し、一般反応手順IのステップDを使用して、(+)-アセナピンを用いて四級化反応を実施して、化合物93(1.93g、81%)を2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H - NMR (300MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.05 (14H, m), 6.01 - 5.94 (4H, m), 4.78 - 4.59 (4H, m), 4.44 - 3.98 (8H, m), 3.89 - 3.87 (6H, m), 1.59 - 1.50 (4H, m), 1.34 - 1.11 (52H, m), 0.87 (6H, 2 x t)。

【0395】

化合物100 - ((-) - ASP - ジメチルミリスレートヨウ化物)5 - クロロ - 2 - (((2,2 - ジメチルテトラデカノイル)オキシ)メチル) - 2 - メチル - 2,3,3a,12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージド

これを、一般反応手順IIを用いて2,2 - ジメチルテトラデカン酸および(-)-アセナピンから出発して合成して、化合物100(1.97g、85%)を2つの配座異性体の約1:1混合物として得た。¹H - NMR (300MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.07 (14H, m), 6.01 - 5.94 (4H, m), 4.73 - 4.58 (4H, m), 4.41 - 3.96 (8H, m), 3.89 - 3.86 (6H, m), 1.59 - 1.56 (4H, m), 1.31 - 1.11 (52H, m), 0.87 (6H, 2 x t)。

【0396】

化合物92 - (2 - メチル - 2プロピルペンタノエートヨウ化物)5 - クロロ - 2 - メチル - 2 - ((2 - メチル - 2 - プロピルペンタノイル)オキシ)メチル) - 2,3,3a,12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージド

これを、一般反応手順IIを用いてメチル2 - メチルペンタノエートから出発して合成して、化合物92(1.97g、85%)を得た。¹H - NMR (300MHz, C

10

20

30

40

50

CDCl_3) 7.31 - 7.04 (8H, m), 6.00 - 5.88 (2H, m), 4.78 - 4.55 (2H, m), 4.43 - 4.30 (1H, m), 4.22 - 4.08 (2H, m), 4.07 - 3.95 (1H, m), 3.90 (3H, m), 1.68 - 1.54 (2H, m), 1.53 - 1.40 (2H, m), 1.38 - 1.05 (7H, m), 0.90 - 0.80 (6H, m)。

【0397】

化合物59 - (ヘキシルカルボネートヨウ化物)5 - クロロ - 2 - ((((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージド

10

一般反応手順IV

クロロメチルクロロホルメート(9.6 mL、107.7 mmol)のジクロロメタン(100 mL)溶液に、0 で1 - ヘキサノール(10 g、97.9 mmol)およびピリジン(8.7 mL、107.7 mmol)のジクロロメタン(25 mL)溶液を3時間かけて滴下添加した(温度を約0 に維持した)。反応物を一晩かけて徐々に温めて25 にした。1MのHCl(50 mL)を反応混合物に添加し、分離した。有機層を、1MのHCl(50 mL)、水(100 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(2 x 100 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥させて(MgSO₄)、ヘキシルクロロメチルカーボネート(18.53 g、97%)を得た。

20

【0398】

これから得た生成物を、次に一般反応手順IのステップCを使用して対応するヨウ化物に変換し、一般反応手順IのステップDを使用して四級化反応を実施した。四級化反応混合物を濃縮し、得られた残渣を最小量のクロロホルムに溶解させ、ジエチルエーテルを添加した。沈殿物が形成され、それを濾過し、乾燥させて、化合物59(2.09 g、80%)を得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.32 - 7.04 (14H, m), 6.13 - 6.04 (4H, m), 4.92 - 4.54 (4H, m), 4.39 - 4.03 (8H, m), 3.87 - 3.84 (6H, 2 x s), 1.77 - 1.59 (8H, m), 1.41 - 1.18 (12H, m), 0.90 - 0.86 (6H, 2 x t)。

30

【0399】

化合物109 - (3 - ペンタノールカーボネート)5 - クロロ - 2 - メチル - 2 - (ペンタン - 3 - イルオキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージド

これを、一般反応手順IVを用いてヨードメチルペンタン - 3 - イルカーボネートから出発して合成して、化合物109(3.20 g、91%)を得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.32 - 7.08 (14H, m), 6.06 - 6.02 (4H, 2 x s), 4.87 - 4.53 (6H, m), 4.41 - 3.92 (8H, m), 3.88 - 3.85 (6H, 2 x s), 1.72 - 1.59 (8H, m), 0.92 - 0.88 (12H, m)。

40

【0400】

化合物112 - (ジエチルカルバメート)5 - クロロ - 2 - (((ジエチルカルバモイル)オキシ)メチル) - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3: 6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージド

これを、一般手順IVを用いて、ヨードメチルジエチルカルバメートを経て合成した。最終反応混合物を濃縮し、得られた残渣を最小量のジクロロメタンに溶解させ、ジエチルエーテルを添加した。形成した沈殿物を濾過し、次にジクロロメタンに溶解させ、水で洗浄した。ジクロロメタン層を乾燥させ、濃縮し、次にジエチルエーテルと共に摩砕して固体を得、それを濾過し、乾燥させて、化合物112(3.10 g、91%)を得た。¹H

50

- NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.03 (14 H, m), 5.93 - 5.90 (4 H, m), 4.82 - 4.49 (4 H, m), 4.38 - 3.99 (7 H, m), 3.97 - 3.78 (7 H, m), 3.40 - 3.31 (8 H, m), 1.24 - 1.13 (12 H, m)。

【0401】

化合物110 - (ジベンジルカルバメート)5 - クロロ - 2 - (((ジベンジルカルバモイル)オキシ)メチル) - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3:6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージド

これを、一般手順IVを用いて、ヨードメチルジベンジルカルバメートを経て合成した。最終反応混合物を濃縮し、得られた残渣を最小量のクロロホルムに溶解させ、ジエチルエーテルを添加した。沈殿物が形成され、それを濾過し、乾燥させて、化合物110 (3.21 g、>100%)を得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.64 - 6.83 (34 H, m), 5.98 - 5.89 (4 H, m), 4.66 - 3.65 (20 H, m), 3.45 - 3.40 (6 H, 2 x s)。

10

【0402】

化合物111 - (ヘキシルカルバメート)5 - クロロ - 2 - (((ヘキシルカルバモイル)オキシ)メチル) - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3:6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージド

これを、一般手順IVを用いて、ヨードメチルヘキシルカルバメートを経て合成した。四級化反応の最後に、RDC4560を濾別し、母液を濃縮した。残渣をジエチルエーテルと共に摩砕し、濾過し、次に得られた固体を混合して、化合物111 (2.58 g、86%)を得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.05 (7 H, m), 6.54 (NH), 5.81 (2 H, m), 4.78 - 4.65 (1 H, m), 4.64 - 4.49 (1 H, m), 4.33 - 4.21 (1 H, m), 4.21 - 4.05 (2 H, m), 4.01 - 3.78 (1 H, m), 3.79 (3 H, s), 3.18 (2 H, q), 1.60 - 1.49 (2 H, m), 1.33 - 1.19 (6 H, m), 0.84 (3 H, t)。

20

【0403】

化合物113 - (エタノールアミンアセテート)2 - ((((2 - アセトキシエチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3:6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージド

これを、2 - ((ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)エチルアセテート(一般手順IVを使用して生成した)を用いて、一般手順IのステップDに従って合成して、化合物113 (1.37 g、91%)を得た。¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.40 - 7.25 (5 H, m), 5.45 - 5.35 (2 H, m), 4.40 - 3.85 (8 H, m), 3.35 - 3.25 (2 H, m), 1.94 (3 H, s)。

30

40

【0404】

化合物114 - (ビス - エタノールアミンアセテート)2 - (((ビス(2 - アセトキシエチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ[2, 3:6, 7]オキセピノ[4, 5 - c]ピロール - 2 - イウムヨージド

これを、2, 2' - ((ヨードメトキシ)カルボニラザンジイル(carbonylazanediyil))ビス(エタン - 2, 1 - ジイル)ジアセテート(一般手順IVを使用して生成した)を用いて、一般手順IのステップDに従って合成して、化合物114 (1.63 g、94%)を得た。

¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.40 - 7.25 (5 H

50

, 7.20 - 7.16 (2H, m), 5.50 - 5.38 (2H, m), 4.52 - 4.45 (1H, m), 4.28 - 3.85 (10H, m), 3.59 - 3.66 (2H, m), 3.56 - 3.50 (2H, m), 1.99 (3H, s), 1.96 (3H, s)。

【0405】

化合物116 - (ベンジル - フェネチルカルバメート) 2 - (((ベンジル (フェネチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ [2, 3 : 6, 7] オキセピノ [4, 5 - c] ピロール - 2 - イウムヨージド

これを、一般手順IVを用いて、ヨードメチルベンジル (フェネチル) カルバメートを
10
経て合成した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を最小量のクロロホルムに溶解させ、ジエチルエーテルを添加した。沈殿物が形成され、それを濾過し、乾燥させて、化合物116 (1.79g, 94%) を得た。¹H - NMR (300MHz, CDCl₃) 7.34 - 6.79 (34H, m), 5.92 - 5.68 (4H, m), 4.62 - 3.39 (26H, m), 2.96 - 2.79 (4H, m)。

【0406】

化合物115 - (O - デシルエタノールアミンカルバメート) 5 - クロロ - 2 - (((2 - (デカノイルオキシ) エチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 2 - メチル - 2, 3, 3a, 12b - テトラヒドロ - 1H - ジベンゾ [2, 3 : 6, 7] オキセピノ [4, 5 - c] ピロール - 2 - イウムヨージド

これを、一般手順IVを用いて、2 - ((ヨードメトキシ) カルボニルアミノ) エチルデカノエートを経て合成した。四級化反応の最後に、ジエチルエーテルを添加して沈殿させた。濾過および乾燥によって、化合物115 (0.78g, 64%) を得た。

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.10 (7H, m), 7.00 - 6.92 (1H, m), 5.85 (2H, s), 4.80 - 4.69 (1H, m), 4.65 - 4.49 (1H, m), 4.32 - 4.07 (5H, m), 3.97 - 3.82 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.50 - 3.42 (3H, m), 2.31 (2H, t), 1.65 - 1.49 (2H, m), 1.33 - 1.16 (12H, m), 0.87 (3H, t)。

【0407】

(実施例3)

アミスルプリド

プロドラッグを親薬物に変換し戻すためのいくつかの可能な変換経路がある。かかる一変換経路を、以下に概説する。この経路では、アミスルプリドは、本発明のプロドラッグ化合物から以下の2つのステップで放出され得る。ステップ1. エステル / カーボネート / カルバメート / ホスホネート結合のエステラーゼによる切断。2. 中性および塩基性pHの下でのホルムアルデヒドの自発的放出。以下のスキームでは、右向きの矢印はかかるアミスルプリドの合成を示し、左向きの矢印は予測される切断を示している。

【0408】

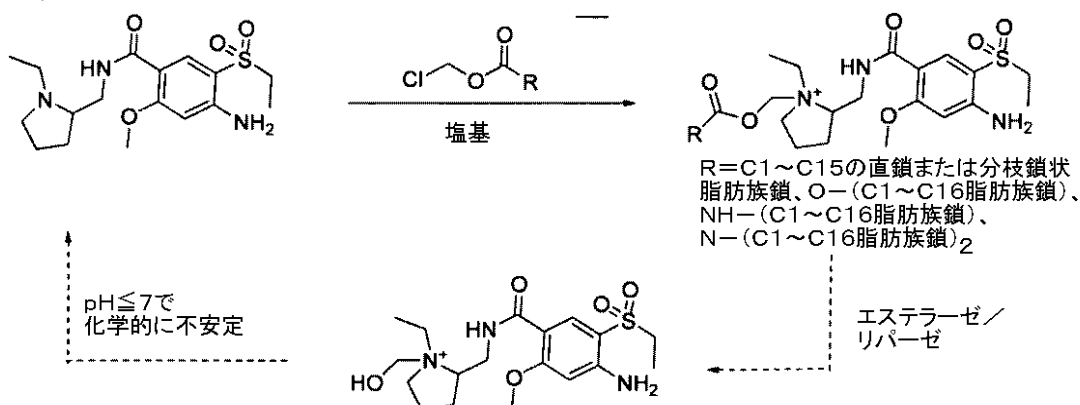
10

20

30

40

【化96】



10

(実施例4)

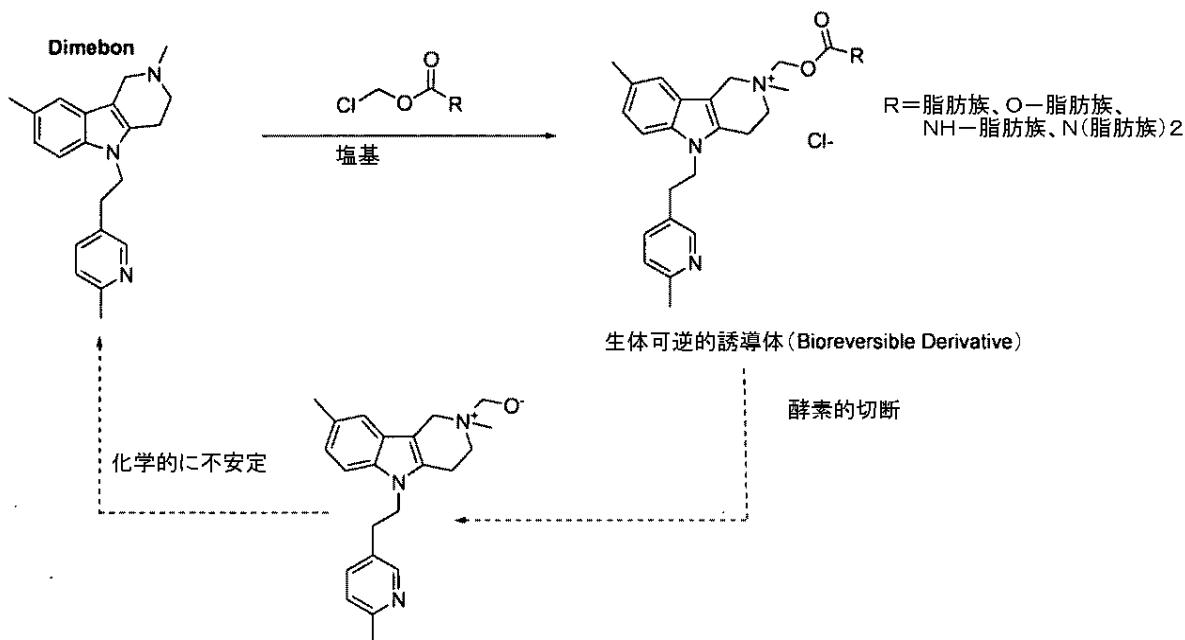
ラトレピルジン (Dimebon)

既に論じた通り、プロドラッグを親薬物に変換し戻すためのいくつかの可能な変換経路がある。かかる一変換経路を、以下に概説する。この経路では、ラトレピルジンは、本発明のプロドラッグ化合物から以下の2つのステップで放出され得る。ステップ1. エステル/カーボネート/カルバメート/ホスホネート結合のエステラーゼによる切断。2. 中性および塩基性pHの下でのホルムアルデヒドの自発的放出。以下のスキームでは、右向きの矢印はかかるラトレピルジン誘導体の合成を示し、左向きの矢印は予測される切断を示している。

20

【0409】

【化97】



30

40

(実施例5)

オランザピン

以下の実施例により、表6に示す次式を有するオランザピンのプロドラッグ化合物の合成を記載する。別段記載されない限り、本明細書の化合物の構造式は、その化合物のすべての鏡像異性体、ラセミ体およびジアステレオマーを表すものとする。

【0410】

化合物は、特定の対イオンとの塩として表に図示されているが、これらの化合物は、これらの特定の塩に限定されない。本発明の特定の化合物は、好都合にはヨウ化物塩として調製することができるが、ヨウ化物アニオンは、当技術分野で公知の通り別のアニオンと

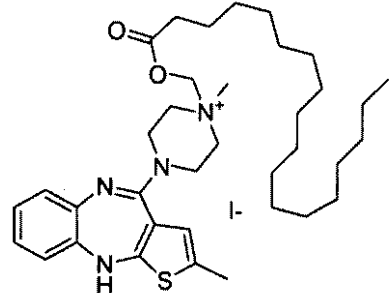
50

交換することができる。したがって、表に列挙した化合物は、塩化物イオン、臭化物イオン、酢酸イオン、クエン酸イオンおよびリン酸イオンを含む、薬学的に許容されるアニオンなどの任意の適切なアニオンまたはアニオンの組合せとの塩として調製することができる。同様に、化合物 5 6 は、アンモニウムカチオンと共に示されているが、任意の適切なカチオン、好ましくは薬学的に許容されるカチオンを用いて調製することもできる。したがって、表中の化合物の描写は、任意の適切な対イオンとの塩を含むものとする。

表 6

【 0 4 1 1 】

【 表 6 - 1 】

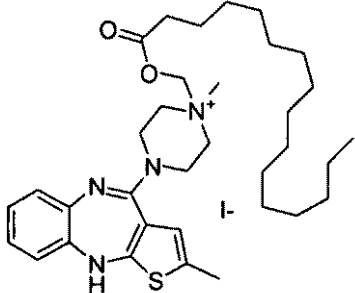
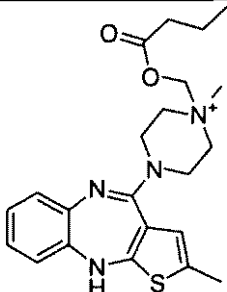
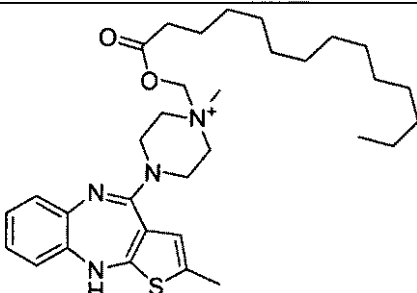
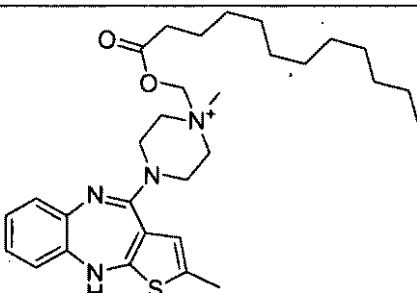
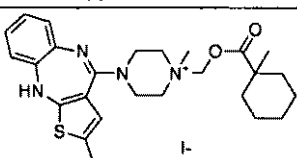
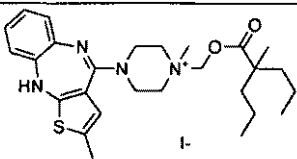
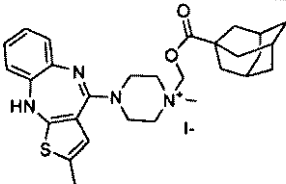
オランザピン化合物番号	構造
1	

10

【 0 4 1 2 】

20

【表 6 - 2】

2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

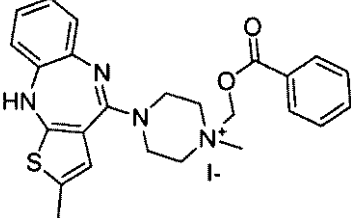
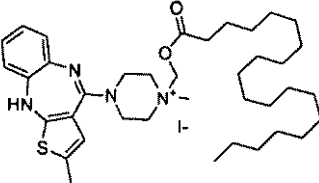
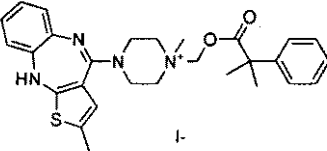
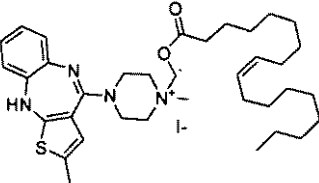
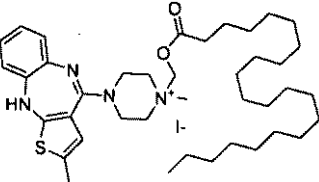
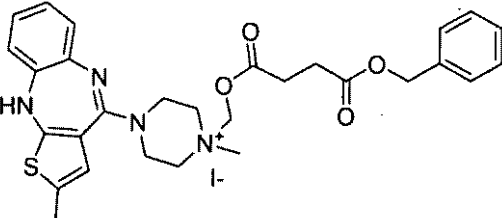
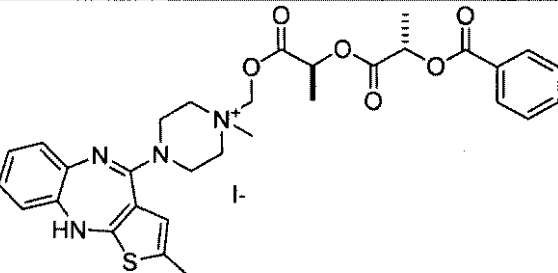
10

20

30

40

【表 6 - 3】

9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

10

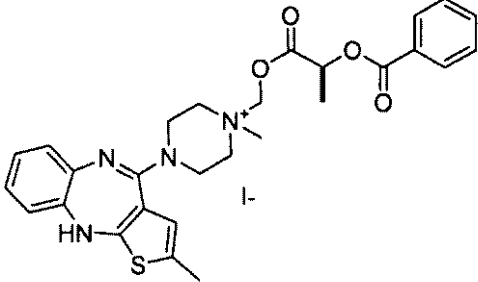
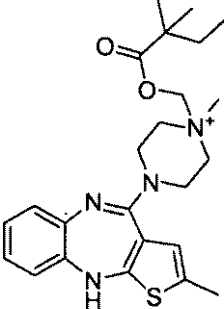
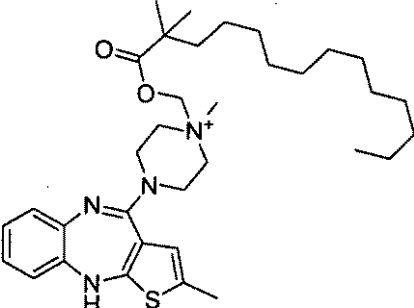
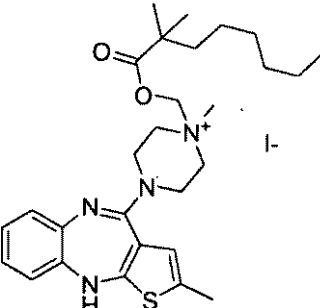
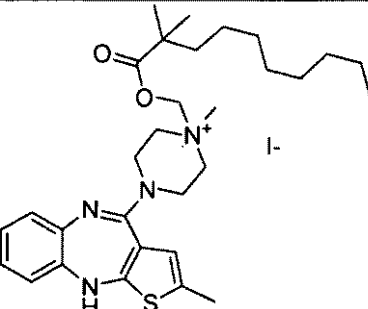
20

30

40

【 0 4 1 4 】

【表 6 - 4】

16	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=C3C(=NC(=N2)C=C3C)C(C)C(C)COC(=O)C(C)OC(=O)c4ccccc4.[I-]</chem>
17	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=C3C(=NC(=N2)C=C3C)C(C)C(C)COC(=O)C(C)(C)CC.[I-]</chem>
18	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=C3C(=NC(=N2)C=C3C)C(C)C(C)COC(=O)C(C)(C)CCCCC.[I-]</chem>
19	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=C3C(=NC(=N2)C=C3C)C(C)C(C)COC(=O)C(C)(C)CCCC.[I-]</chem>
20	 <chem>CN1CCN(CC1)C2=C3C(=NC(=N2)C=C3C)C(C)C(C)COC(=O)C(C)(C)CCCCC.[I-]</chem>

10

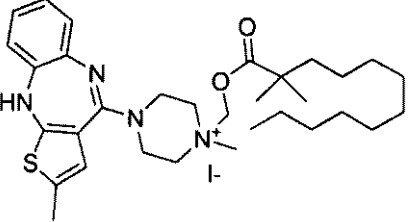
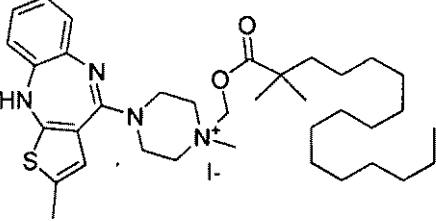
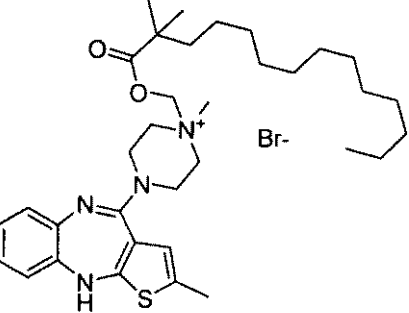
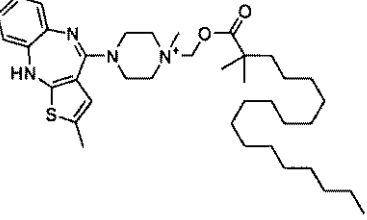
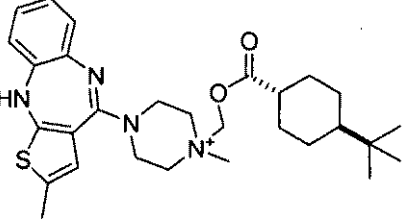
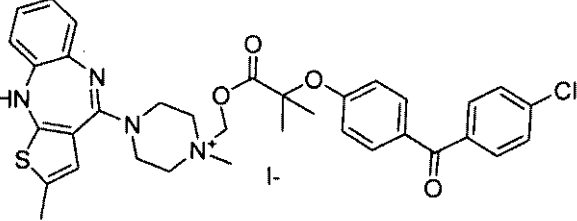
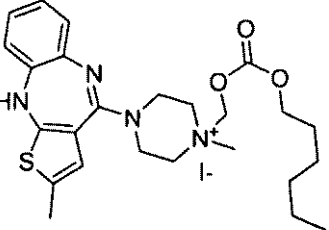
20

30

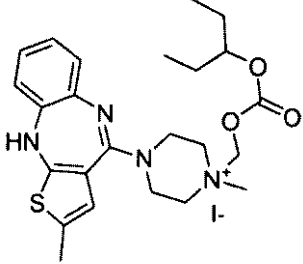
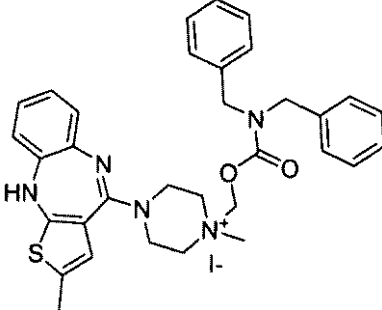
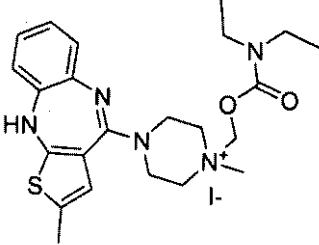
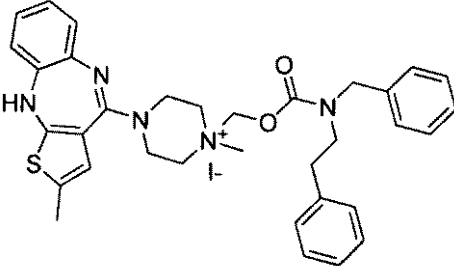
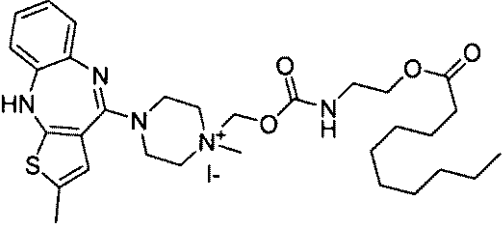
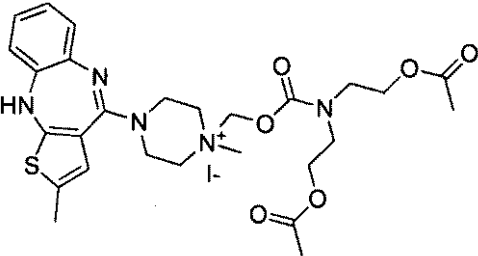
40

【 0 4 1 5 】

【表 6 - 5】

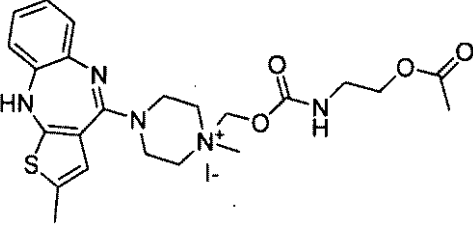
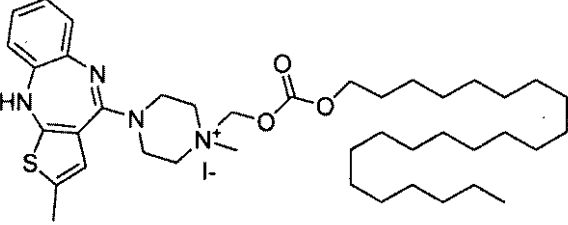
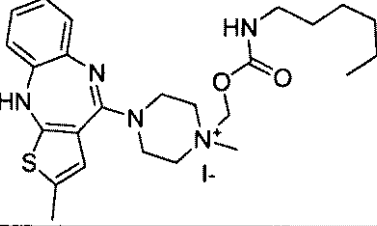
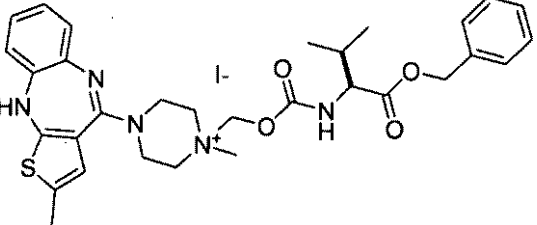
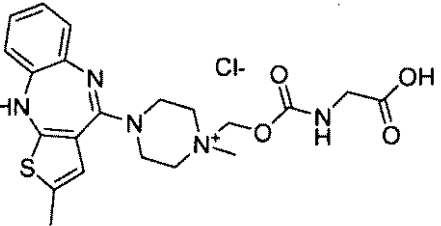
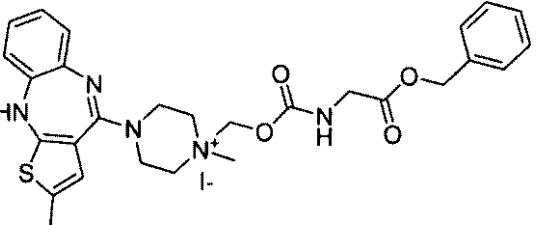
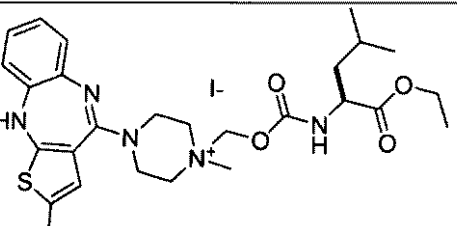
21		
22		10
23		20
24		
25		30
26		40
27		

【表 6 - 6】

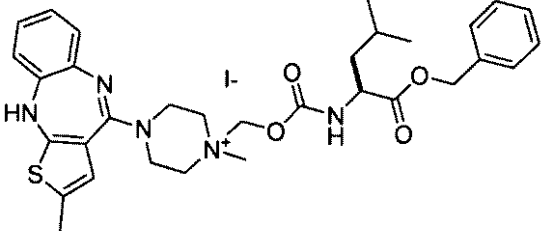
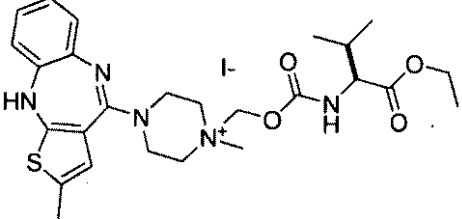
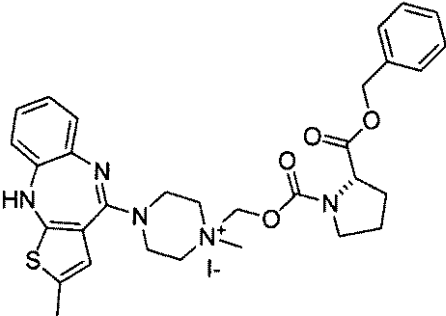
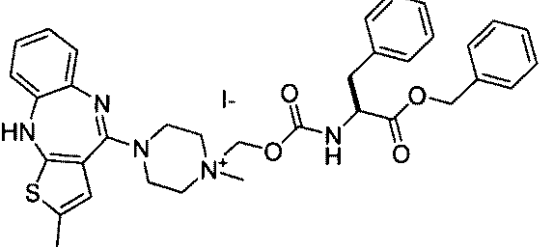
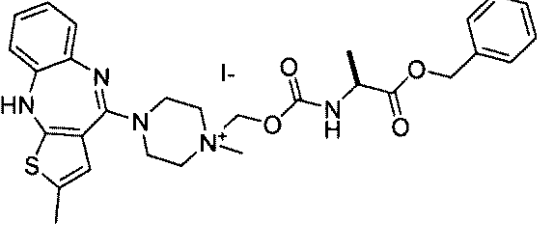
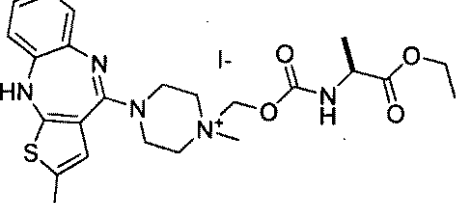
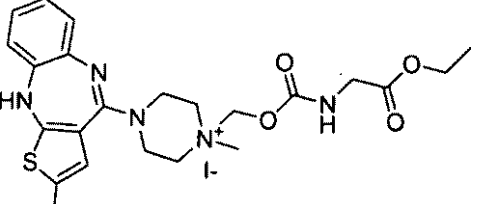
28		
29		10
30		20
31		30
32		
33		40

【 0 4 1 7 】

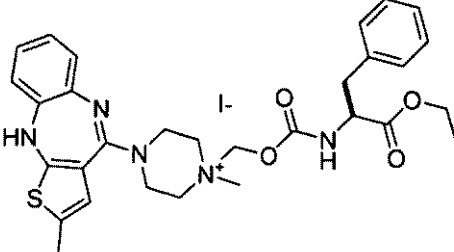
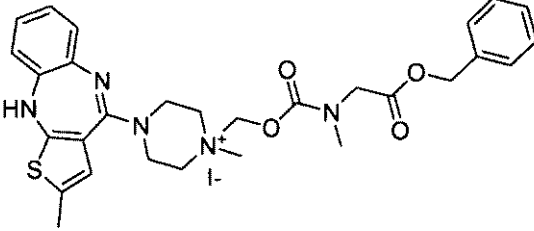
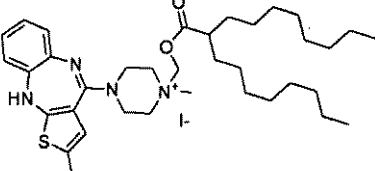
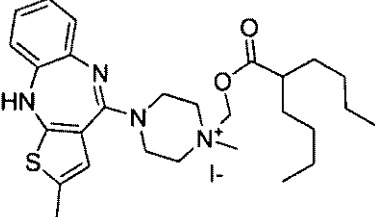
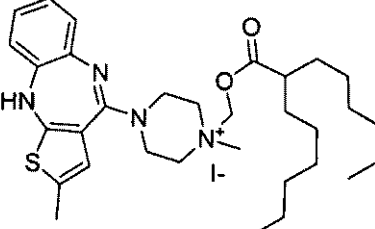
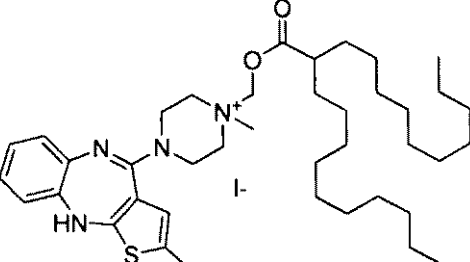
【表 6 - 7】

34		
35		10
36		20
37		20
38		30
39		
40		40

【表 6 - 8】

41		
42		10
43		20
44		
45		30
46		40
47		

【表 6 - 9】

48	
49	
50	
51	
52	
53	

10

20

30

40

【表 6 - 10】

54		
55		
56		
57		
58		

10

20

30

40

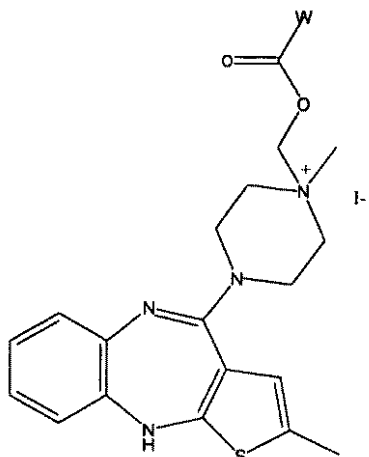
【0421】

オランザピンプロドラッグ化合物の合成

以下の実施例により、式 A を有するオランザピンのプロドラッグ化合物の合成を記載する。

【0422】

【化98】



10

(A)

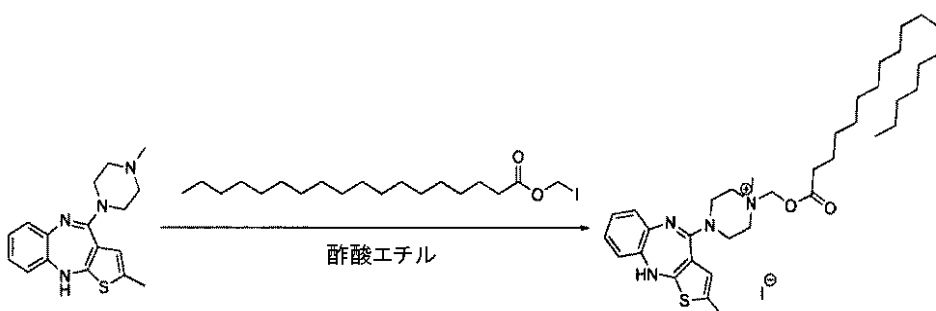
化合物1 1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)-1-((ステアロイルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムヨード(化合物1)

四級化反応

【0423】

20

【化99】



30

酢酸エチル(70 mL)中のオランザピン(1 g、3.20 mmol)の攪拌溶液に、実施例1で合成した通り、酢酸エチル(30 mL)中のヨードメチルステアレート(1.426 g、3.361 mmol)の懸濁液を添加した。得られた溶液を、終夜室温で攪拌した。沈殿物を濾過によって収集し、酢酸エチル(3 × 10 mL)、ヘキサン(2 × 10 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、化合物1(1.76 g)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.02 - 6.89 (3H, m), 6.72 (1H, d), 6.37 (1H, s), 5.80 (2H, s), 5.54 (1H, s), 4.02 - 3.90 (2H, m), 3.83 - 3.63 (6H, m), 3.53 (3H, s), 2.51 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.69 - 1.56 (2H, m), 1.31 - 1.22 (28H, m), 0.87 (3H, t)。

40

【0424】

化合物2~9を、化合物1の一般法に従って、ステアリン酸またはステアリルクロリドの代わりに適切な酸(実施例1のステップAから開始する)または酸塩化物(実施例1のステップBから開始する)を使用して合成した。

【0425】

化合物2 1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)-1-((パルミトイルオキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムヨード(化合物2)

この化合物を、パルミトイルクロリドを用いて合成した。生成物は反応混合物から沈殿

50

して、化合物 2 (1 . 2 3 g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7 . 0 2 - 6 . 8 9 (3 H , m) , 6 . 6 7 (1 H , dd) , 6 . 3 5 (1 H , s) , 5 . 8 3 (2 H , s) , 5 . 3 2 (1 H , s) , 4 . 0 3 - 3 . 9 6 (2 H , m) , 3 . 7 9 - 3 . 7 1 (6 H , m) , 3 . 5 6 (3 H , s) , 2 . 5 2 (2 H , t) , 2 . 3 1 (3 H , s) , 1 . 6 4 (2 H , t) , 1 . 3 9 - 1 . 2 1 (2 4 H , m) , 0 . 8 7 (3 H , t) 。

【 0 4 2 6 】

化合物 3 1 - ((ブチリルオキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 0 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 3)

10

この化合物を、ステアリルクロリドの代わりにブチリルクロリドを用いて合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物 3 (1 . 8 g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 - DMSO) 6 . 7 7 - 6 . 8 8 (m , 3 H) , 6 . 6 5 - 6 . 6 9 (m , 1 H) , 6 . 3 7 (s , 1 H) , 5 . 4 2 (s , 2 H) , 3 . 7 8 - 3 . 8 9 (m , 2 H) , 3 . 4 5 - 3 . 6 0 (m , 6 H) , 3 . 1 6 (s , 3 H) , 2 . 5 1 (t , 2 H) , 2 . 2 5 (s , 3 H) , 1 . 5 7 (s t , 2 H) , 0 . 8 9 (t , 3 H) 。

【 0 4 2 7 】

化合物 4 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 0 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) - 1 - ((テトラデカノイルオキシ) メチル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 4)

20

この化合物を、ミリストイルクロリドを用いて合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物 4 (2 . 8 3 g 、 9 3 %) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7 . 0 0 - 6 . 9 2 (3 H , m) , 6 . 7 3 (1 H , d) , 6 . 3 7 (1 H , s) , 5 . 8 0 (2 H , s) , 5 . 6 2 (\text{NH}) , 4 . 0 1 - 3 . 9 3 (2 H , m) , 3 . 8 2 - 3 . 6 9 (6 H , m) , 3 . 5 3 (3 H , s) , 2 . 5 1 (2 H , t) , 2 . 3 1 (3 H , s) , 1 . 7 5 - 1 . 5 8 (2 H , m) , 1 . 3 2 - 1 . 2 0 (2 2 H , m) , 0 . 8 7 (3 H , t) 。

30

【 0 4 2 8 】

化合物 5 1 - ((ドデカノイルオキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 0 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 5)

この化合物を、ラウロイルクロリドを用いて合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物 5 (1 . 1 2 g 、 6 7 %) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 \text{MHz} , d_6 - DMSO) 7 . 7 3 (1 H , s) , 6 . 8 6 - 6 . 7 7 (3 H , m) , 6 . 6 9 - 6 . 6 5 (9 1 H , m) , 6 . 3 7 (1 H , s) , 5 . 4 1 (2 H , s) , 3 . 8 5 - 3 . 7 6 (2 H , m) , 3 . 5 6 - 3 . 4 5 (6 H , m) , 3 . 1 6 (3 H , s) , 2 . 5 3 (2 H , t) , 2 . 2 5 (3 H , s) , 1 . 5 8 - 1 . 5 2 (2 H , m) , 1 . 2 9 - 1 . 1 8 (1 0 H , m) , 0 . 8 2 (3 H , t) 。

40

【 0 4 2 9 】

化合物 6 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 0 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) - 1 - ((1 - メチルシクロヘキサンカルボニル) オキシ) メチル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 6)

この化合物を、1 - メチルシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物 6 (2 . 5 6 g 、 9 6 %) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7 . 0 0 - 6 . 9 0 (3 H , m) , 6 . 6 9 (1 H , d) , 6 . 3 7 (1 H , s) , 5 . 8 0 (2 H , s) , 5 . 4 7

50

(NH), 4.07 - 3.96 (2H, m), 3.83 - 3.72 (6H, m), 3.57 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.01 - 1.92 (2H, m), 1.78 - 1.50 (6H, m), 1.50 - 1.20 (9H, m)。

【0430】

化合物7 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) - 1 - (((2 - メチル - 2 - プロピルペンタノイル) オキシ) メチル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 7)

この化合物を、2 - メチル - 2 - プロピルペンタン酸を用いて合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物7 (2.12 g、78%) が得られた。¹H - NMR (DMSO - d₆) 6.88 - 6.69 (3H, m), 6.70 - 6.65 (1H, m), 6.34 (1H, s), 5.43 (2H, s), 3.90 - 3.80 (2H, m), 3.60 - 3.49 (6H, m), 3.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.59 (2H, dt), 1.43 (2H, dt), 1.30 - 1.05 (7H, m), 0.83 (6H, t)。

10

【0431】

化合物8 1 - ((((3r, 5r, 7r) - アダマンタン - 1 - カルボニル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 8)

この化合物を、1 - アダマンタンカルボン酸を用いて合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物8 (2.12 g、78%) が得られた。

¹H - NMR (300MHz, d₆ - DMSO) 7.75 (NH), 6.88 - 6.78 (3H, m), 6.68 - 6.65 (1H, m), 6.35 (2H, s), 3.90 - 3.78 (2H, m), 3.60 - 3.42 (6H, m), 3.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.97 - 1.90 (3H, m), 1.90 - 1.85 (6H, m), 1.68 - 1.58 (6H, m)。

20

【0432】

化合物9 1 - ((ベンゾイルオキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 9)

この化合物を、ベンゾイルクロリドを用いて合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物9 (2.97 g、85%) が得られた。

¹H - NMR (300MHz, d₆ - DMSO) 8.12 (2H, d), 7.75 (2H, t), 7.57 (2H, t), 6.87 - 6.76 (3H, m), 6.71 - 6.64 (1H, m), 6.40 (1H, s), 5.66 (2H, s), 3.92 - 3.83 (2H, m), 3.76 - 3.51 (6H, m), 3.30 (3H, s), 2.26 (3H, s)。

30

【0433】

化合物10 1 - ((エイコサノイルオキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 10)

水 (80mL) 中のアラキジン酸 (8g、25.6mmol) の懸濁液に、Na₂CO₃ (10.9g、102.4mmol) を添加した。20分後、反応物を0 に冷却し、nBu₄NHSO₄ (1.74g、5.12mmol)、ジクロロメタン (160mL) およびクロロメチルクロロサルフェート (3.4mL、33.3mmol) を添加した。反応物を25 に温め、終夜攪拌した。反応混合物を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 200mL) で抽出した。混合有機層を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。生成物を、カラムクロマトグラフィーによってヘプタン ~ 10%ジクロロメタン / ヘプタ

40

50

ンで溶出して精製して、生成物 (6 . 5 4 g、7 1 %) を得た。

【 0 4 3 4 】

次に、化合物 1 の合成のステップ C および D に記載の通り、ステアロイルクロリドの代わりにアラキドイルクロリドを使用して、ヨードメチルエステルの形成および四級化反応を実施した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物 1 0 (2 . 7 7 g、8 7 %) が得られた。

¹H - NMR (3 0 0 MHz, CDCl₃) 7 . 0 1 - 6 . 8 9 (3 H, m), 6 . 7 0 (1 H, d), 6 . 3 7 (1 H, s), 5 . 8 1 (2 H, s), 5 . 4 8 (1 H, s), 4 . 0 3 - 3 . 9 1 (2 H, m), 3 . 7 9 - 3 . 7 0 (6 H, m), 3 . 5 4 (3 H, s), 2 . 5 1 (2 H, t), 2 . 3 1 (3 H, s), 1 . 6 9 - 1 . 6 1 (2 H, m), 1 . 3 5 - 1 . 1 9 (3 5 H, m), 0 . 8 7 (3 H, t)。

10

【 0 4 3 5 】

化合物 1 1 ~ 1 8 を、化合物 1 0 の調製について記載した一般法を使用して、適切な酸または酸塩化物を用いて調製した。

【 0 4 3 6 】

化合物 1 1 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 0 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) - 1 - ((2 - メチル - 2 - フェニルプロパノイル) オキシ) メチル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 1 1)

この化合物を、2 - メチル - 2 - フェニルプロパン酸を用いて合成した。生成物は反応物から沈殿して、化合物 1 1 (2 . 2 9 g、6 6 %) が得られた。

20

¹H - NMR (3 0 0 MHz, d₆ - DMSO) 7 . 7 4 (NH), 7 . 4 2 - 7 . 3 1 (4 H, m), 7 . 3 0 - 7 . 2 2 (1 H, m), 7 . 8 8 - 7 . 7 8 (3 H, m), 6 . 7 0 - 6 . 6 5 (1 H, m), 6 . 3 1 (1 H, s), 5 . 4 2 (2 H, s), 3 . 8 0 - 3 . 7 2 (2 H, m), 3 . 5 4 - 3 . 3 0 (6 H, m), 3 . 0 1 (3 H, s), 2 . 2 6 (3 H, s), 1 . 6 0 (6 H, s)。

【 0 4 3 7 】

化合物 1 2 (Z) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 0 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) - 1 - ((オレオイルオキシ) メチル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 1 2)

30

この化合物を、オレイン酸を用いて合成した。最終生成物は反応物から沈殿して、化合物 1 2 (2 . 2 8 g、6 5 %) が得られた。

¹H - NMR (3 0 0 MHz, CDCl₃) 7 . 0 0 - 6 . 9 0 (3 H, m), 6 . 7 1 - 6 . 6 6 (1 H, m), 6 . 3 6 (1 H, s), 5 . 8 2 (2 H, s), 5 . 4 5 - 5 . 3 0 (3 H, m), 4 . 0 4 - 3 . 9 3 (2 H, m), 3 . 8 0 - 3 . 6 8 (6 H, m), 3 . 5 4 (3 H, s), 2 . 5 2 (2 H, t), 2 . 3 1 (3 H, s), 2 . 0 5 - 1 . 9 5 (4 H, m), 1 . 6 9 - 1 . 5 8 (2 H, m), 1 . 3 5 - 1 . 2 0 (1 2 H, m), 0 . 8 7 (3 H, t)。

40

【 0 4 3 8 】

化合物 1 3 1 - ((ドコサノイルオキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 0 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 1 3)

この化合物を、ドコサン酸を用いて合成した。生成物は反応物から沈殿して、化合物 1 3 (4 . 2 1 g、8 4 %) が得られた。

¹H - NMR (3 0 0 MHz, CDCl₃) 7 . 0 0 - 6 . 9 2 (3 H, m), 6 . 7 1 - 6 . 6 6 (1 H, m), 6 . 3 6 (1 H, s), 5 . 8 2 (2 H, s), 5 . 4 3 (NH), 4 . 0 1 - 3 . 9 3 (2 H, m), 3 . 8 2 - 3 . 6 8 (6 H, m), 3 . 5 4 (3 H, s), 2 . 5 1 (

50

2 H, t), 2.31 (3 H, s), 1.67 - 1.60 (2 H, m),
1.32 - 1.22 (36 H, m), 0.87 (3 H, t)。

【0439】

化合物14 1 - ((4 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソブタノイル)オキシ)メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物14)

4 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソブタン酸の合成

無水コハク酸 (7 g、70.0 mmol) およびベンジルアルコール (8.7 mL、83.9 mmol) を、ジクロロメタン (350 mL) 中、0 で混合し、DMA P (0.85 g、7.0 mmol) を少しずつ添加した。反応物を25 に徐々に温め、4日間攪拌した。反応混合物を、1 MのHCl (3 × 200 mL) で洗浄し、次に水 (300 mL) で洗浄した。次に、有機相を飽和NaHCO₃水溶液 (3 × 300 mL) で抽出した。次に、これをpH 1になるまで濃HClで酸性にして、沈殿固体を得、これを濾過し、次にジクロロメタンに溶解させた。ジクロロメタンを乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮して、4 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソブタン酸 (10.36 g、71%) を得た。

10

¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.41 - 7.29 (5 H, m), 5.15 (2 H, s), 2.74 - 2.63 (4 H, m)。

【0440】

化合物14を、4 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソブタン酸を用いて合成した。生成物は反応物から沈殿して、化合物14 (1.80 g、85%) が得られた。

20

¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.39 - 7.27 (5 H, m), 7.02 - 6.95 (3 H, m), 6.72 (1 H, d), 6.38 (1 H, s), 5.89 (2 H, s), 5.12 (2 H, s), 4.02 - 3.64 (8 H, m), 3.40 (3 H, s), 2.79 (4 H, s), 2.32 (3 H, s)。

【0441】

化合物15 1 - (((S) - 2 - ((S) - 2 - (ベンゾイルオキシ)プロパノイル)オキシ)プロパノイル)オキシ)メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物15)

30

この化合物を、(S) - 1 - (S) - 1 - (1 - オキソプロパン - 2 - イルオキシ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル安息香酸を用いて合成した。最終生成物は反応物から沈殿して、化合物15 (0.28 g、15%) が得られた。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.04 (2 H, d), 8.60 (1 H, t), 7.45 (2 H, t), 6.93 - 7.08 (3 H, m), 6.75 - 6.80 (m, 1 H), 6.43 (1 H, s), 6.01 (1 H, d), 5.90 (1 H, d), 5.28 (1 H, q), 5.06 (1 H, q), 3.95 - 4.15 (4 H, m), 3.70 - 3.95 (4 H, m), 3.47 (3 H, s), 3.08 (NH), 2.26 (3 H, s), 1.69 (3 H, d), 1.61 (3 H, d)。

40

【0442】

化合物16 (S) - 1 - ((2 - (ベンゾイルオキシ)プロパノイル)オキシ)メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物16)

この化合物を、(S) - 1 - (1 - オキソプロパン - 2 - イル)安息香酸を用いて合成した。最終生成物は反応物から沈殿して、化合物16 (0.9 g、36%) が得られた。

¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.03 (2 H, d), 7.62 (1 H, t), 7.47 (2 H, t), 6.91 - 7.05 (3 H, m), 6.79 (1 H, d), 6.40 (1 H, s), 6.01 (

50

2 H, dd), 5.15 (1 H, q), 3.72 - 4.05 (8 H, m), 3.46 (3 H, s), 2.30 (3 H, s), 1.72 (3 H, d)。

【0443】

化合物17 1 - ((2,2 - ジメチルブタノイル)オキシ)メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物17)

この化合物を、2,2 - ジメチルブチリルクロリドを用いて合成した。生成物は反応混合物から沈殿して、化合物17 (2.27 g) が得られた。

¹H - NMR (CDCl₃) 7.02 - 6.93 (3 H, m), 6.67 (1 H, d), 6.35 (1 H, s), 5.81 (2 H, s), 5.27 (1 H, s), 4.03 - 3.95 (2 H, m), 3.83 - 3.72 (6 H, m), 3.58 (3 H, s), 2.32 (3 H, s), 1.65 - 1.61 (2 H, m), 1.21 (9 H, s), 0.83 (3 H, t)。

【0444】

化合物18 1 - ((2,2 - ジメチルテトラデカノイル)オキシ)メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物18)

A. メチル2,2 - ジメチルテトラデカノエートの合成

THF (50 mL) 中のジイソプロピルアミン (6.90 mL、49.0 mmol) の攪拌溶液に、Ar (g) 下で -78 °C において、滴下漏斗を介して n - BuLi (ヘキサン中 2.3 M、21.3 mL、49.0 mmol) を、温度を 0 °C から 5 °C の間に維持しながら滴下添加した。反応物を -78 °C で 30 分間攪拌した。次に -78 °C に冷却した。イソ酪酸メチル (5.61 mL、49.0 mmol) を添加し、反応物を -78 °C で 1.5 時間攪拌した。THF (10 mL) 中の 1 - ヨードドデカン (13.05 g、44.1 mmol) を、滴下漏斗を介して、温度を -70 °C 未満に維持しながら滴下添加した。さらに THF 40 mL を、攪拌しながら 5 分間かけて添加した。添加が完了した後、反応物を -78 °C で約 2 時間攪拌し、次に一晩かけてゆっくりと室温に温めた。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。水層を、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出し、混合有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過後、揮発物を除去した。イソ酪酸メチル 15.05 mL (131.27 mmol) を使用して、反応を同様に反復した。2 つの粗生成物のバッチを混合し、シリカクロマトグラフィーによってヘプタン ~ 50 % DCM / ヘプタンで溶出して精製して、メチル2,2 - ジメチルミリストート (31.7 g) を得た。

【0445】

B. 2,2 - ジメチルテトラデカン酸の合成

エタノール (234 mL) 中のメチル2,2 - ジメチルテトラデカノエート (31.7 g、117.2 mmol) の攪拌溶液に、2 M の NaOH (117 mL、234.4 mmol) を添加した。反応物を終夜室温で攪拌した。NaOH (4.69 g、117 mmol) を添加し、反応物を 50 °C で 24 時間加熱した。NaOH (4.69 g、117 mmol) を添加し、反応物を 100 °C にして 4 時間加熱し、次に室温に冷却した。4 M の HCl 140 mL を添加して酸性にした。酢酸エチル (200 mL) を添加し、各層を分離した。水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、混合有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル (200 mL) とブライン (100 mL) に分配した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過後、揮発物を除去して、2,2 - ジメチルテトラデカン酸 (26.9 g) を得た。

【0446】

C. 化合物18の合成

この化合物を、化合物10の一般手順を用いて、2,2 - ジメチルテトラデカン酸を用

いて合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物 18 (1.84 g) が得られた。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.01 - 6.89 (3H, m), 6.71 - 6.66 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.77 (2H, s), 5.40 (1H, s), 4.04 - 3.90 (2H, m), 3.84 - 3.67 (6H, m), 3.57 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.59 - 1.49 (2H, m), 1.31 - 1.10 (26H, m), 0.87 (3H, t)。

【0447】

オランザピン化合物 19 ~ 24 を、化合物 18 の一般法を使用して、1 - ヨードドデカンの代わりに適切なヨードアルカンを使用して調製した。

10

【0448】

化合物 19 1 - ((2, 2 - ジメチルオクタノイル) オキシ) メチル - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2, 3 - e] [1, 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 19)

この化合物を、2, 2 - ジメチルオクタン酸を経て合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物 19 (2.5 g、83%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 7.74 (NH), 6.88 - 6.76 (3H, m), 6.70 - 6.63 (1H, m), 6.35 (1H, s), 5.42 (2H, s), 3.90 - 3.75 (2H, m), 3.60 - 3.44 (6H, m), 3.17 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.54 - 1.46 (2H, m), 1.28 - 1.10 (14H, m), 0.81 (3H, t)。

20

【0449】

化合物 20 1 - ((2, 2 - ジメチルデカノイル) オキシ) メチル - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2, 3 - e] [1, 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 20)

この化合物を、2, 2 - ジメチルデカン酸を経て合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物 20 (2.8 g、90%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 7.74 (NH), 6.88 - 6.75 (3H, m), 6.70 - 6.63 (1H, m), 6.35 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.89 - 3.78 (2H, m), 3.60 - 3.45 (6H, m), 3.18 (3H, s), 2.25 (s, 3H), 1.56 - 1.48 (2H, m), 1.29 - 1.11 (16H, m), 0.81 (3H, t)。

30

【0450】

化合物 21 1 - ((2, 2 - ジメチルドデカノイル) オキシ) メチル - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2, 3 - e] [1, 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 21)

この化合物を、2, 2 - ジメチルドデカン酸を経て合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物 21 (1.5 g、69%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.00 - 6.90 (3H, m), 6.71 - 6.66 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.77 (2H, s), 5.40 (1H, s), 4.05 - 3.90 (2H, m), 3.80 - 3.67 (6H, m), 3.57 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.58 - 1.50 (2H, m), 1.30 - 1.10 (16H, m), 0.87 (3H, t)。

40

【0451】

化合物 22 1 - ((2, 2 - ジメチルヘキサデカノイル) オキシ) メチル - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2, 3 - e] [1, 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 22)

50

この化合物を、2,2-ジメチルヘキサデカン酸を経て合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物22(1.92g、82%)が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.00-6.90 (3H, m), 6.67-6.62 (1H, m), 6.34 (1H, s), 5.80 (2H, s), 5.22 (NH), 4.02-3.95 (2H, m), 3.81-3.70 (6H, m), 3.57 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.52-1.60 (2H, m), 1.30-1.13 (30H, m), 0.87 (3H, t)。

【0452】

化合物23 1-(((2,2-ジメチルテトラデカノイル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムブロミド(化合物23) 10

この化合物を、2,2-ジメチルオクタデカン酸を経て合成した。NaIをNaBrで置き換えた。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物23(1.28g、59%)が得られた。¹H-NMR (CDCl₃) 7.02-6.90 (3H, m), 6.63 (1H, d), 6.30 (1H, s), 5.89 (2H, s), 5.21 (NH), 4.03-3.95 (2H, m), 3.85-3.68 (6H, m), 3.58 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.60-1.52 (2H, m), 1.32-1.14 (26H, m), 0.87 (3H, t)。 20

【0453】

化合物24 -1-(((2,2-ジメチルオクタデカノイル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージド(化合物24)

この化合物を、2,2-ジメチルオクタデカン酸を経て合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物24(2.91g、92%)が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.00-6.92 (3H, m), 6.71-6.66 (1H, m), 6.36 (1H, s), 5.78 (2H, s), 5.44 (NH), 4.06-3.95 (2H, m), 3.81-3.70 (6H, m), 3.55 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.58-1.50 (2H, m), 1.30-1.12 (34H, m), 0.87 (3H, t)。 30

【0454】

化合物25 1-(((1*r*,4*r*)-4-(tert-ブチル)シクロヘキサンカルボニル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージド(化合物25)

この化合物を、化合物10の一般法によって、4-tert-ブチルシクロヘキサンカルボン酸を使用して合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物25(2.81g、84%)が得られた。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 7.01-6.89 (3H, m), 6.94 (1H, d), 6.32 (1H, s), 5.84 (2H, s), 5.12 (1H, s), 4.05-3.99 (2H, m), 3.75-3.66 (6H, m), 3.58 (3H, s), 0.241-2.33 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.07-2.01 (2H, m), 1.78-1.72 (2H, m), 1.43-1.33 (2H, m), 1.03-0.92 (3H, m), 0.81 (9H, s)。 40

【0455】

化合物26 1-(((2-(4-(4-クロロベンゾイル)フェノキシ)-2-メチルプロパノイル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[50

b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージド(化合物26)

この化合物を、化合物10の一般法を使用して、2-[4-(4-クロロベンゾイル)-フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸を用いて調製した。四級化反応を、シクロプロピルメチルエーテル中で実施した。最終生成物は反応物から沈殿し、それを最小量のジクロロメタンに溶解させた後、酢酸エチルを用いて沈殿させることによって精製して、化合物26(2.08g、57%)を得た。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) 7.78(2H, d), 7.71(2H, d), 7.01-6.89(5H, m), 6.81-6.62(1H, m), 6.33(1H, s), 6.04(2H, s), 5.39(1H, br s), 4.06-3.92(2H, m), 3.79-3.59(6H, m), 3.44(3H, s), 2.29(3H, s), 1.74(6H, s)。

【0456】

化合物27 1-(((ヘキシルオキシ)カルボニル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージド(化合物27)

クロロメチルクロロホルメート(9.6mL、107.7mmol)のジクロロメタン(100mL)溶液に、0 で1-ヘキサノール(10g、97.9mmol)およびピリジン(8.7mL、107.7mmol)のジクロロメタン(25mL)溶液を3時間かけて滴下添加した(温度を約0 に維持した)。反応物を一晩かけて徐々に温めて25 にした。1MのHCl(50mL)を反応混合物に添加し、分離した。有機層を、1MのHCl(50mL)、水(100mL)、飽和NaHCO₃水溶液(2×100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させて(MgSO₄)、ヘキシルクロロメチルカーボネート(18.53g、97%)を得た。

【0457】

化合物27を、化合物1の一般法のステップCおよびD(一般手順、実施例1)によって、ヘキシルクロロメチルカーボネートを使用して調製した。生成物は反応物から沈殿し、それを最小量のジクロロメタンに溶解させることによって再度摩砕し、ジエチルエーテルを用いて沈殿させて、化合物28(2.13g、86%)を得た。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) 7.04-6.92(3H, m), 6.66(1H, d), 6.37(1H, s), 5.92(2H, s), 5.29(1H, s), 4.25(2H, t), 4.08-3.94(2H, m), 3.88-3.69(6H, m), 3.56(3H, s), 2.32(3H, s), 1.77-1.51(4H, m), 1.43-1.26(4H, m), 0.90(3H, t)。

【0458】

オランザピン化合物28~49を、化合物27の一般法を使用して、ヘキシルクロロメチルカーボネートの代わりに適切なカーボネートまたはカルバメートを使用して調製した。

【0459】

化合物28 1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)-1-(((ペンタン-3-イルオキシ)カルボニル)オキシ)メチル)ピペラジン-1-イウムヨージド(化合物28)

この化合物を、ヨードメチルペンタン-3-イルカーボネートを経て合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物28(2.93g、87%)が得られた。¹H-NMR(300MHz, d₆-DMSO) 7.73(1H, s), 6.85-6.78(3H, m), 6.69-6.64(1H, m), 6.37(1H, s), 5.45(2H, s), 4.64-4.56(1H, m), 3.88-3.79(2H, m), 3.56-3.48(6H, m), 3.18(3H, s), 2.25(3H, s), 1.69-1.53(

4 H, m), 0.85 (6 H, t)。

【0460】

化合物29 1 - ((ジベンジルカルバモイル)オキシ)メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物29)

この化合物を、ヨードメチルジベンジルカルバメートを経て合成した。生成物は反応物から沈殿し、それをジエチルエーテル/ジクロロメタン (1 : 2) と共に摩砕することによって精製して、化合物29 (2.29 g、79%) を得た。

¹H - NMR (300 MHz, d₆ - DMSO) 7.73 (1 H, s), 7.38 - 7.22 (8 H, m), 6.87 - 6.78 (4 H, m), 6.68 - 6.64 (1 H, m), 6.34 (1 H, s), 5.44 (2 H, s), 4.53 (4 H, s), 3.81 - 3.75 (2 H, m), 3.53 - 3.31 (6 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.26 (3 H, s)。

10

【0461】

化合物30 1 - ((ジエチルカルバモイル)オキシ)メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物30)

この化合物を、ヨードメチルジエチルカルバメートを経て合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物30 (3.10 g、95%) が得られた。

20

¹H - NMR (300 MHz, d₆ - DMSO) 7.73 (1 H, s), 6.86 - 6.79 (2 H, m), 6.69 - 6.61 (1 H, m), 6.37 (1 H, s), 5.39 (2 H, s), 3.61 - 3.46 (6 H, m), 3.29 - 3.21 (4 H, m), 3.14 (3 H, s), 2.25 (3 H, s), 1.14 - 1.01 (6 H, m)。

【0462】

化合物31 1 - ((ベンジル(フェネチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物31)

この化合物を、ヨードメチルベンジル(フェネチル)カルバメートを経て合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、ジアステレオ異性体の1 : 1混合物として化合物31 (2.04 g、93%) が得られた。

30

¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.39 - 7.11 (20 H, m), 7.04 - 6.88 (6 H, m), 6.69 (1 H, d), 6.61 (1 H, d), 6.30 (2 H, d), 5.77 (2 H, s), 5.69 (2 H, s), 5.37 (1 H, s), 5.16 (1 H, s), 4.53 (2 H, s), 4.43 (2 H, s), 3.97 - 3.33 (20 H, m), 3.13 (3 H, s), 3.03 (3 H, s), 2.90 (2 H, t), 2.79 (2 H, t), 2.31 (6 H, s)。

【0463】

40

化合物32 1 - (((2 - (デカノイルオキシ)エチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物32)

この化合物を、2 - ((ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)エチルデカノエートを経て合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿し、それをジエチルエーテルから再度摩砕して、化合物32 (0.79 g、63%) を得た。

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.01 - 6.90 (3 H, m), 6.71 (1 H, d), 6.33 (1 H, s), 5.64 (2 H, s), 5.52 (NH), 4.18 (2 H, dd), 4.00 - 3.92 (2 H, m), 3.71 - 3.62 (6 H, m), 3.51 (3 H, s), 3.42 (2 H, dd)

50

, 2.36 - 2.29 (5H, m), 1.62 - 1.52 (2H, m),
1.31 - 1.18 (m, 12H), 0.86 (3H, t)。

【0464】

化合物33 1 - ((((ビス(2 - アセトキシエチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物33)

この化合物を、2, 2' - ((ヨードメトキシ)カルボニラザンジイル)ビス(エタン - 2, 1 - ジイル)ジアセテートを経て合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物33 (1.46 g、89%)が得られた。

¹H - NMR (300MHz, DMSO - d₆) 7.74 (NH), 6.86 - 6.77 (3H, m), 6.70 - 6.65 (1H, m), 6.38 (1H, s), 5.41 (2H, s), 4.08 - 4.01 (4H, m), 4.87 - 4.79 (2H, m), 4.61 - 4.46 (10H, m), 3.17 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.96 (3H, s)。 10

【0465】

化合物34 1 - ((((2 - アセトキシエチル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物34)

この化合物を、2 - ((ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)エチルアセテートを経て合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物34 (1.40 g、97%)が得られた。¹H - NMR (300MHz, DMSO - d₆) 8.11 (NH, t), 7.73 (NH, s), 6.88 - 6.78 (3H, m), 6.70 - 6.64 (1H, m), 6.38 (1H, s), 5.38 (2H, s), 4.05 (2H, t), 3.85 - 3.78 (2H, m), 3.58 - 3.40 (6H, m), 3.29 (2H, t), 3.12 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.98 (3H, s)。 20

【0466】

化合物35 1 - ((((ドコシルオキシ)カルボニル)オキシ)メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物35)

この化合物を、1 - (((ドコシルオキシ)カルボニル)オキシ)メチルヨージドを経て合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物35 (2.56 g、65%)が得られた。¹H - NMR (300MHz, CDCl₃) 6.91 - 7.01 (3H, m), 6.65 (1H, d), 6.37 (1H, s), 5.91 (2H, s), 5.29 (NH), 4.25 (2H, t), 3.95 - 4.03 (2H, m), 3.81 - 3.89 (4H, m), 3.68 - 3.71 (2H, m), 3.56 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.65 - 1.71 (2H, m), 1.20 - 1.38 (36H, m), 0.87 (3H, t)。 30

【0467】

化合物36 1 - ((((ヘキシルカルバモイル)オキシ)メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物36)

この化合物を、ヨードメチルヘキシルカルバメートを経て、四級化反応の溶媒としてCHCl₃/ジエチルエーテルを用いて合成した。最終生成物は反応混合物から沈殿して、化合物36 (1.85 g、65%)が得られた。

¹H - NMR (300MHz, CDCl₃) 7.02 - 6.90 (3H, m), 6.72 - 6.60 (2H, m), 6.33 (1H, s), 5.63 (2H, s), 5.41 (NH), 4.02 - 3.90 (2H, m), 30

6.78 - 6.63 (6H, m), 3.52 (3H, s), 3.16 (2H, q), 2.32 (3H, s), 1.57 - 1.50 (2H, m), 1.32 - 1.20 (6H, m), 0.87 (3H, t)。

【0468】

化合物37 (S)-1-(((1-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-エンゾ[*b*]チエノ[2,3-*e*][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージド(化合物37)

この化合物を、(S)-ベンジル2-((ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)-3-メチルブタノエートを経て合成した。四級化反応を、酢酸エチル中、(S)-ベンジル2-((ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)-3-メチルブタノエートを使用して実施し、4時間後に溶媒をデカントして反応物から除去した。残りのガム状固体を、最小量のジクロロメタンに溶解させ、10%酢酸エチル/ジエチルエーテルを添加することによって精製して、化合物37(1.47g、45%)を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 7.36 - 7.28 (5H, m), 6.98 - 6.91 (4H, m), 6.70 (2H, dd), 6.38 (1H, s), 5.72 (2H, s), 5.16 (2H, dd), 4.24 - 4.19 (1H, m), 4.01 - 3.84 (2H, m), 3.76 - 3.53 (6H, m), 3.51 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.27 - 1.21 (1H, m), 0.96 (6H, t)。

【0469】

化合物38 1-(((カルボキシメチル)カルバモイル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[*b*]チエノ[2,3-*e*][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムクロリド(化合物38)

この化合物を、tert-ブチル2-((ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)アセテートを経て合成した。四級化反応を酢酸エチル中で実施し、4時間後に反応混合物を濾過し、乾燥させて、化合物38をヨウ化物塩として得た(300mg、60%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 7.30 (NH), 7.01 - 6.93 (3H, m), 6.82 - 6.76 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.68 (2H, s), 4.03 - 3.90 (2H, m), 3.88 - 3.62 (8H, m), 3.48 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.45 (9H, s)。

【0470】

1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチルカルバモイルオキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[*b*]チエノ[2,3-*e*][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージド(250mg、0.40mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、2MのHCl/ジエチルエーテル(20mL)を添加すると、固体がすぐに沈殿し始めた。反応物を30分間攪拌し、次に反応混合物を沈降させた。次に溶媒をデカントし、さらにジクロロメタン10mLを添加し、残りの固体を摩砕した。溶媒をデカントし、残りの固体をアルゴンガス流の下で乾燥させた。次に、固体を最小量のDMF(約2mL)に溶解させ、次にジクロロメタン(約30mL)を添加することによって精製した。固体が沈殿し、溶媒をデカントした。次に、残りの固体をジクロロメタンと共に3回摩砕した。次に、残りの固体をジクロロメタンに懸濁させ、Genevacを使用して3日間乾燥させて(各24時間後に、固体をジクロロメタンに再懸濁させた)、最後のDMFを除去して、化合物38を塩化物塩として得た(208mg、23%、5%オランザピンおよび1.5%DMFを含有)。¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO) 8.38 (1H, t), 7.92 (2H, s), 7.31 - 6.88 (4H, m), 6.59 (1H, br s), 5.45 (2H, s), 4.29 - 2.96 (13H, m), 2.29 (3H, s)。

【0471】

化合物39 1 - ((((2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物39)

この化合物を、ベンジル 2 - ((ヨードメトキシ) カルボニルアミノ) アセテートを経て合成した。生成物は反応物から沈殿し、それを工業用変性アルコールおよびジクロロメタン (3 : 1) に溶解させ、ジエチルエーテルを用いて沈殿させることによってさらに精製して、化合物39 (2.15 g、69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.46 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.33 (5H, m), 6.81 (2H, m), 6.67 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.41 (2H, s), 5.13 (2H, s), 3.94 (2H, d), 3.78 (2H, m), 3.30 - 3.53 (6H, m), 3.11 (3H, s), 2.46 (1H, s), 2.25 (3H, s)。

10

【0472】

化合物40 (S) - 1 - ((((1 - (エトキシ) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物40)

20

この化合物を、(S) - エチル 2 - ((ヨードメトキシ) カルボニルアミノ) - 4 - メチルペンタノエートを経て合成した。生成物は反応物から沈殿し、それを最小量のジクロロメタンに溶解させた後、ジエチルエーテルを用いて沈殿させることによってさらに精製して、化合物40 (1.89 g、60%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 6.98 (3H, m), 6.84 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.35 (1H, s), 5.75 (2H, s), 5.41 (1H, s), 4.15 - 4.31 (3H, m), 3.96 (2H, m), 3.72 (6H, m), 3.55 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.60 - 1.81 (3H, m), 1.27 (3H, t), 0.94 (6H, t)。

30

【0473】

化合物41 (S) - 1 - ((((1 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物41)

この化合物を、(S) - ベンジル 2 - ((ヨードメトキシ) カルボニルアミノ) - 4 - メチルペンタノエートを経て合成した。ジエチルエーテルの添加が完了すると生成物が反応混合物から沈殿し、それを最小量のジクロロメタンに溶解させ、ジエチルエーテル/酢酸エチル (1 : 1) を用いて沈殿させることによってさらに精製して、化合物41 (0.81 g、61%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.38 (5H, m), 6.91 - 7.05 (4H, m), 6.69 (1H, d), 6.36 (1H, s), 5.70 (2H, m), 5.46 (1H, br s), 5.14 (2H, s), 4.32 (1H, m), 3.89 (2H, m), 3.56 - 3.78 (6H, m), 3.47 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.63 - 1.87 (3H, m), 0.91 (6H, m)。

【0474】

化合物42 (S) - 1 - ((((1 - エトキシ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イ

50

ウムヨージド (化合物 42)

この化合物を、(S)-エチル 2-((ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)-3-メチルブタノエートを経て合成した。生成物は反応混合物から沈殿し、それを最小量のジクロロメタンに溶解させ、ジエチルエーテル/酢酸エチル(8:2)を用いて沈殿させることによってさらに精製して、化合物 42 (1.56 g、50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 6.98 (3H, m), 6.73 (1H, d), 6.47 (1H, d), 6.38 (1H, s), 5.75 (2H, m), 5.61 (1H, br s), 4.21 (3H, m), 3.98 (2H, m), 3.64-3.85 (6H, m), 3.55 (3H, s), 2.23-2.18 (4H, m), 1.28 (3H, t), 0.98 (6H, t)。

10

【0475】

化合物 43 (S)-1-(((2-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピロリジン-1-カルボニル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージド (化合物 43)

この化合物を、(S)-2-ベンジル 1-ヨードメチルピロリジン-1,2-ジカルボキシレートを経て合成した。生成物は反応物から沈殿し、それを最小量のジクロロメタン/アセトニトリル(1:1)に溶解させ、酢酸エチルを用いて沈殿させることによってさらに精製して、化合物 43 (0.78 g、59%)を得た。生成物は、 $^1\text{H-NMR}$ によれば配座異性体の混合物(3:1)として存在する。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.39 (5H, m), 6.97 (3H, m), 6.65 (1H, t), 6.31 (1H, s), 5.96 (1H, d), 5.67 (1H, d), 5.19 (3H, m), 4.58 (0.75H, dd), 4.44 (0.25H, dd), 3.27-4.04 (10.75H, m), 2.98 (2.25H, s), 2.31-2.38 (4H, m), 1.80-2.23 (3H, m)。

20

【0476】

化合物 44 (S)-1-(((1-((1-((ベンジルオキシ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージド (化合物 44)

この化合物を、(S)-ベンジル 2-((ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)-3-フェニルプロパノエートを経て、一般手順 IV を用いて合成すると、生成物は反応物から沈殿した。これを、最小量のジクロロメタン/アセトニトリル(1:1)に溶解させ、酢酸エチル/ジエチルエーテルを用いて沈殿させることによってさらに精製して、化合物 44 (0.43 g、20%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 8.63 (NH, d), 7.75 (NH, bs), 7.15-7.38 (10H, m), 6.80-6.93 (3H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 5.28-5.39 (2H, m), 5.13 (2H, s), 4.40-4.50 (1H, m), 3.40-3.80 (6H, m), 3.16 (1H, dd), 3.01 (3H, s), 2.83-2.93 (1H, m), 2.27 (3H, s)。

30

40

【0477】

化合物 45 (S)-1-(((1-((1-((ベンジルオキシ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージド (化合物 45)

この化合物を、(S)-ベンジル 2-((ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)プロパノエートを経て合成した。生成物は反応物から沈殿し、それを最小量のジクロロメタンに

50

溶解させ、酢酸エチル/ジエチルエーテルを用いて沈殿させることによってさらに精製して、化合物45(1.75g、59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) 8.53 (NH, d), 7.74 (NH, s), 7.30-7.36 (5H, m), 6.79-6.89 (3H, m), 6.65-6.70 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.35-5.43 (2H, m), 5.13 (2H, s), 4.16-4.23 (1H, m), 3.72-3.83 (2H, m), 3.35-3.55 (6H, m), 3.10 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.34 (3H, d)。

【0478】

化合物46 (S)-1-(((1-(エトキシ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージド(化合物46)

この化合物を、(S)-エチル2-((ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)プロパノエートを経て合成した。生成物は反応物から沈殿し、それを最小量のジクロロメタンに溶解させ、酢酸エチル/ジエチルエーテルを用いて沈殿させることによってさらに精製して、化合物46(1.33g、48%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) 8.49 (NH, d), 7.74 (1H, s), 6.79-6.86 (3H, m), 6.65-6.70 (1H, m), 6.37 (1H, s), 5.39-5.42 (2H, m), 4.10 (2H, q), 3.75-3.90 (2H, m), 3.40-3.60 (6H, m), 3.13 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.31 (3H, d), 1.16 (3H, t)。

【0479】

化合物47 1-(((2-エトキシ-2-オキソエチル)カルバモイル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージド(化合物47)

この化合物を、エチル2-((ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)アセテートを経て合成した。生成物は反応物から沈殿し、それを最小量のアセトニトリルに溶解させ、ジエチルエーテルを用いて沈殿させることによってさらに精製して、化合物47(1.62g、56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) 8.43 (NH, t), 7.74 (NH, s), 6.79-6.89 (3H, m), 6.65-6.71 (1H, m), 6.38 (2H, s), 4.10 (2H, q), 7.78-7.89 (4H, m), 3.42-3.60 (6H, m), 3.13 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.17 (3H, t)。

【0480】

化合物48 (S)-1-(((1-エトキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージド(化合物48)

この化合物を、(S)-エチル2-((ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)-3-フェニルプロパノエートを経て合成した。生成物は反応物から沈殿し、それを最小量のアセトニトリルに溶解させ、酢酸エチルを用いて沈殿させることによってさらに精製して、化合物48(1.73g、52%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) 8.57 (NH, d), 7.75 (NH, 1H), 7.20-7.28 (4H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.80-7.88 (3H, m), 6.65-7.00 (1H, m), 6.36 (1H, s), 5.28-5.38 (2H, m), 4.31-4.40 (1H, m

10

20

30

40

50

), 4.09 (2H, q), 3.65 - 3.83 (2H, m), 3.25 - 3.55 (6H, m), 3.12 (1H, dd), 3.02 (3H, s), 2.88 (1H, dd), 2.27 (3H, s), 1.13 (3H, t)。

【0481】

化合物49 1 - ((((2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル) (メチル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物49)

この化合物を、ベンジル 2 - (((ヨードメトキシ) カルボニル) (メチル) アミノ) アセテートを経て合成した。生成物は反応物から沈殿して、化合物49 (0.28g、50%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 7.42 - 7.31 (5H, m), 7.03 - 6.90 (3H, m), 6.72 - 6.66 (1H, m), 6.33 (1H, s), 5.86 (2H, s), 5.17 (2H, s), 4.09 (2H, s), 4.00 - 3.85 (2H, m), 3.78 - 3.45 (6H, m), 3.05 (3H, s), 2.31 (3H, s)。

【0482】

化合物50 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) - 1 - ((2 - オクチルデカノイル) オキシ) メチル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物50)

ステップA - ジエチル 2, 2 - ジオクチルマロネートの合成

マロン酸ジエチル (20g、0.125mol) のテトラヒドロフラン (500mL) 溶液に、臭化オクチル (47mL、0.275mol) を添加した後、水素化ナトリウム (鉱油中60%、11g、0.275mol) を1時間かけて添加した。反応混合物を25で3日間攪拌した。別の水素化ナトリウム (5g、0.125mol) および臭化オクチル (15mL、0.086) を添加し、混合物を5時間加熱還流させた。反応物を冷却し、水で注意深くクエンチし、次に2MのHClで希釈した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってヘプタン/トルエン (1:1) ~ トルエンで溶出してさらに精製して、ジエチル 2, 2 - ジオクチルマロネート (41.4g、86%) を薄黄色油として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 3.98 (4H, q), 1.70 - 1.60 (4H, m), 1.15 - 0.88 (30H, m), 0.69 (6H, t)。

【0483】

ステップB - 2 - オクチルデカン酸の合成

ジエチル 2, 2 - ジオクチルマロネート (41.4g、0.108mol) に工業用変性アルコール (50mL) を添加した後、KOH (40g、0.714mol) の水 (500mL) 溶液を添加した。反応混合物を20時間加熱還流させ、氷/水に注ぎ、2MのHClで酸性にした。次に、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を MgSO_4 で乾燥させた後、揮発物を蒸発させた。次に、ガスの発生が停止するまで (約5時間)、残渣をニートで170に加熱し、冷却時に2 - オクチルデカン酸 (26.4g、86%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 2.40 - 2.26 (1H, m), 1.66 - 1.52 (2H, m), 1.51 - 1.39 (2H, m), 1.35 - 1.18 (24H, m), 0.87 (3H, t)。

【0484】

ステップC - クロロメチル 2 - オクチルデカノエートの合成

2 - オクチルデカン酸 (12.2g、42.9mmol) および水 (90mL) の混合

10

20

30

40

50

物に、 Na_2CO_3 (17.7 g、108 mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (2.8 g、8.2 mmol)、ジクロロメタン (180 mL) を添加し、次にクロロメチルクロロサルフェート (5.5 mL、54.3 mmol) を添加した。反応混合物を18時間攪拌し、次に水 (300 mL) およびジクロロメタン (300 mL) で希釈した。有機相を分離し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカ上でヘプタン/ジクロロメタン (8 : 1) で溶出して精製して、クロロメチル 2 - オクチルデカノエート (12.0 g、84%) を無色油として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 5.72 (2H, s), 2.43 - 2.33 (1H, m), 1.67 - 1.52 (2H, m), 1.51 - 1.40 (2H, m), 1.33 - 1.18 (24H, m), 0.86 (3H, t)。

10

【0485】

ステップ D - ヨードメチル 2 - オクチルデカノエートの合成

クロロメチル 2 - オクチルデカノエート (12.0 g、0.036 mol)、ヨウ化ナトリウム (27 g、0.18 mol) およびアセトニトリル (300 mL) の混合物を、48時間攪拌した。反応物を濃縮し、水 (250 mL) で希釈し、酢酸エチル (250 mL) で抽出した。有機相を水 (200 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させて、ヨードメチル 2 - オクチルデカノエート (13.5 g、88%) を淡褐色油として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 5.91 (2H, s), 2.35 - 2.29 (1H, m), 1.64 - 1.52 (2H, m), 1.50 - 1.38 (2H, m), 1.30 - 1.18 (24H, m), 0.87 (3H, t)。

20

【0486】

ステップ E - 化合物 50 の合成

オランザピン (5.0 g、0.016 mol) の酢酸エチル (150 mL) 溶液に、ヨードメチル 2 - オクチルデカノエート (7.13 g、0.016 mol) を添加し、混合物を20時間攪拌した。次に反応混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下で40において乾燥させて、化合物 50 (10.2 g、87%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 6.99 - 6.89 (3H, m), 6.82 - 6.78 (1H, m), 6.38 (1H, s), 5.78 (2H, s), 5.47 (NH), 3.99 - 3.87 (2H, m), 3.82 - 3.70 (6H, m), 3.55 (3H, s), 2.50 (1H, q), 2.30 (3H, s), 1.68 - 1.42 (4H, m), 1.31 - 1.18 (24H, m), 0.87 (3H, t)。

30

【0487】

化合物 51 1 - ((2 - ブチルヘキサノイル) オキシ) メチル - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2, 3 - e] [1, 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウム ヨージド (化合物 51)

この化合物を、化合物 50 の一般法に従って、ヨードメチル 2 - ブチルヘキサノエートを経て合成した。生成物は反応物から沈殿して、化合物 51 (1.44 g、72%) が得られた。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 6.96 (3H, m), 6.66 (1H, d), 6.36 (1H, s), 5.81 (2H, s), 5.30 (1H, s), 3.98 (2H, m), 3.78 (6H, m), 3.56 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.49 - 1.72 (4H, m), 1.27 - 1.35 (8H, m), 0.87 (6H, t)。

40

【0488】

化合物 52 1 - ((2 - ヘキシルオクタノイル) オキシ) メチル - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2, 3 - e] [1, 4] ジアゼピン -

50

4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 5 2)

この化合物を、化合物 5 0 の一般法に従って、ヨードメチル 2 - ヘキシルオクタノエートを経て合成した。生成物は反応物から沈殿して、化合物 5 2 (1.31 g、75%) が得られた。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.97 (3H, m), 6.63 (1H, d), 6.35 (1H, s), 5.84 (2H, s), 5.18 (1H, s), 3.97 (2H, m), 3.79 (6H, m), 3.56 (3H, s), 2.52 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.60 (4H, m), 1.25 (16H, m), 0.88 (6H, t)。

【0489】

化合物 5 3 1 - (((2 - デシルドデカノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2, 3 - e] [1, 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 5 3)

この化合物を、化合物 5 1 の一般法に従って、ヨードメチル 2 - デシルドデカノエートを経て合成した。生成物は反応物から沈殿して、化合物 5 3 (2.33 g、61%) が得られた。¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.73 (NH, s), 6.78 - 6.85 (3H, m), 6.65 - 6.70 (1H, m), 5.44 (2H, s), 3.79 - 3.88 (2H, m), 3.48 - 3.60 (6H, m), 3.18 (3H, s), 2.49 - 2.55 (1H, m), 2.25 (3H, s), 1.40 - 1.61 (4H, m), 1.12 - 1.28 (32H, m), 0.81 (6H, t)。

【0490】

化合物 5 4 1 - (((((1, 3 - ビス (デカノイルオキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) カルボニル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2, 3 - e] [1, 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 5 4)

2 - ヒドロキシプロパン - 1, 3 - ジイルビス (デカノエート) の合成

グリセロール (2.5 g、27.14 mmol) のピリジン (50 mL) 溶液に、デカノイルクロリド (10.6 mL、51.57 mmol) を 0 で添加した。反応物を一晩かけて 25 に温めた。反応を MeOH (3 mL) でクエンチした後、2 M の HCl (50 mL) で希釈した。反応物を酢酸エチル (150 mL) で抽出した。有機層を、2 M の HCl (2 x 30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗製物質の一部 (2.2 g) を、カラムクロマトグラフィーによってヘプタン ~ ヘプタン中 40% 酢酸エチルで溶出して精製して、2 - ヒドロキシプロパン - 1, 3 - ジイルビス (デカノエート) (1.19 g、10%) を得た。

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.14 (5H, m), 2.43 (1H, s), 2.34 (4H, t), 1.52 - 1.68 (4H, m), 1.27 (24H, m), 0.87 (6H, t)。

【0491】

2 - ((クロロメトキシ) カルボニルオキシ) プロパン - 1, 3 - ジイルビス (デカノエート) の合成

2 - ヒドロキシプロパン - 1, 3 - ジイルビス (デカノエート) (1.19 g、2.97 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、ピリジン (0.72 mL、8.91 mmol) を添加した。反応物を 0 に冷却し、クロロメチルクロロホルメート (0.29 mL、3.26 mmol) をゆっくり添加した。30 分後に反応物を 25 に温め、終夜静置した。反応が不完全だったので、触媒量のジメチルアミノピリジンを、さらに 1 当量のクロロメチルクロロホルメート (0.26 mL、2.97 mmol) と共に添加し、反応物を 24 時間静置した。反応を炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 x 20 mL) で抽出した。有機相を、炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL)、2 M の HCl (20 mL)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃

10

20

30

40

50

縮した。物質を、カラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘプタン～20%酢酸エチル/ヘプタンで溶出して、2-((クロロメトキシ)カルボニルオキシ)プロパン-1,3-ジイルビス(デカノエート)(0.543g、37%)を得た。生成物は、15%の異性体3-((クロロメトキシ)カルボニルオキシ)プロパン-1,2-ジイルビス(デカノエート)を含有している。これはクロマトグラフィーによって除去することができず、最終生成物までずっと保持された。次に、これを化合物1の一般法、ステップCを使用して2-((ヨードメトキシ)カルボニルオキシ)プロパン-1,3-ジイルビス(デカノエート)に変換した。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 5.73 (2H, s), 5.18 (1H, m), 4.36 (2H, dd), 4.18 (2H, dd), 2.32 (4H, t), 1.56-1.62 (4H, m), 1.25 (24H, m), 0.87 (6H, t)。

10

【0492】

酢酸エチル(5mL)およびジエチルエーテル(2mL)の混合物中、オランザピン(0.22g、0.70mmol)の溶液に、2-((ヨードメトキシ)カルボニルオキシ)プロパン-1,3-ジイルビス(デカノエート)(0.45g、0.77mmol)を添加した。反応物を25で2日間攪拌した後、さらに0.1当量の2-((ヨードメトキシ)カルボニルオキシ)プロパン-1,3-ジイルビス(デカノエート)(0.033g)を反応物に添加した。反応物をさらに6日間静置した後、生成物を濾過によって単離した。生成物をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させて、化合物54(0.179g、30%)を得た。これは、¹H-NMRによれば5%の化合物55を含有している。

20

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 6.97 (3H, m), 6.65 (1H, d), 6.36 (1H, s), 6.01 (2H, s), 5.24 (1H, s), 5.01 (1H, m), 4.57 (2H, dd), 4.10 (2H, dd), 3.71-4.07 (8H, m), 3.53 (3H, s), 2.34 (7H, m), 1.59 (4H, m), 1.25 (24H, m), 0.86 (6H, t)。

【0493】

化合物55 (S)-1-(((2,3-ビス(デカノイルオキシ)プロポキシ)カルボニル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージド(化合物55)

30

(S)-4-(ベンジルオキシメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサランの合成

THF(100mL)およびDMF(20mL)中の水素化ナトリウム(4.54g、113.5mmol)の懸濁液に、0で、THF(10mL)およびDMF(10mL)中の(S)-(+)-2,3-O-イソプロピリデングリセロール(10g、75.7mmol)の溶液を30分かけて滴下添加した。添加後に攪拌を停止し、したがってさらにTHF50mLおよびDMF10mLを添加した。1時間後、臭化ベンジル(10mL、83.2mmol)を10分かけて滴下添加した。次に、反応物を25に温めた。4時間後、反応を飽和NH₄Cl水溶液(100mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。混合有機相を、水(5×100mL)に次いでブライン(100mL)で洗浄し、次に乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、(S)-4-(ベンジルオキシメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン(23.6g)を得、これをさらなる精製なしに使用した。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 7.43-7.26 (5H, m), 4.57 (2H, dd), 4.35-4.27 (1H, m), 4.09-4.01 (1H, m), 3.76-3.69 (1H, m), 3.55 (1H, dd), 3.45 (1H, dd), 1.42 (3H, s), 1.36 (3H, s)。

40

【0494】

I-3-(ベンジルオキシ)プロパン-1,2-ジオールの合成

50

(S) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 -ジオキソラン (23.6 g、106.2 mmol) を、MeOH (100 mL) および 2 M の HCl (50 mL) 中で攪拌し、加熱して穏やかに還流させた。4 時間後、反応物を 25 に冷却し、次に pH 7 になるまで飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加した。次に、これをジクロロメタン (3 × 250 mL) で抽出した。混合有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗生成物を、シリカカラムクロマトグラフィーを使用してジクロロメタン ~ 10% MeOH / ジクロロメタンで溶出して精製して、I - 3 - (ベンジルオキシ) プロパン - 1, 2 - ジオール (7.81 g、57%) を得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.38 - 7.26 (5H, m), 4.53 (2H, s), 3.93 - 3.86 (1H, m), 3.73 - 3.51 (4H, m), 2.04 (2H, br s)。

10

【0495】

(S) - 3 - (ベンジルオキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルビス (デカノエート) の合成

(S) - 1 - (ベンジルオキシ) エタン - 1, 2 - ジオール (2.6 g、14.3 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、0 でピリジン (2.9 mL、35.7 mmol) およびデカノイルクロリド (6.8 mL、32.8 mmol) を添加した。反応物を徐々に 25 に温め、5 日間攪拌した。反応を水 (50 mL) でクエンチし、次に分離した。水層をジクロロメタン (50 mL) で抽出した。混合有機相を、水 (100 mL)、1 M の HCl (2 × 75 mL) および水 (100 mL) で洗浄し、次に乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗生成物を、シリカカラムクロマトグラフィーによってヘプタン ~ 5% 酢酸エチル / ヘプタンで溶出して精製して、(S) - 3 - (ベンジルオキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルビス (デカノエート) (6.81 g、97%) を得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.39 - 7.26 (5H, m), 5.31 - 5.21 (1H, m), 4.53 (2H, dd), 4.34 (1H, dd), 4.18 (1H, dd), 3.58 (2H, d), 2.37 - 2.25 (4H, m), 1.64 - 1.56 (4H, m), 1.37 - 1.16 (24H, m), 0.87 (6H, t)。

20

【0496】

(S) - 3 - ヒドロキシプロパン - 1, 2 - ジイルビス (デカノエート) の合成

30

酢酸エチル (10 mL) および MeOH (10 mL) 中の (S) - 3 - (ベンジルオキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルビス (デカノエート) (5.75 g、11.7 mmol) の溶液に、20% Pd(OH)₂ (0.5 g) を添加した。次に、反応物を 1 気圧の H₂ ガスの下で 25 において終夜攪拌し、次にセライトを通して濾過し、酢酸エチルで溶出した。有機相を濃縮し、粗生成物を、シリカカラムクロマトグラフィーによってヘプタン ~ 20% 酢酸エチル / ヘプタンで溶出して精製して、(S) - 3 - ヒドロキシプロパン - 1, 2 - ジイルビス (デカノエート) (5.25 g) を得た。生成物は不純物を含んでいたが、さらなる精製なしに次のステップに持ち越した。

¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.11 - 5.05 (1H, m), 4.27 (2H, ddd), 3.73 (2H, d), 2.39 - 2.29 (4H, m), 1.69 - 1.51 (4H, m), 1.38 - 1.14 (24H, m), 0.87 (6H, t)。

40

【0497】

I - 3 - ((クロロメトキシ) カルボニルオキシ) プロパン - 1, 2 - ジイルビス (デカノエート) の合成

(S) - 3 - ヒドロキシプロパン - 1, 2 - ジイルビス (デカノエート) (5.1 g、12.7 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、ピリジン (3.09 mL、38.2 mmol) を添加した。反応物を 0 に冷却し、クロロメチルクロロホルメート (1.24 mL、14.0 mmol) をゆっくり添加した。30 分後、反応物を 25 に温めた。2 時間後、反応が不完全だったので、さらに 1 当量のクロロメチルクロロホルメ

50

ート (1.13 mL、12.7 mmol) を添加し、反応物をさらに3時間静置した。反応を炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (100 mL) で抽出した。有機相を、炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 × 30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。生成物を、カラムクロマトグラフィーによってヘプタン ~ 20% 酢酸エチル / ヘプタンで溶出して精製して、I-3-((クロロメトキシ)カルボニルオキシ)プロパン-1,2-ジイルビス(デカノエート) (5.35 g、85%) を得た。次に、これを化合物1の方法、ステップCを使用してI-3-((ヨードメトキシ)カルボニルオキシ)プロパン-1,2-ジイルビス(デカノエート)に変換した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.71 (2 H, m), 5.27 (1 H, m), 4.43 (1 H, dd), 4.30 (2 H, m), 4.14 (1 H, dd), 2.30 (4 H, m), 1.60 (4 H, m), 1.27 (24 H, m), 0.86 (6 H, t)

10

【0498】

酢酸エチル (10 mL) およびジエチルエーテル (5 mL) の混合物中のオランザピン (0.49 g、1.57 mmol) の溶液に、I-3-((ヨードメトキシ)カルボニルオキシ)プロパン-1,2-ジイルビス(デカノエート) (0.12 g、2.03 mmol) を添加した。反応物を25 °Cで6日間攪拌した後、生成物を濾過によって単離した。生成物をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させて、化合物55 (0.673 g、51%) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.97 (3 H, m), 6.67 (1 H, s), 6.37 (1 H, s), 6.03 (1 H, d), 5.93 (1 H, d), 5.33 (2 H, m), 4.51 (1 H, dd), 4.13 - 4.31 (3 H, m), 3.68 - 4.11 (8 H, m), 3.55 (3 H, s), 2.33 (7 H, m), 1.57 (4 H, m), 1.25 (24 H, m), 0.87 (6 H, t)。

20

【0499】

化合物57 (化合物56を経て)

アンモニウム (1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチルホスフェート (化合物56) および tert-ブチル ((1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウム-1-イル)メチル)ホスフェート (化合物57)

30

H₂O (35 mL) 中のジ-tert-ブチルホスフェート (7.84 g、40.37 mmol) およびKHCO₃ (2.42 g、24.17 mmol) の氷冷溶液に、KmnO₄ (4.46 g、28.22 mmol) を3回に分けて添加した。反応物を25 °Cに温め、30分間攪拌した。反応物に木炭 (0.6 g) を添加し、反応物を60 °Cにして15分間加熱した。反応物を冷却した後、セライトパッドを通して濾過した。セライトをH₂O (×3) で洗浄した後、濾液を混合し、木炭 (1 g) と共に攪拌し、60 °Cにしてさらに20分間加熱した。反応物を冷却した後、セライトパッドを通して濾過した。濾液を0 °Cに冷却し、濃HCl (7 mL) で酸性にした。得られた沈殿物を濾過によって単離し、氷冷H₂Oで洗浄し、アセトン (100 mL) に溶解させた。これに、NMe₄OHの10%溶液 (H₂O 4.3 mL中4.38 g) を0 °Cで添加した。得られた溶液を減圧下で濃縮して、テトラメチルアンモニウムジ-tert-ブチルホスフェートを褐色油として得た (6 g)。

40

【0500】

テトラメチルアンモニウムジ-tert-ブチルホスフェート (3.6 g、12.74 mmol) のジメトキシエタン (70 mL) 溶液に、還流状態でクロロヨードメタン (10.2 mL、140.09 mmol) を添加した。反応物を1.5時間加熱した後、25 °Cに冷却した。反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。生成物を、カラムクロマトグラフィーによってヘプタン中0 ~ 30% 酢酸エチルで溶出して精製して、ジ-tert-

50

ブチルクロロメチルホスフェート (1.24 g、38%) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.63 (2H, d), 1.48 (18H, s)。

【0501】

オランザピン (0.710 g、2.27 mmol) のアセトニトリル (40 mL) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (0.613 g、4.09 mmol) を添加した後、ジ-tert-ブチルクロロメチルホスフェート (0.823 g、3.18 mmol) を添加した。フラスコをスズ箔で包んで光を排除し、反応物を 25 °C で3日間攪拌した。反応物を濃縮して揮発物を除去した後、ジクロロメタン (30 mL) で希釈し、H₂O (3 × 15 mL) で洗浄した。有機相は、相分離カートリッジを通過させ、減圧下で濃縮した。得られた油をジエチルエーテル中で終夜攪拌して、1-(ジ-tert-ブトキシホスホリルオキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージドを黄色微粉末として得た (1.105 g)。摩砕による精製を試みると、脱保護が起きて化合物 56 (0.60 g) が黄色固体として単離された。m/z 479 [M - I⁻]。

10

【0502】

化合物 56 (0.383 g、0.71 mmol) に、トリフルオロ酢酸 (6 mL) を添加した。反応物を 25 °C で1.5時間攪拌した。反応物に過剰のジエチルエーテルを添加すると、生成物が沈殿した。これを濾過し、NaHCO₃ 溶液をゆっくり添加することによって塩基性にした後、分取HPLCの塩基性条件下で精製して、化合物 57 (0.227 g、72%) を黄色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) 6.86 - 6.91 (3H, m), 6.64 (1H, m), 6.42 (1H, s), 4.93 (2H, d), 3.92 (2H, m), 3.64 (4H, m), 3.42 (2H, m), 3.15 (3H, s), 2.30 (3H, s)。

20

【0503】

化合物 58 (S)-1-(((1-(ドコシルオキシ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-(2-メチル-10H-ベンゾ[b]チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-4-イル)ピペラジン-1-イウムヨージド (化合物 58)

30

(S)-ドコシル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエートの合成 N-Boc-L-アラニン (2.5 g、13.21 mmol) のTHF (130 mL) 溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (2.14 g、13.21 mmol) を少しずつ添加した。反応物を 40 °C にして4時間加熱した。反応物に、ドコサノール (4.3 g、13.21 mmol) およびN,N'-ジメチルアミノピリジン (0.80 g、6.60 mmol) を添加した。反応物を 40 °C にして終夜加熱した後、20時間加熱還流させた。反応物を冷却した後、飽和NaHCO₃ 溶液 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 80 mL) で抽出した。有機相を混合し、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、静置するとドコサノールが溶液から沈殿した。これを濾別し、濾液を濃縮した。物質を、カラムクロマトグラフィーによってトルエン中0~10%酢酸エチルで溶出して精製して、(S)-ドコシル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート (5.64 g、86%) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.05 (1H, br s), 4.31 (1H, m), 4.11 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.37 (3H, d), 1.24 (38H, m), 0.87 (3H, t)。

40

【0504】

(S)-ドコシル 2-(クロロメトキシ)カルボニルアミノ)プロパノエートの合成 (S)-ドコシル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート (5.60 g、11.25 mmol) に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。反応物を終

50

夜室温で撹拌した後、揮発物を減圧下で除去して、(S)-1-(ドコシルオキシ)-1-オキソプロパン-2-アミニウム2,2,2-トリフルオロアセテート(4.55g、79%)を得た。

【0505】

ジクロロメタン(70mL)中の(S)-1-(ドコシルオキシ)-1-オキソプロパン-2-アミニウム2,2,2-トリフルオロアセテート(4.35g、8.50mmol)の懸濁液に、0 でクロロギ酸クロロメチル(1.51mL、17.00mmol)を滴下添加し、その後ピリジン(2.06mL、25.5mmol)を滴下添加した。反応物を2時間かけて室温に温めた後、25 で終夜撹拌した。反応物を飽和NaHCO₃溶液(60mL)でクエンチし、ジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。有機相を混合し、2MのHCl(50mL)、水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた後、減圧下で濃縮した。一部をカラムクロマトグラフィーによってヘプタン中40~60%ジクロロメタンで溶出して精製して、(S)-ドコシル2-(クロロメトキシ)カルボニルアミノ)プロパノエート(0.269g)を無色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) 5.76 (1H, d), 5.71 (1H, d), 5.51 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.13 (2H, t), 1.64 (2H, t), 1.44 (3H, d), 1.24 (38H, m), 0.86 (3H, t)。

【0506】

(S)-ドコシル2-(ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)プロパノエートの合成アセトニトリル(10mL)およびジクロロメタン(10mL)の混合物中の(S)-ドコシル2-(クロロメトキシ)カルボニルアミノ)プロパノエート(0.269g、0.55mmol)の懸濁液に、ヨウ化ナトリウム(0.247g、1.65mmol)を添加した。反応物をスズ箔で包んで光を排除し、反応物を25 で7日間撹拌した。反応物を濃縮して、揮発物を除去した。残渣にH₂O(30mL)を添加し、生成物をジクロロメタン(3×15mL)で抽出した。有機相を、5%亜硫酸ナトリウム水溶液(20mL)、水(20mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、(S)-ドコシル2-(ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)プロパノエート(0.320g、100%)を白色固体として得た。この生成物を、さらなる精製なしに次の反応で使用した。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 5.98 (1H, d), 5.94 (1H, d), 5.46 (1H, m), 4.37 (1H, m), 4.14 (2H, t), 1.60 (2H, m), 1.43 (3H, d), 1.24 (38H, m), 0.87 (3H, t)。

【0507】

オランザピン(0.14g、0.45mmol)の酢酸エチル(50mL)溶液に、(S)-ドコシル2-(ヨードメトキシ)カルボニルアミノ)プロパノエート(0.319g、0.54mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液を添加した。反応物を終夜25 で撹拌した。生成物が溶液から沈殿し、それを母液からデカントによって単離した。残渣をジエチルエーテルと共に摩砕して、化合物58を黄色固体として得た(0.270g、67%)。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 6.96 - 7.12 (3H, m), 6.83 (1H, m), 6.46 (1H, s), 5.69 (2H, s), 4.27 (1H, m), 3.71 - 4.19 (10H, m), 3.51 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.62 (2H, m), 1.51 (3H, d), 1.24 (38H, m), 0.87 (3H, t)。

【0508】

化合物18の化合物の塩化物塩

1-(2,2-ジメチルテトラデカノイル)オキシ)メチル)-1-メチル-4-

10

20

30

40

50

(2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリド

ヨウ化物塩から塩化物への一般変更手順

オランザピンプロドラッグ塩化物塩を、第四級アンモニウム基を含有するポリマー性マクロ網状樹脂によるイオン交換によって、対応するヨウ化物から調製した。一例として、1 - (((2 , 2 - ジメチルテトラデカノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリドを、以下の手順によって得た。Amberlyst A - 26 (水酸化物形態) 8 g を、メタノール中懸濁液としてガラスカラムに詰め、メタノール (50 mL) 中 1 % HCl を通過させて、樹脂の塩化物形態を得た。カラムをメタノール (50 mL) で洗浄し、次に 1 - (((2 , 2 - ジメチルテトラデカノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージドのメタノール溶液 (化合物 18、メタノール 10 mL 中 181.9 mg) を、追加のメタノール (50 mL) で溶出しながらカラムに通した。黄色画分 (約 50 mL) を混合し、窒素流の下で室温において乾燥させた。固体を、ボルテックスし、そして超音波処理することによって 2 - PrOH (10 % の固体を入れた) に懸濁させた。懸濁液を室温で 48 時間攪拌し、濾過した。収集した固体を、室温において減圧下で乾燥させて、DSC における 195 の吸熱ピークを特徴とする、1 - (((2 , 2 - ジメチルテトラデカノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリド塩を得た。

【 0509 】

化合物 19 の塩化物塩

1 - (((2 , 2 - ジメチルオクタノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリド

この化合物を、化合物 18 について記載した通りに、塩化物へのヨウ化物塩の一般変換法に従って、1 - (((2 , 2 - ジメチルオクタノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 19) を経て調製して、1 - (((2 , 2 - ジメチルオクタノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリドを得た (DSC において 201 で吸熱ピーク) 。

【 0510 】

化合物 20 の塩化物塩

1 - (((2 , 2 - ジメチルデカノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリド

この化合物を、化合物 18 について記載した通りに、塩化物へのヨウ化物塩の一般変換法に従って、1 - (((2 , 2 - ジメチルデカノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 20) を経て調製して、1 - (((2 , 2 - ジメチルデカノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリドを得た (DSC において 198 で吸熱ピーク) 。

【 0511 】

化合物 21 の塩化物塩

1 - (((2 , 2 - ジメチルドデカノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリド

この化合物を、化合物 18 について記載した通りに、塩化物へのヨウ化物塩の一般変換法に従って、(((2 , 2 - ジメチルドデカノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 21) を経て調製して、1 - (((2 , 2 - ジメチルドデカノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリドを得た (D S C において 199 で吸熱ピーク)。

【 0512 】

化合物 22 の塩化物塩

1 - (((2 , 2 - ジメチルヘキサデカノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリド

10

この化合物を、化合物 18 について記載した通りに、塩化物へのヨウ化物塩の一般変換法に従って、1 - (((2 , 2 - ジメチルヘキサデカノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 22) を経て調製して、1 - (((2 , 2 - ジメチルヘキサデカノイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリドを得た (D S C において 192 で吸熱ピーク)。

【 0513 】

20

化合物 2 の塩化物塩

1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) - 1 - ((パルミトイルオキシ) メチル) ピペラジン - 1 - イウムクロリド

この化合物を、化合物 18 について記載した通りに、塩化物へのヨウ化物塩の一般変換法に従って、1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) - 1 - ((パルミトイルオキシ) メチル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 2) を経て調製して、1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) - 1 - ((パルミトイルオキシ) メチル) ピペラジン - 1 - イウムクロリドを得た (D S C において 185 で吸熱ピーク)。

30

【 0514 】

化合物 1 の塩化物塩

1 - (((ステアロイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリド

この化合物を、化合物 18 について記載した通りに、塩化物へのヨウ化物塩の一般変換法に従って、1 - (((ステアロイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 1) を経て調製して、1 - (((ステアロイル) オキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリドを得た (D S C において 185 で吸熱ピーク)。

40

【 0515 】

化合物 3 の塩化物塩

1 - ((ブチリルオキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリド

この化合物を、化合物 18 について記載した通りに、塩化物へのヨウ化物塩の一般変換法に従って、1 - ((ブチリルオキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10

50

H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 3) を経て調製して、1 - ((ブチリルオキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリドを得た (D S C において 2 2 2 で吸熱ピーク)。

【 0 5 1 6 】

化合物 4 の塩化物塩

1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) - 1 - ((テトラデカノイルオキシ) メチル) ピペラジン - 1 - イウムクロリド

10

この化合物を、化合物 1 8 について記載した通りに、塩化物へのヨウ化物塩の一般変換法に従って、1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) - 1 - ((テトラデカノイルオキシ) メチル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 4) を経て調製して、1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) - 1 - ((テトラデカノイルオキシ) メチル) ピペラジン - 1 - イウムクロリドを得た (D S C において 1 9 1 で吸熱ピーク)。

【 0 5 1 7 】

化合物 5 の塩化物塩

1 - ((ドデカノイルオキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリド

20

この化合物を、化合物 1 8 について記載した通りに、塩化物へのヨウ化物塩の一般変換法に従って、1 - ((ドデカノイルオキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムヨージド (化合物 5) を経て調製して、1 - ((ドデカノイルオキシ) メチル) - 1 - メチル - 4 - (2 - メチル - 10 H - ベンゾ [b] チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イウムクロリドを得た (D S C において 1 8 0 で吸熱ピーク)。

【 0 5 1 8 】

30

(実施例 6)

p H の関数としてのアセナピンプロドラッグの溶液安定性

アセナピン由来のプロドラッグを、緩衝液中約 3 0 0 μ g / m L で、アセトニトリルを用いて調製した (以下の緩衝液の表を参照)。プロドラッグ / 親の最初の比を、非緩衝水で新しく調製した溶液を使用して測定した。化合物の完全な溶解を確実にすることが必要とされる場合、アセトニトリルをすべての試料へと滴定した。アセトニトリルの量は、各化合物の溶解性に応じて変化した (注記 1 参照)。安定性のための各試料 1 . 5 m L を H P L C バイアルに移し、バイアルを、H P L C の温度制御された試料区画中、2 5 で維持した。1、4、1 0 および 2 4 時間後に、プロドラッグおよびアセナピン含量について各試料を H P L C によってアッセイした (注記 2 参照)。各時点における残りのプロドラッグの分率を、

40

プロドラッグ分率 = (プロドラッグの H P L C 面積) / (プロドラッグ + アセナピンの H P L C 面積)

として算出した (注記 3 参照)。次に、プロドラッグの喪失を、一次崩壊の等式にフィットさせた :

プロドラッグ分率 = (最初のプロドラッグ分率) × e ^{- k t}

(式中、t = 時間 (単位は時) であり、k は、崩壊の速度定数である)。最後に、半減期を

t _{1 / 2} = 0 . 6 9 3 / k

として算出した。

50

【 0 5 1 9 】

緩衝液の表

すべての緩衝液は 0 . 0 1 M であった。

【 0 5 2 0 】

【表 1 B】

緩衝剤	H ₃ PO ₄ /NaH ₂ PO ₄	クエン酸/ クエン酸ナトリ ウム	NaH ₂ PO ₄ /Na ₂ HPO ₄	NaH ₂ PO ₄ /Na ₂ HPO ₄	グリシン /NaOH
pH (測定値)	2.11	5.08	5.95	6.95	9.01

10

【 0 5 2 1 】

結果を図 1 および 2 に示す。図に示す通り、アセナピンピバレート (図 2) は、アセナピンオクタノエートよりも安定である (図 1)。

【 0 5 2 2 】

注記 1 : 分解速度は、化合物に関する一次崩壊に従うので、アセトニトリル濃度は、分解速度に対して大きな影響があると予測されない (すなわち、速度定数は濃度と独立である)。データは、すべてのプロドラッグ + アセナピンに対するプロドラッグの分率としてフィットするので、プロドラッグの絶対濃度が公知である必要はない。

【 0 5 2 3 】

注記 2 : pH 7 におけるアセナピンのピバレートプロドラッグの 2 連の試料を、時点の数をさらに増やして注射して (最初 + 0 . 5、1、2、4、8、12 および 24 時間)、5 点曲線 (最初の時点 + 1、4、10 および 24 時間を含む) が、分解速度を適切に表すようにした。2 つの曲線は実質的に同一であった。

20

【 0 5 2 4 】

注記 3 : 換算因子なしの HPLC 面積 (%) は、実際の濃度値の代わりに算出に使用されるので、「プロドラッグ分率」は推定値であり、報告される半減期も、曲線下面積に基づいて推定される。しかし、分解対 pH に関する傾向 / 結論は明白である。任意の 2 つの化合物同士の相対的な分解速度は、ここで予測されるものと異なり得るが、2 つの異なるプロドラッグの安定性の順位序列も正確である。

30

【 0 5 2 5 】

(実施例 7)

ラットにおけるアセナピンおよびアセナピンプロドラッグの薬物動態評価

動物 : 18 匹の雄性 Sprague - Dawley ラット (Charles River Laboratories、マサチューセッツ州ウィルミントン) を試験で使用した。各群ラット 6 匹の 3 群を使用し、この研究では A 群、B 群および C 群と呼ぶ。ラットは、到着時には約 350 ~ 375 g であった。ラットをケージ 1 つ当たり 2 匹収容し、食餌と水を自由に摂取させた。収容室の環境条件 : 64 ~ 67 ° F、相対湿度 30 % ~ 70 %、および明暗サイクル 12 : 12 時間。すべての実験は、実験動物委員会によって承認された。

40

【 0 5 2 6 】

試験化合物 : 本発明のアセナピン親薬物およびプロドラッグ化合物の以下の製剤を、研究で使用した。

【 0 5 2 7 】

【表 1 C】

試験群	製剤	ロット番号	用量 (mg/ラット)	用量 体積(mL)/経路	投与ビヒクル
A	アセナピン:マレイン酸 (1:1モル比)	200-00381-201B	10	0.3 / IM	PBS 生理食塩水中 1%HPMC と 0.2%Tween、pH6.0
B	アセナピンパルミテート塩化物 (Cpd ASN-76)	200-00381-200A	10	0.3 / IM	PBS 生理食塩水中 1%HPMC と 0.2%Tween、pH6.0
C	アセナピンジメチルブチレートヨウ化物 (Cpd ASN-83)	200-00381-200B	10	0.3 / IM	PBS 生理食塩水中 1%HPMC と 0.2%Tween、pH6.0

10

【 0 5 2 8 】

薬物動態研究：ラットに、23ゲージ1インチ針と1ccのシリンジを用いてIM投与した。試験化合物を入れたバイアルから懸濁液0.3mLを採取した。ラットに、イソフルランで麻酔した後、後肢筋肉に注射した。イソフルランで手短に麻酔した後、外側尾静脈を通して血液試料を収集した。採血のために、27_{1/2}G針および1ccのシリンジを、抗凝固剤なしに使用した。投与後、6時間、24時間、および2、5、7、9、12、14、21、28、35日目の各サンプリング時点で、全血約350μLを収集した。収集したら、K2EDTAを入れた管に全血をすぐに移し、10~15回反転させ、すぐに氷上に置いた。管を、室温において>14,000gで2分間、遠心分離機にかけて(11500RPM、エッペンドルフ遠心分離機5417C、F45-30-11ローターを使用)、血漿を分離した。血漿試料を、ラベルを付したプレーン管(MICROTAI N E R (登録商標); M F G # B D 5 9 6 2)に移し、<-70 で凍結保存した。

20

【 0 5 2 9 】

データ分析：血漿試料中の薬物濃度を、各化合物について、液体クロマトグラフィー-質量分析法によって適切なパラメータを使用して分析した。半減期、分布体積、クリアランス、最大濃度およびAUCを、WinNonlinバージョン5.2ソフトウェア(Pharsight、ミズーリ州セントルイス)を使用することによって算出した。

30

【 0 5 3 0 】

結果：結果を図3に示す。図3からわかる通り、アセナピンジメチルブチレートプロドラッグ(図3の化合物83、本明細書ではASN-83とも呼ぶ)の注射から放出されたアセナピンのCmaxは、親アセナピン製剤のCmaxよりも低く、アセナピンパルミテートプロドラッグ(図3の化合物76、本明細書ではASN-76とも呼ぶ)よりも低かった。グラフ上の最初のサンプリング時点は6時間であり、したがってアセナピンおよびアセナピンパルミテートのCmaxは、6時間よりも早かった可能性が高いことに留意されたい。アセナピンジメチルブチレートプロドラッグは、アセナピンまたはアセナピンパルミテートプロドラッグと比較して、動物においてより長期間のアセナピン薬物動態を提供し、すべてのサンプリング時点にわたって血漿濃度をより漸進的に低減する。

40

【 0 5 3 1 】

(実施例8)

アンフェタミン誘発性自発運動モデルを使用する薬力学的研究

導入：統合失調症および双極性障害の治療に有用な本発明のプロドラッグは、自発運動亢進のげっ歯類モデルにおいて予測的な有効性を示すと予想される。D-アンフェタミン誘発性の自発運動は、ドーパミン作用性の活動亢進を模倣すると想定され、このことは統合失調症の「ドーパミン仮説」のベースを形成する。AMPH誘発性の活動亢進モデルは、抗精神病薬化合物の効率の簡単な初期スクリーニングを提供する。Fellら、Jou

50

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2008年) 326巻: 209~217頁参照。アンフェタミン誘発性の活動亢進を使用して、経口または注射によって投与される様々な用量のプロドラッグ製剤をスクリーニングする。この実施例の目的では、抗精神病薬のプロドラッグを試験して、急性の自発運動亢進パラダイムにおける薬力学的効能を測定する。この研究の仮説は、約100~200 ng/mlの血漿濃度をもたらすアリピプラゾールプロドラッグ製剤の投与が、AMPH誘発性の自発運動を著しく減衰するであろうというものである。

【0532】

薬物の精神運動の刺激特性、不安惹起/抗不安または鎮静特性を評価するために、一般挙動および活動を、実験動物(一般にラットおよびマウス)で測定することができる。したがって、オープンフィールド研究によって、試験化合物の挙動に対する効果を洞察することができる。それに限定されるものではないが、アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、カリプラジン、デヒドロアリピプラゾール、ラトレピルジン、イロペリドン、オランザピン、パリペリドン、リスペリドンおよびジプラシドンを含む本発明の特定のプロドラッグは、統合失調症および双極性障害の治療に有用である。本発明のかかるプロドラッグは、自発運動亢進のげっ歯類モデルにおいて予測的な有効性を示す。D-アンフェタミン誘発性の自発運動は、ドーパミン作用性の活動亢進を模倣すると想定され、このことは統合失調症の「ドーパミン仮説」のベースを形成する。同様に、グルタメートNMDA受容体アンタゴニスト(MK-801、PCP等)誘発性の自発運動は、統合失調症のNMDA活動性低下の仮説を模倣すると想定される(上記のFellら)。薬物誘発性の活動亢進のこれらの試験は、抗精神病薬化合物の効能の簡単な初期スクリーニングを提供する。アンフェタミン誘発性の活動亢進を使用して、経口または注射によって投与される油溶液中の様々なプロドラッグをスクリーニングして、薬力学的効能を測定する。この研究で行ったD-AMPH誘発性の自発運動の結果は、D-AMPHに対する皮下(S.C.)による親薬物の投与の過去の結果と比較されよう。この研究の仮説は、自発運動試験において有効濃度をもたらす親薬物のプロドラッグの投与(PO注射)が、抗精神病薬の効能のインビボ測定において効能を示すであろうというものである。

【0533】

材料: 実験的動物: 12匹のSprague Dawleyラットを、Charles River Laboratoryから購入する。ラットは、供給者から受け取る際、約90日齢であり、350~275グラムの範囲の重量である。ラットを各ケージに入れ、約1週間順化させる。ラットには、食餌と水を自由に摂取させる。

【0534】

D-アンフェタミン(D-AMPH)の投与溶液: D-AMPHを、Sigma Aldrichから購入する。D-アンフェタミンHCl(Sigma Aldrichから得る)を、0.9%生理食塩水中で調製して、濃度を1.5 mg/mlにする。過去の文献に従って、塩形態の補正は使用しない。D-アンフェタミン(D-AMPH)を、体重当たり用量1 ml/kg (= 1.5 mg/kg)でI.P.投与した。D-AMPHは、各試験期間の30分前に固体形態から調製する。

【0535】

抗精神病薬である親薬物のプロドラッグ誘導体の投与溶液: 投与溶液は、それに限定されるものではないが、i)ジホスファチジルコリン(DPPC)、グリセロールおよびNaOHの任意の組合せとの水中油エマルジョン、ii)ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)グリセロール、リン酸緩衝食塩水(PBS)およびポリソルベート(例えばTween 20)を任意に組合せたものの中の結晶懸濁液を含む水性懸濁液を含む、PO注射に適した任意の数の添加剤を含む。

【0536】

挙動ボックス: 挙動チャンバーは、バーモント州St. AlbansのMed Associates, Inc.からモデルENV-515を購入する。動物の運動を測定するための供給者によるソフトウェアを、挙動チャンバーに備える。

【0537】

方法：実験を開始する前に1週間、動物を順化させる。動物を、最初に約15分間、挙動ボックスに順化させた後、ボックスから取り出し、投与後の約1時間後に薬物の標的治療レベルをもたらす濃度で、本発明のプロドラッグ化合物を投与する。さらに15分間経過した後、さらに30分間の薬物 - ベースライン試験セッションのために、動物を挙動ボックスに戻す。次に、IP注射によってマウスにD - AMPH (1.5 mg / kg) を投与した後、60分間の実験挙動測定期間を設ける。測定するパラメータには、a) 測定した総距離 (第1測定)、b) 歩行移動の総数 (第2測定)、c) 垂直移動の総数 (第2測定)、およびd) 不動で費やした時間 (第2測定) が含まれる。

【0538】

血液サンプリング：実験当日、自発運動活性測定 (プロドラッグ投与の2時間後) の直後に尾静脈血液を採取し、翌日、プロドラッグ投与の22時間後に相当する時点で再度採取する。イソフルランで麻酔した後、外側尾静脈を通して血液試料を収集する。採血のために、27₁ / 2 G シリンジを、抗凝固剤なしに使用し、K2EDTAを入れた予冷 (湿った氷) 管に全血を移す。各時点で、動物1匹当たり血液0.5 ml を収集する。管を15 ~ 20回反転させ、すぐに湿った氷に戻した後、14,000 g で2分間、遠心分離機にかけて、血漿を分離する。こうして調製した血漿試料を、ラベルを付したプレーン管 (MICROTAINER (登録商標); MFG # BD5962) に移し、 -70°C で凍結保存する。

【0539】

挙動データ取得：挙動データを、挙動チャンバーに関連付けたソフトウェアパッケージによって電子的にキャプチャーする。データを変換し、GraphPad PRISM (登録商標) 5ソフトウェア (GraphPad Software, Inc., カリフォルニア州ラホヤ) によって分析する。データを、2要因測定法のANOVAを使用して分析する。

【0540】

本明細書で参照した特許文書および科学文献は、当業者に利用可能な知識を確立するものである。本明細書に引用したすべての米国特許文書および公開または非公開米国特許出願文書は、参考として援用される。本明細書に引用した海外のすべての公開済み特許文書および特許出願文書は、参考として援用される。本明細書に引用したすべての他の刊行済みの参考文献、文書、原稿および科学文献は、参考として本明細書に援用される。

【0541】

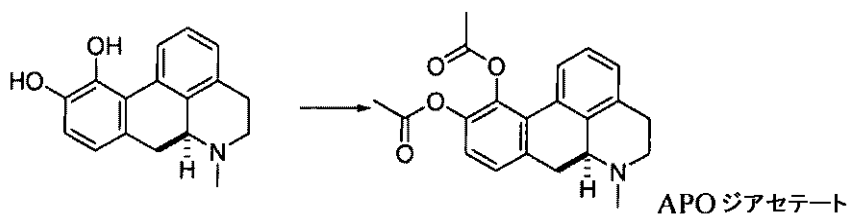
(実施例9)

アポモルヒネ (APO)

アポモルヒネジアセテート (APOジアセテート) (S) - 6 - メチル - 5, 6, 6a, 7 - テトラヒドロ - 4H - ジベンゾ [de, g] キノリン - 10, 11 - ジイルジアセテートの調製

【0542】

【化100】



アポモルヒネ塩酸塩 (9.0 g, 29.7 mmol) およびジクロロメタン (150 mL) の混合物に、5 でトリエチルアミン (13.6 mL, 97.8 mmol) を添加し、その後塩化アセチル (5.3 mL, 74.3 mmol) を10分間かけて添加した。反応混合物を1時間攪拌し、次に25 に温めた。さらに3時間後、反応をメタノール (5 mL) でクエンチし、次にジクロロメタン (100 mL) で希釈した。反応混合物を、飽

10

20

30

40

50

和 NaHCO_3 で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカクロマトグラフィーによって酢酸エチル～97：3酢酸エチル/メタノールで溶出してさらに精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、ヘプタンと共に摩砕して、RDC3915を薄緑色固体として得た(10.3g、99%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz , CDCl_3) 7.74 (1H, d), 7.22 - 7.18 (2H, m), 7.08 (2H, t), 3.25 - 3.11 (3H, m), 3.03 (1H, dd), 2.75 (1H, dd), 2.60 - 2.47 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.27 (3H, s)。

【0543】

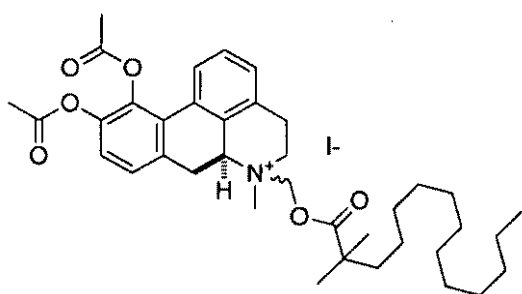
四級化手順

APO-1 (APOジアセテートジメチルミリステート) (6aS) - 10, 11 - ジアセトキシ - 6 - ((2, 2 - ジメチルテトラデカノイル) オキシ) メチル) - 6 - メチル - 5, 6, 6a, 7 - テトラヒドロ - 4H - ジベンゾ [de, g] キノリン - 6 - イウム

一般手順 I

【0544】

【化101】



四級化反応

RDC3915 (1.6g、4.55mmol) のジエチルエーテル (80mL) 溶液に、実施例1で調製した通り、ヨードメチル2, 2 - ジメチルテトラデカノエート (2.16g、5.46mmol) を添加した。反応物を25 で攪拌した。反応物が溶液から部分的に沈殿し、したがってジクロロメタン (20mL) を添加して、反応物を完全に可溶化した。25 でさらに4日経過後、反応が完了した。反応混合物を最小体積に濃縮し、ヘプタンを添加した (100mL)。生成物が溶液からガムとして沈殿し、それをヘプタン中で終夜攪拌した。ヘプタンを減圧下で除去して、固体を得た。これをヘプタン中で終夜摩砕して、APO-1 (3.083g、90%) を薄緑色固体として得た。生成物は、 $^1\text{H-NMR}$ 分析によれば比が1：1のジアステレオ異性体である。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.91 (2H, t), 7.52 (1H, d), 7.44 (2H, m), 7.31 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.16 (2H, d), 6.09 (2H, s), 5.56 (1H, d), 5.45 (1H, d), 5.02 (2H, m), 4.26 (3H, m), 3.96 (1H, dd), 3.85 (3H, s), 3.51 - 3.70 (3H, m), 3.49 (3H, s), 3.22 (3H, m), 2.94 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.25 (6H, s), 1.55 (4H, m), 1.14 - 1.24 (52H, m), 0.87 (6H, t)。

【0545】

APO-2 (APOジアセテートジメチルデカノエート) (6aS) - 10, 11 - ジアセトキシ - 6 - ((2, 2 - ジメチルデカノイル) オキシ) メチル) - 6 - メチル - 5, 6, 6a, 7 - テトラヒドロ - 4H - ジベンゾ [de, g] キノリン - 6 - イウムヨージドの合成

【0546】

10

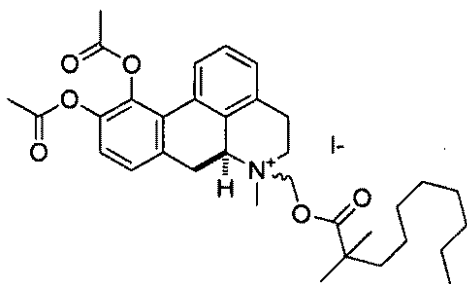
20

30

40

50

【化102】



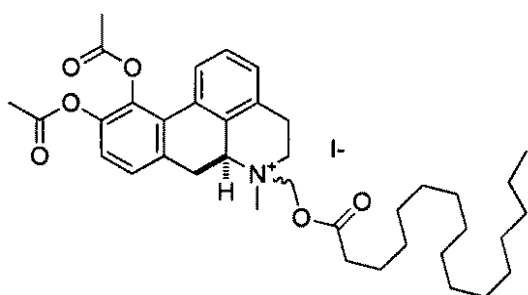
APO-2を、一般手順Iに従って1-ヨードオクタンから合成した。四級化反応の最後に、混合物を最小体積に濃縮し、ヘプタンを添加した(100mL)。生成物が溶液からガムとして沈殿し、これをヘプタン中で終夜攪拌して、APO-2(3.079g、78%)を薄緑色固体として得た。生成物は、¹H-NMR分析によれば比が1:1のジアステレオ異性体である。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.91 (2H, t), 7.57 (1H, d), 7.43 (2H, m), 7.35 (1H, d), 7.24 - 7.28 (2H, m), 7.17 (1H, d), 7.14 (1H, d), 6.09 (2H, s), 5.54 (1H, d), 5.44 (1H, d), 5.06 (1H, d), 4.95 (1H, m), 4.19 - 4.40 (3H, m), 4.02 (1H, dd), 3.86 (3H, s), 3.49 - 3.70 (3H, m), 3.48 (3H, s), 3.22 (3H, m), 2.93 (2H, t), 2.31 (3H, s), 2.24 - 2.29 (9H, m), 1.56 (4H, m), 1.02 - 1.36 (36H, m), 0.87 (6H, m).

APO-3 (APOジアセテートパルミテート) (6aS) - 10, 11 - ジアセトキシ - 6 - メチル - 6 - ((パルミトイルオキシ)メチル) - 5, 6, 6a, 7 - テトラヒドロ - 4H - ジベンゾ[de, g]キノリン - 6 - イウムヨージド

【0547】

【化103】



APO-3を、一般手順Iに従って1-ヨードオクタンから合成した。四級化反応の最後に、混合物を最小体積に濃縮し、ヘプタンを添加した(100mL)。生成物が溶液からガムとして沈殿し、これをヘプタン中で終夜攪拌した。ヘプタンを減圧下で除去して、固体を得た。これをヘプタン中で終夜粉砕して、APO-3(2.867g、84%)を薄緑色固体として得た。生成物は、¹H-NMR分析によれば比が1:1のジアステレオ異性体である。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.93 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.36 - 7.46 (3H, m), 7.25 (2H, m), 7.15 (2H, m), 6.15 (1H, d), 6.08 (1H, d), 5.56 (1H, d), 5.39 (1H, d), 4.85 - 5.01 (2H, m), 4.36 - 4.52 (2H, m), 3.94 - 4.16 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.60 (3H, m), 3.47 (3H, s), 3.12 - 3.41 (3H, m),

2.95 (2H, t), 2.58 (2H, q), 2.50 (2H, t),
2.32 (3H, s), 2.27 (6H, s), 2.25 (3H,
s), 1.61 (4H, m), 1.24 (48H, m), 0.87 (6
H, t)。

【0548】

(実施例10)

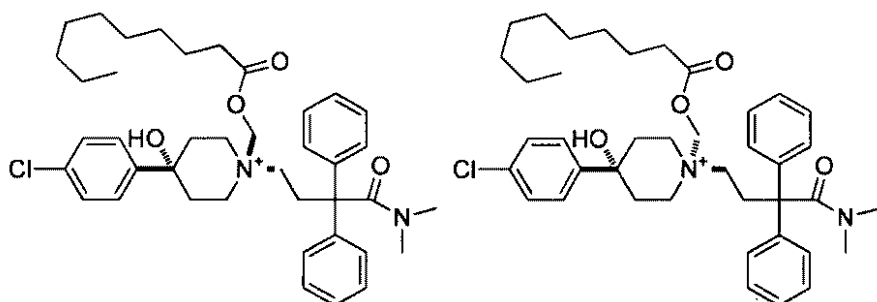
ロペラミド(LOP)

四級化反応手順 - 直鎖

LOP-1およびLOP-2(LOPデカノエート)(1,4トランス)-4-(4-
クロロフェニル)-1-(デカノイルオキシ)メチル)-1-(4-(ジメチルアミノ) 10
ヨージドおよび(1,4syn)-4-(4-クロロフェニル)-1-(デカノイルオ
キシ)メチル)-1-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-3,3-ジフェニルブチ
ル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イウムヨージド

【0549】

【化104】

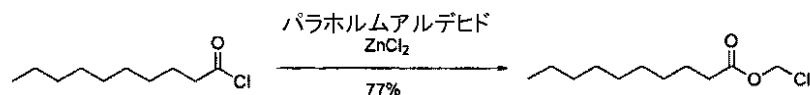


一般手順I

ステップA - クロロメチルアルキルエステルの合成

【0550】

【化105】



デカノイルクロリド(15g、78.7mmol)、パラホルムアルデヒド(2.36
g、78.7mmol)および塩化亜鉛(200mg)を混合し、反応混合物を65
にして終夜加熱した。反応物を25に冷却し、次にジクロロメタン(200mL)とNa
HCO₃水溶液(100mL、50%の飽和溶液)に分配した。有機層を、再度NaHCO
O₃(100mL)で洗浄し、次に水(50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、
濃縮して、粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィーによってジクロロメタンで
溶出して精製して、クロロメチルデカノエート(13.3g、77%)を薄黄色油として
得た。

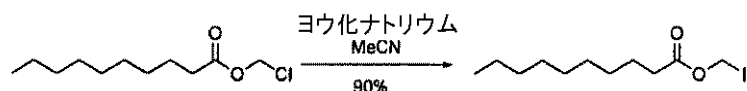
¹H-NMR(CDCl₃) 5.70(2H, s), 2.38(2H, 40
t), 1.70-1.55(2H, m), 1.38-1.15(12H,
m), 0.87(3H, t)。

【0551】

ステップB - ヨードメチルアルキルエステルの形成

【0552】

【化106】



クロロメチルアルキルエステル(8g、36.2mmol)のアセトニトリル(80m 50

L) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (16.3 g、108.7 mmol) を添加した。フラスコをスズ箔で被覆して光を排除し、25 で終夜撹拌した。反応混合物を、ジクロロメタン (200 mL) と水 (150 mL) に分配した。水層をジクロロメタン (2 × 150 mL) で抽出した。混合有機層を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL)、5% 亜硫酸ナトリウム水溶液 (200 mL) およびブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、次に乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、ヨードメチルデカノエート (11.3 g、90%) を黄色油として得たが、それ以上精製しなかった。¹H-NMR (CDCl₃) 5.90 (2H, s), 2.32 (2H, t), 1.68 - 1.58 (2H, m), 1.38 - 1.18 (12H, m), 0.87 (3H, t)。

【0553】

ステップC - 四級化反応

ロペラミド (2.0 g、4.19 mmol) の酢酸エチル (60 mL) 溶液に、ヨードメチルデカノエート (1.44 g、4.61 mmol) を添加した。反応物を終夜室温で撹拌した。生成物を濾過によって単離し、最小量のジクロロメタン/メタノールに溶解させた後、酢酸エチル (200 mL) を添加することによって精製して、LOP-1 を無色固体として得た (1.097 g、33%)。生成物は、¹H-NMR によれば単一の配座異性体であった。他の配座異性体を、濾液の濃縮によって単離した。残渣を、最小量のジクロロメタン/メタノールに溶解させた後、酢酸エチル (200 mL) を添加することによって精製して、LOP-2 を無色固体として得た (0.917 g、28%)。

¹H-NMR (CDCl₃) バッチ46631 7.27 - 7.49 (14H, m), 5.41 (2H, s), 4.94 (1H, s), 3.94 (2H, t), 3.39 (2H, d), 3.05 (2H, m), 2.97 (3H, s), 2.66 (2H, m), 2.44 (2H, t), 2.29 (3H, s), 2.26 (4H, m), 1.62 (2H, m), 1.28 (12H, m), 0.88 (3H, t)。

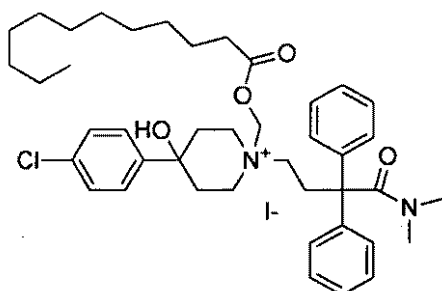
¹H-NMR (CDCl₃) バッチ46633 7.27 - 7.52 (14H, m), 5.35 (2H, s), 4.35 (2H, m), 3.23 (4H, m), 2.99 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.29 (3H, s), 1.88 - 2.17 (4H, m), 1.67 (2H, m), 1.28 (12H, m), 0.88 (3H, t)。

【0554】

LOP-3 (LOPラウレート) 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキシ - 3, 3 - ジフェニルブチル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((ドデカノイルオキシ)メチル)ピペリジン - 1 - イウム

【0555】

【化107】



四級化を、酢酸エチル中、ヨードメチルラウレート (一般手順 I を使用してラウロイルクロリドから生成した) を使用して実施し、4日間静置した。反応混合物を濃縮し、残渣を最小量のジクロロメタンに溶解させ、ジエチルエーテルを添加して、LOP-3 (2.14 g、83%) を得た。生成物は、¹H-NMR によれば配座異性体の約 1 : 1 混合物として単離された。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.52 - 7.19 (28H, m), 5.5

10

20

30

40

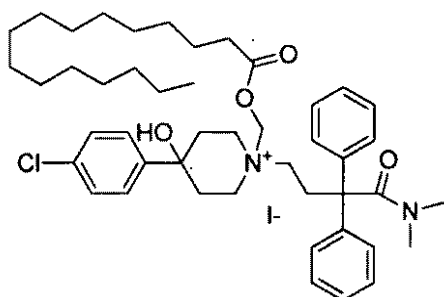
50

2 (2H, s), 5.33 (2H, s), 4.69 (1H, s), 4.37 (1H, s), 4.43 (2H, br t), 3.81 (2H, br t), 3.48 (2H, d), 3.29 - 3.11 (4H, m), 2.99 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.73 - 2.62 (2H, m), 2.50 - 2.07 (15H, m), 1.89 (2H, br t), 1.73 (3H, s), 1.68 - 1.54 (4H, m), 1.38 - 1.18 (32H, m), 0.87 (6H, t).

LOP-4 (LOPパルミテート) 4-(4-クロロフェニル)-1-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-3,3-ジフェニルブチル)-4-ヒドロキシ-1-((パルミトイルオキシ)メチル)ピペリジン-1-イウム

【0556】

【化108】



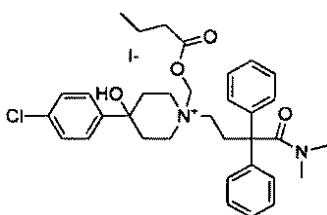
四級化を、酢酸エチル中、ヨードメチルパルミテート（一般手順Iを使用してパルミトイルクロリドから合成した）を使用して実施した。反応物を25で3日間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、最小量のジクロロメタンに溶解させ、ジエチルエーテル（200mL）を用いて沈殿させて、LOP-4を無色固体として得た（2.07g、75%）。生成物は、¹H-NMRによれば配座異性体の約1:1混合物として単離された。¹H-NMR（300MHz, CDCl₃）7.26 - 7.52 (28H, m), 5.49 (2H, s), 5.34 (2H, s), 4.66 (1H, s), 4.26 (2H, t), 4.15 (1H, s), 3.87 (2H, m), 3.46 (2H, d), 3.21 (2H, m), 3.04 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.69 (2H, m), 2.40 - 2.52 (6H, m), 2.29 (10H, m), 2.11 (2H, d), 1.93 (2H, t), 1.65 (4H, m), 1.25 (48H, m), 0.87 (6H, t)。

【0557】

LOP-5 (LOPブチレート) 1-((ブチリルオキシ)メチル)-4-(4-クロロフェニル)-1-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-3,3-ジフェニルブチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イウムヨージド

【0558】

【化109】



四級化を、酢酸エチル中、ヨードメチルブチレート（一般手順I、ステップBを使用してクロロメチルブチレートから合成した）を使用して実施すると、生成物は反応物から沈殿した。反応物を25で6日間攪拌した後、生成物を濾過によって単離した。生成物を、最小量のジクロロメタン/メタノールに溶解させ、その後ジエチルエーテル（200mL）を添加することによって精製して、LOP-5を無色固体として得た（2.21g、

10

20

30

40

50

75%)。生成物は、¹H-NMRによれば配座異性体の約1:1混合物として単離された。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.26 - 7.52 (28H, m), 5.46 (2H, s), 5.34 (2H, s), 4.62 (1H, s), 4.33 (2H, t), 3.90 (2H, m), 3.42 (2H, d), 3.20 (3H, m), 3.05 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.71 (2H, m), 2.39 - 2.52 (6H, m), 2.27 - 2.29 (12H, m), 1.88 - 2.13 (4H, t), 1.58 - 1.76 (4H, m), 0.97 (6H, 2 x t)。

10

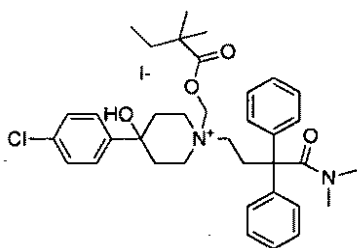
【0559】

LOP-GEMジメチル四級化物

LOP-6 (ジメチルブチレート) 4-(4-クロロフェニル)-1-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-3,3-ジフェニルブチル)-1-((2,2-ジメチルブタノイル)オキシ)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イウムヨード

【0560】

【化110】



20

四級化を、酢酸エチル中、ヨードメチル2,2-ジメチルブタノエート(一般手順Iを使用して2,2-ジメチルブチリルクロリドから合成した)を使用して実施すると、生成物は反応物から沈殿した。反応物を25で6日間攪拌した後、生成物を濾過によって単離した。生成物を、最小量のジクロロメタン/メタノールに溶解させ、その後酢酸エチル(200mL)を添加することによって精製して、LOP-6を無色固体として得た(1.97g、64%)。生成物は、¹H-NMRによれば比が7:10の配座異性体である。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.25 - 7.52 (14H, m), 5.45 (0.8H, s), 5.29 (1.2H, s), 4.24 (1.2H, t), 3.99 (0.8H, m), 3.42 (0.8H, d), 3.22 (2.4H, m), 2.96 - 3.09 (3.8H, m), 2.76 (0.8H, m), 2.53 (1.2H, m), 2.29 (5H, m), 1.88 - 2.19 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.23 (3.6H, s), 1.15 (2.4H, s), 0.83 (3H, m)。

30

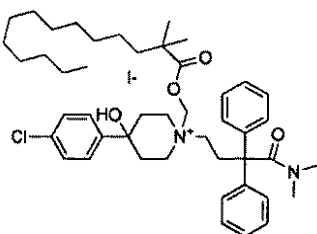
【0561】

LOP-7 (ジメチルミリステート) 4-(4-クロロフェニル)-1-(4-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-3,3-ジフェニルブチル)-1-((2,2-ジメチルテトラデカノイル)オキシ)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イウムヨード

40

【0562】

【化111】



50

一般手順 I I

ステップ A - メチル 2, 2 - ジメチルテトラデカノエートの合成

THF (50 mL) 中のジイソプロピルアミン (6.90 mL、49.0 mmol) の攪拌溶液に、Ar (g) 下で -7 において、滴下漏斗を介して n-BuLi (ヘキサン中 2.3 M、21.3 mL、49.0 mmol) を、温度を 0 から 5 の間に維持しながら滴下添加した。反応物を -7 で 30 分間攪拌した。次に -78 に冷却した。イソ酪酸メチル (5.61 mL、49.0 mmol) を添加し、反応物を -78 で 1.5 時間攪拌した。THF (10 mL) 中の 1 - ヨードドデカン (13.05 g、44.1 mmol) を、滴下漏斗を介して、温度を -70 未満に維持しながら滴下添加した。さらに THF 40 mL を、攪拌しながら 5 分間かけて添加した。添加が完了した後、反応物を -78 で約 2 時間攪拌し、次に一晩かけてゆっくりと 25 に温めた。

10

【0563】

反応を飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。水層を、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出し、混合有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過後、揮発物を除去した。イソ酪酸メチル 15.05 mL (131.27 mmol) を使用して、反応を同様に反復した。2 つの粗生成物のバッチを混合し、シリカクロマトグラフィーによってヘプタン ~ 50% ジクロロメタン / ヘプタンで溶出して精製して、メチル 2, 2 - ジメチルミリスレート (31.7 g) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.65 (3H, s), 1.52 - 1.45 (2H, m), 1.32 - 1.18 (20H, m), 1.15 (6H, s), 0.86 (6H, s)。

20

【0564】

ステップ B - 2, 2 - ジメチルテトラデカン酸の合成

エタノール (234 mL) 中のメチル 2, 2 - ジメチルテトラデカノエート (31.7 g、117.2 mmol) の攪拌溶液に、2 M の NaOH (117 mL、234.4 mmol) を添加した。反応物を終夜 25 で攪拌した。NaOH (4.69 g、117 mmol) を添加し、反応物を 50 で 24 時間加熱した。NaOH (4.69 g、117 mmol) を添加し、反応物を 100 にして 4 時間加熱し、次に 25 に冷却した。4 M の HCl 140 mL を添加して酸性にした。酢酸エチル (200 mL) を添加し、各層を分離した。水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、混合有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル (200 mL) とブライン (100 mL) に分配した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過後、揮発物を除去して、2, 2 - ジメチルテトラデカン酸 (26.9 g) を得た。

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.55 - 1.48 (2H, m), 1.30 - 1.20 (20H, m), 1.18 (6H, s), 0.87 (3H, t)。

【0565】

ステップ C - クロロメチル 2, 2 - ジメチルテトラデカノエートの合成

水 (100 mL) 中の 2, 2 - ジメチルテトラデカン酸 (14.3 g、55.8 mmol) の懸濁液に、炭酸水素ナトリウム (23.6 g、223.1 mmol) を 25 で添加した。15 分間攪拌した後、反応物を 0 に冷却し、クロロメチルクロロサルフェート (7.3 mL、72.5 mmol)、nBu₄NHSO₄ (3.79 g、11.1 mmol) およびジクロロメタン (200 mL) を添加した。0 で 1 時間攪拌した後、反応物を 25 に温め、終夜攪拌した。反応混合物を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 100 mL) で洗浄した。混合有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーによって 40% ジクロロメタン / ヘプタンで溶出して精製して、クロロメチル 2, 2 - ジメチルテトラデカノエート (14.47 g、85%) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.71 (2H, s), 1.55 - 1.48 (2H, m), 1.31 - 1.19 (20H, m), 1.19 (6H, s), 0.87 (3H, t)。

40

50

【0566】

次に、ヨードメチルアルキルエステルを、一般手順I、ステップBに記載の通り生成した。四級化を、一般手順のステップCに従って、酢酸エチル中、ヨードメチル2,2-ジメチルテトラデカノートをを用いて実施した。反応物を25で4日間攪拌した後、揮発物を減圧下で除去した。残渣を、最小量のジクロロメタンに溶解させた後、ジエチルエーテル(300 mL)を添加することによって精製して、非常に細かい固体を得た。生成物を、セライトを通して濾過して母液を除去することによって単離した後、生成物をジクロロメタンを用いて洗浄してセライトから除去した。減圧下で濃縮して固体を得、これをジエチルエーテルと共に摩砕して、LOP-7を無色固体として得た(1.4 g、38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.27 - 7.51 (14H, m), 5.28 (2H, s), 4.63 (1H, s), 4.18 (2H, t), 3.23 (4H, m), 3.00 (3H, s), 2.52 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.20 (2H, d), 1.93 (2H, t), 1.54 (2H, m), 1.24 (26H, m), 0.86 (3H, t)。

10

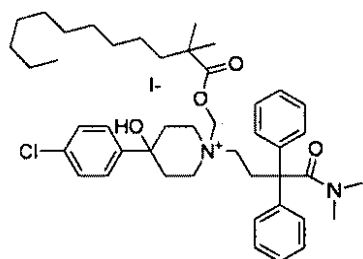
【0567】

LOP-8 (LOPジメチルラウレート) 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキシ - 3,3 - ジフェニルブチル) - 1 - ((2,2 - ジメチルドデカノイル) オキシ)メチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イウムヨージド

【0568】

【化112】

20



四級化を、酢酸エチル中、ヨードメチル2,2-ジメチルドデカノート(一般手順I Iを使用して1-ヨードデカンから合成した)を用いて実施した。反応物を25で3日間攪拌した後、溶媒を濃縮した。残渣を、最小量のジクロロメタンに溶解させ、ジエチルエーテル(200 mL)を用いて沈殿させて、LOP-8を無色固体として得た(0.941 g、35%)。生成物は、 $^1\text{H-NMR}$ によれば単一の配座異性体として単離された。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.32 - 7.51 (14H, m), 5.28 (2H, s), 4.66 (1H, s), 4.17 (2H, t), 3.23 (4H, t), 3.00 (3H, s), 2.51 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.19 (2H, m), 1.93 (2H, t), 1.52 (2H, m), 1.24 (26H, m), 0.86 (3H, t)。

30

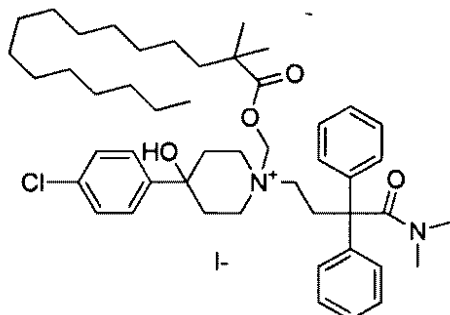
40

【0569】

LOP-9 (LOPジメチルパルミテート) 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキシ - 3,3 - ジフェニルブチル) - 1 - ((2,2 - ジメチルパルミトイル) オキシ)メチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イウムヨージド

【0570】

【化 1 1 3】



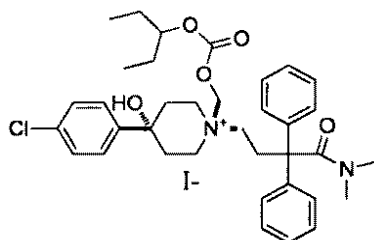
四級化を、酢酸エチル中、ヨードメチル 2, 2 - ジメチルヘキサデカノエート（一般手順 II を使用して 1 - ヨードテトラデカンから合成した）を用いて実施した。反応物を 25 で 3 日間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、最小量のジクロロメタンに溶解させ、ジエチルエーテル（200 mL）を用いて沈殿させて、LOP - 9 を無色固体として得た（1.185 g、42%）。生成物は、¹H - NMR によれば単一の配座異性体として単離された。¹H - NMR（CDCl₃） 7.35 - 7.53（12 H, m）, 7.31（2 H, s）, 5.28（2 H, s）, 4.67（1 H, s）, 4.16（2 H, t）, 3.24（4 H, m）, 3.00（3 H, s）, 2.51（2 H, m）, 2.29（3 H, s）, 2.19（2 H, d）, 1.92（2 H, t）, 1.53（2 H, m）, 1.24（30 H, m）, 0.87（3 H, t）。

【0571】

LOP - 10（LOP イソペンチルカーボネート四級化物）4 -（4 - クロロフェニル） - 1 -（4 -（ジメチルアミノ） - 4 - オキソ - 3, 3 - ジフェニルブチル） - 4 - ヒドロキシ - 1 -（（（（ペンタン - 3 - イルオキシ）カルボニル）オキシ）メチル）ピペリジン - 1 - イウムヨージド

【0572】

【化 1 1 4】



クロロギ酸クロロメチル（6 g、46.5 mmol）のヘプタン溶液に、0 で 3 - ペンタノール（4.9 mL、45.3 mmol）を添加した後、ピリジン（7.5 mL、92.7 mmol）を 15 分間かけて添加した。反応混合物を 30 分間攪拌し、次に静置して 25 に温めた。5 時間後、反応混合物を 1 M の HCl で洗浄し、次に飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカクロマトグラフィーによって 8 : 1 ヘプタン / 酢酸エチルで溶出してさらに精製して、クロロメチルペンタン - 3 - イルカーボネート（7.4 g、90%）を得た。¹H - NMR（CDCl₃） 5.72（2 H, s）, 4.66（1 H, dt）, 1.70 - 1.57（4 H, m）, 0.92（6 H, t）。

【0573】

次に、ヨードメチルアルキルエステルを、一般手順 I、ステップ B に記載の通り生成した。四級化を、酢酸エチル中、ヨードメチルペンタン - 3 - イルカーボネートを用いて実施した。生成物は反応物から沈殿し、それを 16 時間後に 25 で濾過によって単離した。生成物を、最小量のジクロロメタン / メタノールに溶解させた後、酢酸エチル（300 mL）およびジエチルエーテル（200 mL）を添加することによって精製して、LOP

10

20

30

40

50

- 10 を無色固体として得た (0.472 g、15%)。生成物は、 $^1\text{H-NMR}$ によれば単一の配座異性体として存在する。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.28 - 7.49 (14H, m), 5.45 (2H, s), 4.65 (1H, m), 3.97 (2H, m), 3.42 (2H, d), 3.11 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.73 (2H, m), 2.27 (7H, m), 1.67 (4H, m), 0.92 (6H, t)。

【0574】

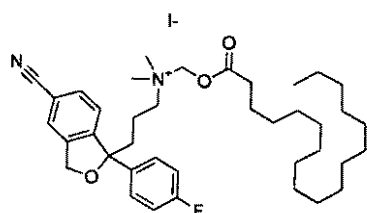
(実施例11)

シタロプラム

CIT-1 (ステアレート) 3 - (5 - シアノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) - N, N - ジメチル - N - ((ステアロイルオキシ)メチル)プロパン - 1 - アミニウムヨード

【0575】

【化115】



一般反応手順 I

ステップ A - 酸塩化物の形成

ジクロロメタン (100 mL) 中のステアリン酸 (20 g、70.3 mmol) の攪拌懸濁液に、塩化オキサリル (8.92 mL、105.5 mmol) を添加した。1 滴のジメチルホルムアミドを添加し、反応物を 25 で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた生成物を、さらなる精製なしに次のステップで使用した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 2.87 (2H, t), 1.65 - 1.70 (2H, m), 1.20 - 1.40 (28H, m), 0.87 (3H, t)。

【0576】

ステップ B - クロロメチルアルキルエステルの形成

パラホルムアルデヒド (2.11 g、70.3 mmol) および塩化亜鉛 (258 mg) を、先に調製した酸塩化物に添加し、反応混合物を 65 で 16 時間加熱し、次に 25 に冷却した。ジクロロメタン (200 mL) および飽和 NaHCO_3 水溶液 (70 mL) を添加した。水性エマルジョンをジクロロメタン (2 x 50 mL) で抽出し、混合有機抽出物を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (70 mL)、ブライン (70 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。濾過後、揮発物を除去し、残渣をシリカクロマトグラフィーによってヘプタン ~ 12% DCM / ヘプタンで溶出して精製して、黄色固体を得た (12.64 g、2 ステップで収率 54%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 5.70 (2H, s), 2.37 (2H, t), 1.55 - 1.70 (2H, m), 1.20 - 1.40 (28H, m) 0.86 (3H, t)。

【0577】

ステップ C - ヨードメチルアルキルエステルの形成

アセトニトリル (150 mL) およびジクロロメタン (75 mL) 中のクロロメチルアルキルエステル (12.64 g、37.96 mmol) の溶液に、ヨウ化ナトリウム (17.07 g、113.9 mmol) を添加した。フラスコをスズ箔で被覆して光を排除し、25 で 70 時間攪拌し、次に 25 で 24 時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン (200 mL) と水 (150 mL) に分配した。水層をジクロロメタン (2 x 150 mL) で抽出した。混合有機層を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL)、5% 亜硫酸ナトリウム水溶液 (200 mL) およびブライン (2 x 100 mL) で洗浄し、次に乾燥させ (MgSO_4)、濃縮して、生成物を黄色固体として得たが (14.53 g、収率 9

10

20

30

40

50

0%)、それ以上精製しなかった。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 5.90 (2H, s), 2.32 (2H, t), 1.55 - 1.70 (2H, m), 1.20 - 1.35 (28H, m), 0.87 (3H, t)。

【0578】

ステップD - シタロプラムの四級化によってRDC9354-07を得る

酢酸エチル(10 mL)中のシタロプラム(1 g、3.083 mmol)の攪拌溶液に、ヨードメチルステアレート(1.96 g、4.624 mmol)を酢酸エチル(15 mL)中の懸濁液として添加した。さらに酢酸エチル25 mLを添加し、反応物を暗室中25 で週末にかけて攪拌した。沈殿固体を濾過によって収集し、酢酸エチル(3 × 10 mL)で洗浄し、乾燥させて、CIT-1(1.66 g、72%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.66 - 7.57 (2H, m), 7.52 - 7.43 (3H, m), 7.08 - 6.99 (2H, m), 5.40 (2H, s), 5.28 (1H, d), 5.14 (1H, d), 4.01 - 3.88 (1H, m), 3.85 - 3.72 (1H, m), 3.26 (6H, s), 2.48 (2H, t), 2.43 - 2.19 (2H, m), 1.82 - 1.55 (4H, m), 1.36 - 1.17 (28 H, m), 0.87 (3H, t)。

10

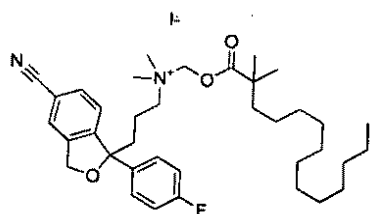
【0579】

CIT-2 - (ジメチルミリスレート)3 - (5 - シアノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1,3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) - N - ((2,2 - ジメチルテトラデカノイル)オキシ)メチル) - N,N - ジメチルプロパン - 1 - アミニウムヨード

20

【0580】

【化116】



30

ステップA メチル2,2 - ジメチルテトラデカノエートの合成

THF(50 mL)中のジイソプロピルアミン(6.90 mL、49.0 mmol)の攪拌溶液に、アルゴン(g)下で-78において、滴下漏斗を介してn-BuLi(ヘキサン中2.3 M、21.3 mL、49.0 mmol)を、温度を0 から5 の間に維持しながら滴下添加した。反応物を-78 で30分間攪拌した。次に-78 に冷却した。イソ酪酸メチル(5.61 mL、49.0 mmol)を添加し、反応物を-78 で1.5時間攪拌した。THF(10 mL)中の1 - ヨードドデカン(13.05 g、44.1 mmol)を、滴下漏斗を介して、温度を-70 未満に維持しながら滴下添加した。さらにTHF 40 mLを、攪拌しながら5分間かけて添加した。添加が完了した後、反応物を-78 で約2時間攪拌し、次に一晩かけてゆっくりと25 に温めた。反応を飽和NH₄Cl水溶液(100 mL)でクエンチし、酢酸エチル(100 mL)で希釈した。水層を、酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出し、混合有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過後、揮発物を除去した。イソ酪酸メチル15.05 mL(131.27 mmol)を使用して、反応を同様に反復した。2つの粗生成物のバッチを混合し、シリカクロマトグラフィーによってヘプタン~50%ジクロロメタン/ヘプタンで溶出して精製して、メチル2,2 - ジメチルミリスレート(31.7 g)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 3.65 (3H, s), 1.52 - 1.45 (2H, m), 1.32 - 1.18 (20H, m), 1.15 (6H, s), 0.86 (6H, s)。

40

【0581】

50

ステップB - 2, 2 - ジメチルテトラデカン酸の合成

エタノール (234 mL) 中のメチル 2, 2 - ジメチルテトラデカノエート (31.7 g、117.2 mmol) の攪拌溶液に、2 M の NaOH (117 mL、234.4 mmol) を添加した。反応物を終夜室温で攪拌した。NaOH (4.69 g、117 mmol) を添加し、反応物を 50 で 24 時間加熱した。NaOH (4.69 g、117 mmol) を添加し、反応物を 100 にして 4 時間加熱し、次に 25 に冷却した。4 M の HCl 140 mL を添加して酸性にした。酢酸エチル (200 mL) を添加し、各層を分離した。水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、混合有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル (200 mL) とブライン (100 mL) に分配した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過後、揮発物を除去して、2, 2 - ジメチルテトラデカン酸 (26.9 g) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.55 - 1.48 (2H, m), 1.30 - 1.20 (20H, m), 1.18 (6H, s), 0.87 (3H, t)。

10

【0582】

ステップC - クロロメチル 2, 2 - ジメチルテトラデカノエートの合成

2, 2 - ジメチルテトラデカン酸 (3.5 g、13.6 mmol) の水 (35 mL) 溶液に、Na₂CO₃ (5.8 g、54 mmol) を添加した。20 分後、反応物を 0 に冷却し、nBu₄NHSO₄ (0.93 g、3 mmol)、ジクロロメタン (75 mL) およびクロロメチルクロロサルフェート (1.8 mL、17.7 mmol) を添加した。反応物を温めて 25 にし、終夜攪拌した。反応混合物を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 100 mL) で抽出した。混合有機層を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。生成物を、カラムクロマトグラフィーによってヘプタン ~ 10% ジクロロメタン / ヘプタンで溶出して精製して、クロロメチル 2, 2 - ジメチルテトラデカノエート (5.0 g、71%) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.71 (2H, s), 1.55 - 1.48 (2H, m), 1.31 - 1.19 (20H, m), 1.19 (6H, s), 0.87 (3H, t)。

20

【0583】

CIT-2 を、クロロメチル 2, 2 - ジメチルテトラデカノエートを用いて、前述の一般手順 I、ステップ C および D に従って合成した。最終反応混合物を濃縮して油を得、それをジエチルエーテル (×2) と共に摩砕し、次に最小量の DCM に溶解させ、ジエチルエーテルに添加した。油が形成され、溶媒をデカントした。次に、残りの油を減圧下で乾燥させて、CIT-2 (2.31 g、70%) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.65 - 7.59 (2H, m), 7.51 - 7.44 (3H, m), 7.04 (2H, t), 5.36 (2H, s), 5.21 (2H, dd), 4.07 - 3.98 (1H, m), 3.88 - 3.79 (1H, m), 3.26 (6H, s), 2.41 - 2.19 (2H, m), 1.81 - 1.66 (2H, m), 1.55 - 1.50 (2H, m), 1.31 - 1.13 (26H, m), 0.87 (3H, t)。

30

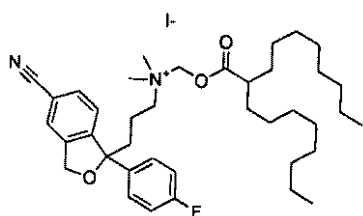
【0584】

CIT-3 - (CIT オクチルデカノエート) 3 - (5 - シアノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) - N, N - ジメチル - N - ((2 - オクチルデカノイル) オキシ) メチル) プロパン - 1 - アミニウム ヨージド

40

【0585】

【化117】



50

ステップA - ジエチル2, 2 - ジオクチルマロネートの合成

マロン酸ジエチル (20 g、0.125 mol) のテトラヒドロフラン (500 mL) 溶液に、臭化オクチル (47 mL、0.275 mol) を添加した後、水素化ナトリウム (鉱油中60%、11 g、0.275 mol) を1時間かけて添加した。反応混合物を25℃で3日間撹拌した。別の水素化ナトリウム (5 g、0.125 mol) および臭化オクチル (15 mL、0.086 mol) を添加し、混合物を5時間加熱還流させた。反応物を冷却し、水で注意深くクエンチし、次に2 MのHClで希釈した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィによって1:1ヘプタン/トルエン~トルエンで溶出してさらに精製して、ジエチル2, 2 - ジオクチルマロネート (41.4 g、86%) を薄黄色油として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.98 (4H, q), 1.70 - 1.60 (4H, m), 1.15 - 0.88 (30H, m), 0.69 (6H, t)。

10

【0586】

ステップB - 2 - オクチルデカン酸の合成

ジエチル2, 2 - ジオクチルマロネート (41.4 g、0.108 mol) に工業用変性アルコール (50 mL) を添加した後、KOH (40 g、0.714 mol) の水 (500 mL) 溶液を添加した。反応混合物を20時間加熱還流させ、氷/水に注ぎ、2 MのHClで酸性にした。次に、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相をMgSO₄で乾燥させた後、揮発物を蒸発させた。次に、ガスの発生が停止するまで (約5時間)、残渣をニートで170℃に加熱し、冷却時に2 - オクチルデカン酸 (26.4 g、86%) を黄色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.40 - 2.26 (1H, m), 1.66 - 1.52 (2H, m), 1.51 - 1.39 (2H, m), 1.35 - 1.18 (24H, m), 0.87 (3H, t)。

20

【0587】

ステップC - クロロメチル2 - オクチルデカノエートの合成

2 - オクチルデカン酸 (12.2 g、42.9 mmol) および水 (90 mL) の混合物に、Na₂CO₃ (17.7 g、108 mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (2.8 g、8.2 mmol)、ジクロロメタン (180 mL) を添加し、次にクロロメチルクロロサルフェート (5.5 mL、54.3 mmol) を添加した。反応混合物を18時間撹拌し、次に水 (300 mL) およびジクロロメタン (300 mL) で希釈した。有機相を分離し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、シリカ上でヘプタン/ジクロロメタン (8:1) で溶出して精製して、クロロメチル2 - オクチルデカノエート (12.0 g、84%) を無色油として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.72 (2H, s), 2.43 - 2.33 (1H, m), 1.67 - 1.52 (2H, m), 1.51 - 1.40 (2H, m), 1.33 - 1.18 (24H, m), 0.86 (3H, t)。

30

【0588】

CIT-3を、クロロメチル2 - オクチルデカノエートを用いて、一般手順I、ステップCおよびD (上記) に従って合成した。最終反応混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテル (x2) と共に摩砕し、溶媒をデカントした。次に、残りの油を酢酸エチルに溶解させ、水で洗浄した (x2)。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して、CIT-3 (1.30 g、38%) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.65 - 7.59 (2H, m), 7.51 - 7.44 (3H, m), 7.04 (2H, t), 5.34 (2H, s), 5.20 (2H, dd), 4.07 - 3.97 (1H, m), 3.91 - 3.78 (1H, m), 3.25 (6H, s), 2.49 - 2.42 (1H, m), 2.40 - 2.27 (2H, m), 1.81 - 1.71 (2H, s), 1.52 - 1.48 (2H, m), 1.37 - 1.13 (24H, m), 0.87 (6H, 2 x

40

50

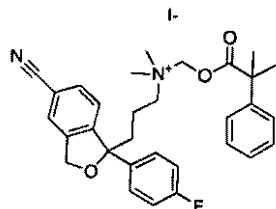
t)。

【0589】

CIT-4 (ジメチルフェニルアセテート) 3 - (5 - シアノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル) - N, N - ジメチル - N - ((2 - メチル - 2 - フェニルプロパノイル) オキシ) メチル) プロパン - 1 - アミノウム ヨーゾド

【0590】

【化118】



10

CIT-4 を、ジメチルフェニル酢酸を用いて、一般手順 I (上記) に従って合成し、最終生成物をジエチルエーテルと共に摩砕して、CIT-4 (3.8 g、100%) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.65 - 7.55 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.44 (2H, dd), 7.39 - 7.22 (5H, m), 7.04 (2H, t), 5.32 (2H, s), 5.24 (1H, d), 5.17 (1H, d), 3.70 - 3.57 (1H, m), 3.46 - 3.36 (1H, m), 2.91 (6H, s), 2.14 (2H, q), 1.64 (3H, s), 1.60 - 1.46 (5H, m)。

20

【0591】

(実施例 12)

pH の関数としてのオランザピン塩基、パモエートおよびプロドラッグの室温での溶解度

オランザピン遊離塩基、オランザピンパモエート (ZYPREXA (登録商標)、RELPREVV (登録商標) および ZYPADHERA (登録商標) の活性成分) およびジメチルミリストートプロドラッグのヨウ化物塩 (化合物 18; OLZ-DMM-I) の平衡溶解度を、3 種類の結晶性材料を懸濁させ平衡化して、懸濁液中の過剰の固体によって明らかになる通り飽和させた水性緩衝液中で、室温にて測定した。pH 4 および 5 では、0.1 M クエン酸緩衝液を使用し、pH 6、7 および 8 では、0.1 M のリン酸緩衝液の一組を使用した。各緩衝液は、0.2 M の NaCl を含有していた。共溶媒も他の潜在的に可溶化する構成成分も含まれていなかった。所与の緩衝液試料におけるただ 1 種の材料の溶解度を個々に試験するために、緩衝液調製物を細分した。図 4 は、オランザピン塩基 (三角形) の溶解性の pH 依存性を示しており、これは、薬物の塩基性の特徴と一致して、1000 倍を超える溶解度の変化 (pH 9 では溶解性が低く、pH 4 では水溶性が高い) を示す。オランザピンパモエート (OLZ パモエート; 菱形記号) の溶解性は、pH に依存し、研究した pH 範囲にわたって 10 倍をわずかに上回って溶解性が変化する。本発明の化合物 18 (OLZ-DMM-I; 四角記号) は、4 ~ 9 の pH 範囲にわたって無視できるほどの溶解性の pH 依存性 (2 倍未満) を示す。化合物の室温での溶解度は、水中では 0.0001 ~ 0.0002 μg/mL と一様に低い。図 4 はまた、pH の関数としての、化合物 18 (DMM-I からの OLZ; 四角記号、破線) の分解によって形成されたオランザピンの濃度を示している。

30

40

【0592】

(実施例 13)

ラットにおけるオランザピンプロドラッグの薬物動態評価

動物: 雄性 Sprague-Dawley ラット (Charles River Laboratories、マサチューセッツ州ウィルミントン) を得た。約 24 匹のラット

50

を、各研究で使用した。ラットは、到着時には約350～375gであった。ラットをケージ1つ当たり2匹収容し、食餌と水を自由に摂取させた。収容室の環境条件：64～67°F、相対湿度30%～70%、および明暗サイクル12：12時間。すべての実験は、実験動物委員会によって承認された。

【0593】

試験化合物：ある量の各試験化合物を、表6に示したビヒクル中に懸濁させて、0.3 mLにオランザピン3mg当量を含む懸濁液を得た。

【0594】

薬物動態研究：ラットに、23ゲージ1インチ針と1ccのシリンジを用いてIM投与した。試験化合物を入れたバイアルから懸濁液0.3mLを採取した。ラットに、イソフルランで麻酔した後、後肢筋肉に注射した。イソフルランで手短に麻酔した後、外側尾静脈を通して血液試料を収集した。採血のために、27_{1/2}G針および1ccのシリンジを、抗凝固剤なしに使用した。投与後、6時間、24時間目、および2、5、7、9、12、14日目の各サンプリング時点で、全血約250μLを収集した。21、28および35日目のサンプリング時点で、全血約450μLを収集した。収集したら、K₂EDTAを入れた管に全血をすぐに移し、10～15回反転させ、すぐに氷上に置いた。管を、4～8において>14,000×gで2分間、遠心分離機にかけて(11500RPM、エッペンドルフ遠心分離機5417C、F45-30-11ローターを使用)、血漿を分離した。血漿試料を、ラベルを付したプレーン管(MICROTAINER(登録商標)；MFG#BD5962)に移し、<-70で凍結保存した。

10

20

【0595】

データ分析：血漿試料中の薬物濃度を、各化合物について、液体クロマトグラフィー-質量分析法によって適切なパラメータを使用して分析した。半減期、分布体積、クリアランス、最大濃度およびAUCを、WinNonlin、バージョン5.2ソフトウェア(Pharsight、ミズーリ州セントルイス)を使用することによって算出した。

【0596】

結果：結果を表7にまとめる。

表7

【0597】

【表 7】

オランザピン 化合物 番号	AUC _{0-t} (ng×日/mL)	T _{max} (日)	T _{1/2} (日)	ビヒクル
オランザピン 溶液 対照	193	0.03	0.15	100:1 の Captisol:1M の HCl
13	77.3	0.3	0.9	PBS 中 2%CMC と 0.2%Tween 20、 pH 6.6
10	151.0	0.3	1.6	PBS 中 2%CMC と 0.2%Tween 20、 pH 6.7
18	143.0	2.0	1.3	PBS 中 2%CMC と 0.2%Tween 20、 pH 6.8
2	135	0.3	0.2	PBS 中 2%CMC と 0.2%Tween 20、 pH 6.10
24	147.8	0.3	1.3	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.73
11	126.0	0.3	0.6	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.73
50	99.0	2.0	1.7	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.73
7	60.2	1.0	4.4	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.73
20	55.0	1.0	1.6	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.73
17	37.4	0.3	0.3	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.73
28	192.0	0.3	2.4	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.73
36	151.0	0.04	1.9	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.73
51	66.5	0.63	2.66	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.73
52	52.8	4.00	5.14	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.73
22	63.1	1.83	1.11	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.73
53	127	2.00	NA	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.73
30	7.06	0.20	ND	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.73
43	0.4	0.20	ND	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.8
49	14.2	0.25	ND	2%CMC、0.2%Tween20 PBS 緩衝液、pH6.8

【0598】

結果は、オランザピンプロドラッグ化合物が、オランザピンよりも長い T_{max} および / または T_{1/2} を有することを示している。これは、これらの化合物が、オランザピン自体と比較して全身循環にオランザピンを遅延放出することを示している。

【0599】

本発明を、特に、その好ましい実施形態に関して示し説明してきたが、本明細書では、

10

20

30

40

50

添付の特許請求の範囲に含まれる本発明の範囲から逸脱することなく、形態および詳細に様々な変更を加え得ることを当業者は理解する。本明細書に記載の実施形態は、互いに排他的ではなく、様々な実施形態の特徴は、本発明に従って全体または一部を組み合わせることができることも理解されたい。

【 図 1 】

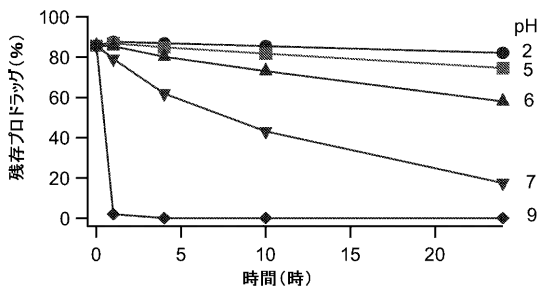


FIG. 1

【 図 2 】

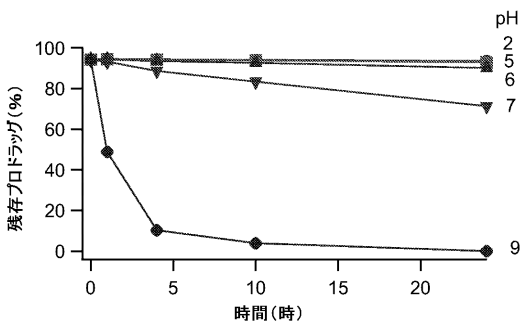


FIG. 2

【 図 3 】

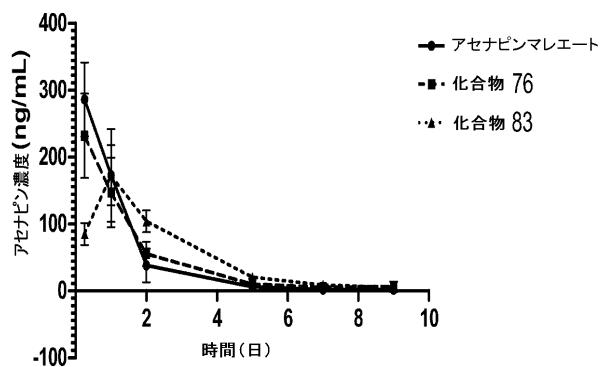


FIG. 3

【 図 4 】

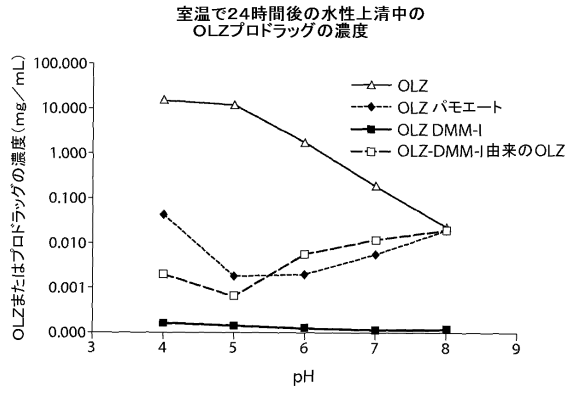


FIG. 4

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 61/293,171
(32)優先日 平成22年1月7日(2010.1.7)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/293,163
(32)優先日 平成22年1月7日(2010.1.7)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (72)発明者 アルマーソン, オーン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01545, シュルーズベリー, ファーミントン ドライブ 22
- (72)発明者 ブラムバーグ, ローラ クック
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01773, リンカーン, ミル ストリート 37
- (72)発明者 レメナー, ジュリウス エフ.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01701, フラミングハム, イートン ロード 9

合議体

審判長 内藤 伸一
審判官 穴吹 智子
審判官 松澤 優子

- (56)参考文献 特表2005-511477(JP,A)
特表2001-527083(JP,A)
国際公開第2009/11540(WO,A1)
European Journal of Pharmaceutical Sciences
, 2005年, Vol.24, p.433-440
Chem. Pharm. Bull., 2001年, Vol.49, No.9, p.1102-1109
Journal of Controlled Release, 1994年, Vol.28.
No.1/3, p.282-283
Prog. Med., 1985年, Vol.5, p.2152-2156

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00-31/714
A61K43/00
CA
REGISTRY