(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4397435号
(P4397435)

(45)発行日　平成22年1月13日(2010.1.13)　(24)登録日　平成21年10月30日(2009.10.30)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 499/88 (2006.01)　C07D 499/00　J
C07D 499/897 (2006.01)　A61P 31/04
A61P 31/04 (2006.01)　A61K 31/431
A61K 31/431 (2006.01)

請求項の数 16　(全 32 頁)

(21)出願番号　特願2009-517474 (P2009-517474)
(86)(22)出願日　平成19年6月18日 (2007.6.18)
(65)公表番号　特表2009-542616 (P2009-542616A)
(43)公表日　平成21年12月3日 (2009.12.3)
(86)国際出願番号　PCT/IB2007/001843
(87)国際公開番号　WO2008/001212
(87)国際公開日　平成20年1月3日 (2008.1.3)
審査請求日　平成21年2月23日 (2009.2.23)
(31)優先権主張番号　60/806,000
(32)優先日　平成18年6月28日 (2006.6.28)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/911,587
(32)優先日　平成19年4月13日 (2007.4.13)
(33)優先権主張国　米国 (US)

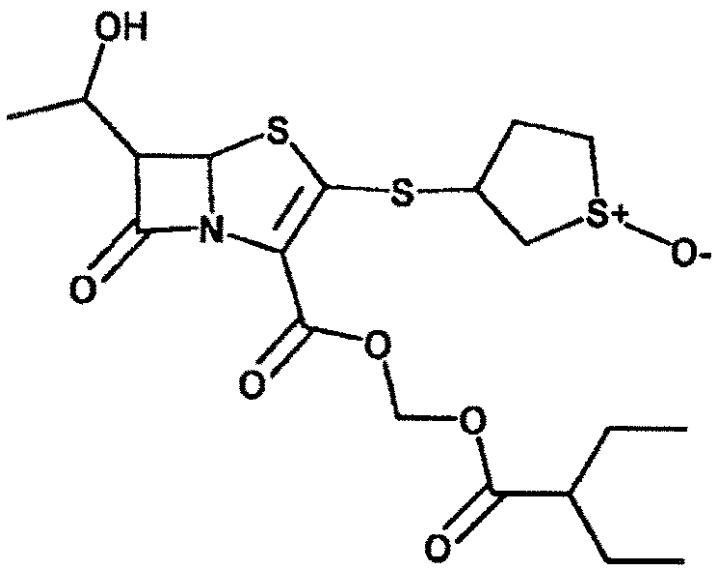
早期審査対象出願

(73)特許権者　397067152
ファイザー・プロダクツ・インク
アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
イースタン・ポイント・ロード
(74)代理人　100096666
弁理士　室伏　良信
(74)代理人　100131934
弁理士　▲高▼橋　宏次
(74)代理人　100137040
弁理士　宮澤　純子
(74)代理人　100133927
弁理士　四本　能尚

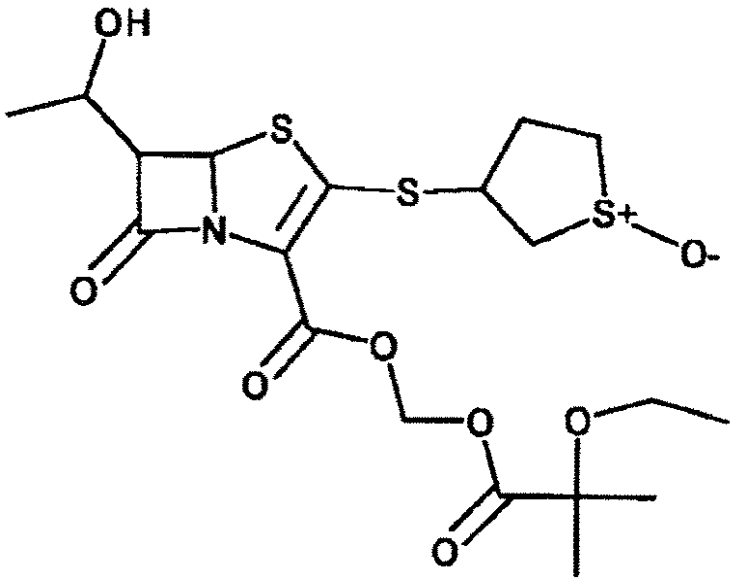
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ペネムプロドラッグ

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下式の化合物。
【化１】



【請求項２】
（２－エチル－１－オキソブトキシ）メチル（５Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－７－オキソ－３－［［（１Ｒ，３Ｓ）－テトラヒドロ－１－オキシド－３－チエニル］チオ］－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタ－２－エン－２－カルボキシラートである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
図３および５に示したものと実質的に同じＸ線粉末回折パターンを有する結晶形態の（２－エチル－１－オキソブトキシ）メチル（５Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－７－オキソ－３－［［（１Ｒ，３Ｓ）－テトラヒドロ－１－オキシド－３－チエニル］チオ］－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタ－２－エン－２－カルボキシラートである、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
下式の化合物。
【化２】



【請求項５】
（２－エトキシ－２－メチル－１－オキソプロポキシ）メチル（５Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－７－オキソ－３－［［（１Ｒ，３Ｓ）－テトラヒドロ－１－オキシド－３－チエニル］チオ］－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタ－２－エン－２－カルボキシラートである、請求項４に記載の化合物。
【請求項６】
図４および６に示したものと実質的に同じＸ線粉末回折パターンを有する結晶形態の（２－エトキシ－２－メチル－１－オキソプロポキシ）メチル（５Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－７－オキソ－３－［［（１Ｒ，３Ｓ）－テトラヒドロ－１－オキシド－３－チエニル］チオ］－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタ－２－エン－２－カルボキシラートである、請求項４に記載の化合物。
【請求項７】
治療有効量の請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物であり、経口投与によってヒトにおいて細菌感染を治療するための医薬組成物。
【請求項８】
経口投与によってヒトにおいて細菌感染を治療するための薬剤の製造における、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項９】
治療有効量の請求項２、３、５、または６のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物であり、経口投与によってヒトにおいて細菌感染を治療するための医薬組成物。
【請求項１０】
化合物が、約５００から約２５００ｍｇＢＩＤまたはＴＩＤの量で経口投与される、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
化合物が、約８００から約１０００ｍｇＢＩＤの用量で経口投与される、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
化合物が、約２０００ｍｇＢＩＤの用量で経口投与される、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
化合物が、約２０００ｍｇＴＩＤの用量で経口投与される、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
化合物が、約７から約２５ｍｇ／ｋｇＢＩＤの用量で経口投与される、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
化合物が、約１７から約４５ｍｇ／ｋｇＢＩＤの用量で経口投与される、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
化合物が、約１７から約４５ｍｇ／ｋｇＴＩＤの用量で経口投与される、請求項９に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、抗感染剤、抗生物質、経口抗生物質、およびプロドラッグ、特にスロペネム（ｓｕｌｏｐｅｎｅｍ）プロドラッグ、それらの調製、ならびに使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
米国特許第５０１３７２９号は、（５Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－７－オキソ－３－［［（１Ｒ，３Ｓ）－テトラヒドロ－１－オキシド－３－チエニル］チオ］－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタ－２－エン－２－カルボン酸と称することのできる広域抗生物質である、スロペネムを記載している。Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、５７、４３５２～６１（１９９２）も参照されたい。

【０００３】
他のペネムおよびプロドラッグは、例えば米国特許第４９５２５７７号、米国特許第５５０６２２５号、国際公開第１９９２／００３４４４号、および国際公開第２００４／０６７５３２号で論じられている。
【０００４】
スロペネムおよびある種のそのプロドラッグを用いて、様々な前臨床試験および臨床試験が行われてきた。スロペネム自体は、明らかには経口で生物学的に利用可能ではない。米国特許第５０１３７２９号はスロペネムプロドラッグを論じており、スロペネムのピバロイルオキシメチルプロドラッグが包含される（スロペネムＰＯＭエステル）。２種の立体異性体の混合物として経口投与されたとき、このＰＯＭエステルは、ヒトにおいて経口で生物学的に利用可能であることが示された。Ｆｏｕｌｄｓら、Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ、６６５～６７１頁（１９９１年、４月）を参照されたい。しかしながら、ＰＯＭエステルプロドラッグは、加水分解お

よびピバル酸またはトリメチル酢酸放出後の組織カルニチン枯渇を伴う。Ｂｒａｓｓ、Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｒｅｖｉｅｗｓ、５４、５８９～５９８（２００２）を参照されたい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

本発明は、高度経口暴露または生物学的利用能、組織カルニチンを枯渇させる傾向の欠如、実用的な医薬製剤および使用に好ましく適している物理化学的特性、例えば結晶化度、融点、水溶解度、および透過性などの１つまたは複数を兼ね備える新規なスロペネムプロドラッグへの要求に対処する。

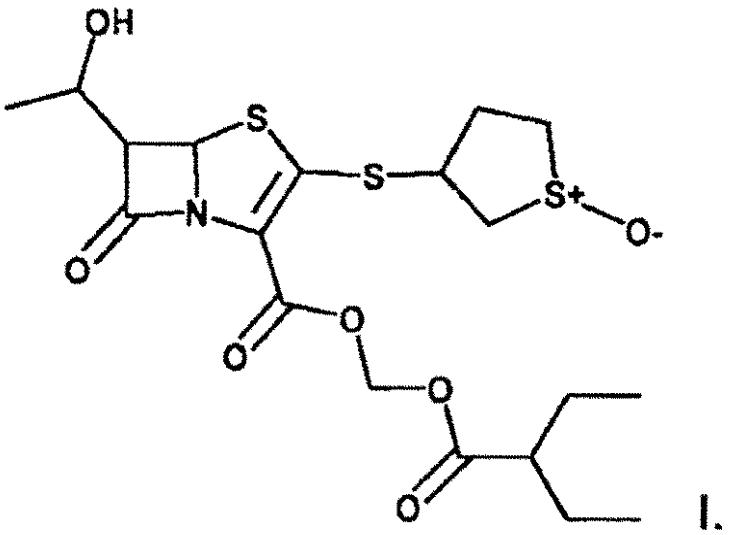
【課題を解決するための手段】

【０００６】

いくつかの態様において、本発明は、式Ｉの化合物を包含する。

【０００７】

【化１】



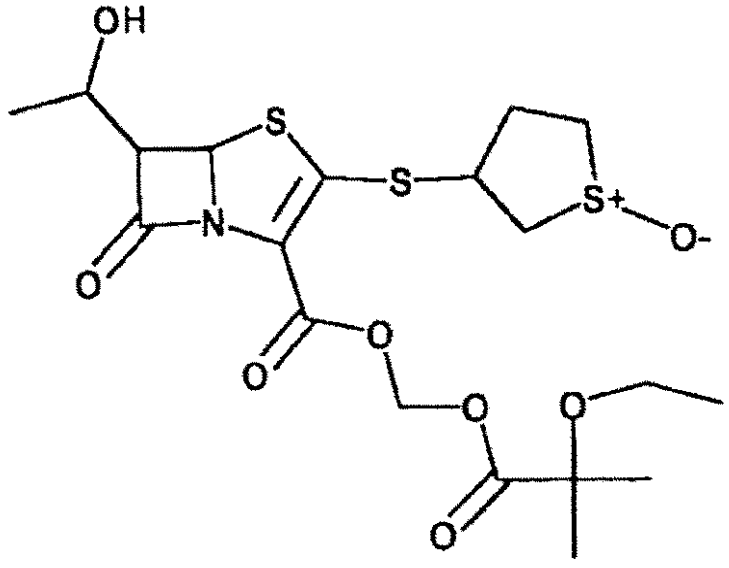
Ｉ.

【０００８】

他の態様において、本発明は、式ＩＩの化合物を包含する。

【０００９】

【化２】



II.

【００１０】

本発明はさらに、細菌感染を治療または予防するための製剤および化合物の使用を包含する。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

化合物

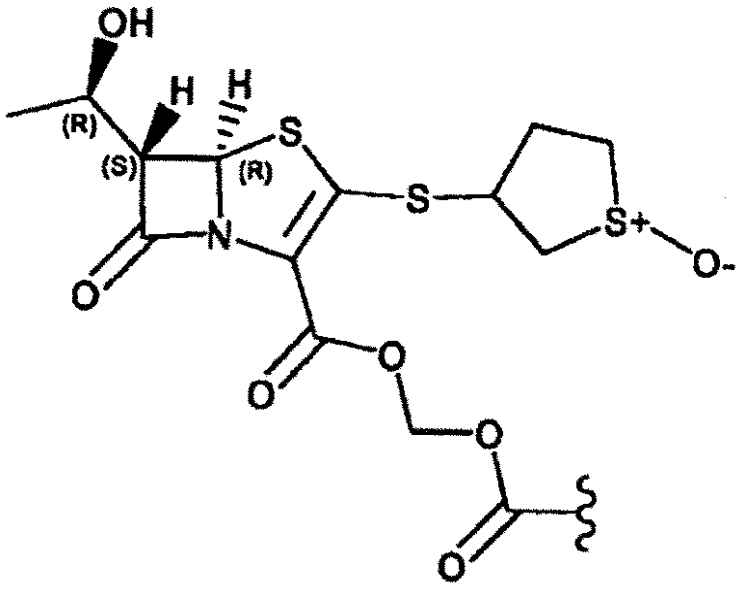
本発明は、上に示し記載した、式ＩおよびＩＩのプロドラッグ化合物を包含する。立体中心でのＲおよびＳ立体配置の両方を可能にし、それらを含む、上図に示したすべての立体異性体およびその混合物が企図され包含される。

【００１２】

式ＩおよびＩＩの化合物の好ましい立体配置は、以下のとおりである。

【００１３】

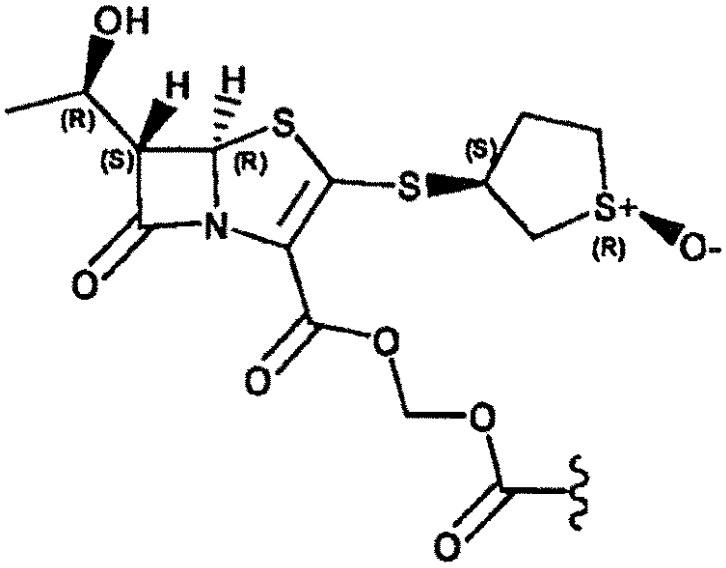
【化３】



特に、オキソチオラニル部分は、以下に示すとおり、好ましくは立体配置１Ｒ，３Ｓである。

【００１４】

【化４】

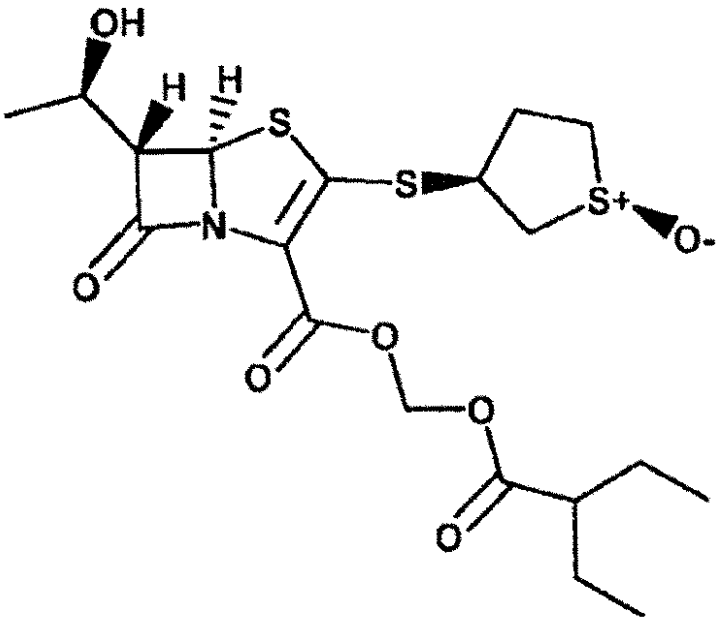


【００１５】

例えば、（２－エチル－１－オキソブトキシ）メチル（５Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－７－オキソ－３－［［（１Ｒ，３Ｓ）－テトラヒドロ－１－オキシド－３－チエニル］チオ］－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタ－２－エン－２－カルボキシラート（本明細書では化合物１）が提供され、これを下に図示する。

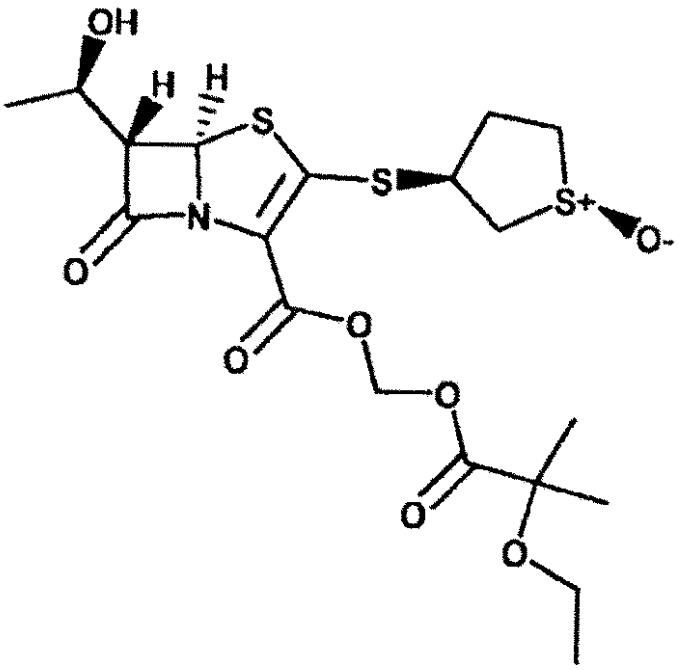
【００１６】

【化５】



【００１７】
他の例は、（２－エトキシ－２－メチル－１－オキソプロポキシ）メチル（５Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－７－オキソ－３－［［（１Ｒ，３Ｓ）－テトラヒドロ－１－オキシド－３－チエニル］チオ］－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタ－２－エン－２－カルボキシラート（本明細書では化合物２）が提供され、これを下に図示する。

【００１８】
【化６】



【００１９】
本発明のプロドラッグは、非晶質であることができ、または種々の結晶形態もしくは多形として存在することができ、溶媒和物および水和物が包含される。プロドラッグの多形は本発明の一部を形成し、種々の条件下で本発明のプロドラッグを結晶化することによって調製できる。多形は、プロドラッグを加熱または溶融し、その後、徐冷却または急速冷却して得ることもできる。多形の存在は、固体プローブＮＭＲ分光法、ＩＲ分光法、示差走査熱量測定、粉末Ｘ線回折、または他のそのような技法によって求めることができる。したがって、化合物自体の詳述はその多形に開かれており、それに結合する水または溶媒分子を包含する。

【００２０】
調製
本発明のプロドラッグは、例えば、本明細書、またはそれらすべての全体が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許第３９５１９５４号、第４２３４５７９号、第４２８７１８１号、第４４５２７９６号、第４３４２６９３号、第４３４８２６４号、第４４１６８９１号、第４４５７９２４号、および第５０１３７２９号に開示されているものなどの既知の方法に従って、スロペネムの遊離酸から調製できる。

【００２１】
使用
本発明のプロドラッグは、ヒトにおいて、気道、外科、中枢神経系、胃腸、泌尿生殖器、婦人科、皮膚軟組織、および眼の感染、ならびに市中肺炎などの多様な院内および市中感染を治療するために用いることができる。これらのプロドラッグの抗菌活性は、予防的使用にも有利に利用することができる。経口投与が好ましい。生物活性データは以下に示

す。

【００２２】

投与されるプロドラッグの最小量は、最小治療有効量である。投与されるプロドラッグの最大量は、毒物学的に許容できる量である。いくつかの実施形態において、投与されるスロペネムプロドラッグの量は、投与間隔の少なくとも約３０％の間（例えば、ＢＩＤ（２回／日）投与では少なくとも約３．６時間、またはＴＩＤ（３回／日）では少なくとも約２．４時間）、スロペネムの血漿抗生物質濃度を感染病原体のＭＩＣ$_{90}$（９０％最小阻止濃度）（例えば、約０．５μｇ／ｍＬ、または約１μｇ／ｍＬ）より高く維持する量である。いくつかの実施形態において、血中レベルは、投与間隔の少なくとも約４０％の間（例えば、ＢＩＤでは少なくとも約４．８時間、またはＴＩＤでは少なくとも約３．２時間）、目標レベルまたはそれを超えるレベルに維持される。

【００２３】

一般に、成人のスロペネムプロドラッグの日用量は、約５００ｍｇＡ（ミリグラムスロペネム当量）から約６ｇＡ、または約１ｇＡから約５ｇＡであることができる。成人のスロペネムプロドラッグのレジメンは、約１２時間間隔で１日２回投与の約５００ｍｇＡから約１５００ｍｇＡであることができる。レジメンは約１週間から約２週間の期間にわたって投与することができる。ある種の感染では、これらの範囲外の用量を用いることが必要であるか、または望ましい可能性がある。

【００２４】

本発明のプロドラッグの日用量は、通常、普通は等しい用量で１日１から４回投与できる。いくつかの実施形態において、プロドラッグ用量は、約５００から約２５００ｍｇＢＩＤもしくはＴＩＤ、約８００ｍｇから約１ｇＢＩＤ、またはより重度の感染の場合、約２ｇＢＩＤもしくはＴＩＤであり得る。いくつかの実施形態において、用量は、約７から約２５ｍｇ／ｋｇＢＩＤ、約１７から約４５ｍｇ／ｋｇＢＩＤ、または約１７から約４５ｍｇ／ｋｇＴＩＤであり得る。

【００２５】

いくつかの実施形態において、治療はスロペネム自体または他の抗生物質によって静脈内で開始し、その後、治療は本発明の経口プロドラッグによって継続する。

【００２６】

さらに以下で論じるとおり、化合物１のプロドラッグは、プロドラッグ１０００ｍｇ（約７３０ｍｇスロペネム当量）の経口投与により、３．１８から４．８４時間の間、約０．５μｇ／ｍＬを超えるヒト血中レベルを提供することが見出された。異なる実験において、化合物１のプロドラッグは、プロドラッグ２０００ｍｇ（約１４６０ｍｇスロペネム当量）の経口投与により、４．２８から５．９４時間の間、約１μｇ／ｍＬを超えるヒト血中レベルを提供することが見出された。

【００２７】

プロドラッグの使用は、他の活性剤と併用できる。スロペネムまたはスロペネムプロドラッグの使用は、腎尿細管分泌の抑制作用を有するプロベネシドまたは類似の活性剤と併用できる。

【００２８】

製剤

本発明は、１種または複数の賦形剤および／または１種または複数の他の活性成分を用いてまたは用いずに、経口投与用に製剤化された本発明のプロドラッグ化合物を含む医薬組成物を包含する。プロドラッグは溶媒和物または水和物の形態であり得る。

【００２９】

本発明の経口投与形態は、標準的な製薬の慣例に従って、チュアブル錠剤を包含する錠剤、カプセル剤、丸剤、ロゼンジ、トローチ、粉剤、シロップ、エリキシル、液剤、懸濁剤などであり得る。本発明の医薬組成物は、経鼻胃管を通して患者の胃腸管に直接送達することもできる。

【００３０】

経口投与形態は、いくつかの実施形態において、プロドラッグ約８００から約２５００ｍｇを含有できる。

【００３１】

賦形剤は、意図される投与形態に基づいて選択できる。非限定的な例には、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、スクロース、ゼラチン、アカシア、トラガカントゴム、またはトウモロコシデンプン；充填剤、例えば微結晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、グリシン、およびデンプンなど；崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、およびある種の複合ケイ酸塩など；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルクなど；ならびに甘味剤、例えばスクロース、ラクトース、またはサッカリンなどが包含される。投与単位形態がカプセル剤であるとき、上記の種類の材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含有することができる。賦形剤はまた、キサンタンゴムまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの懸濁助剤、コロイド状シリカなどの滑剤、希釈剤、および二酸化ケイ素などの増量剤、特に小児用経口懸濁剤およびサシェ剤の場合、香味剤を包含することもできる。コハク酸などの安定剤も用いることができる。コーティングとして、または投与単位の物理的形態を変更するために、他の種々の材料が存在してもよい。例えば、錠剤は、シェラック、糖、またはその両方で被覆することができる。調節放出投与形態も企図される。

【００３２】

プロドラッグは、本明細書に記載の範囲内で所望の治療投与量を提供するのに充分な量で医薬組成物に存在する。プロドラッグと賦形剤の割合の比は、当然ながら活性成分の化学的性質、溶解性、および安定性、ならびに企図される投与形態などの要因によって決まる。典型的に、本発明の医薬組成物は、プロドラッグ約２０重量％から約９５重量％を含有できる。

【００３３】

スロペネムの生物活性

スロペネムは、院内病原体を包含する広範囲の病原体に対して活性である。これには、セファロスポリンに耐性を与える基質拡張型β－ラクタマーゼを発現する腸内細菌科（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）のメンバー（クレブシエラ・ニューモニエ（Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、ＥＳＢＬ＋）に対する強力な活性が包含される。さらに、これらの分離菌の多くはフルオロキノロンにも耐性がある。スロペネムは、臨床的に関連のある多くの嫌気性菌種に対して非常に活性である。

【００３４】

スロペネム（親酸（５Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－７－オキソ－３－［［（１Ｒ，３Ｓ）－テトラヒドロ－１－オキシド－３－チエニル］チオ］－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタ－２－エン－２－カルボン酸）のｉｎｖｉｔｒｏ活性を、表１に要約したとおり、市中および院内感染に関与する病原体に対して評価した。

【００３５】

【表１】

表１．スロペネムのＭＩＣ$_{90}$値（ｕｇ／ｍｌ）

スタフィロコッカス・アウレウス・オキサシリン-S (Staphylococcus aureus oxacillin-S)	0.125
スタフィロコッカス・サプロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)	0.5
アロイオコッカス・オチチジス (Alloiococcus otitidis)	1
ストレプトコッカス・ピオゲネス (Streptococcus pyogenes) (A群)	0.03
ストレプトコッカス・アガラクチア (Streptococcus agalactiae) (B群)	0.125
ストレプトコッカス・ボビス (Streptococcus bovis) (D群)	0.06
ビリダンス・ストレプトコッカス (Viridans Streptococcus) 群	0.25
ストレプトコッカス・ニューモニエ (Streptococcus pneumoniae) ペニシリン感受性	0.03
ストレプトコッカス・ニューモニエ (Streptococcus pneumoniae) ペニシリン中等度	0.25
ストレプトコッカス・ニューモニエ (Streptococcus pneumoniae) ペニシリン耐性	1
ストレプトコッカス・ニューモニエ (Streptococcus pneumoniae) レボフロキサシン耐性	0.5
リステリア・モノサイトゲネス (Listeria monocytogenes)	0.125
コリネバクテリウム属 (Corynebacterium spp) (C. ジェイケイウム (C. jeikeium) でない)	2
シトロバクター・ディバーサス (Citrobacter diversus)	0.06
シトロバクター・フロインディ (Citrobacter freundii)	0.25
エンテロバクター・アエロゲネス (Enterobacter aerogenes)	0.5
エンテロバクター・クロアカ (Enterobacter cloacae)	1
エシェリキア・コリ (Escherichia coli)	0.06
クレブシエラ・オキシトカ (Klebsiella oxytoca)	0.125
クレブシエラ・ニューモニエ (Klebsiella pneumoniae)	0.125
クレブシエラ・ニューモニエ (Klebsiella pneumoniae) ESBL+	0.25
モルガネラ・モルガニ (Morganella morganii)	2
プロテウス・ミラビリス (Proteus mirabilis)	0.5
サルモネラ／シゲラ (Salmonella/Shigella)	0.125
ヘモフィルス・インフルエンザ (Haemophilus influenzae) β-ラクタマーゼ-	0.25
ヘモフィルス・インフルエンザ (Haemophilus influenzae) β-ラクタマーゼ+	0.5
モラクセラ・カタラーリス (Moraxella catarrhalis) β-ラクタマーゼ-	0.03
モラクセラ・カタラーリス (Moraxella catarrhalis) β-ラクタマーゼ+	0.125
レジオネラ・ニューモフィラ (Legionella pneumophila)	0.06
ナイセリア・メニンギティディス (Neisseria meningitides)	0.06
バクテロイデス・フラジリス (Bacteroides fragilis)	0.5
クロストリジウム・パーフリンジェンス (Clostridium perfringens)	0.06
プレボテラ属 (Prevotella spp)	0.125

【００３６】

このように、スロペネムは、セファロスポリンおよびフルオロキノロンに耐性がある院内病原体を包含する、広範な病原体に対して活性である。この範囲は、感染病原体が同定されており、スロペネムに対する感受性が確認されている場合、病院での広い使用を支持

している。これには混合微生物叢の関与が見込まれる場合、特に混合感染が疑われるとき多剤レジメンの一部として、呼吸器適応症および外科的適応症の広範なリストが包含される。

【００３７】

プロドラッグ経口有効性

化合物を、３種の異なるｉｎ　ｖｉｖｏ感染モデルで、経口有効性に関してプロファイルした。それぞれの感染を確立するために用いた細菌性病原体は、それらの耐性プロファイル、およびヒト疾患に関連するモデルで感染を引き起こす能力に基づいて選択した。クレブシエラ・ニューモニエ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）分離菌１１０９および６４８５は、基質拡張型β－ラクタマーゼ陽性（ＥＳＢＬ$^{+}$）株の最近の臨床分離菌のコレクションに由来し、シプロフロキサシンおよびセフタジジム、ならびに他のβ－ラクタム抗生物質に対して高いＭＩＣを有している。両分離菌は、マウスで致死性全身感染を引き起こす能力が実証されている。ストレプトコッカス・ニューモニエ（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）１０９５は、マウス全身および気道感染モデルにおいて病原性である、ペニシリン耐性、マクロライド耐性株である。ヘモフィルス・インフルエンザ株Ｒｄ／ＡＨ５－３は実験室株Ｒｄから得たものであり、ＰＢＰ３での特定部位変異はこのβ－ラクタマーゼ陰性株をアンピシリン耐性にする（ＢＬＮＡＲ）。この株は、この疾患のスナネズミ（Ｍｏｎｇｏｌｉａｎ　ｇｅｒｂｉｌ）モデルで中耳炎を起こすことができる。結果を下の表２に要約する。

【００３８】

マウス急性全身感染モデル：このモデルでは、ＣＦ－１マウスを、致死接種源のクレブシエラ・ニューモニエ１１０９、６４８５、またはストレプトコッカス・ニューモニエ１０９５の腹腔内注射によって感染させた。広範囲の用量レベルを網羅するために、群当たり８から１０頭のマウスからなる４つの用量群を感染および処置した。マウスに感染後３０分／４時間、または感染後１／５時間にＢＩＤ療法を投与し、感染後第４日の生存動物数に基づいて、$ＰＤ_{５０}$（感染、処置マウスの５０％が生存する用量）を算出した。

【００３９】

マウス気道感染モデル：このモデルは致死惹起（ｃｈａｌｌｅｎｇｅ）のストレプトコッカス・ニューモニエ１０９５の鼻腔内接種によって開始し、肺炎を引き起こした。広範囲の用量レベルを網羅するために、群当たり８から１０頭のマウスからなる４つの用量群を感染および処置した。感染後１８時間にＢＩＤ療法を開始し、２日間継続した。感染後第１０日に各用量群で生存しているマウスの数を用いて、$ＰＤ_{５０}$を求めた。

【００４０】

スナネズミ中耳炎モデル：中耳炎を確立するために、スナネズミを、ヘモフィルス・インフルエンザのＢＬＮＡＲ株で胞内（ｉｎｔｒａｂｕｌｌａ）接種によって感染させた。広範囲の用量レベルを網羅するために、群当たり５頭のスナネズミからなる４つの用量群を感染および処置した。感染後１８時間にＴＩＤ療法を開始し、２日間継続した。感染後第４日に、動物を安楽死させ、中耳液洗浄物を収集し、そこに含有される細菌数を求めた。細菌レベルに基づいて$ＥＤ_{５０}$を算出し、１００コロニー形成単位／ｍｌ未満のカウント数を有する中耳液洗浄試料は浄化されているとみなした。

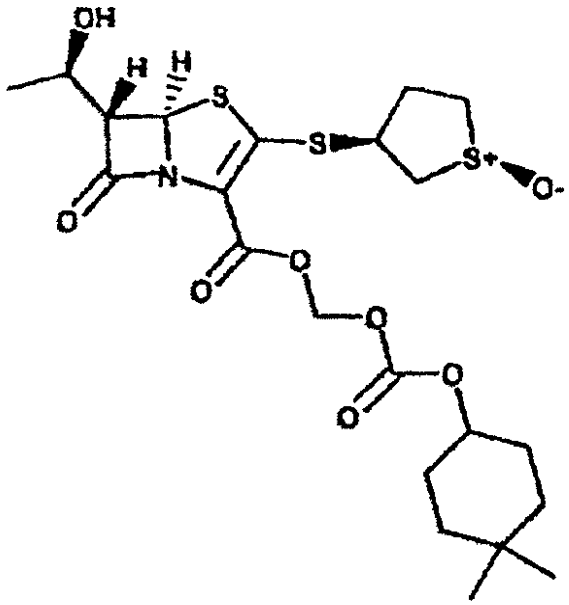
【００４１】

化合物１および２の化合物、化合物Ａ（下に示す）、および下に示すスロペネムのピバロイルオキシメチルエステル（ＰＯＭ－エステル）（（１Ｒ，３Ｓ）オキソチオラン立体化学）である化合物Ｂ１に関してデータを収集した。化合物Ｂ２は、ジアステレオマー混合物である（下に示す）。

【００４２】

【化７】

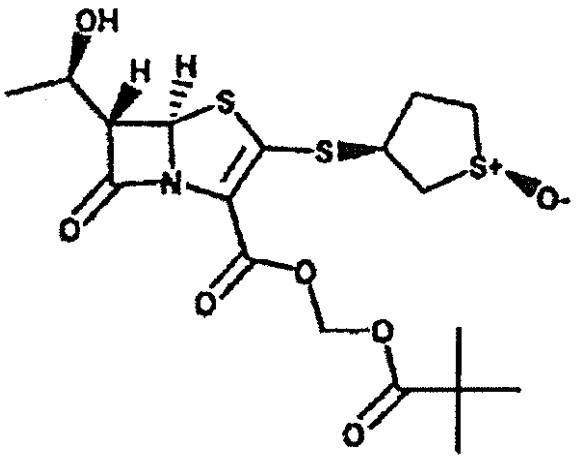
化合物Ａ：



【００４３】

【化８】

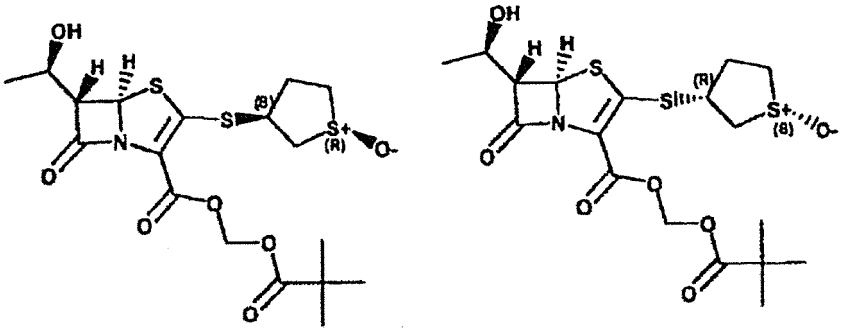
化合物Ｂ１：



【００４４】

【化９】

化合物Ｂ２：



【００４５】

【表２】

表２．ｉｎ　ｖｉｖｏ有効性（PD_{50}またはED_{50}ｍｇ／ｋｇ）

モデル	化合物1	化合物2	化合物A	化合物B1
マウス急性全身感染対 クレブシエラ・ニューモニエ 1109 (PD_{50})	25.1 (13.6～36.6)	12.5 (12.4～12.6)	10.1 (3.8～16.4)	38.2 (27.7～48.7)
"	9.0 (8.7～9.3)	16.2 (15.9～16.6)	15.3 (9.0～21.6)	11.4 (11.3～11.5)
-	-	-	-	-
マウス急性全身感染対 クレブシエラ・ニューモニエ 6485 (PD_{50})	88.6 (87.8～89.4)	88.3 (68.5～108.2)	40.7 (29.1～52.3)	>100
"	63.4 (2.1～124.6)	32.7 (23.7～41.7)	-	>100
"	-	63.4 (58.5～68.3)	-	-
-	-	-	-	-
マウス急性全身感染対 ストレプトコッカス・ ニューモニエ1095 (PD_{50})	12.5 (12.4～12.6)	7.9 (7.3～8.5)	9.0 (8.7～9.3)	7.9 (7.3～8.5)
"	6.3 (1.5～11.1)	6.3 (3.4～9.1)	15.3 (9.0～21.6)	4.3 (4.2～4.5)
"	-	11.0 (8.6～13.5)	-	9.0 (8.7～9.3)
-	-	-	-	-
マウス気道感染対 ストレプトコッカス・ ニューモニエ1095 (PD_{50})	16.4 (9.8～23.0)	19.7 (18.2～21.2)	17.8 (0～38.6)	49.9 (34.7～65.2)
"	12.5 (5.6～19.4)	38.5 (37.7～39.3)	20.8 (8.7～50.1)	18.1 (1.4～34.9)
"	9.5 (4.0～15.0)	-	-	16.2 (11.5～20.9)
-	-	-	-	-
スナネズミ中耳炎対 ヘモフィルス・ インフルエンザBLNAR (ED_{50})	8.7 (8.4～9.0)	5.7 (3.6～7.7)	6.9 (4.4～9.4)	12.6 (6.8～18.3)
"	4.5 (4.4～4.6)	12.6 (6.8～18.3)	8.7 (8.4～9.0)	5.7 (5.6～5.7)

【００４６】

プロドラッグの臨床薬物動態

スロペネムプロドラッグ化合物の化合物１、化合物Ｂ２（Ｆｏｕｌｄｓらのデータ）、

および化合物Ａの健常人志願者から得た臨床薬物動態（ＰＫ）データを下記の表３に要約する。化合物Ｂ２は、オキソチオラニル部分の立体配置が（１Ｒ，３Ｓ）であるジアステレオマーが化合物Ｂ１であるジアステレオマー混合物である（上図参照）。プロドラッグ化合物２の臨床データは得られない。

【００４７】

化合物１および化合物Ａでは、６人の被験者が増量様式で投与を受けた。投与前、ならびに投与後０．５、１、２、３、４、６、８、および１２時間に全血試料を得て、血漿に処理した。次いで血清および血漿試料を、バリデーションされたＨＰＬＣ法を用いて、スロペネム濃度に関して定量した。化合物ＡのＴｍａｘデータを中央値および範囲として示す。

【００４８】

合計１０人の被験者に化合物Ｂ２を単回投与した。上記Ｆｏｕｌｄｓらを参照されたい。投与前、ならびにスロペネム親化合物５００ｍｇ当量（５被験者）およびスロペネム親化合物１０００ｍｇ当量（５被験者）で化合物Ｂ２を経口投与後、０．０８、０．１７、０．３３、０．５、１、１．５、２、３、４、６、および８時間に血液試料を得て、血清に処理した。Ｆｏｕｌｄｓらは、化合物Ｂ２に存在する１Ｒ，３Ｓ（化合物Ｂ１）および１Ｓ，３Ｒジアステレオマーの ＰＫへの寄与も推定している。

【００４９】

【表３】

表３．化合物１、化合物Ｂ２、および化合物Ａの臨床薬物動態

経口プロドラッグ	用量 (mg)	用量 スロペネム当量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (時間)	AUC_{last} (時間-ng/mL)	$t_{1/2}$ (時間)
化合物1	400	292	1464±442	1.17±0.93	3455±670	0.85±0.16
"	600	438	1508±340	1.33±0.82	3914±514	0.76±0.096
"	1000	730	2860±570	0.83±0.41	6421±1208	1.00±0.17
"	2000	1460	4667±1181	1.33±0.82	13131±2101	1.10±0.62
化合物B2 (Foulds ら)	273	205	1180±280	なし	2260±440	なし
"	544	409	1790±490	なし	4190±730	なし
化合物A	300	196	715±303	1.0 (0.5～1.5)	818±480	なし
"	1000	654	1380±372	0.5 (0.5～1.0)	2350±642	1.11±0.21
"	1000摂食	654摂食	1130±300	1.0 (0.5～3.0)	3900±535	なし
"	3000	1960	2260±335	1.0 (0.5～1.5)	5180±1500	1.59±0.80

【００５０】

化合物Ｂ２経口投与後のスロペネムへの暴露は、同じ試験の静脈内ＡＵＣと比較して吸収率として表した（表４、Ｆｏｕｌｄｓら）。吸収率は、２０５から４０９ｍｇスロペネム当量用量の化合物Ｂ２では、３８．５から３３．５％の範囲であった。Ｆｏｕｌｄｓらの表４の同じ静脈内データを用いて、それぞれ２９２および４３８ｍｇスロペネム当量用量の化合物１の場合、吸収率３７．１および２８．０％が推定できる。

【００５１】

種々の用量当量が投与されたが、これらのプロドラッグの傾向は、用量に比例した全身

暴露増加には達しない。化合物Ａのデータは、少なくともプロドラッグ脂肪親和性の増大は必ずしも経口暴露の向上と解釈されないことを実証している。脂肪親和性（ＣｌｏｇＰ）は、ＡＣＤＬａｂｓ９．０ソフトウェア（ＬｏｇＰ／ＤＢ；ｗｗｗ．ａｃｄｌａｂｓ．ｃｏｍ）を用いて算出し、以下の結果を得た。化合物１：－０．２９、化合物Ａ：０．８３、化合物Ｂ１：－１．０、化合物Ｂ２：－１．０。化合物Ａのさらなる評価は、胃腸管での固有の不安定性を明らかにした。ｉｎ　ｖｉｔｒｏでヒト腸液を用いて化合物１によって実証される胃腸安定性の向上は、用量に対する経口暴露の増大と相関する。

【００５２】

プロドラッグの評価および選択

好ましいＰＫ、例えばヒトにおける経口投与による高度暴露または生物学的利用能など、組織カルニチンを枯渇させる傾向の欠如、ならびに実用的な医薬製剤および使用に好ましく適した物理化学的特性の１つまたは複数を示すか、または示すことが予測される化合物を同定する最終目的でプロドラッグを評価した。

【００５３】

化合物Ａの評価は、特にプロドラッグ胃腸安定性は経口生物学的利用能において重要な役割を果たすことが予測されるという結論をもたらした。新規なプロドラッグ化合物を、下記に詳述のとおり、ブタパンクレリパーゼ（ＰＰＥ）の存在下での安定性、およびヒト腸液（ＨＩＪ）での安定性に関して評価し、ランク付けした。ヒト肝臓ホモジネートにおけるスロペネムへの転換効率も、プロドラッグ経口生物学的利用能に関連する重要なパラメータとみなした。肝Ｓ９、ＰＰＥ、およびＨＩＪのｉｎ　ｖｉｔｒｏエンドポイントを表４に要約する。プロドラッグは以下の一般的な手順に従って試験した。

【００５４】

肝Ｓ９転換効率

プロドラッグを、ヒト肝臓ホモジネート（Ｓ９画分）における安定性および転換効率に関して評価した。肝Ｓ９は、各分析完了のために－７０℃で貯蔵した肝塊（ｌｉｖｅｒ　ｃｈｕｎｋ）から新しく調製した。凍結肝組織約５ｇを、氷冷１００ｍＭリン酸カリウム（ｐＨ７．４）緩衝液１５ｍｌで均一にホモジナイズした。次いで、ホモジネートを５℃、９０００ｇで２０分間遠心分離し、Ｓ９上清画分を単離した。Ｓ９上清の１００ｍＭリン酸カリウム（ｐＨ７．４）緩衝液中１：１０希釈で、それぞれインキュベーションを行った。３７℃で基質（５０μＭ最終）を添加して、反応（１ｍＬ）を開始した。０、０．５、１、２、３、５、１０、および２０分にアリコート（７５μＬ）を得て、内部標準（アンピシリン、５μｇ／ｍＬ）を含有する８０／２０アセトニトリル／１００ｍＭ酢酸アンモニウムｐＨ４．５　１５０μＬでクエンチした。試料を３０００ｇで１０分間遠心分離し、上清を注射バイアルに移した。プロドラッグの一次分解を、下記のとおりＬＣ／ＭＳ／ＭＳでモニターした。スロペネムへの転換は、強化試料でモル当量（５０μＭ）のパーセントとして表した。転換効率が約７５％以上に達する化合物を一般にさらなる評価に進めた。

【００５５】

安定性

これらの実験では、ｋｕ－ｚｙｍｅ（登録商標）ＨＰ（以下からなるＵＳＰパンクレリパーゼ調剤：リパーゼ８０００ＵＳＰ単位、プロテアーゼ３００００ＵＳＰ単位、およびアミラーゼ３００００ＵＳＰ単位；Ｓｃｈｗａｒｚ　Ｐｈａｒｍａ　Ｉｎｃ．、Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ、ＷＩ）カプセル１つの内容物を１００ｍＭリン酸カリウムｐＨ７．４　５０ｍＬ中で攪拌し、均一に混合した。３７℃でそれぞれインキュベーション（１ｍＬ）を行い、基質（５０μＭ最終）を添加して開始した。基質添加後０、０．５、１、２、３、５、１０、および２０分にアリコート（１００μＬ）を取り、内部標準（アンピシリン、５μｇ／ｍＬ）を含有する８０／２０アセトニトリル／１００ｍＭ酢酸アンモニウムｐＨ４．５　２００μＬでクエンチした。試料を３０００ｇで１０分間遠心分離し、上清を注射バイアルに移した。プロドラッグの一次分解を、下記のとおりＬＣ／ＭＳ／ＭＳでモニターした。安定性半減期が約１０分以上に達する化合物をさらなる評価に進めた。

【００５６】
表４において、単一値は２つの二重測定の平均を示す。所与の化合物に関してさらなる測定が行われた場合、データは平均および標準偏差として表す。すべての化合物はｋｕ－ｚｙｍｅの第１ロット（ロット１）を用いて行った。
【００５７】
化合物１、Ａ、Ｂ１、およびＢ２はさらに、ｋｕ－ｚｙｍｅの第２ロット（ロット２）を用いて評価したが、そのデータを括弧内に示す。
【００５８】
ＨＩＪ実験では、４人の個体被験者のＨＩＪ（各１ｍＬ）を、６００ｍＭリン酸カリウム緩衝液ｐＨ７．４　１ｍＬを用いてプールした。３００、１００、３０、１０、３、および１μＭの濃度で基質を強化した後、緩衝化ヒト腸液のアリコート３００μＬ×６を３７℃でインキュベートした。２つのプロドラッグ化合物を一度に実行できる。０、０．５、１、２、１０、および２０分に試料３５μＬを取り、内部標準（アンピシリン、５μｇ／ｍＬ）を含有する８０／２０アセトニトリル／１００ｍＭ酢酸アンモニウムｐＨ４．５　７０μＬでクエンチした。試料を３０００ｇで１０分間遠心分離し、上清を注射バイアルに移した。プロドラッグの一次分解を、下記のとおりＬＣ／ＭＳ／ＭＳでモニターした。各濃度の時間に対する残存プロドラッグのパーセントを一次減衰関数にフィッティングし、基質枯渇速度定数、すなわちk_{dep}を求めた。濃度に対するk_{dep}の線形／対数プロットは、以下の等式でフィッティングできる。
【００５９】
【数１】

$$k_{dep} = k_{dep[S]=0} \bullet \left(1 - \frac{[S]}{[S] + K_m}\right)$$

【００６０】
無限小に低い基質濃度でのk_{dep}の値（k_{dep}～$k_{dep[S]=0}$）は、最大消費速度または系の固有クリアランスを表し、K_mは、系の最大速度（V_{max}）の半分に達する濃度である。ミカエリス－メンテン項では、固有クリアランスCL_{int}は、［Ｓ］がK_mをかなり下回るとき、V_{max}／K_mの比を表す。これらのK_m試験の基質単位はμＭ、固有クリアランス（Cl_{int}）はｍＬ／分で報告される。一般に、固有クリアランス＜０．１ｍＬ／分、またはその水溶解度に比べて３倍低いK_m（酵素作用を飽和するため）を有する化合物をさらなる評価に進めた。
【００６１】
溶解度
平衡溶解度は２５ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ５）において周囲温度で求めた。リン酸緩衝液中の過剰プロドラッグを含有するバイアルを４８時間まで回転させた。平衡期間後、試料を取り出し、０．４５μｍ　Ｇｅｌｍａｎ　Ａｃｒｏｄｉｓｃ　Ｎｙｌｏｎシリンジフィルタを通して濾過し、ＨＰＬＣを用いて薬物濃度を分析した。ＨＰＬＣ条件は以下のとおりであった。カラム：Ｃ１８、ＳｙｍｍｅｔｒｙＳｈｉｅｌｄ　ＲＰ、Ｗａｔｅｒｓ、４．６×１５０ｍｍ、３．５ミクロン；移動相Ａ：アセトニトリル；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡ水溶液；流速：１ｍＬ／分；実行時間：３０分；注入量：２０μＬ；検出：２１０ｎｍ；溶解溶媒：アセトニトリル／水（５０：５０ｖ：ｖ）。結果を表４に示す。
【００６２】

【表４】

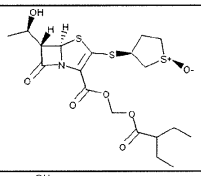
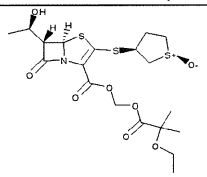
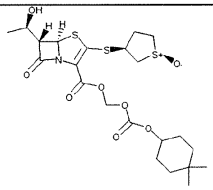
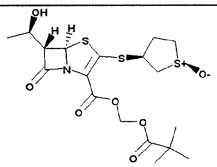
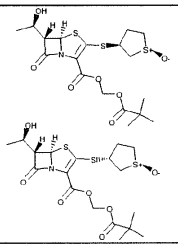
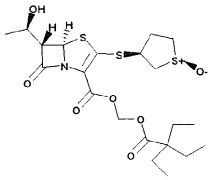
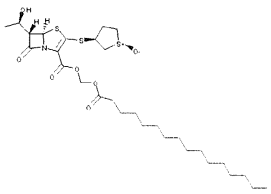
用いた勾配：

時間	%A	%B
0分	5	95
25分	95	5
27分	5	95
30分	5	95

【００６３】
融点
融点はＭＥＬ－ＴＥＭＰ３．０キャピラリー融点装置で求め、補正はしていない。
【００６４】
プロドラッグの定量
これらのｉｎ　ｖｉｔｒｏ実験から得たクエンチ試料を、ＬＣ／ＭＳ／ＭＳを用いて定量した。分離は、溶媒Ａ（９５％水／５％アセトニトリル／０．１％酢酸）および溶媒Ｂ（５％水／９５％アセトニトリル／０．１％酢酸）からなる二元勾配を用いて、Ｐｈｅｎｏｍｏｎｅｘ　Ｐｒｉｍｅｓｐｈｅｒｅ　Ｃ１８－ＨＣカラム（５μｍ、３０×２．０ｍｍ）で達成した。注入量は２０μＬであった。カラムを平衡化し、勾配を流速１０００μＬ／分で１００％Ａから開始した。勾配を０．４分以内に１００％Ｂまで傾斜させ、次いで０．９分で１００％Ａに戻した。内部標準としてアンピシリンを用いた（５μｇ／ｍＬ）。ターボイオンスプレーインターフェイスを備え、デクラスタリング電位１０Ｖ、温度４００℃、および衝突エネルギー２５Ｖを用い正イオンモードで操作した、質量分析計検出器（Ｓｃｉｅｘ　ＡＰＩ　３０００）によって溶出液を分析した。衝突誘起解離スペクトルにおけるプロトン化親質量の主要フラグメントイオンへのＭＲＭトランジションによって、すべてのプロドラッグ、スロペネム、およびアンピシリンをモニターした。このアッセイの典型的なダイナミックレンジは、１０．０から１００００ｎｇ／ｍＬの範囲であった。
【００６５】

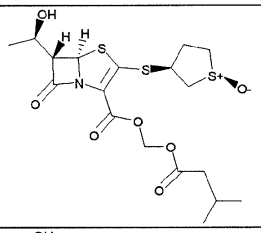
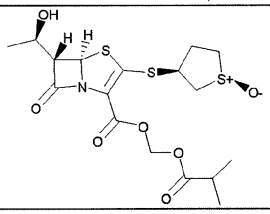
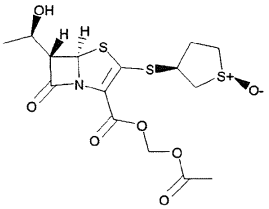
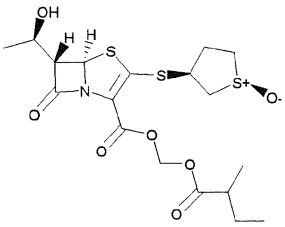
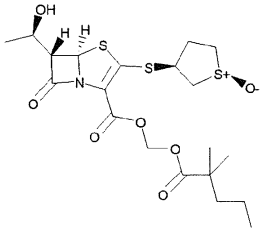
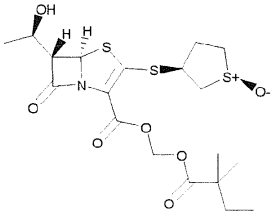
【表５－１】

表４

化合物	構造	S9転換%(平均)	PPE半減期(分)	HIJ Km(μM)(平均)	HIJ Clint(mL/分)(平均)	溶解度(μg/mL)
1		100	11.7±3.8(17.9 ロット2)	91	0.07	1209
2		76	19.1	105	0.13	2900
A		100	3.9±1.1(6.3 ロット2)	300	0.38	136
B1		100	(22.5±0.6 ロット2)	29	0.11	389
B2		94	11.6(19.6 ロット2)	40	0.09	-
C		2.4	21.1	-	-	-
D		-	-	-	-	-

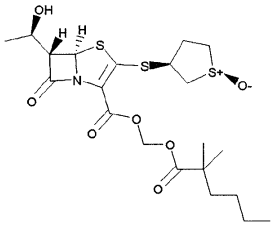
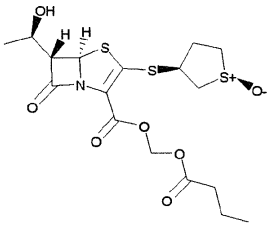
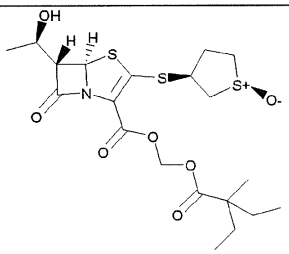
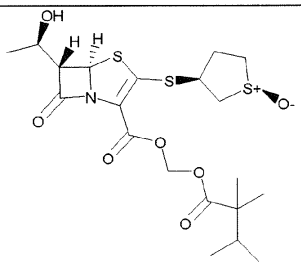
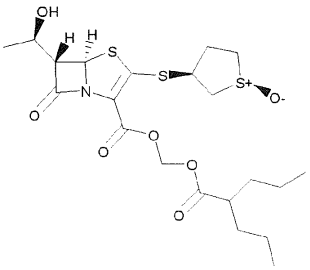
【００６６】

【表５－２】

化合物	構造	S9 転換% (平均)	PPE半減期 (分)	HIJ Km (μM) (平均)	HIJ Clint (mL/分) (平均)	溶解度 (μg/mL)
E		-	6.4	-	-	-
F		-	4.7	-	-	-
G		100	21.2	390	0.18	-
H		-	6.8	-	-	-
I		95	14.4	-	-	-
J		86.8	11	-	-	-

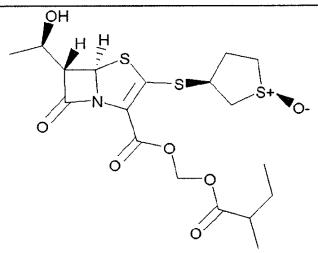
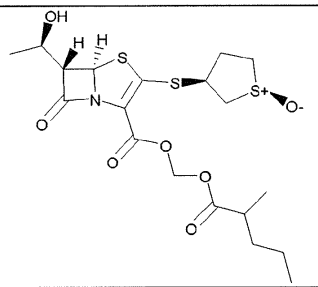
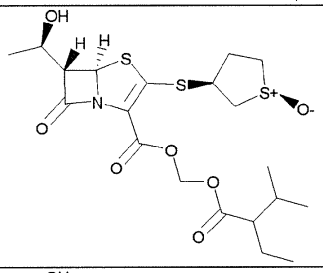
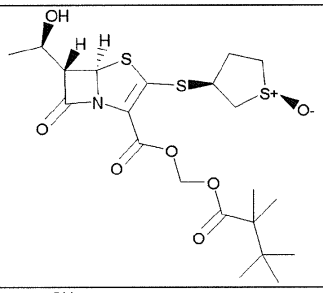
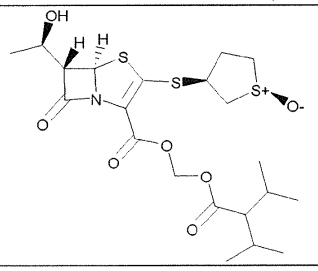
【００６７】

【表５－３】

化合物	構造	S9 転換% (平均)	PPE半減期 (分)	HIJ Km (μM) (平均)	HIJ Clint (mL/分) (平均)	溶解度 (μg/mL)
K		47.2	14.5	-	-	-
L		-	-	-	-	-
M		20.4	39.4	-	-	-
N		14.1	11.1	-	-	-
O		-	8.3	-	-	-

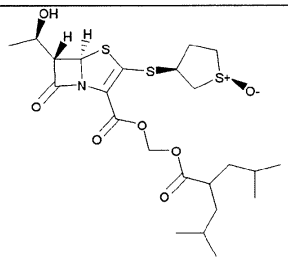
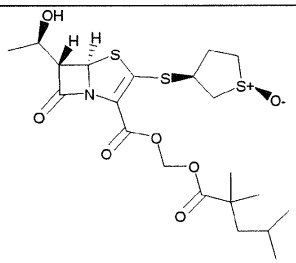
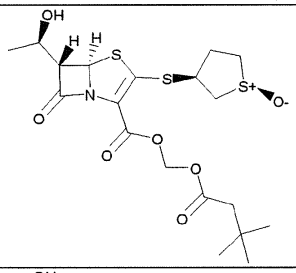
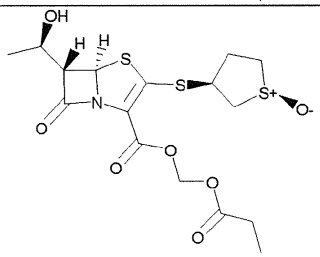
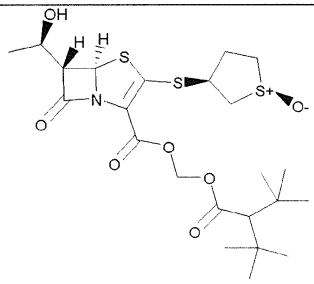
【００６８】

【表５－４】

化合物	構造	S9転換%(平均)	PPE半減期(分)	HIJ Km(μM)(平均)	HIJ Clint(mL/分)(平均)	溶解度(μg/mL)
P		-	4.2	-	-	-
Q		-	4.8	-	-	-
R		0	5.3	-	-	-
S		-	6.3	-	-	-
T		-	7.7	-	-	-

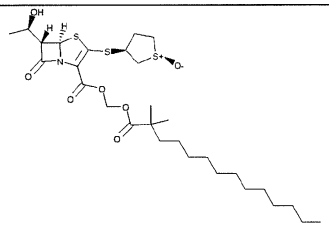
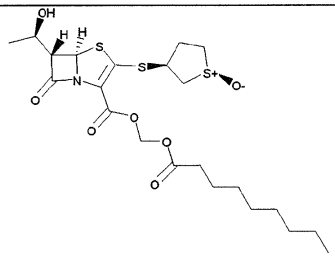
【００６９】

【表５－５】

化合物	構造	S9 転換% (平均)	PPE半減期 (分)	HIJ Km (μM) (平均)	HIJ Clint (mL/分) (平均)	溶解度 (μg/mL)
U		-	6.4	-	-	-
V		-	10.5	-	-	-
W		-	7.6	-	-	-
X		-	4.7	-	-	-
Y		-	8	-	-	-

【００７０】

【表５－６】

化合物	構造	S9転換%(平均)	PPE半減期(分)	HIJ Km(μM)(平均)	HIJ Clint(mL/分)(平均)	溶解度(μg/mL)
Z		-	-	-	-	-
AA		-	-	-	-	-

【００７１】

カルニチン枯渇

カルボキシラートのアルファ位の炭素で完全に置換されているピバル酸のような小アルキル酸は、β酸化によって充分には異化されない。結果として、カルニチンはアシル化され、アシルカルニチンが組織および血流に蓄積されて、カルニチンの遊離濃度が枯渇する。したがって、α炭素で完全に置換されている酸は、体内のカルニチン貯蔵を低下させる可能性をもたらす。上記のＢｒａｓｓを参照されたい。これはピバル酸含有プロドラッグによる短期療法において示されており、ここではカルニチン枯渇が脂肪酸酸化障害およびケトン体生成障害をもたらした。Ａｂｒａｈａｍｓｓｏｎら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｍｅｄ．Ｍｅｔａｂ．Ｂｉｏｌ．、５２、１８～２１（１９９４）を参照されたい。迅速かつ安全に除去され、体内のカルニチン貯蔵を枯渇しないプロドラッグ側鎖が望ましいであろう。ある種の小アルキル酸のグルクロニド抱合体への代謝転換は、体内からの効率的な除去経路を提供する。例えば、バルプロ酸は、グルクロニド化によって広く除去されることが示されているが（Ｚａｃｃａｒａら、Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．、１５、３６７～３８９（１９８８）参照）、ピバル酸はヒトにおいてほとんどすべてがそのアシルカルニチン抱合体として排出される。Ｔｏｔｓｕｋａら、Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ．Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．、３６、７５７～７６１（１９９２）を参照されたい。構造の微細な変化がこれらのアルキル酸の代謝においては相当な差異となり得ることが理解できる。

【００７２】

ある種の小アルキル酸のグルクロニド抱合体への代謝転換は、体内からの効率的な除去経路を提供する。例えば、バルプロ酸は、グルクロニド化によって広く除去されることが示されているが（Ｚａｃｃａｒａら、Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．、１５、３６７～３８９（１９８８）参照）、ピバル酸はヒトにおいてほとんどすべてがそのアシルカルニチン抱合体として排出される。

【００７３】

興味深いのは、完全体（ｉｎｔａｃｔ）プロドラッグの代謝後にプロドラッグ側鎖が血漿カルニチンを枯渇させる傾向またはその欠如に関しての化合物１と化合物Ｂ１の比較であった。これはＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットでのカルニチン枯渇急性モデルを用

いて、ｉｎ　ｖｉｖｏで評価した。ｉｎ　ｖｉｖｏでの潜在的影響を理解するために、放射性標識ピバル酸（化合物Ｂ１側鎖）および２－エチル酪酸（化合物１側鎖）を、用量２００ｍｇ／ｋｇＢＩＤで４日間、２つの別の動物群に経口投与した。ピバル酸は、カルボニル炭素（１位）において^{14}Ｃで標識し、比放射能０．４８２μＣｉ／ｍｇを有した。２－エチル酪酸は、カルボニル炭素に隣接する炭素（２位）において^{14}Ｃで標識し、比放射能０．５０３μＣｉ／ｍｇを有した。用量は、用量体積１０ｍＬ／ｋｇ、１００ｍＭリン酸ナトリウムｐＨ６．６中で投与した。試験開始後、２４時間間隔で血液試料を得て、血漿に処理し、ＬＣ／ＭＳ／ＭＳによってカルニチンレベルをアッセイした。化合物を含まない等量の緩衝液を経口投与することからなるビヒクル対照をベースライン比較として完了させた。図１に示すとおり、ピバル酸２００ｍｇ／ｋｇＢＩＤを与えられる動物は、ビヒクル対照と比べて血漿カルニチンレベルの低下を示した。対照的に、４日間にわたって同じ用量の２－エチル酪酸を与えられた動物は、統計的に有意でない血漿カルニチンの変化を実証し、この化合物がカルニチン枯渇を起こさないことを示唆した。

【００７４】

経口投与後の用量の全身暴露を求めるために、ラットにおいて各放射性標識化合物（ピバル酸および２－エチル酪酸）の単回２００ｍｇ／ｋｇ用量を用いて別の試験を行った。プロドラッグの加水分解の大部分は、体循環に入る前に腸内で起こることが予期されるため、経口投与経路が選択された。投与前、投与後０．２５、０．５、１、４、８、および２４時間に、血漿試料を得た。液体シンチレーションカウンティングによって、試料を放射能に関して定量し、計数をμｇ当量／ｍＬに変換した。表５および図２に示すように、ひとたび吸収されると、２－エチル酪酸に伴う放射能はピバル酸より４．５倍速く浄化され、この化合物の効率的な代謝処理および排出を示している。

【００７５】

したがって、化合物Ｂ１の投与はカルニチン枯渇をもたらすことが予期されるが、プロドラッグ化合物１の経口投与はカルニチン枯渇をもたらすことが予期されない。

【００７６】

【表６】

表５．用量２００ｍｇ／ｋｇ（１００μＣｉ／ｋｇ）の^{14}Ｃピバル酸または^{14}Ｃ２－エチル酪酸経口投与後のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットにおける全放射能の薬物動態

投与化合物	Cmax (μg当量/mL)	半減期 (時間)	AUC (時間*μg当量/mL)	CL/F (mL/時間/kg)
ピバル酸	247±36	13.8±6.7	6624±2948	35.6±14.3
2-エチル酪酸	158±47	5.7±0.8	1332±402	163.3±53.5

【００７７】

他の特性

医薬製品として好都合な製剤および適合性のために、いくつかの実施形態において、化合物は、好ましくは室温で固体であり、好ましくは容易に結晶性固体を形成し、分解に対して適度に安定である。

【００７８】

考察

化合物１は好ましい特性の組合せを示すことが判明した。結晶性であり、適切に水溶性であることに加えて、化合物１は、肝Ｓ９実験において完全にスロペネムに転換され、比較的長いＰＰＥ半減期、ならびにヒト腸液において比較的低い固有クリアランスおよび腸内酵素の飽和を示した。このデータに基づいて、化合物１は、好ましい臨床ＰＫを示すことが予測され、これは上記の臨床データによって確認された。さらに、その構造および本明細書に記載のカルニチン試験から明らかなように、化合物１はカルニチン障害（ｃａｒｎｉｔｉｎｅ　ｌｉａｂｉｌｉｔｙ）を伴わない。このように、化合物１は、少なくとも良好な経口生物学的利用能、カルニチン障害の欠如、および好ましい物理的特性のすべて

を兼ね備える。対照的に、他のプロドラッグ、特にアルキル側鎖を有する他のプロドラッグは、これらの属性に適合することは予測されなかった。例えば、化合物ＣからＡＡのいくつかは、プロ部分（ｐｒｏｍｏｉｅｔｙ）のエステルカルボニル基のアルファ位に第三級炭素を有する（例えば、化合物Ｃ）。これらは潜在的カルニチン障害を有することが予測される。他の試験化合物は、比較的低いＰＰＥ安定性および／またはＳ９転換を有し、より低いＧＩ安定性および経口生物学的利用能が予測された。さらに他の化合物は、容易に試験可能な試料を得ることが困難であるため、試験を行わなかった。表４を参照されたい。

【００７９】

プロドラッグ化合物２も好ましい属性を有することが示され、それにはその予測ＧＩ安定性および生物学的利用能、ならびに物理的特性が包含される。表４を参照されたい。

【実施例】

【００８０】

化合物実施例

本発明を以下の非限定的な実施例によってさらに例示する。本発明の例証に用いた結晶性スロペネムは、米国特許第５０１３７２９号の実施例１１に従って調製した。

【００８１】

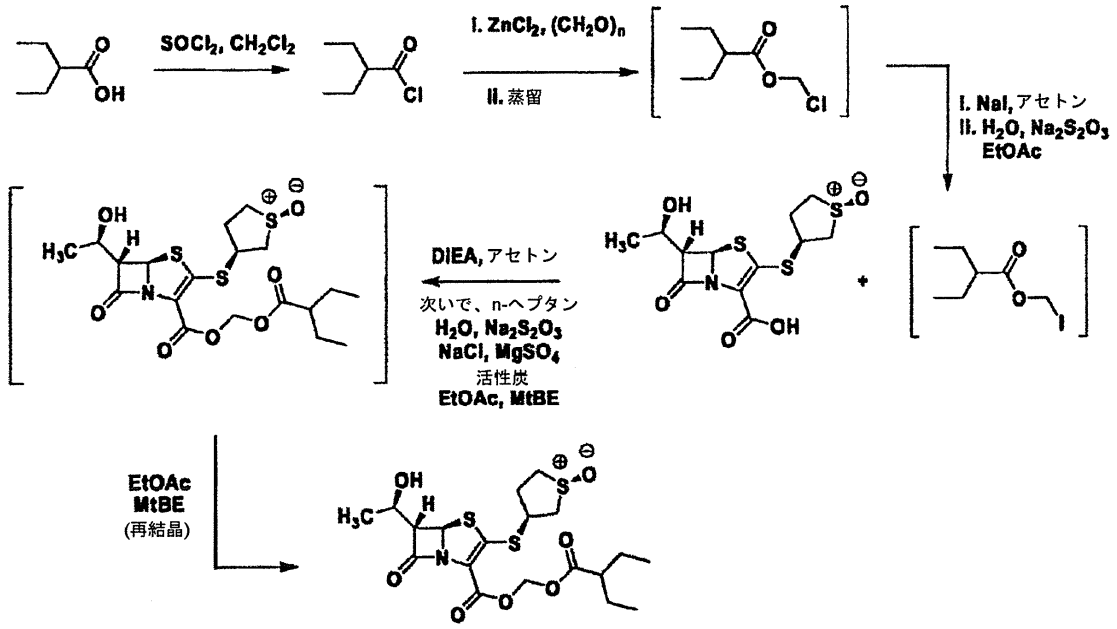
（実施例１）

（２－エチル－１－オキソブトキシ）メチル（５Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－７－オキソ－３－［［（１Ｒ，３Ｓ）－テトラヒドロ－１－オキシド－３－チエニル］チオ］－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタ－２－エン－２－カルボキシラート（化合物１）

表題化合物を以下のスキームおよび説明に従って調製した。

【００８２】

【化１０】



【００８３】

ステップ１：２－エチル酪酸（１５００ｇ）を塩化チオニル（１８００ｇ）のジクロロメタン（０．７５Ｌ）溶液に１時間かけて添加した。混合物を加熱還流し、ＧＣ（ガスクロマトグラフィ）でモニターした。約２時間後、反応混合物を大気圧で蒸留によって濃縮した。その後、２２℃に冷却し、ジクロロメタン（０．７５Ｌ）を添加し、混合物を再び大気圧で濃縮した。用いた試薬の極度の腐食性のため、すべての排出ガスを湿式苛性スク

ラバに通した。

【００８４】

ステップ２：一方で、塩化亜鉛（１８ｇ）とパラホルムアルデヒド（４８０ｇ）の混合物を調製した。半粗製ニート酸塩化物を、機械的に攪拌しながら周囲温度で１時間かけてこの混合物に添加した。短い誘導期間の後、著しい発熱が観察された。反応混合物の温度は、５分かけて周囲温度（２５℃）から５０℃に上昇した。発熱を制御するために、添加速度を落とし、反応を５０℃に維持した。添加完了後、反応混合物を冷まし、周囲温度でさらに１８時間攪拌した。

【００８５】

次いで、ｎ－ヘプタン（４Ｌ）および１０％重炭酸ナトリウム水溶液（９Ｌ）を充填し、相を分離した。水相をｎ－ヘプタン（３．４Ｌ）で抽出した。合わせた有機相を濾過し、真空下で蒸留して、粗生成物を得た。生成物を減圧蒸留（１０～２０ｍｍＨｇ）で精製して、５８７ｇの２－エチル酪酸クロロメチルエステルを得た。

【００８６】

ステップ３：２－エチル酪酸クロロメチルエステル（７００ｇ）をアセトン（３Ｌ）に溶解した。この溶液にヨウ化ナトリウム（１．０ｋｇ）を添加した。得られた反応混合物を反応が完了するまで加熱還流した（２時間、ＧＣでモニター）。次いで、溶液を周囲温度に冷却し、ｔ－ブチルメチルエーテル（７Ｌ）および５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（４Ｌ）を添加した。相を分離し、有機相をチオ硫酸ナトリウム水溶液（４Ｌ）、低発熱物質水（４Ｌ）、および１０％塩化ナトリウム溶液（４Ｌ）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム（３５０ｇ）で乾燥し、濾過し、濾過ケーキをｔ－ブチルメチルエーテル（２×０．７Ｌ）で洗浄した。濾液を小容量（約２Ｌ）に蒸発させ、ｔ－ブチルメチルエーテル溶液として、２－エチル酪酸ヨードメチルエステルを得た。

【００８７】

ステップ４：ステップ３の半粗製２－エチル酪酸ヨードメチルエステルのｔ－ブチルメチルエーテル溶液を、スロペネム（７５０ｇ）のアセトン（５．９Ｌ）スラリーに添加した。アセトン（０．５Ｌ）中のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）（３１９ｇ）を添加し、反応が完了するまで、混合物を周囲温度で攪拌した。低発熱物質水（６．５Ｌ）およびヘプタン（３．７５Ｌ）を添加し、相を分離した。水層を最初にヘプタン（５Ｌ）で抽出し、次いで酢酸エチル（２×６Ｌ）で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（６Ｌ）、低発熱物質水（６Ｌ）、および１０％塩化ナトリウム水溶液（６Ｌ）で洗浄した。有機抽出物を活性炭（７５ｇ）および硫酸マグネシウム（１５０ｇ）で処理し、次いで濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル（２×１Ｌ）で洗浄し、濾液を蒸発乾固して、粗生成物（０．８ｋｇ）を得た。酢酸エチル（２．４Ｌ）を添加し、溶液を加熱（４５℃）して溶解させた。次いで、この溶液を熱濾過し、ｔ－ブチルメチルエーテル（４．７Ｌ）を添加した。得られたスラリーを４０℃から５０℃で１０分間粒状にし、その後、ゆっくりと１０℃未満に冷却した。得られた固体を集め、酢酸エチルとｔ－ブチルメチルエーテルの１：２混合物（４×０．５Ｌ）で洗浄し、５０℃までの温度で真空下、恒量まで乾燥して、０．５７ｋｇの所望の生成物を得た（収率６０％）。

【００８８】

ステップ５：半粗製生成物（０．５５ｋｇ）を、周囲温度で酢酸エチル（１．６５Ｌ）のスラリーにした。その後、温度を約５０℃に調節して溶解させた。この溶液を熱濾過して不溶性不純物を除去し、次いでｔ－ブチルメチルエーテル（３．６Ｌ）を添加した。得られた溶液をゆっくりと５℃未満に冷却して、結晶化を開始した。固体生成物を集め、酢酸エチルとｔ－ブチルメチルエーテルの１：２混合物（４×１５０ｍＬ）で洗浄し、５０℃までの温度で真空下、恒量まで乾燥して、０．４８ｋｇの所望の生成物を得た（収率８６％）。この結晶性材料は非溶媒和物であることが判明した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：５．７１（ｍ，３Ｈ）、５．１９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．５６Ｈｚ）、３．９２（ｍ，２Ｈ）、３．８１（ｍ，１Ｈ）、３．７

０（ｍ，１Ｈ）、２．９６（ｍ，１Ｈ）、２．８０（ｍ，１Ｈ）、２．６５（ｍ，２Ｈ）、２．３６（ｍ，１Ｈ）、２．１９（ｍ，１Ｈ）、１．４５（ｍ，４Ｈ）、１．１０（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．２２Ｈｚ）、０．７８（ｔ，６Ｈ）

ＭＰ：１０５℃；マススペクトル：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$４７８

ＭＷ：４７７．９２ｇ／モル；分子式：$C_{19}H_{27}NO_7S_3$

水溶解度（ｐＨ５リン酸緩衝液、２５℃）：１２０９μｇ／ｍＬ

【００８９】

上記のステップ５の方法で調製した化合物１の結晶を、Ｘ線粉末回折に供した。５０ｋＶ、４０ｍＡで操作するＣｕ（λ＝１．５４Å）Ｘ線源およびグラファイトモノクロメータを備えたＳｉｅｍｅｎｓ　Ｄ５００自動粉末回折計で試料を分析した。２シータ較正は、ＮＢＳマイカ標準を用いて行った。試料の調製は、ゼロバックグラウンド試料プレートを用いて行った。化合物１のこれらの結晶の回折パターンを図３に示し、図５で表にする。

【００９０】

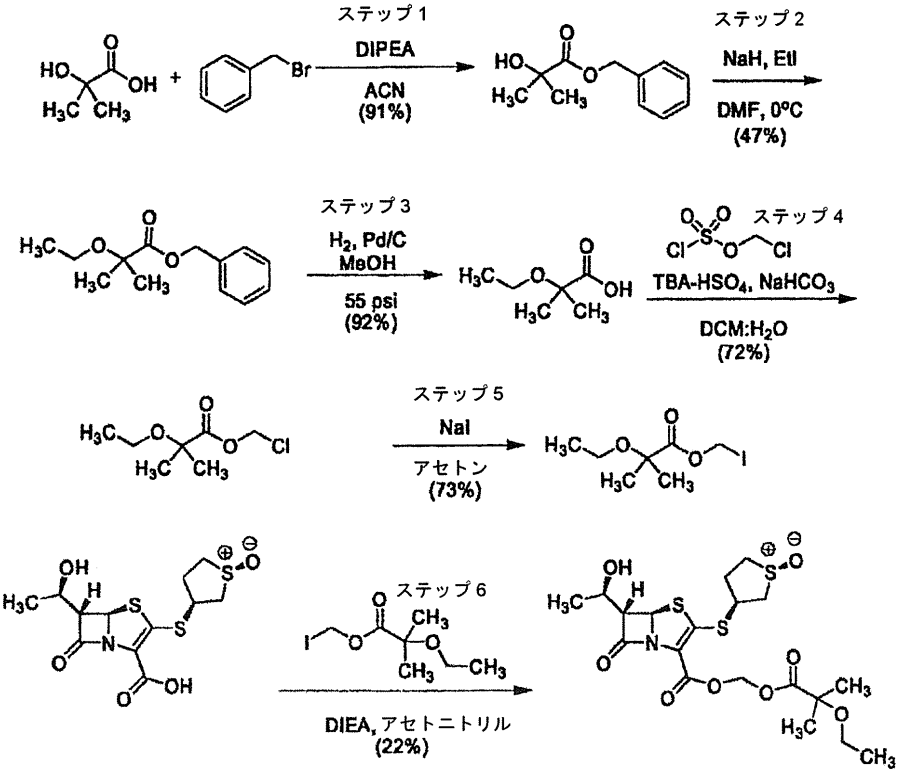
（実施例２）

（２－エトキシ－２－メチル－１－オキソプロポキシ）メチル（５Ｒ，６Ｓ）－６－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－７－オキソ－３－［［（１Ｒ，３Ｓ）－テトラヒドロ－１－オキシド－３－チエニル］チオ］－４－チア－１－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタ－２－エン－２－カルボキシラート（化合物２）

表題化合物を以下のスキームおよび説明に従って調製した。

【００９１】

【化１１】



【００９２】

ステップ１～４では、２－ヒドロキシ－イソ酪酸を臭化ベンジルで保護し、ヨウ化エチルでアルキル化し、脱保護し、エステル化して、２－エトキシ－イソ酪酸クロロメチルエステルを得た。

【００９３】
ステップ５では、適切な反応フラスコで、ヨウ化ナトリウム（２３．９ｇ、１５９．４５ｍｍｏｌ、１．６当量）をアセトン（９６ｍＬ）に溶解した。その後、２－エトキシ－イソ酪酸クロロメチルエステル（１８ｇ、９９．６５ｍｍｏｌ、１当量）を追加のアセトン（１８ｍＬ）の溶液として添加し、得られた反応混合物を窒素雰囲気下で約２時間、加熱還流した。反応をＧＣでモニターした。転換が完了したら、反応物を攪拌しながら室温に冷ました。次いで、反応物をヘプタン（１２０ｍＬ）と１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０５ｍＬ）に分配した。反応容器の内容物を少なくとも５分間攪拌し、その後、相を分離させた。軽い有機相を取り置き、重い水相を廃棄した。次いで、有機物をさらなる１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０５ｍＬ）で洗浄し、分離後、重い相を再び廃棄した。次いで、有機相を１０％塩化ナトリウム水溶液（１０５ｍＬ）で洗浄した。重い水相を廃棄し、有機物を減圧下で濃縮した（＜３５℃）。これにより１６．２６ｇの２－エトキシ－イソ酪酸ヨードメチルエステルを得て、それをさらに精製することなく次の化学に用いた（アッセイ：～６０％）。

【００９４】
ステップ６では、窒素雰囲気下、適切な反応容器にスロペネム（１３．９２ｇ、３９．８３ｍｍｏｌ、１当量）およびアセトン（１１０ｍＬ）を添加した。次いで、アセトン（１４ｍＬ）中の２－エトキシ－イソ酪酸ヨードメチルエステル（１６．２６ｇ、５９．９ｍｍｏｌ、効力１００％で１．５当量）を添加し、懸濁液を最低１０分間攪拌した。次いで、アセトン（１４ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．１１ｇ、３９．５４ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、内部温度を＜３５℃に維持した（発熱）。反応混合物を一晩周囲温度で攪拌した（約２時間後、スロペネムは溶解した）。その後、反応混合物をヘプタン（８０ｍＬ）と水（１２９ｍＬ）に分配し、反応容器の内容物を少なくとも５分間攪拌した。相を分離し、軽い有機相を廃棄した。重い相を追加のヘプタン（８０ｍＬ）で洗浄した。再び、相を分離し、軽い有機相を廃棄した。その後、内部温度を３５℃未満に維持しながら、反応容器の内容物を減圧下でおよそ５０％に濃縮した。酢酸エチル（１２０ｍＬ）を添加し、反応容器の内容物を少なくとも５分間攪拌した。相を分離させ、軽い有機相を取り置いた。重い水相を追加の酢酸エチル（２×１２０ｍＬ）で逆抽出した。合わせた有機物を１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液（１２０ｍＬ）、水（１２０ｍＬ）、および１０％塩化ナトリウム水溶液（１２０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機物を周囲温度で、活性炭（２．９ｇ）、セライト（２．９ｇ）、および硫酸マグネシウム（$MgSO_4$）（８．２ｇ）で処理し、少なくとも１時間攪拌した。これらの固体を濾過によって除去した後、内部温度を４５℃未満に維持しながら、溶液を減圧下で濃縮した（酢酸エチル沸点７６．５～７７．５℃）。

【００９５】
ステップ７：酢酸エチル（１００ｍＬ）中の得られた粗化合物２（２３ｇ）をほぼ還流まで温めて固体を完全に溶解し、その後、内部温度を６０℃から還流に維持しながら、ｔ－ブチルメチルエーテル（１００ｍＬ）を徐々に添加した。得られた混合物を６０℃から還流で５分間ゆっくりと攪拌し、その後、５～１５℃で最低１時間、粒状にした。白色からオフホワイト色の生成物を濾過し、メチルｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）（２８ｍＬ）で洗浄し、周囲温度で少なくとも１６時間、真空下で乾燥した。これにより白色固体として生成物（化合物２）を得た（１２．５７ｇ、収率６３．９％）。

【００９６】
この生成物による結晶を、Ｘ線粉末回折に供した。５０ｋＶ、４０ｍＡで操作するＣｕ（λ＝１．５４Å）Ｘ線源およびグラファイトモノクロメータを備えたＳｉｅｍｅｎｓ Ｄ５００自動粉末回折計で試料を分析した。２シータ較正は、ＮＢＳマイカ標準を用いて行った。試料の調製は、ゼロバックグラウンド試料プレートを用いて行った。回折パターンを図４に示し、図６で表にする。
^{1}Ｈ ＮＭＲ：（d_6－ＤＭＳＯ，４００ＭＨｚ）：５．８３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．８１Ｈｚ）５．７３（ｍ，２Ｈ）、５．２０（ｍ，１Ｈ）、３．９２（ｍ，２Ｈ）、３．８

１（ｍ，１Ｈ）、３．７０（ｍ，１Ｈ）、３．２８（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．０５Ｈｚ）、２．９６（ｍ，１Ｈ）、２．８０（ｍ，１Ｈ）、２．６５（ｍ，２Ｈ）、２．３６（ｍ，１Ｈ）、１．２９（ｓ，６Ｈ）、１．１０（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．６３Ｈｚ）、１．００（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．６３Ｈｚ）

ＭＰ：１１１～１１３℃

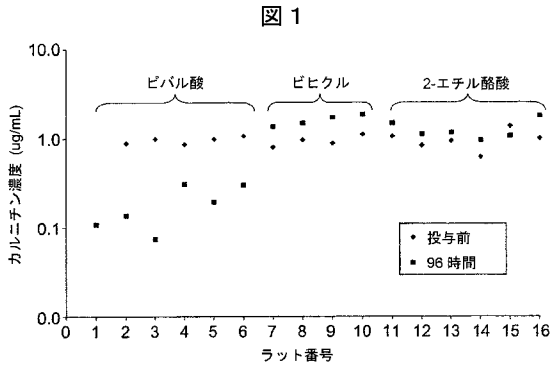
ＭＷ：４９３．６２ｇ／モル；分子式：$C_{19}H_{27}NO_8S_3$

水溶解度（ｐＨ５リン酸緩衝液、２５℃）：２９００μｇ／ｍＬ

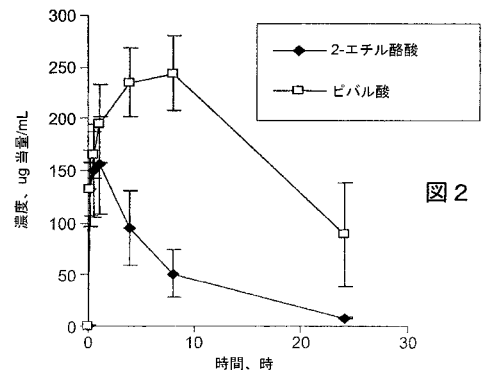
【図面の簡単な説明】

【００９７】

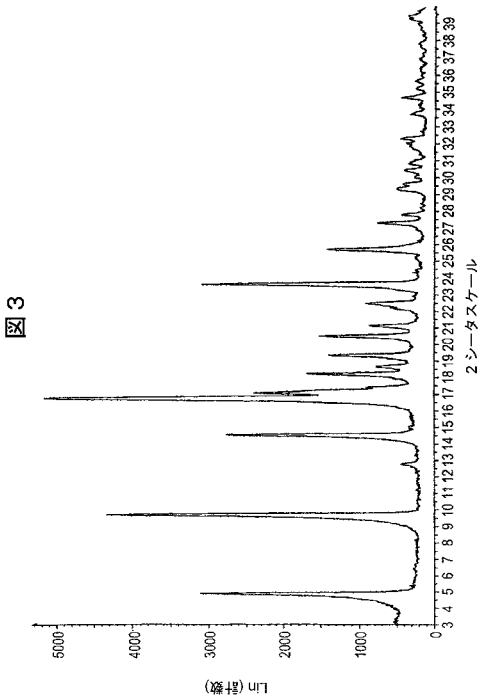
【図１】



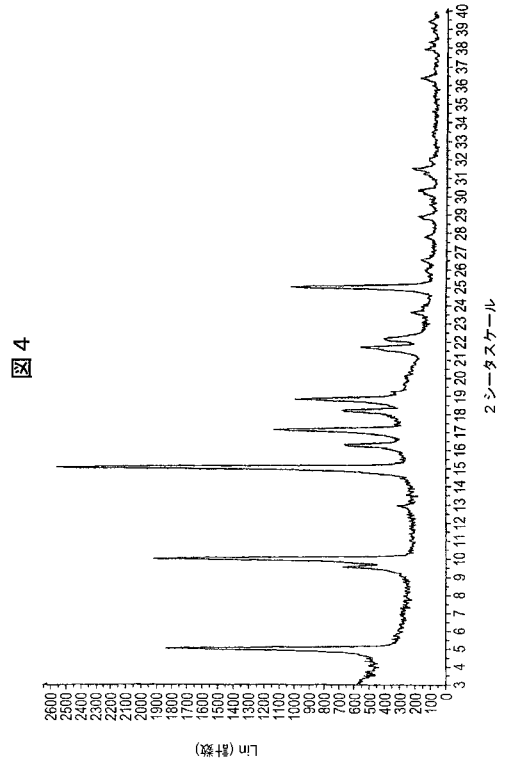
【図２】



【図３】



【図４】



【図５】

図５

d値	2シータ°	強度	強度%
18.26027	4.835	3108	60.1
9.18278	9.624	4330	83.7
6.92727	12.768	430	8.3
6.11078	14.483	2759	53.3
5.30050	16.712	5174	100.0
5.18708	17.080	2396	46.3
4.86236	18.230	1683	32.5
4.75400	18.649	767	14.8
4.59001	19.322	1387	26.8
4.32314	20.527	1514	29.3
4.19978	21.137	860	16.6
3.99389	22.240	577	11.2
3.94639	22.511	907	17.5
3.75759	23.658	3098	59.9
3.45923	25.732	1421	27.5
3.25936	27.340	758	14.7
3.20146	27.844	426	8.2
3.03698	29.385	503	9.7
3.01040	29.651	412	8.0
2.92866	30.498	401	7.8
2.88994	30.917	348	6.7
2.76299	32.375	449	8.7
2.64868	33.814	316	6.1
2.57969	34.746	442	8.5
2.53966	35.312	244	4.7
2.51050	35.736	255	4.9
2.28153	39.463	350	6.8

【図６】

図６

d値	2シータ°	強度	強度%
17.82492	4.953	1838	71.5
9.26907	9.534	667	26.0
8.85757	9.978	1917	74.6
6.84872	12.916	314	12.2
5.88550	15.041	2569	100.0
5.44080	16.278	655	25.5
5.18066	17.101	1135	44.2
4.87518	18.182	673	26.2
4.71380	18.810	988	38.5
4.09211	21.700	552	21.5
4.00937	22.153	399	15.5
3.76619	23.603	226	8.8
3.55534	25.025	1025	39.9
3.35547	26.542	162	6.3
3.20310	27.830	135	5.3
3.08747	28.894	184	7.2
2.94178	30.359	184	7.2
2.83532	31.528	220	8.6
2.46449	36.426	170	6.6
2.36407	38.031	125	4.9
2.28144	39.465	116	4.5

フロントページの続き

(72)発明者 キャサリン エリザベス ブライティ
アメリカ合衆国 ０６３４０ コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード （番地なし） ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
(72)発明者 アンソニー マーファット
アメリカ合衆国 ０６３４０ コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード （番地なし） ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
(72)発明者 デール ゴードン マックレオド
アメリカ合衆国 ０６３４０ コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード （番地なし） ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
(72)発明者 ジョン ポール オ‘ドネル
アメリカ合衆国 ０６３４０ コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード （番地なし） ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

審査官 大宅 郁治

(56)参考文献 特開昭６３－２８７７８１（ＪＰ，Ａ）
Int. J. Pharm., １９８７年, Vol.38, No.1-3, 179-190

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D
A61K
CA/REGISTRY(STN)