

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5117658号
(P5117658)

(45) 発行日 平成25年1月16日(2013.1.16)

(24) 登録日 平成24年10月26日(2012.10.26)

(51) Int. Cl.	F I	
C 0 7 C 59/66 (2006.01)	C O 7 C 59/66	C S P
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	

請求項の数 16 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-534752 (P2001-534752)
 (86) (22) 出願日 平成12年11月6日(2000.11.6)
 (65) 公表番号 特表2003-513060 (P2003-513060A)
 (43) 公表日 平成15年4月8日(2003.4.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/030662
 (87) 国際公開番号 W02001/032596
 (87) 国際公開日 平成13年5月10日(2001.5.10)
 審査請求日 平成19年7月12日(2007.7.12)
 (31) 優先権主張番号 60/163,806
 (32) 優先日 平成11年11月5日(1999.11.5)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/231,836
 (32) 優先日 平成12年9月6日(2000.9.6)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 500139958
 エミスフェア・テクノロジーズ・インク
 アメリカ合衆国・ニュージャージー・07
 927・シーダ・ノールズ・シーダ・ノ
 ルズ・ロード・240・スイート・200
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100108578
 弁理士 高橋 詔男
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100101465
 弁理士 青山 正和
 (74) 代理人 100094400
 弁理士 鈴木 三義

最終頁に続く

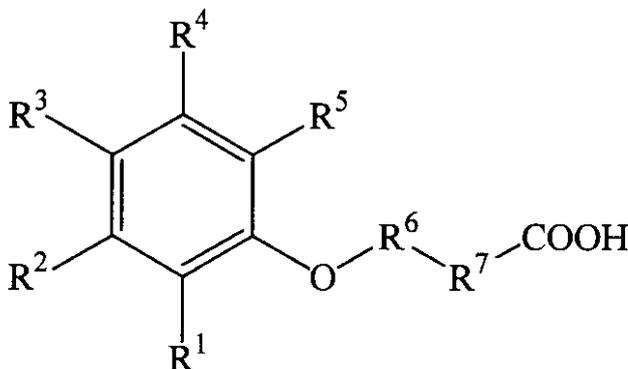
(54) 【発明の名称】 フェノキシカルボン酸化合物及び活性剤を送達するための組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下式：

【化1】



[式中、

R¹、R²、R³、及びR⁴は、個別にH、-OH、ハロゲン、C₁-C₄アルコキシ、
 -C(O)R⁸、または-NO₂であり；

R⁵は、H、-OH、-NH₂、-NHCOCH₃、-NO₂、ハロゲン、-CF₃、C₁-
 C₁₂アルコキシ、C₂-C₁₂アルケニル、または-C(O)R¹⁸であり；

R^6 は、 $C_1 - C_{12}$ アルキレンであり；

R^7 は、結合またはアリーレンであり；

R^8 は、 H 、 $C_1 - C_4$ アルキル、または $-NH_2$ であり；

R^{14} 及び R^{15} は、個別に H 、または $C_1 - C_{10}$ アルキルであり；さらに、

R^{18} は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、または $-NR^{14}R^{15}$ であり；

下記を条件とする：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 が H であり、 R^7 が結合である場合は、 R^6 は、 $C_1 - C_6$ 、 C_9 、または C_{10} アルキルではなく；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が H であり、 R^5 が $-OH$ であり、 R^7 が結合である場合は、 R^6 は、 $C_1 - C_3$ アルキルではなく；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の少なくとも一つが H ではなく、 R^5 が $-OH$ であり、 R^7 が結合である場合は、 R^6 は、 $C_1 - C_4$ アルキルではなく；

R^1 、 R^2 、及び R^3 が H であり、 R^4 が $-OCH_3$ であり、 R^5 が $-C(O)CH_3$ であり、更に R^6 が結合である場合は、 R^7 は C_3 アルキルではなく；さらに、

R^1 、 R^2 、 R^4 、及び R^5 が H であり、 R^3 が $-OH$ であり、さらに R^7 が結合である場合は、 R^6 はメチルではない。]

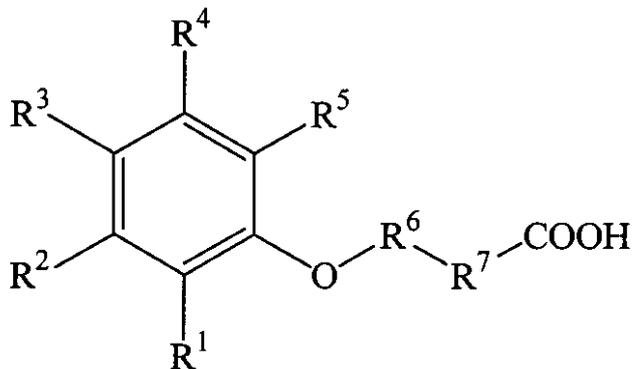
を有する化合物またはその塩を含む、

インスリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、極低分子量ヘパリン、超低分子量ヘパリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、エリトロポエチン、ダプトマイシン、ヒト成長ホルモン、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される生物学的活性剤の送達剤

【請求項 2】

下式：

【化 2】



10

20

30

【表 1 - 1】

Cpd #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1	H	H	H	H	C(O)CH ₃	CH ₂	para-Ph
2	H	H	H	H	OH	CH ₂	para-Ph
5	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₅	bond
6	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₆	bond
7	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₇	bond
8	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₉	bond
9	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₃	bond
10	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₄	bond
11	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	bond
12	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
15	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₅	bond
16	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₉	bond
18	H	H	H	H	CH=CHCH ₃	(CH ₂) ₇	bond
19	H	H	H	H	NH ₂	(CH ₂) ₇	bond
20	H	H	H	H	NO ₂	(CH ₂) ₇	bond
21	H	H	H	H	NH ₂	(CH ₂) ₄	bond
24	H	H	H	H	NHC(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
25	H	H	H	H	CH=CHCO ₂ H	(CH ₂) ₇	bond
26	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃	bond
27	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₅	bond
28	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
29	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₉	bond
30	H	H	H	H	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₇	bond
31	H	H	H	H	C(O)NHCH ₃	(CH ₂) ₇	bond
32	H	H	H	H	COOH	(CH ₂) ₇	bond
33	H	H	H	H	C(O)NHCH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
34	H	H	H	H	C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₇	bond
35	H	H	H	H	OCH ₃	(CH ₂) ₇	bond
36	H	H	H	H	CH(OH)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
37	H	H	H	H	C(CH ₃) ₂ OH	CH ₂	para-Ph

10

20

【表 1 - 2】

Cpd #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
51	H	H	H	H	C(O)NHCH ₃	(CH ₂) ₉	bond
52	H	H	H	H	C(O)NH ₂	CH ₂	para-Ph
54	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₉	bond
55	H	H	OCH ₃	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
56	H	OCH ₃	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
57	H	H	OH	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
60	H	H	H	H	C(O)H	(CH ₂) ₅	bond
61	H	H	H	H	C(O)H	(CH ₂) ₇	bond
62	H	H	C(O)CH ₃	H	H	(CH ₂) ₇	bond
63	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	H	H	(CH ₂) ₇	bond
64	H	C(O)CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₇	bond
65	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₇	bond
67	H	H	OH	H	H	CH ₂	para-Ph
72	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₁₀	bond
76	H	H	H	H	CF ₃	(CH ₂) ₄	bond
78	H	H	H	H	Cl	CH ₂	para-Ph
79	H	H	H	H	OH	CH ₂ CH(OH)	para-Ph

30

40

からなる群より選択されるいずれか一つの化合物またはその塩を含む、
インスリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、極低分子量ヘパリン、超低分子量ヘパリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、エリトロポエチン、ダプトマイシン、ヒト成長

50

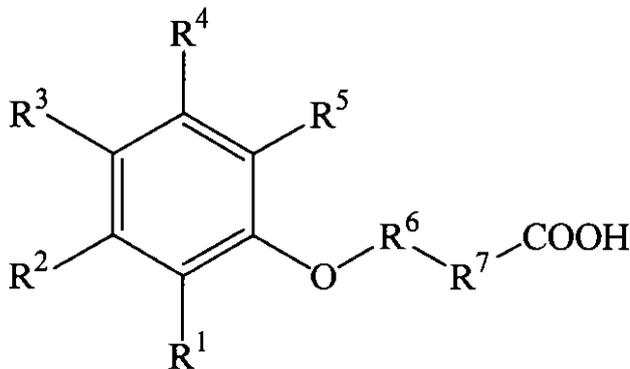
ホルモン、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される生物学的活性剤の送達剤。

【請求項 3】

(A) インスリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、極低分子量ヘパリン、超低分子量ヘパリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、エリトロポエチン、ダプトマイシン、ヒト成長ホルモン、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される生物学的活性剤；及び

(B) 下式：

【化 3】



10

20

【表 2 - 1】

Cpd #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1	H	H	H	H	C(O)CH ₃	CH ₂	para-Ph
2	H	H	H	H	OH	CH ₂	para-Ph
3	H	H	H	H	OH	CH ₂	bond
4	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₃	bond
5	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₅	bond
6	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₆	bond
7	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₇	bond
8	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₉	bond
9	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₃	bond
10	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₄	bond
11	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	bond
12	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
13	H	H	H	H	H	CH ₂	bond
14	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₃	bond
15	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₅	bond
16	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₉	bond
17	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₁₀	bond
18	H	H	H	H	CH=CHCH ₃	(CH ₂) ₇	bond
19	H	H	H	H	NH ₂	(CH ₂) ₇	bond
20	H	H	H	H	NO ₂	(CH ₂) ₇	bond
21	H	H	H	H	NH ₂	(CH ₂) ₄	bond
22	H	H	Cl	H	NH ₂	(CH ₂) ₇	bond
23	H	H	Cl	H	NH ₂	(CH ₂) ₄	bond
24	H	H	H	H	NHC(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
25	H	H	H	H	CH=CHCO ₂ H	(CH ₂) ₇	bond
26	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃	bond
27	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₅	bond
28	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
29	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₉	bond
30	H	H	H	H	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₇	bond
31	H	H	H	H	C(O)NHCH ₃	(CH ₂) ₇	bond
32	H	H	H	H	COOH	(CH ₂) ₇	bond

30

40

50

【表 2 - 2】

Cpd #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
33	H	H	H	H	C(O)NHCH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
34	H	H	H	H	C(O)NHCH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₇	bond
35	H	H	H	H	OCH ₃	(CH ₂) ₇	bond
36	H	H	H	H	CH(OH)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
37	H	H	H	H	C(CH ₃) ₂ OH	CH ₂	para-Ph
38	H	H	H	OH	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
39	H	H	H	OCH ₃	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
43	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₇	bond
44	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₅	bond
45	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₅	bond
46	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₃	bond
47	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₇	bond
48	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₅	bond
49	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₅	bond
51	H	H	H	H	C(O)NHCH ₃	(CH ₂) ₅	bond
52	H	H	H	H	C(O)NH ₂	CH ₂	para-Ph
54	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	bond
55	H	H	OCH ₃	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
56	H	OCH ₃	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
57	H	H	OH	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
58	H	H	CH ₃	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	bond
59	H	H	H	H	C(O)H	CH ₂	para-Ph
60	H	H	H	H	C(O)H	(CH ₂) ₅	bond
61	H	H	H	H	C(O)H	(CH ₂) ₇	bond
62	H	H	C(O)CH ₃	H	H	(CH ₂) ₇	bond
63	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	H	H	(CH ₂) ₇	bond
64	H	C(O)CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₇	bond
65	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₇	bond
66	H	H	H	H	H	CH ₂	para-Ph
67	H	H	OH	H	H	CH ₂	para-Ph
68	H	Cl	H	H	H	(CH ₂) ₇	bond
69	H	OCH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₇	bond

10

20

30

【表 2 - 3】

Cpd #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
71	H	H	F	H	F	(CH ₂) ₇	bond
72	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₁₀	bond
73	H	H	H	H	Cl	(CH ₂) ₇	bond
74	H	NO ₂	H	H	OH	(CH ₂) ₇	bond
75	H	H	H	H	F	(CH ₂) ₄	bond
76	H	H	H	H	CF ₃	(CH ₂) ₄	bond
77	H	H	H	H	F	(CH ₂) ₇	bond
78	H	H	H	H	Cl	CH ₂	para-Ph
79	H	H	H	H	OH	CH ₂ CH(OH)	para-Ph

40

からなる群より選択される少なくとも一つの送達剤化合物またはその塩を含む製薬組成物。

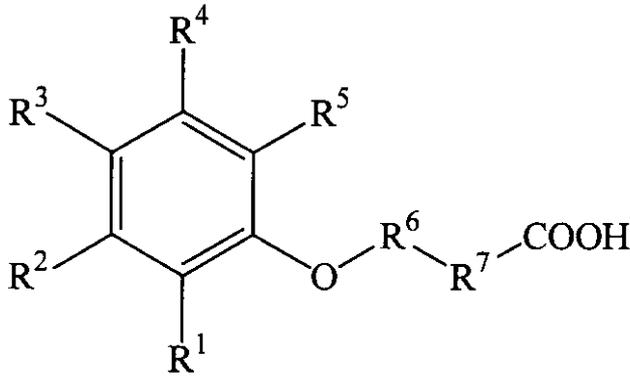
【請求項 4】

前記生物学的活性剤が、カルシトニンを含む、請求項 3 に記載の製薬組成物。

【請求項 5】

前記送達剤化合物が、下式：

【化 4】



10

【表 3】

Cpd #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
43	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₇	bond

を有する、請求項 3 の製薬組成物。

【請求項 6】

20

(A) 請求項 3 に記載の製薬組成物；及び

(B) 1 種または複数の

- (a) 賦形剤、
- (b) 希釈剤、
- (c) 崩壊剤、
- (d) 潤滑剤、
- (e) 可塑剤、
- (f) 着色剤、及び
- (g) 投薬媒体；

を含む投薬単位形態の投与組成物。

30

【請求項 7】

前記活性剤がカルシトニンを含む、請求項 6 に記載の投薬単位形態の投与組成物。

【請求項 8】

錠剤、カプセル、粉末、または液体を含む、請求項 6 に記載の投薬単位形態の投与組成物。

【請求項 9】

生物学的活性剤を必要としている動物に前記生物学的活性剤を経口投与するための医薬の製造における、請求項 3 に記載の製薬組成物の使用。

【請求項 10】

(A) インスリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、極低分子量ヘパリン、超低分子量ヘパリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、エリトロポエチン、ダプトマイシン、ヒト成長ホルモン、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される、少なくとも一つの生物学的活性剤；

40

(B) 請求項 2 に記載の少なくとも一つの送達剤；及び

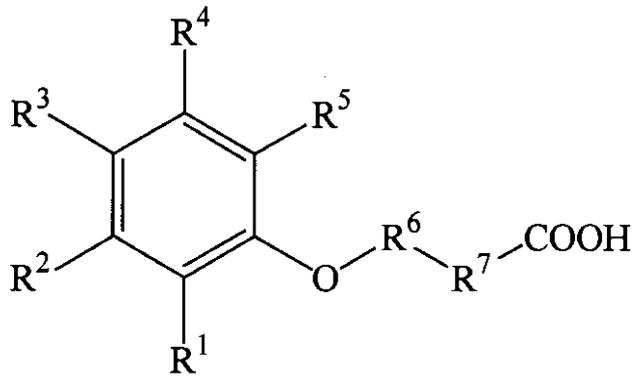
(C) 場合により投薬媒体；

を混合することを含む、製薬組成物の調製方法。

【請求項 11】

下式：

【化 5】



10

【表 4】

Cpd #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
11	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	bond

を有する化合物またはその塩を含む、

インスリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、極低分子量ヘパリン、超低分子量ヘパリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、エリトロポエチン、ダプトマイシン、ヒト成長ホルモン、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される生物学的活性剤の送達剤。

20

【請求項 1 2】

(A) インスリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、極低分子量ヘパリン、超低分子量ヘパリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、エリトロポエチン、ダプトマイシン、ヒト成長ホルモン、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される生物学的活性剤；及び

(B) 請求項 1 1 に記載の少なくとも 1 つの送達剤を含む製薬組成物。

30

【請求項 1 3】

(A) 請求項 1 2 に記載の製薬組成物；及び

(B) 1 種または複数の

- (a) 賦形剤、
- (b) 希釈剤、
- (c) 崩壊剤、
- (d) 潤滑剤、
- (e) 可塑剤、
- (f) 着色剤、及び
- (g) 投薬媒体；

40

を含む投薬単位形態の投与組成物。

【請求項 1 4】

錠剤、カプセル、粉末、または液体の形態にある、請求項 1 3 に記載の投薬単位形態の投与組成物。

【請求項 1 5】

生物学的活性剤を必要としている動物に前記生物学的活性剤を経口投与するための医薬の製造における、請求項 1 2 に記載の製薬組成物の使用。

【請求項 1 6】

(A) インスリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、極低分子量ヘパリン、超低分子量ヘパリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、エリトロポエチン、ダプトマイシン、

50

ヒト成長ホルモン、またはこれらのいずれかの組み合わせから選択される、少なくとも一つの生物学的活性剤；

(B) 請求項 1 1 に記載の少なくとも一つの送達剤；及び

(C) 場合により投薬媒体；

を混合することを含む、製薬組成物の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、生物学的活性剤または化学的活性剤等の活性剤を標的に送達するためのフェノキシカルボン酸化合物に関する。これらの化合物は、経口、結腸内、肺から、あるいは別の経路からの動物への投与のための、活性剤との非共有結合混合物の生成に非常に好適である。こうした組成物の調製及び投与の方法もまた開示する。

10

【0002】

【従来の技術】

活性剤の送達のための従来の手段は、生物学的、化学的、及び物理的バリアによってしばしば厳しく制限される。典型的には、これらのバリアは、送達が起きる環境、送達の標的環境、及び/または標的自身によって負わされる。生物学的活性剤及び化学的活性剤は、特にこうしたバリアに対して脆弱である。

【0003】

生物学的に活性または化学的に活性な薬理及び治療剤の動物への送達においては、バリアは身体によって課される。物理的バリアの例は、所定の活性剤にとっては比較的浸透性であるが、循環器系などの標的に到達する前には越えねばならない、皮膚、脂質二重層、及び様々な器管の膜である。化学的バリアには、これらに制限されるものではないが、胃腸(GI)管内におけるpH変化及び分解酵素が含まれる。

20

【0004】

これらのバリアは、経口送達システムの設計において、特に重要である。生物学的、化学的、及び物理的バリアがないとすれば、多くの生物学的または化学的活性剤の経口送達は、動物への投与のために選択すべき経路となるであろう。典型的に経口投与になじみにくい多数の剤の中には、生物学的または化学的に活性なペプチド、例えばカルシトニン及びインスリン；多糖類、特にこれに限定するものではないがヘパリンを含むムコ多糖類；ヘパリノイド；抗生物質；及び他の有機物質がある。これらの剤は、胃腸管内で、酸加水分解、酵素などによって、迅速に不活性化または破壊される。さらに、巨大分子薬剤のサイズ及び構造は、吸収を妨げうる。

30

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

脆弱な薬理剤の経口投与のための初期の方法は、腸壁の透過性を人工的に増大させるための助剤(例えば、レゾルシノール及び非イオン性界面活性剤、例えばポリオキシエチレンオレイルエーテル及びn-ヘキサデシルポリエチレンエーテル)の共投与、並びに酵素による分解を抑制するための酵素阻害剤(例えば、膵臓トリプシン阻害剤、ジイソプロピルフルオロホスファート(DFP)及びトラシロール(trasyol))の共投与に依存してきた。リボソームがまた、インスリン及びヘパリンのための薬剤送達システムとして開示されている。しかしながら、こうした薬剤送達システムの広範な使用は、不可能である。なぜなら、(1) 該システムが、助剤または阻害剤の毒性量を要する；(2) 好適な低分子量の貨物、すなわち活性剤が入手できない；(3) 該システムが、安定性に乏しく、不適当な貯蔵寿命を示す；(4) 該システムが、製造困難である；(5) 該システムが、活性剤(貨物)を保護できない；(6) 該システムが、活性剤を不利に変質させる；または(7) 該システムが、活性剤を吸収させること、または活性剤の吸収を促進することができない；ためである。

40

【0006】

近年、プロテイノイドミクロスフィアが、薬理剤の送達に使用されている。例えば、米国

50

特許第5,401,516号;第5,443,841号;及び参照番号35,862号を参照のこと。更に、所定の変性アミノ酸が、薬理剤の送達に使用されている。例えば、米国特許第5,629,020号;第5,643,957号;第5,766,633号;第5,776,888号;及び第5,866,536号を参照のこと。

しかしながら、簡便且つ安価で、容易に調製され、広範な活性剤を多様な経路から送達可能な送達システムが、依然として望まれている。

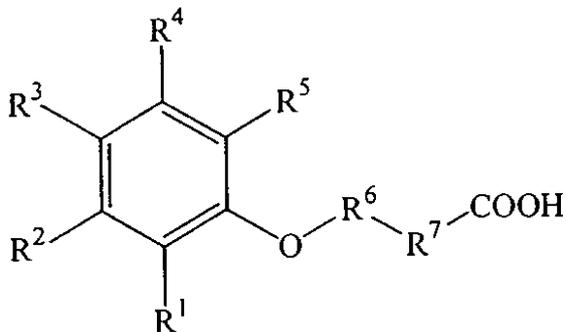
【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明は、活性剤の送達を容易にする化合物及び組成物を提供する。本発明の送達剤化合物には、下式を有するもの及びその塩が含まれる。

【0008】

【化6】



【0009】

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、個別にH、-OH、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $-C(O)R^8$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、または $-N^+R^9R^{10}R^{11}(R^{12})^-$ であり;

R^5 は、H、-OH、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-N^+R^{14}R^{15}R^{16}(R^{13})^-$ 、アミド、 $C_1 - C_{12}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_2 - C_{12}$ アルケニル、カルバメート、カルボネート、尿素、または $-C(O)R^{18}$ であり;

R^5 は、任意にハロゲン、-OH、-SH、または-COOHで置換され;

R^5 は、任意にO、N、S、または-C(O)-で中断され;

R^6 は、 $C_1 - C_{12}$ アルキレン、 $C_2 - C_{12}$ アルケニレン、またはアリーレンであり;

R^6 は、任意に $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、-OH、-SH、ハロゲン、 $-NH_2$ 、または $-CO_2R^8$ で置換され;

R^6 は、任意にOまたはNで中断され;

R^7 は、結合(bond)またはアリーレンであり;

R^7 は、任意に-OH、ハロゲン、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、または $-N^+R^{10}R^{11}R^{12}(R^{13})^-$ で置換され;

R^8 は、H、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、または $-NH_2$ であり;

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は、個別にH、または $C_1 - C_{10}$ アルキルであり;

R^{13} はハライド、ヒドロキシド、スルフェート、テトラフルオロボレート、またはホスフェートであり;さらに、

R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} は、個別にH、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-COOH$ で置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{12}$ アルケニル、 $-COOH$ で置換された $C_2 - C_{12}$ アルケニル、 $-C(O)R^{17}$ であり;

R^{17} は、-OH、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、または $C_2 - C_{12}$ アルケニルであり;さらに、

R^{18} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、-OH、 $-NR^{14}R^{15}$ 、または $N^+R^{14}R^{15}R^{16}(R^{13})^-$ であり;

下記を条件とする:

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 がHであり、 R^7 が結合である場合は、 R^6 は、 $C_1 - C_6$ 、

10

20

30

40

50

C₉、またはC₁₀アルキルではなく；
 R¹、R²、R³、及びR⁴がHであり、R⁵が-OHであり、R⁷が結合である場合は、R⁶は、C₁-C₃アルキルではなく；
 R¹、R²、R³、及びR⁴の少なくとも一がHではなく、R⁵が-OHであり、R⁷が結合である場合は、R⁶は、C₁-C₄アルキルではなく；
 R¹、R²、及びR³がHであり、R⁴が-OCH₃であり、R⁵が-C(O)CH₃であり、更にR⁶が結合である場合は、R⁷はC₃アルキルではなく；さらに、
 R¹、R²、R⁴、及びR⁵がHであり、R³が-OHであり、さらにR⁷が結合である場合は、R⁶はメチルではない。

【0010】

10

一つの好ましい実施態様によれば、R¹は水素；R²、R³、及びR⁴は、個別に水素、ハロゲン、-OH、または-CH₃であり；
 R⁵は、水素、-OH、または-C(O)CH₃であり；R⁶は、C₁-C₁₂アルキレンであり、さらにR⁷は、結合またはパラ-フェニレンである。R⁷は、より好ましくは、C₇-C₉アルキルである。

【0011】

本発明の別の好ましい実施態様によれば、R¹、R²、R³、及びR⁴の少なくとも一が、水素、-C(O)CH₃、-OH、Cl、-OCH₃、F、または-NO₂である。一つのより好ましい実施態様においては、R²は、-C(O)CH₃、-OH、-OCH₃、または-Clである。別のより好ましい実施態様においては、R³は、-Cl、-OCH₃、F、または-OHである。更に別のより好ましい実施態様においては、R⁴は、-OCH₃または-NO₂である。

20

【0012】

更に別の好ましい実施態様によれば、R⁵は、-C(O)CH₃、-OH、H、-CH=CHCH₃、-NH₂、-NO₂、-NHCOCH₃、-CH=CHCO₂H、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-COOH、-C(O)NHCH₂CH₃、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-OCH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(OH)(CH₃)₂、または-CH(OH)CH₃である。

【0013】

更に別の好ましい実施態様によれば、R⁶は、直鎖状のC₁-C₁₂アルキレンである。より好ましくは、R⁶は、-(CH₂)_n-であり、nは1乃至10の整数である。
 更に別の好ましい実施態様によれば、R⁴及びR⁵は、アルキルまたはハロゲンではない。
 更に別の好ましい実施態様によれば、R⁷は、パラフェニレンまたは結合である。

30

【0014】

更に別の好ましい実施態様によれば、R⁶は-CH₂-であり、R⁷はフェニレンであり、更に好ましくはパラ-フェニレンである。より好ましくは、R¹、R²、R³、及びR⁴の少なくとも一が、水素である。更に好ましくは、R⁵は、-C(O)CH₃、-OH、または-C(CH₃)₂OHである。

【0015】

更に別の好ましい実施態様によれば、R⁷は結合であり、R⁵は-OHであり、R¹、R²、R³、及びR⁴は水素である。R⁶は好ましくはC₄-C₁₂アルキレンであり、更に好ましくはC₄-C₉アルキレンである。

40

【0016】

更に別の好ましい実施態様によれば、R⁷は結合であり、R⁵は-OHであり、R¹、R²、R³、及びR⁴の少なくとも一が水素ではない。R⁶は好ましくはC₁-C₁₂アルキレンであり、更に好ましくはC₅-C₁₂アルキレンであり、最も好ましくはC₅-C₉アルキレンである。

【0017】

更に別の好ましい実施態様によれば、R⁷は結合であり、R⁵は-C(O)CH₃であり、R¹、R²、R³、及びR⁴は水素である。R⁶は好ましくはC₁-C₁₂アルキレンであり、更

50

に好ましくはC₃ - C₁₂アルキレンであり、最も好ましくはC₃ - C₇アルキレンである。

【0018】

更に別の好ましい実施態様によれば、R⁷は結合であり、-C(O)CH₃であり、R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵は水素である。好ましくは、R⁶はC₇ - C₈アルキレンである。

【0019】

更に別の好ましい実施態様によれば、R⁷は結合であり、R⁵は水素であり、R¹、R²、R³、及びR⁴の少なくとも一は水素ではない。R⁶は好ましくはC₁ - C₁₂アルキレンであり、更に好ましくはC₄ - C₉アルキレンであり、最も好ましくはC₇ - C₈アルキレンである。

【0020】

更に別の好ましい実施態様によれば、R²は-OHである。更に好ましくは、R⁷は結合であり、R⁵は水素である。R⁶は好ましくはC₁ - C₁₂アルキレンであり、更に好ましくはC₃ - C₉アルキレンであり、最も好ましくはC₇アルキレンである。

更に別の好ましい実施態様によれば、R³は-OHである。更に好ましくは、R⁷は結合であり、R⁵は水素である。R⁶は好ましくはC₁ - C₁₂アルキレンであり、更に好ましくはC₃ - C₉アルキレンであり、最も好ましくはC₇アルキレンである。

【0021】

好ましい送達剤化合物には、以下に限定されるものではないが、下記の表1に記載のもの及びその塩が含まれる。

【0022】

【表4】

Cpd #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1	H	H	H	H	C(O)CH ₃	CH ₂	para-Ph*
2	H	H	H	H	OH	CH ₂	para-Ph*
3	H	H	H	H	OH	CH ₂	bond
4	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₃	bond
5	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₅	bond
6	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₆	bond

10

20

30

Cpd #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
7	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₇	bond
8	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₉	bond
9	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₃	bond
10	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₄	bond
11	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	bond
12	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
13	H	H	H	H	H	CH ₂	bond
14	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₃	bond
15	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₅	bond
16	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₉	bond
17	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₁₀	bond
18	H	H	H	H	CH=CHCH ₃	(CH ₂) ₇	bond
19	H	H	H	H	NH ₂	(CH ₂) ₇	bond
20	H	H	H	H	NO ₂	(CH ₂) ₇	bond
21	H	H	H	H	NH ₂	(CH ₂) ₄	bond
22	H	H	Cl	H	NH ₂	(CH ₂) ₇	bond
23	H	H	Cl	H	NH ₂	(CH ₂) ₄	bond
24	H	H	H	H	NHC(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
25	H	H	H	H	CH=CHCO ₂ H	(CH ₂) ₇	bond
26	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃	bond
27	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₅	bond
28	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
29	H	H	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₉	bond
30	H	H	H	H	C(O)NH ₂	(CH ₂) ₇	bond
31	H	H	H	H	C(O)NHCH ₃	(CH ₂) ₇	bond
32	H	H	H	H	COOH	(CH ₂) ₇	bond
33	H	H	H	H	C(O)NHCH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
34	H	H	H	H	C(O)NHCH (CH ₃) ₂	(CH ₂) ₇	bond
35	H	H	H	H	OCH ₃	(CH ₂) ₇	bond
36	H	H	H	H	CH(OH)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
37	H	H	H	H	C(CH ₃) ₂ OH	CH ₂	para-Ph*
38	H	H	H	OH	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
39	H	H	H	OCH ₃	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
43	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₇	bond
44	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₉	bond
45	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₅	bond
46	H	OH	H	H	H	(CH ₂) ₃	bond
47	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₇	bond
48	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₉	bond
49	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₅	bond
50	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₃	bond
51	H	H	H	H	C(O)NHCH ₃	(CH ₂) ₉	bond
52	H	H	H	H	C(O)NH ₂	CH ₂	para-Ph*
54	H	H	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₉	bond

10

20

30

40

Cpd #	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
55	H	H	OCH ₃	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
56	H	OCH ₃	H	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
57	H	H	OH	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
58	H	H	CH ₃	H	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₅	bond
59	H	H	H	H	C(O)H	CH ₂	para-Ph*
60	H	H	H	H	C(O)H	(CH ₂) ₅	bond
61	H	H	H	H	C(O)H	(CH ₂) ₇	bond
62	H	H	C(O)CH ₃	H	H	(CH ₂) ₇	bond
63	H	H	C(O)CH ₂ CH ₃	H	H	(CH ₂) ₇	bond
64	H	C(O)CH ₃	H	H	H	(CH ₂) ₇	bond
65	H	H	H	H	H	(CH ₂) ₇	bond
66	H	H	H	H	H	CH ₂	para-Ph*
67	H	H	OH	H	H	CH ₂	para-Ph*
68	H	Cl	H	H	H	(CH ₂) ₇	bond
69	H	H	OCH ₃	H	H	(CH ₂) ₇	bond
71	H	H	F	H	F	(CH ₂) ₇	bond
72	H	H	H	H	OH	(CH ₂) ₁₀	bond
73	H	H	H	H	Cl	(CH ₂) ₇	bond
74	H	NO ₂	H	H	OH	(CH ₂) ₇	bond
75	H	H	H	H	F	(CH ₂) ₄	bond
76	H	H	H	H	CF ₃	(CH ₂) ₄	bond
77	F	H	H	H	F	(CH ₂) ₇	bond
78	H	H	H	H	Cl	CH ₂	para-Ph*
79	H	H	H	H	OH	CH ₂ CH(OH)	para-Ph*
80	H	H	OCH ₃	H	H	(CH ₂) ₆ -CH(CH ₃)	bond
81	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₆ -CH(CH ₃)	bond
82	H	H	OH	H	H	(CH ₂) ₆ -CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃)	bond
88	H	H	H	H	-C(O)NH-(CH ₂) ₉ -OH	CH ₂	bond
92	H	H	H	H	-O(CH ₂) ₅ COOH	(CH ₂) ₅	bond
93	H	CH ₃	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₇	bond
94	H	CH ₃	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₅	bond
95	H	H	NO ₂	H	H	para-Ph	bond
96	H	H	NH ₂	H	H	para-Ph	bond
97	H	CH ₃	H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ -C(CH ₃) ₂	bond
98	H	H	H	C(O)NH ₂	O-(CH ₂) ₇ -COOH	-(CH ₂) ₇ -	bond

10

20

30

40

【0023】

* - 「para-Ph」なる語は、パラ-フェニレンを表す。

より好ましい化合物には、以下に限定されるものではないが、5、7、11、12、43、及び47番の化合物が含まれる。

【0024】

本発明はまた、条件付けによって除かれた化合物を含む上記式の少なくとも一の送達剤化合物及び少なくとも一の活性剤を含む組成物を提供する。これらの組成物は、送達剤化合物を用いない活性剤と比較すると、活性剤の生物学的利用能を増大または改善して、選択された生物学的器官系に活性剤を送達する。

50

【0025】

さらに提供されるのは、前記組成物を含む投薬単位形態である。投薬単位は、液体または固体の、例えば錠剤、カプセル、または粒剤等であって、粉剤または薬包を含む形態であってよい。

【0026】

別の実施態様は、活性剤を、前記活性剤を必要とする動物に投与する方法であって、条件付けによって除かれたものを含む上記式の送達剤化合物の一つと、活性剤とを含む組成物を、前記動物に投与することによる方法である。投与の好ましい経路には、経口、経腸、及び肺からの経路が含まれる。

【0027】

さらに別の実施態様は、本発明の組成物を投与することによる、動物における疾患の治療、または所望の生理学的効果を達成するための方法である。

【0028】

更に別の実施態様は、条件付けによって除かれたものを含む上記式の送達剤化合物を少なくとも一つと、少なくとも一の活性剤とを混合することにより、本発明の組成物を調製する方法である。

【0029】

(送達剤化合物)

ここに使用される「アルキル」及び「アルケニル」なる語は、直鎖状または分枝状のアルキル及びアルケニル置換基をそれぞれ含む。

【0030】

送達剤化合物は、カルボン酸またはその塩の形態であってよい。好適な塩には、以下に制限されるものではないが、有機または無機の塩、例えばナトリウム、カリウム、及びリチウム等のアルカリ金属塩；マグネシウム、カルシウム、またはバリウム等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；塩基性アミノ酸、例えばリシンまたはアルギニン；及び有機アミン、例えばジメチルアミンまたはピリジンが含まれる。好ましくは、前記塩はナトリウム塩である。前記塩は、一価または多価の塩、例えば一ナトリウム塩及び二ナトリウム塩であってよい。好ましい二ナトリウム塩は、化合物47の二ナトリウム塩である。前記塩はまた、エタノール溶媒和化合物を含む溶媒和化合物、及び水和物であってよい。

【0031】

本発明の送達剤化合物の塩は、当業者には既知の方法によって調製してよい。例えば、ナトリウム塩は、エタノール中に送達剤を溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液を加えることによって調製してよい。

【0032】

送達剤化合物は、再結晶、または単独もしくはタンデムに接合した一以上の固体クロマトグラフィー支持体上での分画によって精製可能である。好適な再結晶溶媒システムには、以下に制限されるものではないが、アセトニトリル、メタノール、及びテトラヒドロフランが含まれる。分画は、メタノール/*n*-プロパノール混合物を溶離液として使用し、アルミナなどの適当なクロマトグラフィー支持体上にて；トリフルオロ酢酸/アセトニトリル混合物を溶離液として使用し、逆相クロマトグラフィーにて；さらに水または好適な緩衝液を溶離液として使用してイオン交換クロマトグラフィーにて；実行可能である。アニオン交換クロマトグラフィーを行う場合には、好ましくは0 - 500 mMの塩化ナトリウム勾配を採用する。

【0033】

(活性剤)

本発明における使用に好適な活性剤には、以下に制限されるものではないが、殺虫剤、薬理剤及び治療剤を含む、生物学的及び化学的な活性剤が含まれる。

例えば、本発明における使用に好適な生物学的または化学的な活性剤には、以下に制限されるものではないが、タンパク質；ポリペプチド；ペプチド；ホルモン；多糖類、特にムコ多糖類の混合物；炭水化物；脂質；小さな極性有機分子（すなわち、500ダルトン以

10

20

30

40

50

下の分子量を有する極性の有機分子)；他の有機化合物；及び、特に単独では胃腸粘膜を通過しない(または投与量の一部のみが通過する)、及び/または胃腸管内で酸及び酵素により化学開裂しがちである化合物；またはこれらのあらゆる組み合わせが含まれる。

【0034】

さらなる例には、以下に制限されるものではないが、合成、天然または組換え由来のものを含む以下のものが含まれる：ヒト成長ホルモン(hGH)、組換えヒト成長ホルモン(rhGH)、ウシ成長ホルモン、及びブタ成長ホルモンを含む成長ホルモン；成長ホルモン放出ホルモン；、及び を含むインターフェロン；インターロイキン-1；インターロイキン-2；ブタ、ウシ、ヒト、及びヒト組換えのものを含み、任意に亜鉛、ナトリウム、カルシウム及びアンモニウムを含むカウンターイオンを有するインスリン；IGF-1を含むインスリン様増殖因子；未分画ヘパリン、ヘパリノイド、デルマトン、コンドロイチン、低分子量ヘパリン、極低分子量ヘパリン、超低分子量ヘパリンを含むヘパリン；サケ、ウナギ、ブタ、及びヒトのカルシトニン；エリトロポエチン；心房性ナトリウム利尿因子(atrial nautretic factor)；抗原；モノクローナル抗体；ソマトスタチン；プロテアーゼ阻害剤；アドレノコルチコトロピン；ゴナドトロピン放出ホルモン；オキシトシン；黄体形成ホルモン放出ホルモン；卵胞刺激ホルモン；グルコセレブロシダーゼ；トロンボポエチン；フィルグラスチム(filgrastim)；プロスタグランジン；シクロスポリン；パソプレシン；クロモリンナトリウム(ナトリウムまたは二ナトリウムのクロモグリカート)；バンコマイシン；デフェロキサミン(DFO)；アレンドロネート(alendronate)、ティルドロネート(tiludronate)、エチドロネート(etidronate)、クロドロネート(clodronate)、パミドロネート(pamitronate)、オルパドロネート(olpadronate)、インカドロネート(incadronate)を含むビスホスホネート；そのフラグメントを含む副甲状腺ホルモン(PTH)；抗生物質、抗菌剤、抗真菌剤を含む抗微生物剤；ビタミン；これらの化合物の類似物、フラグメント、擬剤及びポリエチレングリコール(PEG)変性誘導体；またはこれらのあらゆる組み合わせ。抗生物質の非限定的例には、グラム陽性作用性の殺菌性、リボペプチド性、及び環状ペプチド性の抗生物質、例えばダプトマイシン及びその類似物が含まれる。

【0035】

好ましい活性剤は、ダプトマイシンである。ダプトマイシンは、BaltzによるBiotechnology of Antibiotics, 2nd Ed., ed. W. R. Strohl (New York: Marcel Dekker, Inc.), 1997, pp. 415-435.に記載されている。ダプトマイシンは、Streptomyces roseosporusの発酵から誘導可能な、環状リボペプチド抗生物質である。ダプトマイシンは、S. roseosporusの因子A-21978C0タイプの抗生物質の一員であり、環状の10-アミノ酸ペプチドのN末端トリプトファンに、三つのアミノ酸鎖を介して結合したn-デカノイル側鎖を含む。該化合物は、以下に限定されるものではないが、メチシリン耐性Staphylococcus aureus(MRSA)及びバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)を含む細菌によって引き起こされる、深刻な感染症の治療のために、現在様々な処方中において開発中である。ダプトマイシンの合成方法は、米国特許参照番号32,333；参照番号32,455；第5,800,157号；第4,885,243号；参照番号32,310；参照番号32,311；第4,537,717号；第4,482,487号；及び4,524,135号に記載されている。

【0036】

(送達システム)

本発明の組成物は、条件付けによって除かれたものを含む本発明の一以上の送達剤化合物及び一以上の活性剤を含む。前記送達剤化合物及び活性剤は、投与組成物を形成するために投与の前に混合されるのが典型的である。

【0037】

送達剤化合物と活性剤との好ましい組み合わせには、以下に限定されるものではないが、化合物12とカルシトニン、特にサケカルシトニン；化合物12とヘパリン；化合物5とカルシトニン、特にサケカルシトニン；化合物7、11、及び43のいずれか一つとダブ

10

20

30

40

50

トマイシン；化合物7とクロモリン、特にクロモリンナトリウム；及び化合物47とヒト成長ホルモン；が含まれる。

【0038】

投与組成物は、液体の形態であってよい。溶液媒体は、水（例えば、サケカルシトニン、副甲状腺ホルモン、及びエリトロポエチン用）

25%ポリエチレングリコール水溶液（例えばヘパリン用）、及びリン酸緩衝液（例えばrhGH用）であってよい。別の投薬媒体には、ポリエチレングリコールが含まれる。投薬溶液は、送達剤化合物の溶液を活性剤の溶液と、投与の直前に混合することによって調製しても良い。あるいは、送達剤化合物（または活性剤）の溶液を、活性剤（または送達剤化合物）の固体形態と混合してもよい。送達剤化合物と活性剤とはまた、乾燥粉末として混合してもよい。送達剤化合物と活性剤とをまた、製造工程中に混合することも可能である。

10

【0039】

投与溶液は、リン酸緩衝液塩、クエン酸、グリコール、または他の分散剤などの添加剤を任意に含有可能である。安定化添加剤は、好ましくは約0.1乃至20%（w/v）の濃度で該溶液に導入可能である。

【0040】

あるいは、前記投与組成物は、錠剤等の固体、粉末もしくは薬包などのカプセルまたは粒剤の形態であってよい。固体投与形態は、固体形態の化合物と固体形態の活性剤とを混合することによって調製しても良い。あるいはまた、当業界において既知の方法、例えば

20

【0041】

本発明の送達組成物はまた、一以上の酵素阻害剤を含有可能である。こうした酵素阻害剤には、以下に制限されるものではないが、アクチノニンまたはエピアクチノニン及びこれらの誘導体が含まれる。他の酵素阻害剤には、以下に制限されるものではないが、アプロチニン（Trasylol）及びボーマン パークインヒビターが含まれる。

【0042】

本発明の投与組成物に使用される活性剤の量は、標的とする適応症のための特定の活性剤の目的を達成するのに有効な量である。該組成物中の活性剤の量は、典型的には、薬理的、生物学的、治療上、または化学的に有効な量である。しかしながら、この量は、該組成物が投薬単位形態で使用される場合には前記の量未満であっても良く、なぜなら、投薬単位形態は、複数の送達剤化合物/活性剤組成物を含有しても、または薬理的、生物学的、治療上、または化学的に有効な量を分割して含有してもよい。全有効量を、総計で前記活性剤の有効量を含有する累積単位として投与することも可能である。

30

【0043】

使用する活性剤の総量は、当業者に周知の方法によって決定可能である。しかしながら、本発明の組成物は、活性剤を単独で含有する組成物よりも有効に活性剤を送達可能であるため、従来の投薬単位形態において使用されるよりも低量の生物学的または化学的活性剤を被験者に投与する一方で、依然として同様の血中濃度及び/または治療効果を達成することが可能である。

40

【0044】

本発明により開示される化合物は、特に経口、鼻腔、舌下、十二指腸内、皮下、口腔、結腸内、直腸、腔、粘膜、肺、経皮、真皮内、非経口、静脈内、筋内、及び視覚系からの、並びに血液脳関門の通過による、生物学的または化学的活性剤の送達を容易にする。

【0045】

投薬単位形態はまた、賦形剤、希釈剤、崩壊剤、潤滑剤、可塑剤、着色剤、香料、テイスト・マスキング剤、糖類、甘味料、塩、及び以下に限定されるものではないが、水、1, 2-プロパンジオール、エタノール、オリーブオイル、またはこれらのあらゆる組み合わせを含む投薬媒体をいずれか一つあるいは組み合わせを含有可能である。

50

【 0 0 4 6 】

懸かる発明の化合物及び組成物は、以下に制限するものではないが、鶏等の鳥；齧歯類、ウシ、ブタ、犬、猫、霊長類、及び特に人間等のほ乳類；及び昆虫を含むあらゆる動物への、生物学的または化学的な活性剤の投与に有用である。

【 0 0 4 7 】

前記システムは、これによらなければ、標的領域（すなわち、送達組成物の活性剤が放出される領域）に達する前及び投与された動物の身体内で遭遇する条件によって破壊されるか、または効力が低下する、化学的または生物学的な活性剤の送達に特に有利である。本発明の化合物及び組成物はまた、活性剤、特に、特定の経路、特に経口経路によっては通常送達不可能であるもの、または改善された送達が所望されるもの等の投与において有用

10

【 0 0 4 8 】

化合物及び活性剤を含有する組成物は、選択された生物学系への活性剤の送達において、及び送達剤を用いない活性剤の投与と比較した場合の活性剤の生物学的利用能の増大もしくは改善において、有用性を有する。送達は、一定期間に亘ってより大量の活性剤を送達することによって、または（例えばより迅速または遅延した送達を行うために）特定の期間内に、もしくは一定期間に亘って（例えば持続性送達）活性剤を送達することにおいて改善可能である。

【 0 0 4 9 】

本発明の別の実施態様は、以下の表に列挙したものの等の疾患の治療もしくは予防のためまたは所望の生理学的効果を達成するために、動物に本発明の組成物を投与することによる方法である。活性剤についての特定の適応症は、ここに参照のために取り込むこととする、Physicians' Desk Reference (54th Ed., 2000, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ)に見いだされる。下記の表中の活性剤には、これらの類似物、フラグメント、擬剤、及びポリエチレングリコール変性誘導体が含まれる。

20

【 0 0 5 0 】

【表 5】

活性剤	疾患及び生理学的効果
ヒト成長ホルモン (hGH)、 組換えヒト成長ホルモン (rhGH)、 ウシ成長ホルモン、及び ブタ成長ホルモンを含む成長ホルモン； 成長ホルモン放出ホルモン	成長障害
α 、 β 及び γ を含むインターフェロン	慢性癌及び多発性硬化症を含む ウイルス感染
インターロイキン-1；インターロイキン-2	ウイルス感染；癌
ブタ、ウシ、ヒト、及びヒト組換えのものを含 み、任意に亜鉛、ナトリウム、カルシウム及び アンモニウムを含むカウンターイオンを有する インスリン； IGF-1を含むインスリン様増殖因子	糖尿病
未分画ヘパリン、ヘパリノイド、デルマタン、 コンドロイチン、低分子量ヘパリン、極低分子 量ヘパリン、超低分子量ヘパリンを含むヘパ リン	血栓症； 血液凝固の予防
サケ、ウナギ、ブタ、及びヒトのカルシトニン	骨粗鬆症；骨の疾患
エリトロポエチン	貧血症
心房性ナトリウム利尿因子	血管拡張
抗原	感染症
モノクローナル抗体	移植片拒絶の予防；癌
ソマトスタチン	出血性潰瘍；びらん性胃炎
プロテアーゼ阻害剤	AIDS
アドレノコルチコトロピン	高コレステロール (コレステロールを低下させるため)
ゴナドトロピン放出ホルモン	排卵機能不全 (排卵を刺激するため)

10

20

30

40

(表5の続き)

オキシトシン	分娩機能不全 (収縮を刺激するため)	
黄体形成ホルモン放出ホルモン； 卵胞刺激ホルモン	生殖機能の調整	
グルコセレブロシダーゼ	ゴシェ病 (リポタンパク質を代謝するため)	10
トロンボポエチン	血小板減少	
フィルグラスチム	化学療法患者における感染の低減	
プロスタグランジン	高血圧症	
シクロスポリン	移植拒絶	
バソプレシン	夜尿症；抗利尿	
クロモリンナトリウム (ナトリウムまたは二ナ トリウムクロモグリカート)；バンコマイシン	喘息；アレルギー	
デフェロキサミン (DFO)	鉄過剰症	20
そのフラグメントを含むパラチロイドホルモン (PTH)	骨粗鬆症；骨の疾患	
抗生物質、抗菌剤、抗真菌剤を含む抗微生物剤 ；グラム陽性作用性の殺菌性、リポペプチド性 、及び環状ペプチド性の抗生物質、及びダプト マイシン及びその類似物を含む抗生物質	グラム陽性細菌感染症を含む感染症	
ビタミン	ビタミン欠乏症	
アレンドロネート、ティルドロネート、エチド ロネート、クロドロネート、パミドロネート、 オルパドロネート、インカドロネートを含むビ スホスホネート	骨粗鬆症及びパジェット病； 破骨細胞阻害	30

【0051】

例えば、本発明の実施態様は、糖尿病に罹患または感受性の患者を、インスリン及び少なくとも一の本発明の送達剤化合物を投与することによって治療するための方法である。

【0052】

投与に次いで、該組成物または投薬単位形態中に存在する活性剤は、循環中に取り込まれる。この剤の生物学的利用能は、血中の既知の薬理活性、例えばヘパリンによって引き起こされる血液凝固時間の増大またはカルシトニンによって引き起こされる循環カルシウム濃度の低下を測定することによって容易に評価される。あるいはまた、活性剤自体の循環濃度を直接測定することも可能である。

【0053】

以下の実施例は、本発明を限定なしに詳説する。全ての部は、特記のない限り重量部として表した。

以下に列挙した化合物についてのプロトン核磁気共鳴 ($^1\text{H NMR}$) 分析を、特記のない限り溶媒としてジメチルスルホキシド (DMSO-d_6) を用い、 300 MHz のBruker分光計にて行った。

10

20

30

40

50

【0054】

【実施例】

(実施例1：化合物調製)

(化合物1の調製)

水酸化カリウム(8.82g、157.2mmol)を乳鉢の中で粉碎して粉末化した後、60mLのジメチルスルホキシドを入れた125mLのエrlenmeyerフラスコに添加した。得られた混合物を5分間攪拌し、その後5.35g(39.3mmol)の2'-ヒドロキシアセトフェノンを添加した。混合物を更に15分間攪拌した後、5.39g(25.1mmol)の4-(プロモメチル)安息香酸を添加した。反応物を室温にて約4時間攪拌した。蒸留水(200mL)を褐色の反応混合物に添加し、得られた溶液を0℃に冷却した。濃塩酸水溶液を添加して該溶液のpHを約5とした。生じた固体を濾過によって回収し、50:50(エタノール:水)から再結晶して3.59g(52.9%)の明褐色粉末を得た。融点:170.5-172.0℃。燃烧分析:%C:71.10(理論値)、70.81(実測値);%H:5.22(理論値)、5.25(実測値)。¹H NMR分析:(d₆-DMSO):

10

【数1】

δ 13.0, s, 1H; 8.00-7.97, d, 2H; 7.64-7.59, m, 3H; 7.55-7.49, dt, 1H; 7.25-7.22, d, 1H; 7.07-7.01, dt, 1H; 5.33, s, 2H; 2.54, s, 3H.

20

【0055】

化合物63、62、及び64を、適当な出発物質を適当な出発物質と共に使用して、この方法によって調製した。

【0056】

(化合物63)

融点:91-94℃。燃烧分析:%C:69.62(理論値)、69.91(実測値);%H:8.53(理論値)、8.28(実測値)。¹H NMR分析:(d₆-DMSO):

【数2】

δ 12.0, bs, 1H; 7.9, d, 2H; 7.0, d, 2H; 4.0, t, 2H; 3.0, q, 2H; 2.2, t, 2H; δ 1.7, p, 2H; 1.5, p, 2H; 1.35, m, 6H; 1.05, t, 3H.

30

【0057】

(化合物62)

融点:125-129℃。燃烧分析:%C:69.04(理論値)、68.91(実測値);%H:7.97(理論値)、8.04(実測値)。¹H NMR分析:(d₆-DMSO):

【数3】

δ 12.0, bs, 1H; 7.9, d, 2H; 7.02, d, 2H; 4.01, t, 2H; 2.52, s, 3H; 2.23, t, 2H; 1.7, p, 2H; 1.5, p, 2H; 1.38, m, 6H.

40

【0058】

(化合物64)

融点:62-65℃。燃烧分析:%C:69.06(理論値)、69.32(実測値);%H:7.91(理論値)、7.97(実測値)。¹H NMR分析:(d₆-DMSO):

【数4】

δ 12.0, s,

1H; 7.5, d, 1H; 7.4, m, 2H; 7.19, dd, 1H; 4.02, t, 2H; 2.55, s, 3H; 2.2, t, 2H; 1.7, p, 2H; 1.5, p, 2H; 1.3, m, 6H.

【0059】

化合物66及び52もまた、化合物1の調製に使用した方法により、2'-ヒドロキシ-アセトフェノンを括弧内に挙げた化合物で置き換えて調製した：66（フェノール）、及び52（サリチルアミド）。

【0060】

（化合物66）

融点：219 - 221 . 燃焼分析：%C：73.67（理論値）、73.70（実測値）；%H：5.30（理論値）、5.22（実測値）。¹H NMR分析：（d₆-DMSO）：

【数5】

δ 13.0, s,

1H; 7.97, d, 2H; 7.57, d, 2H; 7.30, m, 2H; 7.01, m, 2H; 6.95, m, 1H; 5.19, s, 2H.

【0061】

（化合物52）

融点：242 - 243 . 燃焼分析：%C：66.08（理論値）、65.74（実測値）；%H4.86（理論値）、4.79（実測値）；%N5.14（理論値）、4.78（実測値）。¹H NMR分析：（d₆-DMSO）：

【数6】

δ 13.0, s, 1H; 7.97, d, 2H; 7.75, dd,

1H; 7.64, bs, 1H; 7.62, d, 2H; 7.56, bs, 1H; 7.44, dt, 1H; 7.17, d, 1H; 7.03, t, 1H; 5.35, s, 2H.

【0062】

（化合物2の調製）

水酸化カリウム（9.88g、176mmol）を乳鉢の中で粉碎して粉末化した後、80mLのジメチルスルホキシド及び5.54g（50.3mmol）のカテコールを入れた125mLのエルレンマイヤーフラスコに添加した。得られた混合物を、35℃に僅かに加熱しつつ45分間攪拌した。暗色混合物を、6.94g（40.7mmol）の4-（クロロメチル）安息香酸及び30mlのジメチルスルホキシドの溶液で処理した。反応物を室温にて約17時間攪拌した。4%塩酸水溶液で酸性化することにより固体が発生した。固体を濾過によって回収した。酢酸エチル/メチル=t-ブチル=エーテル/ヘキサンから再結晶し、70%ヘキサン/酢酸エチル/1%酢酸を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより、化合物2が白色固体（1.10g（11%収率））として得られた。融点：196 - 198 . 燃焼分析：%C：68.85（理論値）、68.60（実測値）；%H：4.95（理論値）、4.82（実測値）。¹H NMR分析：（d₆-DMSO）：

【数7】

δ

12.96, s, 1H; 9.03, s, 1H; 7.97 d, 2H; 7.61, d, 2H; 6.95, dd, 1H; 6.83, dd, 1H; 6.78, td, 1H; 6.70, dt, 1H; 5.18, s, 2H.

【0063】

化合物79及び59を、化合物2と同様の方法で調製した。

【0064】

(化合物79)

融点：176 - 8 . 燃烧分析：%C：65.69 (理論値)、65.53 (実測値)；
%H：5.15 (理論値)、5.00 (実測値) . ¹H NMR分析：(d₆-DMSO)：
【数8】

δ 13.0,

bs, 1H; 8.7, bs, 1H; 7.9, d, 2H; 7.6, d, 2H; 6.9, d, 1H; 6.75,
m, 2H; 6.7, m, 1H; 5.9, bs, 1H; 5.0, m, 1H; 4.1, dd, 1H; 3.85,
dd, 1H.

10

【0065】

(化合物59)

融点：164 - 7 . 燃烧分析：%C：70.31 (理論値)、70.18 (実測値)；
%H：4.72 (理論値)、4.83 (実測値) . ¹H NMR分析：(d₆-DMSO)：
【数9】

δ 13.0,

bs, 1H; 10.5, s, 1H; 8.7, bs, 1H; 7.9, d, 2H; 7.6, d, 2H; 6.9,
d, 1H; 6.75, m, 2H; 6.7, m, 1H; 5.9, bs, 1H; 5.0, m, 1H; 4.1,
dd, 1H; 3.85, dd, 1H.

20

【0066】

(化合物3の調製)

化合物3は、Lancaster Synthesis Inc. (Windham, NH)より購入した。

(化合物6の調製)

200 mLの丸底フラスコに、11.2 g (4等量)の粉末水酸化カリウム及び100 mLのジメチルスルホキシドを仕込んだ。この混合物を室温にて5分間攪拌した。2-ベンジルオキシフェノール (10 g、1等量)を添加し、次いで即座にエチル=7-プロモヘプタノエート (14.6 mL、1.5等量)を添加した。得られた溶液を室温にて1時間攪拌した。

30

【0067】

反応混合物を、200 mLの蒸留水中に注ぎ、5 × 100 mLの塩化メチレンで抽出した。混成有機相を水及び塩水 (各20 mL)で洗い、濃縮した。その後この液体を125 mLの水性メタノール中に溶解させた。固体水酸化ナトリウム (3等量、3.7 g)を添加し、得られた溶液を80 °Cに2時間加熱した。該混合物を室温に冷却したところ、メタノールが蒸発した。水相を150 mLのエーテルで抽出した後、濃塩酸水溶液でpH ~ 2に酸性化した。水相を酢酸エチルで抽出し (2 × 300 mL)、濾過して乾燥させ、19 gの (2-ベンジルオキシフェニル) 7-オキシヘプタン酸を得た。

【0068】

(2-ベンジルオキシフェニル)-7-オキシヘプタン酸 (19 g、58 mmol)、150 mLのエチルアルコール、及び150 mLのパラジウムブラックのスラリーを調製し、Parrオートクレーブ中に置いた。反応容器を、水素で100 psiに加圧した。混合物を50 °Cにて17時間攪拌した。パラジウムを濾過し、濾液を濃縮したところ、暗黄色固体として生成物を得た。粗製物質を、溶離液として30 - 60%の酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、5 g (42%)の (2-ヒドロキシフェニル)-7-オキシヘプタン酸をオフホワイト固体として得た。融点47 - 50 °C . 燃烧分析：%C：65.53 (理論値)、65.12 (実測値)；%H：7.61 (理論値)、7.82 (実測値) . EI-MS：238 (理論値)、238 (実測値) . ¹H NMR分析：(d₆-DMSO)：

40

50

【数 1 0】

δ 12.0, s, 1H; 8.8,

s, 1H; 6.89-6.86, m, 1H; 6.80-6.87, m, 3 H; 3.94, t, 2H; 2.21,

t, 2H; 1.72-1.67, m, 2H; 1.55-1.25 m, 6H.

【0 0 6 9】

(化合物 7 の調製)

200 mL の丸底フラスコに、22.9 g (3 等量) の新たに粉碎した水酸化カリウム及び
100 mL のジメチルスルホキシドを仕込んだ。この混合物を 25 にて 5 分間攪拌した。
カテコール (15 g、1 等量) を添加し、次いで即座にエチル=8-プロモオクタノエート
(34.2 g、1 等量) を添加した。この暗褐色溶液を 25 にて 2 時間攪拌した。

10

【0 0 7 0】

蒸留水 (100 mL) を添加し、この溶液を 85 に 2 時間加熱した。該混合物を冷却し、
濃塩酸水溶液で pH ~ 2 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した (300 mL x 2)。混成有機
相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して溶媒を蒸発させた。粗製の物質を溶離液とし
て 30 - 60 % の酢酸エチル/ヘキサンを使用してシリカゲルクロマトグラフィーによ
って精製した。所望の生成物が回収され、乾燥させたところ 6.6 g (19 %) の 8-(2-
ヒドロキシフェノキシ)オクタン酸をオフホワイトの固体として得られた。融点 60 - 6
4 . 燃焼分析: % C : 65.65 (理論値)、66.65 (実測値); % H : 7.99
(理論値)、8.10 (実測値)。¹H NMR 分析: (d₆-DMSO):

20

【数 1 1】

δ 12.0 s,

1H; 8.8, s, 1H; 6.90-6.86, m, 1H; 6.80-6.76, m, 3 H; 3.92, t,

2H; 2.21 t, 2H; 1.75-1.66, m, 2H; 1.56-1.29, m, 8H.

【0 0 7 1】

化合物 4、35、38、92、及び 98 もまた、適当な出発物質を使用して、この方法に
よって調製した。

30

【0 0 7 2】

(化合物 4)

融点: 64 - 66 . 燃焼分析: % C : 61.22 (理論値)、61.32 (実測値);
% H 6.16 (理論値)、6.27 (実測値)。¹H NMR 分析: (d₆-DMSO):

【数 1 2】

δ 12.1, s, 1H; 8.75,

s, 1H; 6.90-6.87, m, 1H; 6.81-6.68, m, 3H; 3.98, t, 2H; 2.51,

t, 2H; 1.98-1.89, m, 2H.

【0 0 7 3】

(化合物 35)

融点: 77 - 80 . 燃焼分析: % C : 67.65 (理論値)、67.40 (実測値);
% H : 8.33 (理論値)、8.37 (実測値)。¹H NMR 分析: (d₆-DMSO):

40

【数 1 3】

δ 11.9,

s, 1H; 6.96-6.85, m, 4H; 3.94, t, 2H; 3.74, s, 3H; 2.23, t,

2H; 1.72-1.65, m, 2H; 1.53-1.48, m, 2H; 1.39-1.29, m, 6H.

【0 0 7 4】

(化合物 38)

50

融点：75 - 76 . 燃焼分析：%C：65.29 (理論値)、65.42 (実測値) ;
%H：7.53 (理論値)、7.47 (実測値) . ¹H NMR分析：(d₆-DMSO) :
【数14】

δ 12.0,

s, 1H; 11.9, s, 1H; 7.35, t, 1H, 6.56, dd, 2H; 4.04, t, 2H;
2.55, s, 3H; 2.27, t, 2H; 1.79-1.70, m, 2H; 1.55-1.48, m, 2H;
1.45-1.37, m, 2H; 1.32-1.14, m, 4H.

【0075】

(化合物92)

10

融点：107 - 8 . 燃焼分析：%C：63.89 (理論値)、63.98 (実測値) ;
%H：7.74 (理論値)、7.72 (実測値) . ¹H NMR分析：(d₆-DMSO) :
【数15】

δ 12.0, bs,

2H; 6.95, m, 2H; 6.85, m, 2H; 3.9, t, 4H; 3.0, q, 2H; 2.2, t,
4H; δ 1.7, p, 4H; 1.55, p, 4H; δ 1.4, p, 4H.

【0076】

(化合物98)

20

融点：75 - 77 . 燃焼分析：%C：63.16 (理論値)、62.81 (実測値) ;
%H：8.01 (理論値)、8.17 (実測値) ; %N：3.2 (理論値)、3.05 (実測値) .
¹H NMR分析：(d₆-DMSO) :

【数16】

δ 12.0, s, 2H; 7.60, s, 1H; 7.45, s, 1H;

7.03-7.21, m, 3H; 3.9, m, 4H; 2.14, t, 4H; 1.61, m, 4H; 1.22-
1.55, m, 16H.

【0077】

(化合物7の別法調製)

30

500 mLのエrlenmeyerフラスコに、28 g (4等量)の粉末水酸化カリウム及び400 mLのジメチルスルホキシドを仕込んだ。この混合物を室温にて5分間攪拌した。2-ベンジルオキシフェノール (25 g、1等量)を添加し、次いで即座にエチル=8-プロモオクタノエート (37.6 g、1.2等量)を添加した。得られた溶液を室温にて2時間攪拌した。

【0078】

反応混合物を、200 mLの蒸留水中に注ぎ、80 に3時間加熱した。その後この混合物を、濃塩酸水溶液でおよそpH 2に酸性化した。オフホワイトの固体が析出した。この固体を真空濾過により単離し、室温の下、真空中にて一晩乾燥させた。その後該物質は、粗製の酸を1 Lのメタノール及び5 mLの硫酸と反応させ、次いで80 に一晩加熱することにより、エステル化した。該混合物を冷却し、酢酸エチルで抽出し (3 × 400 mL)、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して蒸発させ、定量的な収率でメチルエステルを得た。

40

【0079】

粗製のエステルを、その後150 mLのエタノール中に溶解させ、活性炭に担持された10%パラジウム1 gと混合した。この混合物をParrオートクレーブ中に置いた。反応容器を、水素で200 psiに加圧した。不均質な混合物を50 にて18時間攪拌した。パラジウムを濾過して除き、濾液を濃縮したところ、脱ベンジル化生成物を得た。

【0080】

メチルエステルを、10 gの水酸化ナトリウム、400 mLのメタノール、及び50 mLの水

50

を使用して鹼化した。該溶液を80 に一時間加熱した後、周囲温度で一晩攪拌した。メタノールを蒸発させた。更に100 mLの水を添加し、水相を濃塩酸水溶液でpH 2に酸性化した。水相を酢酸エチルで抽出し(3 × 300 mL)、乾燥させて蒸発させたところ、標的物質を得た。その後粗製の物質を溶離液として30 - 60%の酢酸エチル/ヘキサンを使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、22.24 g (71%)の8-(2-ヒドロキシフェノキシ)オクタノ酸をオフホワイトの固体として得た。融点65 - 68 . 燃焼分析: %C: 66.65 (理論値)、66.98 (実測値); %H: 7.99 (理論値)、8.22 (実測値)。¹H NMR分析: (d₆-DMSO):

【数17】

δ 12.0, s, 1H; 8.8, s, 1H; 6.90-
6.87, m, 1H; 6.80-6.67, m, 3H; 3.94, t, 2H; 2.23, t, 2H; 1.73, p, 2H; 1.53-1.29, m, 8H.

10

【0081】

化合物5、8、及び72を、適当な出発物質を使用して、この方法によって調製した。

【0082】

(化合物5)

融点: 51 - 53 . 燃焼分析: %C: 64.27 (理論値)、64.26 (実測値); %H: 7.19 (理論値)、7.00 (実測値)。¹H NMR分析: (d₆-DMSO):

【数18】

δ 12.0, bs, 1H; 8.80, bs, 1H; 6.90-6.85, m, 1H; 6.80-6.68, m, 3H; 3.94, t, 2H; 2.26, t, 2H; 1.76-1.67, m, 2H; 1.61-1.52, m, 2H; 1.48-1.40, m, 2H.

20

【0083】

(化合物8)

融点: 54 - 57 . 燃焼分析: %C: 68.55 (理論値)、68.78 (実測値); %H: 8.63 (理論値)、8.43 (実測値)。¹H NMR分析: (d₆-DMSO):

【数19】

δ 8.8, bs, 1H; 6.92-6.89, m, 1H; 6.82-6.71, m, 3H; 3.96, t, 2H; 2.24, t, 2H; 1.75-1.68, m, 2H; 1.54-1.39, m, 4H; 1.30, bs, 8H.

30

【0084】

(化合物72)

融点: 58 - 60 . 燃焼分析: %C: 69.36 (理論値)、69.12 (実測値); %H: 8.90 (理論値)、8.89 (実測値)。¹H NMR分析: (d₆-DMSO):

【数20】

δ 6.88-6.85, m, 1H; 6.80-6.66, m, 3H; 3.93, t, 2H; 2.20, t, 2H; 1.74-1.65, m, 2H; 1.50-1.35, m, 4H; 1.25, bs, 10H.

40

【0085】

(化合物12の調製)

水酸化カリウム(10.72 g、191.1 mmol)を乳鉢の中で粉砕して粉末化した後、80 mLのジメチルスルホキシドを入れた250 mLの丸底フラスコに添加した。得られた混合物を5分間攪拌し、その後6.47 g (47.5 mmol)の2-ヒドロキシアセトフェノンを添加し、次いで即座に24.04 g (95.7 mmol)のエチル=8-プロモオクタノエートを添加した。反応物を室温にて1時間攪拌した。橙色の反応混合物を、200 mLの蒸留

50

水に注いだ後、300 mL (総量) の塩化メチレンで5回抽出した。有機相を水50 mLずつで二度洗浄した後、濃縮したところ明黄色液体を得た。

【0086】

液体を25 mLのジオキサン中に溶解した。水性水酸化ナトリウム(1 N、20 mL)を添加し、得られた液体を2時間攪拌し加熱した(65)。反応混合物を0に冷却し、濃塩酸水溶液でpH1に酸性化した後、100 mLずつの酢酸エチルで二度抽出した。有機相を濃縮したところ明黄色のオイルを得た。該オイルをメタノール：水(1：1)で結晶化させた後、一度はメタノール：水(1：1)から、さらに一度は塩化メチレン：ヘキサン(1：4)から再結晶して、5.70 g(43.1%)の暗黄色からオフホワイトの固体を得た。融点：71.5 - 73.5。燃烧分析：%C：69.04(理論値)、68.77(実測値)；%H：7.97(理論値)、8.04(実測値)。¹H NMR分析：(d₆-DMSO)：

【数21】

δ 12.0, s, 1H; 7.57, dd, 1H; 7.52, dt, 1H; 7.15, d, 1H; 7.09, dt, 1H; 4.09, t, 2H; 2.52, s, 3H; 2.20, t, 2H; 1.78, p, 2H; 1.46, m, 4H; 1.32, m, 4H.

【0087】

化合物9、10、11、及び71もまた、適当な出発物質を使用して、この方法によって調製した。

【0088】

(化合物9)

融点：94.5 - 9。燃烧分析：%C：64.85(理論値)、64.81(実測値)；%H：6.35(理論値)、6.30(実測値)。¹H NMR分析：(300 MHz、d₆-DMSO)：

【数22】

δ 12.0 (s, 1H), 7.58, dd, 1H; 7.5, dt, 1H; 7.15, dd, 1H; 7.0, dt, 1H; 4.15, t, 2H; 2.55, s, 3H; 2.45, t, 2H; 2.0, p, 2H.

【0089】

(化合物10)

融点：76 - 7。燃烧分析：%C：66.09(理論値)、65.83(実測値)；%H：6.83(理論値)、6.76(実測値)。¹H NMR分析：(300 MHz、d₆-DMSO)：

【数23】

δ 7.58, dd, 1H; 7.5, dt, 1H; 7.15, dd, 1H; 7.0, dt, 1H; 4.1, t, 2H; 2.55, s, 3H; 2.3, t, 2H; 1.8, dp, 2H; 1.6, dp, 2H.

【0090】

(化合物11)

融点：44 - 4。燃烧分析：%C：67.18(理論値)、67.32(実測値)；%H：7.25(理論値)、7.26(実測値)。¹H NMR分析：(300 MHz、d₆-DMSO)：

【数24】

10

20

30

40

δ 12.0, s, 1H; 7.58, dd,
1H; 7.5, dt, 1H; 7.15, d, 1H; 7.0, t, 1H; 4.1, t, 2H; 2.55, s,
3H; 2.25, t, 2H; 1.8, p, 2H; 1.6, p, 2H; 1.45, p, 2H.

【0091】

(化合物71)

融点: 61 - 63 . 燃烧分析: %C: 61.76 (理論値)、61.69 (実測値);
%H: 6.66 (理論値)、6.59 (実測値). ^1H NMR分析: (d_6 -DMSO):
【数25】

10

δ 12.0,
br. s, 1H; 7.13-7.30, m, 2H; 6.94-7.02, m, 1H; 3.98-4.02, t,
2H; 2.17-2.22, t, 2H; 1.65-1.72, m, 2H; 1.28-1.52, m, 8H.

【0092】

以下の化合物もまたこの方法によって調製したが、2'-ヒドロキシアセトフェノンは括弧内に挙げた化合物で置き換えた: 18 (2-プロペニルフェノール)、20 (2-ニトロフェノール)、24 (2-アセトアミドフェノール)、26 - 29 (2-ヒドロキシプロピオフェノン)、32 (メチルサリチレート)、及び39 (6-メトキシ-2-ヒドロキシアセトフェノン)。化合物18及び20は、溶離液としてヘキサン中50%の酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製した。

20

【0093】

(化合物18)

融点: 79 - 81 . 燃烧分析: %C: 73.88 (理論値)、73.85 (実測値);
%H: 8.75 (理論値)、8.77 (実測値). ^1H NMR分析: (d_6 -DMSO):
【数26】

δ 12.0,
s, 1H; 7.38-7.41, dd, 1H; 7.13-7.18, m, 1H; 6.93-6.95, d, 1H;
6.84-6.89, t, 1H; 6.59-6.65, dd, 1H; 6.21-6.28, m, 1H; 3.94-
3.98, t, 2H; 2.18-2.23, t, 2H; 1.83-1.86, dd, 2H; 1.69-1.78,
m, 2H; 1.31-1.53, m, 9H.

30

【0094】

(化合物20)

融点: 81 - 8 . 燃烧分析: %C: 59.78 (理論値)、59.66 (実測値); %
H: 6.81 (理論値)、6.96 (実測値); N%: 4.98 (理論値)、4.69 (実測値). ^1H NMR分析: (d_6 -DMSO):
【数27】

40

δ 12.0, s, 1H; 7.82-7.85, dd, 1H;
7.60-7.65, m, 1H; 7.33-7.36, dd, 1H; 7.06-7.11, m, 1H; 4.12-
4.16, t, 2H; 2.15-2.27, t, 2H; 1.66-1.75, m, 2H; 1.28-1.54, m,
8H.

【0095】

(化合物24)

融点: 110 - 111 . 燃烧分析: %C: 65.51 (理論値)、65.47 (実測値);
%H: 7.90 (理論値)、7.73 (実測値); N%: 4.77 (理論値)、4.

50

65 (実測値) . ^1H NMR分析 : (300MHz、 $\text{d}_6\text{-DMSO}$) :

【数28】

δ 12.0, s, 1H; 8.9, s, 1H;
7.8, d, 1H; 7.08-6.99, m, 2H; 6.89-6.84, m, 1H; 3.99, t, 2H;
2.20, t, 2H; 2.07, s, 3H; 1.75, p, 2H; 1.56-1.30, m, 8H.

【0096】

(化合物26)

融点 : 70 - 71.5 . 燃烧分析 : %C : 66.09 (理論値)、65.92 (実測値)
); %H : 6.83 (理論値)、6.67 (実測値) . ^1H NMR分析 : ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) :

【数29】

δ 12.15, s,
1H; 7.56-7.45, m, 2H; 7.12, d, 1H; 7.00, t, 1H; 4.10, t, 2H;
2.92, q, 2H; 2.42, t, 2H; 2.00, p, 2H; 1.05, t, 3H.

【0097】

(化合物27)

融点 : 68 - 69.5 . 燃烧分析 : %C : 68.16 (理論値)、68.40 (実測値)
); %H : 7.63 (理論値)、7.60 (実測値) . ^1H NMR分析 : ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) :

【数30】

δ 12.0, s,
1H; 7.54-7.46, m, 2H; 7.13, d, 1H; 6.99, t, 1H; 4.08, t, 2H;
2.93, q, 2H; 2.24, t, 2H; 1.77, p, 2H; 1.47, m, 2H; 1.05, t,
3H.

【0098】

(化合物28)

融点 : 85 - 86 . 燃烧分析 : %C : 69.84 (理論値)、69.59 (実測値) ;
%H : 8.27 (理論値)、7.98 (実測値) . ^1H NMR分析 : ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) :

【数31】

δ 12.0, s,
1H; 7.54-7.46, m, 2H; 7.13, d, 1H; 6.99, t, 1H; 4.08, t, 2H;
2.93, q, 2H; 2.20, t, 2H; 1.74, p, 2H; 1.52-1.30, m, 8H; 1.05,
t, 3H.

【0099】

(化合物29)

融点 : 67 - 69 . 燃烧分析 : %C : 71.22 (理論値)、71.06 (実測値) ;
%H : 8.81 (理論値)、9.02 (実測値) . ^1H NMR分析 : ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) :

【数32】

10

20

30

40

12.0, s, 1H; 7.54-7.45 m,
2H; 7.12, d, 1H; 6.99, t, 1H; 4.06, t, 2H; 2.93, q, 2H; 2.18,
t, 2H; 1.76, p, 2H; 1.51-1.36, m, 12H; 1.05, t, 3H.

【0100】

(化合物32)

融点：89 - 92 . 燃烧分析：%C：64.27 (理論値)、63.96 (実測値)；
%H：7.19 (理論値)、7.40 (実測値)。¹H NMR分析：(d₆-DMSO)：
【数33】

10

δ 12.2, broad s, 2H; 7.59,
dd, 1H; 7.45, dt, 1H; 7.09, d, 1H; 6.97, t, 1H; 4.00, t, 2H;
2.20, t, 2H; 1.70, p, 2H; 1.54-1.27, m, 8H.

【0101】

(化合物39)

融点：69 - 70.5 . 燃烧分析：%C：65.35 (理論値)、65.39 (実測値)
); %H：7.89 (理論値)、7.80 (実測値)。¹H NMR分析：(d₆-DMSO)
):

20

【数34】

δ 7.27, t,
1H; 6.67, d, 2H; 3.95, t, 2H; 3.73, s, 3H; 2.34, s, 3H; 2.18,
t, 2H; 1.63, p, 2H; 1.49, p, 2H; 1.40-1.27, m, 6H.

【0102】

化合物19、21、22、及び23もまた、1等量の適当なアルカリ化剤及び2等量の水酸化カリウムを使用し、中間体エステルを、移動相として酢酸エチル及びヘキサンを使用したMPLC (中圧液体クロマトグラフィー) によって精製したこと以外は、この方法によって調製した。下記の溶媒組成物を使用した：19及び21 (20%酢酸エチル) 及び22及び23 (10%酢酸エチル)。

30

【0103】

(化合物19)

融点：58 - 59 . 燃烧分析：%C：66.91 (理論値)、66.73 (実測値)；
%H：8.42 (理論値)、8.01 (実測値)；%N：5.57 (理論値)、5.27
(実測値)。¹H NMR分析：(d₆-DMSO)：

【数35】

δ 6.74-6.78, d, 1H; 6.60-6.68, m, 2
H; 6.46-6.52, m, 1H; 3.88-3.93, t, 2H; 2.17-2.22, t, 2H; 1.66-
1.76 (m, 2H; 1.30-1.56, m, 8H;

40

【0104】

(化合物21)

融点：115 - 117 . 燃烧分析：%C：63.14 (理論値)、62.05 (実測値)
); %H：7.23 (理論値)、7.11 (実測値)；%N：6.69 (理論値)、6.
37 (実測値)。¹H NMR分析：(d₆-DMSO)：

【数36】

δ 6.74-6.77, dd, 1H; 6.60-6.68, m, 2H; 6.46-6.52, m, 1H; 3.90-3.94, t, 2H; 2.26-2.31, t, 2H; 1.63-1.78, m, 4H.

【0105】

(化合物22)

融点: 69 - 71 . 燃烧分析: %C: 58.84 (理論値)、58.84 (実測値); %H: 7.05 (理論値)、7.08 (実測値); %N: 4.90 (理論値)、4.83 (実測値). ^1H NMR分析: (d_6 -DMSO):

10

【数37】

δ 12.0, s, 1H; 6.72-6.74, d, 1H; 6.62-6.63, d, 1H; 6.44-6.48, dd, 1H; 5.0, s, 2H; 3.87-3.91, t, 2H; 2.17-2.22, t, 2H; 1.65-1.72, m, 2H; 1.28-1.52, m, 8H.

【0106】

(化合物23)

融点: 80 - 81 . 燃烧分析: %C: 54.22 (理論値)、54.15 (実測値); %H: 5.79 (理論値)、5.74 (実測値); %N: 5.75 (理論値)、5.66 (実測値). ^1H NMR分析: (d_6 -DMSO):

20

【数38】

δ 12.0, s, 1H; 6.72-6.75, d, 1H; 6.62-6.63, d, 1H; 6.45-6.49, dd, 1H; 5.0, br. s, 2H; 3.89-3.39, t, 2H; 2.25-2.30, t, 2H; 1.63-1.75, m, 4H.

【0107】

(化合物77の調製)

化合物12についての一般的操作を、適当な出発物質を使用して、遊離酸形態の化合物77の調製に用いた。化合物77 (10.4g、38.43mmol)の遊離酸を、エタノール (83.0mL)中に溶解した。10.0Nの水酸化ナトリウム水溶液 (3.80mL)を添加し、該混合物を室温にておよそ2時間攪拌した。エタノールを蒸発させたところ、ゲル状の湿った残渣が得られた。残渣を脱塩水 (200mL)に溶解させ、酢酸エチルで抽出した (2 x 100mL)。残留酢酸エチルを、反応容器中に窒素を吹き込むことによって除去した。その後水溶液を凍結乾燥させて白色粉末を得た (6.50g、22.1mmol、58%収率)。融点: > 230 (分解)。FABMS (pos.) m/z 295.2 (M + H)⁺、317.2 (M + Na)⁺. ^1H NMR分析: (d_6 -DMSO):

30

【数39】

δ 7.09-7.15, m, 3H; 4.05-4.09, t, 2H; 1.81-1.86, t, 2H; 1.58-1.68, m, 2H; 1.22-1.44, m, 8H.

40

【0108】

(化合物12の別法調製)

水酸化カリウム (43.28g、771.3mmol)を乳鉢の中で粉砕して粉末化した後、250mLのジメチルスルホキシドを入れた500mLのエルレンマイヤーフラスコに添加した。得られた混合物を15分間攪拌し、その後27.47g (201.8mmol)の2-ヒド

50

ロキシアセトフェノンを添加し、次いで即座に50.7g(201.9mmol)のエチル=8-ブromoオクタノートを添加した。反応物を室温にて3時間攪拌した。懸濁した濃厚な橙色の反応混合物を、150mLの蒸留水に注ぎ、溶液が透明になるまで(約15分間)攪拌した。

【0109】

透明な橙色溶液を氷浴中で0℃に冷却した後、濃塩酸水溶液で固体が生成するまで酸性化した(pH=7)。固体を濾過により回収し、50:50のエタノール:水から再結晶し、38.08g(67.8%)の黄色固体を得た。融点:72-73℃。燃烧分析:%C:69.04(理論値)、69.10(実測値);%H:7.97(理論値)、7.99(実測値)。¹H NMR分析:(d₆-DMSO):

【数40】

δ

12.0, s, 1H; 7.57, dd, 1H; 7.52, dt, 1H; 7.15, d, 1H; 7.00, dt, 1H; 4.09, t, 2H; 2.52, s, 3H; 2.20, t, 2H; 1.78, p, 2H; 1.46, m, 4H; 1.32, m, 4H.

【0110】

化合物54を、適当な出発物質を使用してこの方法によって調製した。下記の化合物もまたこの方法で調製したが、2'-ヒドロキシアセトフェノンは括弧内に挙げた化合物で置き換えた:55(2-ヒドロキシ-5-メトキシアセトフェノン)、56(2-ヒドロキシ-4-メトキシアセトフェノン)、及び58(2-ヒドロキシ-5-メチルアセトフェノン)。

【0111】

(化合物54)

融点:71-73.5℃。C₁₈H₂₆O₄・0.068H₂Oについての燃烧分析:%C:70.28(理論値)、69.98(実測値);%H:8.56(理論値)、8.16(実測値)。¹H NMR分析:(300MHz、d₆-DMSO):

【数41】

δ 11.8, s, 1H; 7.55, dd, 1H; 7.5, dt, 1H;

7.15, d, 1H; 7.0, dt, 1H; 4.1, t, 2H; 2.55, s, 3H; 2.2, t, 2H;

1.8, p, 2H; 1.5, m, 2H; 1.3, m, 10H.

【0112】

(化合物55)

融点:120.5-121.5℃。燃烧分析:%C:66.21(理論値)、66.00(実測値);%H:7.84(理論値)、7.54(実測値)。¹H NMR分析:(d₆-DMSO):

【数42】

δ 12.0, s,

1H; 7.1, m, 3H; 4.03, t, 2H; 3.72, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.20,

q, 2H; 1.76, p, 2H; 1.53-1.30, m, 8H.

【0113】

(化合物56)

融点:106-107.5℃。燃烧分析:%C:65.87(理論値)、65.76(実測値);%H:7.86(理論値)、7.57(実測値)。¹H NMR分析:(d₆-DMSO):

【数43】

10

20

30

40

50

δ 7.65, d,

1H; 6.61-6.55, m, 2H; 4.08, t, 2H; 3.82, s, 3H; 2.49, s, 3H;
2.19, q, 2H; 1.78, p, 2H; 1.54-1.29, m, 8H.

【0114】

(化合物58)

融点：121 - 123 . 燃焼分析：%C：68.16 (理論値)、67.88 (実測値)
); %H：7.63 (理論値)、7.65 (実測値) . ^1H NMR分析：(d_6 -DMSO
) :

10

【数44】

δ 12.0, s,

1H; 7.37, m, 1H; 7.30, m, 1H; 7.04, d, 1H; 4.04, t, 2H; 2.52, .
s, 3H; 2.24, m, 5H; 1.76, p, 2H; 1.59-1.41, m, 4H.

【0115】

(化合物13の調製)

化合物13は、Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, WI)より購入した。

(化合物15の調製)

20

水酸化カリウム(28.60g、0.511mol)を乳鉢の中で粉碎し、ジメチルスルホキシド(215ml)を入れた500mLの丸底フラスコに添加した。この混合物を5分間攪拌した。フェノール(12.00g、0.1277mol)を該混合物に添加した。これに次いで即座にエチル=6-プロモヘキサノエート(22.70ml、0.1277mol)を添加した。この混合物をおよそ3時間攪拌したところで、該反応混合物を500mlの水に注いだ。該反応混合物を90 に1.5時間加熱した後、加熱を中断した。この混合物を室温にて1晩攪拌した。反応混合物2Nの塩酸水溶液で酸性化したところ白色固体が沈殿した。白色固体を減圧濾過により単離し、真空中、室温にて一晩乾燥させた。25.09g(収率94.5%)の生成物を回収した。融点：64 - 67 . 燃焼分析：%C：69.23 (理論値)、68.84 (実測値) ; %H：7.69 (理論値)、7.78 (実測値) ; %N：0.00 (理論値)、< 0.02 (実測値) . ^1H NMR分析：(300MHz、 d_6 -DMSO) :

30

【数45】

δ 11.95, s, 1H; δ 7.27, m, 2H; δ 6.90, m,
3H; 3.93, t, 2H; 2.20, t, 2H; 1.70, p, 2H; 1.50, p, 2H; 1.30,
m, 6H.

【0116】

化合物14、16、76、75、及び68もまた、適当な出発物質を使用して、この方法
によって調製した。

40

(化合物14)

融点：57 - 60 . 燃焼分析：%C：66.67 (理論値)、66.49 (実測値) ;
%H：6.67 (理論値)、6.56 (実測値) . ^1H NMR分析：(300MHz、 d_6 -
DMSO) :

【数46】

δ 12.2 (s,
1H), 7.25 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 3.95 (t, 2H), 2.35 (t, 2H),
1.90 (p, 2H).

【0117】

(化合物16)

融点：72 - 75 . 燃烧分析：%C：72.73 (理論値)、72.45 (実測値)；
%H：9.09 (理論値)、8.92 (実測値)。¹H NMR分析：(d₆-DMSO)：
【数47】

10

δ 12.0, s, 1H; 7.24,
t, 2H; 6.88, m, 3H; 3.89, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.35, m, 4H;
1.21, m, 8H.

【0118】

(化合物75)

融点：55 - 57 . 燃烧分析：%C：62.26 (理論値)、61.93 (実測値)；
%H：6.17 (理論値)、5.89 (実測値)；%F：8.95 (理論値)、9.11
(実測値)。¹H NMR分析：(d₆-DMSO)：
【数48】

20

δ 7.25-7.10 m, 3H; 6.95-6.83, m, 1H;
4.05, t, 2H; 2.31, t, 2H; 1.77-1.62, m, 4H.

【0119】

(化合物76)

融点：65 - 67 . 燃烧分析：%C：54.96 (理論値)、54.62 (実測値)；
%H：5.0 (理論値)、4.97 (実測値)；%F：21.73 (理論値)、21.73
(実測値)。¹H NMR分析：(d₆-DMSO)：
【数49】

30

δ 12.0, s, 1H; 7.61, d, 2H; 7.26, broad d,
1H; 7.10, broad t, 1H; 4.12, t, 2H; 2.31, t, 2H, 1.80-1.61, m,
4H.

【0120】

(化合物68)

融点：67 - 68 . 燃烧分析：%C：62.11 (理論値)、61.77 (実測値)；
%H：7.07 (理論値)、6.94 (実測値)；%Cl：13.09 (理論値)、13.
05 (実測値)。¹H NMR分析：(d₆-DMSO)：
【数50】

40

δ 12.0, s, 1H; 7.32, t, 1H; 7.00-
6.95, m, 2H; 6.91-6.88, m, 1H; 3.99, t, 2H; 2.23, t, 2H; 1.78,
p, 2H; 1.62, p, 2H; 1.45-1.30, m, 6H.

【0121】

(化合物17の調製)

50

化合物 17 は、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI) より購入した。

(化合物 25 の調製)

250 mL の丸底フラスコに、5.57 g (33.9 mmol) の 2-ヒドロキシ桂皮酸、80 mL のメタノール、及び 6 滴の濃硫酸を順に仕込んだ。得られた透明な溶液を、6 時間加熱還流した後、室温に冷却した。溶媒を真空中で除去して粘性の白色固体を得た。該固体を 80 mL の酢酸エチルに溶解させ、10% 重炭酸ナトリウム水溶液で 40 mL ずつ 3 回；40 mL の水で 1 回；及び 25 mL の塩水で 2 回洗浄した。有機相を真空中で濃縮したところ、5.51 g (91.4%) のメチル=2-ヒドロキシシンナメートが白色固体として得られた。

【0122】

水酸化カリウム (7.63 g、136.0 mmol) を乳鉢の中で粉碎して粉末化した後、75 mL のジメチルスルホキシドを入れた 125 mL のエルレンマイヤーフラスコに添加した。得られた混合物を 10 分間攪拌し、その後 5.49 g (30.8 mmol) のメチル=2-ヒドロキシシンナメート及び 7.81 g (31.1 mmol) のエチル=8-プロモオクタノエートを添加した。反応物を室温にて約 5 時間攪拌し、その後 50 mL の蒸留水を添加した。黄色溶液を室温にて 1 晩攪拌した後、酢酸エチル 80 mL ずつで二度洗浄した。水相を 0 に冷却した。濃塩酸水溶液を添加して、該溶液の pH を約 5 とした。得られた固体を濾過によって回収し、50:50 (エタノール:水) から再結晶して 4.31 g (45.7%) の白色固体を得た。融点: 148 - 150 . 燃焼分析: %C: 66.65 (理論値)、66.59 (実測値); %H: 7.24 (理論値)、7.24 (実測値)。¹H NMR 分析: (300 MHz、d₆-DMSO):

【数 5 1】

δ 12.0, broad s, 2H; δ 7.86, s; 7.81, s, 1H; 7.67-7.63, dd, 1H; 7.39-7.33, dt, 1H; 7.07-7.04, d, 1H; 6.98-6.93, t, 1H; 6.55, s; 6.50, s, 1H; 4.04, t, 2H; 2.19, t, 2H; 1.76, p, 2H; 1.50, m, 2H; 1.43-1.28, m, 6H.

【0123】

(化合物 30 の調製)

サリチルアミド (5.3 g、0.03875 mol) を、(15.0 g、0.03875 mol) のエチル=8-プロモオクタノエートを入れた丸底フラスコに添加した。炭酸カリウム (6.43 g、0.0465 mol) を一度に加え、35 ml のアセトンを溶媒として使用した。反応物をおよそ 4 時間加熱した。加熱を中断し、反応物を室温に冷却し、週末に亘って攪拌しておいた。HPLC は、持続時間 6.44 分にて一つのピークを示し、反応は停止した。反応混合物を真空濾過し、フィルターケーキをアセトンで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して過剰な溶媒 (アセトン) を除去した。

【0124】

固体をヘキサン中で数時間攪拌し、濾過した後、単離して真空中で一晩乾燥させた。固体 (10.93 g、0.0439 mol) を 1.5 等量の 2 N 水酸化ナトリウム (32 ml、0.0658 mol) 中で攪拌した。反応物を、HPLC によって完了が示されるまで加熱して攪拌した。反応物を室温に冷却した。氷/水浴を反応容器の周囲に設置し、スラリーを 2 N の塩酸水溶液で酸性化した。固体を真空濾過により回収し、フィルターケーキを水で洗浄した。固体を真空下で一晩乾燥させた後、エルレンマイヤーフラスコに移し、エタノール/水を使用して再結晶させた。固体が一晩かけて析出し、これを単離して乾燥させたところ 8.08 g の 8-(2-カルボキシアミドフェノキシ)カプリン酸を得た。融点: 114 - 116 . 燃焼分析: %C: 64.51 (理論値)、64.50 (実測値); %H: 7.52 (理論値)、7.55 (実測値); %N: 5.02 (理論値)、4.86 (実測値)。¹H NMR 分析: (d₆-DMSO):

【数 5 2】

δ 12.0, s, 1H; 7.82, dd, 1H; 7.55, broad s, 2H; 7.45, dt, 1H; 7.12, d, 1H; 7.01, t, 1H; 4.10, t, 2H; 2.20, t, 2H; 1.77, p, 2H; 1.54-1.29, m, .8H.

【0125】

(化合物33の調製)

N-エチルサリチルアミドの調製

ジメチルアセトアミド(50ml)及びカルサラム(carsalam)(10.00g、0.0613mol)を、窒素で不活性化し、冷水コンデンサー及びマグネチックスターラーを取り付けた丸底フラスコ中に仕込んだ。炭酸ナトリウム(6.50g、0.0613mmol)及びヨードエタン(4.38ml、0.0548mol)を加え、反応混合物の加熱を開始した。80での加熱を16時間継続し、その時点で加熱を中断して反応混合物を室温に冷却した。その後反応混合物をガラス濾過器で濾過し濾液を回収した。この濾液に、白色固体が沈殿するまで水を加えた。固体を濾過によって単離し、エルレンマイヤーフラスコ中に2Nの水酸化ナトリウム水溶液(200ml)と共に仕込んだ。この混合物を、およそ1時間加熱還流し、一晩室温にて攪拌した。この混合物を、2Nの塩酸水溶液で酸性化し、黄色オイルの分離が観察された。反応混合物を、酢酸エチルを200mlずつ二度用いて抽出した。混成酢酸エチル層を脱塩水200mlずつで二度洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて真空中で濃縮した。N-エチルサリチルアミドを黄色オイルとして回収し、これは一晩真空下で乾燥させた後に単離されて7.93gの収量であった。

【0126】

(O-アセチル-N-エチルサリチルアミドの調製)

上記のように製造したN-エチルサリチルアミド(7.93g、0.0481mol)及び塩化メチル(100ml)を、窒素で不活性化し、滴下漏斗及びマグネチックスターラーを取り付けた丸底フラスコ中に仕込んだ。この溶液を氷水浴中で冷却し、トリエチルアミン(14.71ml、0.1057mol)を添加した。塩化アセチル(3.76g、0.0529mol)を滴下漏斗に仕込み、およそ10分間かけてゆっくりと反応混合物に滴下した。1時間後、氷水浴を取り除き、反応混合物を一晩かけて室温にした。その後反応混合物をジクロロメタン(100ml)で希釈し、まず100mlの2N塩酸水溶液で、その後脱塩水100mlずつで二度抽出した。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。得られたオイルを、シリカゲルカラムからの溶出によって精製した。60:40ヘキサン:酢酸エチルの混合物を溶離液として使用し、75mlのフラクションを回収した。所望のO-アセチル-N-エチル-サリチルアミドを含むフラクションを混成して真空中で濃縮したところ、4.28gの生成物が黄色オイルとして得られた。

【0127】

(8-(2-(N-エチルベンズアミド)オキシ)オクタン酸の調製)

上記のO-アセチル-N-エチルサリチルアミド(4.28g、0.0207mol)及びジメチルホルムアミド(75ml)を、窒素で不活性化し、滴下漏斗及びマグネチックスターラーを取り付けた250mlの丸底フラスコ中に仕込んだ。この溶液を氷/水浴中で冷却した。およそ10分間攪拌した後、水素化ナトリウム(0.76g、0.0316mol)を添加し、次いでエチル-8-プロモオクタノエート(7.78g、0.0310mol)のジメチルホルムアミド(25ml)中の溶液を25分間に亘り滴下した。氷/水浴を取り除き、反応混合物を一晩室温にて攪拌した。反応混合物に脱塩水(75ml)を添加し、これをジクロロメタン75mlずつで3回抽出した。混成ジクロロメタン層を脱塩水75mlずつで三度抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた褐色オイルを水酸化ナトリウム水溶液(2N、200ml)中にとり、およそ2時間に亘り加熱還流した後、一晩かけて室温に冷却した。混合物を2Nの塩酸で酸性化し、酢酸エチル100mlずつで三度抽出した。混成酢酸エチル層を、脱塩水100mlずつで3回洗った後、塩水100mlずつで3回洗った。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させて真空中で濃縮した。得られ

たオイルを酢酸エチル：ヘキサン 30：70 混合物から結晶化させ、3.24gの所望の生成物、8-(2-(N-エチルベンズアミド)オキシ)オクタン酸を得た。融点：94 - 95 . 燃焼分析：%C：67.29 (理論値)、67.18 (実測値)；%H：8.41 (理論値)、8.55 (実測値)；%N：4.36 (理論値)、4.26 (実測値)。¹H NMR分析：(d₆-DMSO)：

【数53】

δ 12.0 s, 1H; 7.93, d, 1H; 7.75, dd, 1H;
7.40, td, 1H; 7.10, d, 1H; 6.98, td, 1H; 4.00, m, 3H; 2.15, t,
2H; 1.71, p, 2H; 1.25, m, 8H; 1.10, d, 6H.

10

【0128】

化合物31及び34もまた、適当な出発物質を使用してこの方法により調製した。

(化合物31)

融点：91.5 - 94 . 燃焼分析：%C：65.51 (理論値)、65.35 (実測値)；%H：7.90 (理論値)、8.03 (実測値)；%N：4.77 (理論値)、4.46 (実測値)。¹H NMR分析：(300MHz、d₆-DMSO)：

【数54】

δ 12.0, s, 1H; 8.02, broad d,
1H; 7.72, dd, 1H; 7.42, dt, 1H; 7.11, d, 1H; 7.00, t, 1H;
4.08, t, 2H; 2.80, d, 3H; 2.20, t, 2H; 1.77, p, 2H; 1.53-1.25,
m, 8H.

20

【0129】

(化合物34)

融点：94 - 95 . 燃焼分析：%C：67.29 (理論値)、67.18 (実測値)；%H：8.41 (理論値)、8.55 (実測値)；%N：4.36 (理論値)、4.26 (実測値)。¹H NMR分析：(d₆-DMSO)：

【数55】

δ 12.0 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.75 (dd,
1H), 7.40 (td, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.98 (td, 1H), 4.00 (m, 3H),
2.15 (t, 2H), 1.71 (p, 2H), 1.25 (m, 8H), 1.10 (d, 6H).

30

【0130】

(化合物36の調製)

コンデンサーを取り付けた250mlの丸底フラスコに、5.00g (17.4mmol)の化合物12及び170mLのエタノールを添加した。フラスコは窒素で排気した。水素化ホウ素ナトリウム(1.15g、30.4mmol)を、化合物12の透明な黄色溶液に三回に分けて添加した。反応混合物を2時間攪拌し、HPLCによって完了を確認した。さらに0.38g (10.0mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応を10%重炭酸ナトリウム水溶液30mLの添加によりクエンチした後、セライトパッドで濾過した。濾液を真空中で濃縮したところ暗黄色のゲルを得た。ゲルを60mLの1N水酸化ナトリウム水溶液中で二時間攪拌し、0℃に冷却し、その後濃塩酸水溶液でpH=1に酸性化した。水相を、酢酸エチルを30mLずつ4回用いて抽出した。混成有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮したところ、2.46g (48.8%)の生成物が、透明で粘性の黄色オイルとして得られた。燃焼分析：%C：67.51 (理論値)、67.16 (実測値)；%H：8.67 (理論値)、8.56 (実測値)。(燃焼分析には、0.176molのH₂O (KF値より)及び0.068molの酢酸エチル(

40

50

NMRに表示)が含まれることに注意)。¹H NMR分析：(300MHz、d₆-DMSO)：

【数56】

δ 7.45-7.42, dd, 1H; 7.18-7.12, dt, 1H; 6.93-6.88, t, 2H;
5.03-4.97, 1H; 3.99-3.91, m, 2H; 2.20, t, 2H; 1.72, p, 2H;
1.51, m, 2H; 1.39-1.30, m, 6H; 1.27-1.25, d, 3H.

【0131】

(化合物37の調製)

10.0ml(11.31g、83.1mmol)の2'-ヒドロキシアセトフェノンと50mlのテトラヒドロフランとの溶液を、氷浴中におき、テトラヒドロフラン中1.4Mのメチルリチウム120.0ml(168.0mmol)で処理したが、これは30分間に亘って滴々と添加した。反応混合物はまず懸濁した後、透明になった。18時間攪拌した後、溶液を4%塩酸水溶液で酸性化した。層が分離した。有機層を、30mlの塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。合計12.05gの2-(ジメチルヒドロキシメチル)フェノールが単離した。

10

【0132】

6.77g(44.5mmol)の2-(ジメチルヒドロキシメチル)フェノールと50mlのジメチルスルホキシドとの溶液を調製し、9.90g(176mmol)の新たに粉碎した水酸化カリウムで処理した。明緑色溶液を20分間攪拌し、次いで9.85(45.8mmol)の4-(プロモメチル)安息香酸及び0.40g(2.67mmol)のヨウ化ナトリウムを添加した。濃厚なスラリーを4時間攪拌し、その後さらに1.66g(7.72mmol)の4-(プロモメチル)安息香酸を添加した。約2時間攪拌した後、反応混合物を50mlの水で処理した。20時間攪拌した後、溶液を4%塩酸水溶液で酸性化したところ、白色固体を得、これを濾過によって分離した。該固体をエタノール/水から再結晶して、5.8gの生成物を得た。融点：171-2。燃烧分析：%C：71.31(理論値)、71.28(実測値)；%H：6.34(理論値)、6.14(実測値)。¹H NMR分析：(300MHz、d₆-DMSO)：

20

【数57】

δ 13.0, s, 1H; 8.0, d, 2H; 7.7, dd, 1H; 7.6, d, 2H;
7.2, dt, 1H; 7.1, d, 1H; 7.0, t, 1H; 5.25, s, 2H; 5.0, s, 1H;
1.55, s, 6H.

30

【0133】

(化合物67の調製)

50.1g(455mmol)のヒドロキノン、15.52g(91.0mmol)の-クロロ-p-トルイル酸、1g(6.7mmol)のヨウ化ナトリウム、75ml(750mmol)の10N水酸化ナトリウム水溶液、及び300mlの水の溶液を、70℃に24時間、窒素雰囲気中で加熱した。冷却した反応混合物を20%塩酸水溶液で酸性化したところ、褐色固体が発生した。これらの固体を濾過によって分離した。該固体を酢酸エチル中に取り出した。未溶解の固体を濾過して除いた。濾液を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。残渣をエタノール/水から結晶化して8.1gの化合物67を得た。融点>230。燃烧分析：%C：68.85(理論値)、68.44(実測値)；%H：4.95(理論値)、4.93(実測値)。¹H NMR分析：(d₆-DMSO)：

40

【数58】

δ 9.0, s, 1H; 8.0, d, 2H; 7.5, d, 2H; 6.8, d, 2H; 6.7, d, 2H; 5.1, s, 2H.

【0134】

化合物78及び73もまた、適当な出発物質を使用して化合物67と同様の方法で調製した。

(化合物78)

融点：178 - 81 . 燃烧分析：%C：64.01 (理論値)、63.95 (実測値) ; %H：4.22 (理論値)、4.25 (実測値) . ^1H NMR分析：(d_6 -DMSO) 10

【数59】

δ 8.0, d, 2H; 7.6, d, 2H; 7.45, dd, 1H; 7.3, dt, 1H; 7.2, dd, 1H; 7.0, dt, 1H; 5.3, s, 2H.

【0135】

(化合物73)

融点：63 - 65 . 燃烧分析：%C：62.11 (理論値)、62.02 (実測値) ; %H：7.07 (理論値)、7.04 (実測値) . ^1H NMR分析：(d_6 -DMSO) : 20

【数60】

δ 12.0, bs, 1H; 7.4, dd, 1H; 7.3, dt, 1H; 7.1, dd, 1H; 6.95, dt, 1H; 4.0, t, 2H; 2.2, t, 2H; 1.75, p, 2H; 1.5, m, 4H; δ 1.35, m, 4H.

【0136】

(化合物60の調製)

3.0 ml (3.44 g, 28.2 mmol) のサリチルアルデヒド、5.05 ml (6.33 g, 28.4 mmol) のエチル=6-プロモヘキサノエート、及び50 mlのエタノールの溶液を5.07 g (36.7 mmol) の炭酸カリウムで処理した。スラリーを加熱還流した。20時間後、反応混合物を25 に冷却し、セライトパッドで濾過して濃縮した。残渣をヘキサンで濯ぎ、エタノール及び10 mlの2 N水酸化ナトリウム溶液中に取り出した。6時間後、エタノールを取り除いた。該混合物を4%塩酸水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を30 mlの塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。エタノール/水からの再結晶により、3.0 gの化合物60が褐色固体として得られた。融点：58 - 60 . 燃烧分析：%C：66.09 (理論値)、61.39 (実測値) ; %H：6.83 (理論値)、6.98 (実測値) . MS 236 (M^+ ピーク) . ^1H NMR分析：(d_6 -DMSO) : 40

【数61】

δ 12.0, bs, 1H; 10.4, s, 1H; 7.7, dd, 1H; 7.65, dt, 1H; 7.2, d, 1H; 7.05 1.5, m, 2H.

【0137】

化合物61を、適当な出発物質を使用して化合物60と同様の方法で調製した。融点：59 - 62 . 燃烧分析：%C：68.18 (理論値)、67.59 (実測値) ; %H：7 50

. 57 (理論値)、7.63 (実測値). MS 264 (M^+ ピーク). 1H NMR分析:
(d_6 -DMSO):

【数62】

δ 12.0, bs, 1H 10.4, s, 1H; 8.0, d,
2H; 7.75, dd, 1H; 7.65, dt, 1H; 7.65, d, 2H; 7.3, d, 1H; 7.1,
t, 1H; 5.4, s, 2H.

【0138】

(化合物51の調製)

カルサラム (30.00g, 0.1840mol)、ヨードメタン (10.23ml, 0.1643mol)、炭酸ナトリウム (19.51g, 0.1840mol)、及びジメチルホルムアミド (150ml) を、500mlの丸底フラスコに仕込んだ。反応混合物を一晩、80に加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過して白色固体を回収した。これを水で洗い、残った固体を250mlの丸底フラスコに入れた。最初の濾過による濾液に水を加えたところ、更に白色固体が析出した。この物質を、既に250mlのフラスコに入れた固体と合わせ、2N水酸化ナトリウム水溶液 (150ml) を添加した。混合物を1時間加熱した後に加熱を中断し、反応混合物を一晩かけて冷却した。一晩中、白色固体が析出し、これを濾過によって単離し、真空中で乾燥させた。21.52gのN-メチルサリチルアミドが単離した。

10

20

【0139】

N-メチルサリチルアミド (21.52g, 0.1425mol) 及び塩化メチレン (300ml) を、1リットルの丸底フラスコに仕込んだ。フラスコを氷/水浴中にて冷却し、トリエチルアミン (43.62ml, 0.3135mol) を添加した。塩化アセチルを5分間に亘って滴々と加えた。氷/水浴を取り除き、反応混合物を一晩環境温度にて攪拌した。塩化メチレン (300ml) を反応混合物に添加した。該混合物を、1Nの塩酸水溶液300mlずつで2回洗浄した後、脱塩水300mlずつで3回洗浄した。塩化メチレン溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮したところ、橙色固体が得られ、これを70:30の酢酸エチル:ヘキサンから再結晶させた。12.15gのO-アセチル, N-メチルサリチルアミドが単離された。

30

【0140】

上記のように調製されたO-アセチル, N-メチルサリチルアミド (17.74g, 0.919mol) を、ジメチルホルムアミド (300ml) と共に1リットルの丸底フラスコに仕込んだ。該フラスコを氷/水浴中で冷却し、水素化ナトリウム (3.38g, 0.1406mol) を添加した。メチル=8-プロモデカノエート (36.54g, 0.1379mol) を、さらなるジメチルホルムアミド (100ml) に溶解し、この溶液を反応混合物に25分間に亘り滴々と添加した。約半時間攪拌した後、氷浴を取り除き、反応混合物を環境温度にて3日間攪拌しておいた。水 (300ml) を添加し、この混合物を塩化メチレン250mlずつで2回抽出した。混成塩化メチレン層を水150mlずつで3回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮させたところ褐色オイルが得られた。このオイルを2Nの水酸化ナトリウム水溶液 (200ml) 中に取り、45分間加熱した。一晩環境温度にて攪拌した後、2Nの水酸化ナトリウム水溶液をさらに200ml添加し、反応混合物を透明になるまで加熱した。冷却後、反応混合物を2Nの塩酸水溶液で酸性化し、酢酸エチル250ずつで3回抽出した。混成酢酸エチル層を水250mlで3回洗った後、塩水250mlで3回洗った。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮したところ、黄褐色の固体が得られ、これを30:70 (酢酸エチル:ヘキサン) から再結晶させた。生成物を、収量26.30gの白色固体として単離した。化合物51の分析データ: 融点: 81-84. 燃焼分析: %C: 67.29 (理論値)、67.17 (実測値); %H: 8.41 (理論値)、8.70 (実測値); %N: 4.36 (理論値)、4.36 (実測値). 1H NMR分析: (d_6 -DMSO):

40

50

【数63】

δ 12.00, s, 1H; 7.98, d, 1H; 7.70-7.75, dd, 1H; 7.39-7.48, dt, 1H; 7.09-7.15, d, 1H; 6.95-7.05, td, 1H; 4.05, t, 2H; 2.75, d, 3H; 2.15, t, 2H; 1.70, p, 2H; 1.20-1.55, m, 12H.

【0141】

(化合物65の調製)

水酸化カリウム(28.60g、0.511mol)を500mlの丸底フラスコに仕込んだ。ジメチルスルホキシド(215ml)を添加して攪拌を開始した。約35分間攪拌した後、フェノール(12.00g、0.1277mol)を添加した後、エチル=8-プロモオクタノエート(32.04g、0.1277mol)を添加した。この混合物を、環境温度にて3時間攪拌し、500mlの脱塩水を添加した。この混合物を加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、2N塩酸水溶液で酸性化した。生じた白色固体を濾過によって単離し、真空中で一晩乾燥させた。27.74gの8-フェノキシオクタン酸を回収した。化合物65の分析データ：融点：65-68。燃烧分析：%C：71.19(理論値)、70.98(実測値)；%H：8.47(理論値)、8.70(実測値)。¹H NMR分析： $(d_6$ -DMSO)：

10

【数64】

δ 11.95, s, 1H; 7.23-

7.31, m, 2H; 6.87-6.95, m, 3H; 3.90, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.62, p, 2H; 1.45, p, 2H; 1.22-1.45, m, 6H.

20

【0142】

(化合物43の調製)

水酸化カリウム(2.62g、0.0467mol)及びジメチルスルホキシド(90ml)を窒素雰囲気とした500mlの丸底フラスコに仕込んだ。5分間攪拌した後、レゾルシノールモノベンゾアート(10.0g、0.0467mol)を添加した後、エチル=8-プロモオクタノエート(11.73g、0.0467mol)を添加した。室温にて一晩攪拌した後、さらなる水酸化カリウム(2.62g、0.0467mol)を該混合物に添加して反応の完了を目指した。更に5.5時間攪拌した後、水(200ml)を該混合物に添加し、これをジクロロメタン(100mlずつ)で3回抽出した。混成ジクロロメタン部分を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。生じた褐色オイルは、ジメチルスルホキシドの臭気を有することが確認され、これを水中にとった。この混合物を酢酸エチル(100mlずつ)で三回抽出した。混成酢酸エチル層を、水(100mlずつ)で三回洗った。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。生じた褐色オイルを、水酸化ナトリウム水溶液(2N、100ml)中にとった。その後テトラヒドロフラン(50ml)を添加し、該混合物を2時間加熱還流した後、加熱を中断した。テトラヒドロフランを真空中で除去し、反応混合物を2Nの塩酸水溶液で酸性化した。生じた黄褐色の固体を、40-50の水で数回洗浄した後、80:20(水:エタノール)から再結晶した。生じた黄褐色の固体をまず90:10(ヘキサン:酢酸エチル)から再結晶した後、沸騰水に加えた。該混合物が透明になるまでエチルアルコールを添加した。冷却したところ、黄褐色の固体が沈殿し、これを濾過によって単離した。この生成物を真空中で乾燥させ、単離したところ収量は5.96gであった。化合物43の分析データ：融点：89-91。燃烧分析：%C：66.67(理論値)、66.68(実測値)；%H：7.94(理論値)、7.92(実測値)。¹H NMR分析： $(d_6$ -DMSO)：

30

40

【数65】

δ 12.0, s, 1H; 9.3, s, 1H; 7.00, t, 1H; 6.29, m, 3H; 3.84, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.62, p, 2H; 1.45, p, 2H; 1.23, m, 6H.

【0143】

化合物44、45、74、及び46を、適当な出発物質を使用し、上記の方法によって調製した。

(化合物44)

融点：89 - 92 . 燃烧分析：%C：68.57 (理論値)、68.71 (実測値)； %H：8.57 (理論値)、8.58 (実測値) . ^1H NMR分析：(d_6 -DMSO)：
【数66】

δ 11.9, s, 1H; 9.2, s, 1H; 7.00, t, 1H; 6.29, m, 3H; 3.84, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.62, p, 2H; 1.30, p, 2H; 1.23, m, 8H.

【0144】

(化合物45)

融点：98 - 99.5 . 燃烧分析：%C：64.29 (理論値)、64.06 (実測値)； %H：7.14 (理論値)、7.12 (実測値) . ^1H NMR分析：(d_6 -DMSO)：
【数67】

δ
12.0, s, 1H; 9.3, s, 1H; 7.00, t, 1H; 6.29, m, 3H; 3.84, t, 2H; 2.17, t, 2H; 1.62, p, 2H; 1.49, p, 2H; 1.35, m, 2H.

【0145】

(化合物74)

融点：126 - 128 . 燃烧分析：%C：56.57 (理論値)、56.72 (実測値)； %H：6.39 (理論値)、6.66 (実測値)； N%：4.71 (理論値)、4.32 (実測値) . ^1H NMR分析：(d_6 -DMSO)：
【数68】

δ 11.7, s, 1H; 10.4, s, 1H; 7.75-7.8, dd, 1H; 7.68-7.73, d, 1H; 6.92-6.99, d, 1H; 4.00, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.67, p, 2H; 1.22-1.55, m, 8H.

【0146】

(化合物46)

融点：93 - 95 . 燃烧分析：%C：61.22 (理論値)、61.20 (実測値)； %H：6.12 (理論値)、6.02 (実測値) . ^1H NMR分析：(d_6 -DMSO)：
【数69】

δ
12.0, s, 1H; 9.3, s, 1H; 7.01, t, 1H; 6.30, m, 3H; 3.86, t, 2H; 2.35, t, 2H; 1.85, p, 2H.

【0147】

50

(化合物47の調製)

水酸化カリウム(11.20g、200.0mmol)を乳鉢の中で粉碎して粉末化した後、90mLのジメチルスルホキシドを入れた0.5Lの丸底フラスコに添加した。得られた混合物を5分間攪拌し、その後1.00g(50.0mmol)の4-ベンジルオキシフェノールを加え、即座に12.55g(50.0mmol)のエチル=8-プロモオクタノエートを添加した。反応物を室温にて2.5時間攪拌した。反応混合物を200mLの蒸留水中に注いだ。該混合物を加熱還流した。反応が完了したところで、反応混合物を室温に冷却した。混合物を2Nの塩酸水溶液で酸性化し、生じた固体を濾過によって単離した。固体を真空中で一晩乾燥させた。17.96gの(4-ベンジルオキシフェニル)8-オキシオクタン酸が単離された。この物質は、そのまま次の工程に用いた。

10

【0148】

(4-ベンジルオキシフェニル)8-オキシオクタン酸を0.5Lの丸底フラスコに、120mlのエチルアルコールと共に仕込んだ。混合物を15分間窒素でスパージした後、10%パラジウムを担持した活性炭を反応混合物に添加した。フラスコから排気し、水素をいれたバルーンをフラスコの上部に取り付け、フラスコの内容物が水素雰囲気下に維持されるようにした。該混合物を一晩室温にて攪拌しておき、その後セライトで濾過した。エチルアルコールを真空中で除去したところ、白色固体が得られ、これをまず90:10のエチルアルコール:水から再結晶した後、2Nの水酸化ナトリウム水溶液に溶解させた。該混合物を濾過して2Nの塩酸水溶液で酸性化し、得られた白色固体を濾過により単離し、真空中で乾燥させた。2.12gの(4-ヒドロキシフェニル)-8-オキシオクタン酸を単離した。化合物47の分析データ:融点:97-100. 燃焼分析:%C:66.67(理論値)、66.43(実測値);%H:7.94(理論値)、7.80(実測値). ^1H NMR分析:(d_6 -DMSO):

20

【数70】

δ 12.0, s, 1H; 9.00, s, 1H; 6.63, m, 4H; 3.75, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.60, p, 2H; 1.45, p, 2H; 1.20, m, 6H.

【0149】

化合物48、49、及び50を、適当な出発物質を使用し、上記の方法によって調製した。

30

(化合物48)

融点:99-100. 燃焼分析:%C:68.57(理論値)、68.47(実測値);%H:8.57(理論値)、8.67(実測値). ^1H NMR分析:(d_6 -DMSO):

【数71】

δ 6.63, m, 4H; 3.75, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.60, p, 2H; 1.45, p, 2H; 1.20, m, 10H.

40

【0150】

(化合物49)

融点:102-104. 燃焼分析:%C:64.29(理論値)、64.53(実測値);%H:7.14(理論値)、7.32(実測値). ^1H NMR分析:(d_6 -DMSO):

【数72】

δ 11.5, s,

1H; 8.5, s, 1H; 6.63, m, 4H; 3.75, t, 2H; 2.15, t, 2H; 1.60, p, 2H; 1.45, p, 2H; 1.30, m, 2H.

【0151】

(化合物50)

融点: 117 - 120 . 燃焼分析: %C: 58.43 (理論値)、58.63 (実測値); %H: 6.35 (理論値)、6.40 (実測値). ¹H NMR分析: (d₆-DMSO):

【数73】

δ 12.0, s,

1H; 8.6, s, 1H; 6.62, m, 4H; 3.80, t, 2H; 2.50, t, 2H; 1.80, p, 2H.

【0152】

(化合物57の調製)

2, 5-ジヒドロキシアセトフェノン (5.00g, 0.0329 mol)、ベンジルブロミド (3.72ml, 0.031 mol)、炭酸カリウム (4.31g, 0.031 mol)、及びアセトン (150ml) を、500mlの丸底フラスコに仕込んだ。反応混合物を一晩加熱還流した後、環境温度に冷却した。冷却できたところで、脱塩水 (150ml) を反応混合物に加え、該反応混合物をジエチルエーテル 100ml ずつで3回抽出した。混成エーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮したところ褐色固体が得られた。この褐色固体を50:50 (エタノール:水) から再結晶したところ、3.09gの2-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシアセトフェノンが黄色針状結晶として得られた。

【0153】

水酸化カリウム (11.11g, 0.1983 mol) 及びジメチルスルホキシド (90ml) を250mlの丸底フラスコに加えた。10分後、概略を上述したように調製された2-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシアセトフェノン (12.00g, 0.0496 mol) を添加し、エチル=8-ブロモオクタノエート (12.45g, 0.496 mol) を添加した。反応混合物を一晩環境温度にて攪拌した。脱塩水を添加し、反応混合物を5時間加熱還流した。この期間の終了時に、反応混合物を室温に戻し、2Nの塩酸水溶液で酸性化した。生じた黄褐色の固体を濾過によって単離し、脱塩水で2回に分けて洗浄した。真空中で一晩乾燥させた後、16.75gの(4-ベンジルオキシ-2-アセチルフェニル)-8-オキシオクタン酸が回収された。

【0154】

(4-ベンジルオキシ-2-アセチルフェニル)-8-オキシオクタン酸 (16.75g, 0.0435 mol) 及び酢酸エチル (85ml) を300mlのParr反応器に仕込んだ。10%パラジウムを担持する活性炭 (0.75g) を添加して反応器を密閉し、排気して水素を満たした。反応器を50 に一晩加熱した後、反応器を開け、10%パラジウムを担持した活性炭を更に0.5g添加した。反応器を再度密閉し、排気して水素を満たした。環境温度にて二日後に反応混合物中に変化が起こらなかったところで、反応器を再度開けて反応混合物を濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を再度Parr反応器に入れた。残渣を酢酸エチル中に取り、10%パラジウムを担持する活性炭を添加した。反応器を密閉し、排気し、水素を満たして50 に一晩加熱した。環境温度に冷却した後、反応器を開けてパラジウムを担持する活性炭を濾過して除去し、反応混合物を真空中で濃縮した。生じた黄色固体を、80:20の水:エチルアルコールから再結晶した。この再結晶から生じた黄色固体を、沸騰ヘキサン中にとった。酢酸エチルを、透明な溶液となるまで添加し、混合物を室温に冷却した。黄褐色固体が析出し、これを濾過によって単離して真空中で乾燥させた。6.23gの(4-ヒドロキシ-2-アセチルフェニル)-8-オキシオクタン酸が回収

10

20

30

40

50

された。化合物 57 の分析データ：融点：112 - 115 。 燃焼分析：% C：65.31 (理論値)、65.32 (実測値)；% H：7.48 (理論値)、7.39 (実測値)。¹H NMR 分析：(d₆-DMSO)：

【数 74】

δ 6.88-7.02, m, 3H; 3.92, t, 2H; 2.49, s, 3H; 2.15, t, 2H; 1.69, p, 2H; 1.20-1.59, m, 8H.

【0155】

(化合物 81 の調製)

8-(4-ベンジルオキシ-フェノキシ)-2-メチルオクタン酸、エチルエステルの調製液体の移動の間は、エアレス技術が用いられた。14.0グラムの8-(4-ベンジルオキシ-フェノキシ)オクタン酸、エチルエステル(0.03778 mol、1等量)を、攪拌棒を入れた火炎乾燥済みの250mlの三口丸底フラスコに加えた。これに80mLの無水THFを添加した。混合物を10分間、または固体が完全に溶解するまで攪拌した。該混合物を、ドライアイス及びアセトンバスを用いて-78 に冷却した。この混合物に19.84mLの2Mリチウムジイソプロピルアミド溶液(0.03967 mol、1.05等量)を添加した。この添加は、温度を-60 未満に維持するためにゆっくりと行った。添加が完了した後、該混合物を-78 にて2.0時間攪拌し、その時点で懸濁液を4.70mLのヨードメタン(0.07556 mol、2.0等量)でゆっくりとクエンチした。添加の間、温度が-50 より高温にならないようにした。反応物は、3日間に亘って攪拌しつつゆっくりと室温まで温めた。溶液を濾過して沈殿物から分け取り、上澄み液を真空中で残渣にまで減量した。残渣を60mLの酢酸エチル中に取り、飽和重炭酸ナトリウム溶液(50mL)及び飽和NaCl溶液(50mL)と合わせた。酢酸エチル層を、4.5グラムの無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濾過した。有機相を「真空中で」残渣にまで減量した。最終生成物は黄金色のオイルであり、最終粗製収量は9.10グラム(62.6%収率)であった。HPLCは、少量の出発物質が残留しており、またいくらかのジメチル化複生成物を伴うことを示した。この中間体生成物は同定せず、そのまま次の工程に使用した。

【0156】

該化合物を、化合物 47 の調製において説明したように、Pd/C及びH₂で脱ベンジル化した。得られた生成物を、化合物 47 について記載した方法にしたがって加水分解し、化合物 81 を製造した。

収率 67.85%。生成物は白色固体であった。融点は 67 - 70 。 元素分析：理論値 C = 67.65%、H = 8.33%；実測値 C = 67.56%、H = 8.56%；定量¹³C-NMR (d₆-DMSO)：

【数 75】

C=O

(1C, 177.477); C_{Ar}-O (2C, 151.467 & 151.015 ppm); C_{Ar}-H (4C, 115.617 & 115.209 ppm); CH₂-CH₂-O (1C, 67.939 ppm); CH-CH₃ (1C, 38.689 ppm); -CH₂- (5C, 33.211, 28.769, 26.645, 25.451 ppm.); CH-CH₃ (1C, 16.944 ppm)

【0157】

(化合物 82 の調製)

8-(4-ベンジルオキシ-フェノキシ)-2-(プロペン-2-イル)オクタン酸、エチルエステルの調製液体の移動の間は、エアレス技術が用いられた。10.0グラムの8-(4-ベンジルオキシ-フェノキシ)オクタン酸、エチルエステル(0.02699 mol、1等量)を、攪拌棒

を入れた火炎乾燥済みの250mlの三口丸底フラスコに加えた。これに100mLの無水THFを添加した。混合物を10分間、または固体が完全に溶解するまで攪拌した。該混合物を、ドライアイス及びアセトンバスを用いて-78℃に冷却した。この混合物に24.0mLの2Mリチウムジイソプロピルアミド溶液(0.0480mol、1.7等量)を添加した。この添加は、温度を-60℃未満に維持するためにゆっくりと行った。

【0158】

添加が完了した後、該混合物を-78℃にて2.0時間攪拌し、その時点で懸濁液を5.0mLのアリルプロミド(0.0577mol、2.13等量)でゆっくりとクエンチした。添加の間、温度が-50℃より高温にならないようにした。反応物は、16時間に亘って攪拌しつつゆっくりと室温に戻した。溶液を濾過して沈殿物から分け取り、上澄み液を「真空中で」残渣にまで減量した。残渣を60mLの酢酸エチル中に取り、飽和重炭酸ナトリウム溶液(50mL)及び飽和NaCl溶液(50mL)と合わせた。酢酸エチル層を、4.5グラムの無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濾過した。有機相をオイルにまで減量し、(9:1)ヘキサンから酢酸エチルを使用してシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。最終生成物は黄金色のオイルであり、最終収量は7.0グラム(64.1%収率)であった。定量¹³C-NMR(d₆-DMSO):

【数76】

$\underline{\text{C}}=\text{O}$ (1C, 175.462 ppm); $\underline{\text{C}}_{\text{Sn}}$ (6C, 137.188, 128.36, 127.679, 127.298 ppm) $\underline{\text{C}}_{\text{Ar}-\text{O}}$ (2C, 153.303 & 152.683 ppm); $\underline{\text{C}}_{\text{Ar}-\text{H}}$ (4C, 115.607 & 115.176 ppm); $=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (1C, 116.484 ppm); $^1(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{\text{Sn}}$ (1C, 70.439 ppm); $(\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O})$ (1C, 68.242 ppm); $\text{CH}_3-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$ (1C, 59.946 ppm); $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$ (1C, 45.147 ppm); $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}=\text{O}$ (1C, 36.404 ppm); $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$ (5C, 31.609, 29.121, 27.054, 25.745 ppm.); $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ (1C, 14.221 ppm).

【0159】

該化合物を、化合物47の調製において説明したように、Pd/C及びH₂で脱ベンジル化した。得られた生成物を、化合物47について記載した方法にしたがって加水分解し、化合物82を製造した。

収率67.66%。生成物は白色固体であった。融点は98-100℃。元素分析：理論値C=69.36%、H=8.90%；実測値C=69.33%、H=8.96%；定量¹³C-NMR(d₆-DMSO):

【数77】

$\underline{\text{C}}=\text{O}$ (1C, 177.226); $\underline{\text{C}}_{\text{Ar}-\text{O}}$ (2C, 151.660 & 151.216 ppm); $\underline{\text{C}}_{\text{Ar}-\text{H}}$ (4C, 115.786 & 115.368 ppm); $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$ (1C, 67.908 ppm); $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$ (1C, 44.887 ppm); $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$ (5C, 34.341, 28.968, 27.071, 25.614 ppm.); $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (1C, 32.060 ppm); $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$ (1C, 20.312 ppm); $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ (1C, 14.007 ppm)

【0160】

(化合物80の調製)

8-(4-メトキシシ-フェノキシ)オクタン酸、エチルエステルの調製
500mLの三口丸底フラスコに、14.90グラムの4-メトキシフェノール(0.12mol)、30.0グラムの8-ブロモエチルオクタノエート(0.1265mol)、10.36グラムの炭酸カリウム(0.075mol)、150mLの無水アセトン、及び2.5mole%のヨウ化カリウムを加えた。反応物を窒素下に維持し、2日間還流した。不均一な混合

物を、「真空下にて」蒸発させて固体残渣とし、等量部の水と酢酸エチルとの600 mLと混合した。二つの相が分離し、有機相を3 NのNaOH溶液で抽出した(3 × 150 ml)。有機相を今一度飽和NaCl溶液で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濾過した。有機溶液の体積を半量(～180 mL)に減量し、等量のヘキサンを加えた。これを一晚冷蔵庫においた。生成した結晶は真空濾過して風乾した。生成物はさらに分析せず、「そのまま」以降の工程に用いた。

【0161】

8-(4-メトキシ-フェノキシ)-2-メチルオクタン酸、エチルエステルの調製
液体の移動の間は、エアレス技術が用いられた。上記の通り製造された14.0グラムの化合物(0.03778 mol、1等量)を、攪拌棒を入れた火炎乾燥済みの250 mlの三口丸底フラスコに加えた。これに80 mLの無水THFを添加した。混合物を10分間、または固体が完全に溶解するまで攪拌した。該混合物を、ドライアイス及びアセトンバスを用いて-78℃に冷却した。この混合物に19.84 mLの2 Mリチウムジイソプロピルアミド溶液(0.03967 mol、1.05等量)を添加した。この添加は、温度を-60℃未満に維持するためにゆっくりと行った。添加が完了した後、該混合物を-78℃にて2.0時間攪拌し、その時点で懸濁液を4.70 mLのヨードメタン(0.07556 mol、2.0等量)でゆっくりとクエンチした。添加の間、温度が-50℃より高温にならないようにした。反応物は、16時間に亘って攪拌しつつゆっくりと室温に戻した。溶液を濾過して沈殿物から分け取り、上澄み液を「真空中で」残渣にまで減量した。残渣を60 mLの酢酸エチル中に取り、飽和重炭酸ナトリウム溶液(50 mL)及び飽和NaCl溶液(50 mL)と合わせた。酢酸エチル層を、4.5グラムの無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濾過した。有機相を「真空中で」残渣にまで減量した。最終生成物は黄金色のオイルであり、最終粗製収量は9.10グラム(62.6%収率)であった。HPLCは、少量の出発物質が残留しており、またいくらかのジメチル化複生成物を伴うことを示した。この中間体生成物は同定せず、「そのまま」次の工程に使用した。

該生成物は透明な液体であり、これを140℃にて1 mmHgの真空下にて蒸留した。蒸留後の最終収率は55.38%であった。

定量¹³C-NMR (d-CDCl₃):

【数78】

$\text{C}=\text{O}$ (1C, 176.508 ppm); $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ (2C, 153.411 & 152.935 ppm); $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ (4C, 115.09 & 114.299 ppm); $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ (1C, 68.186 ppm); $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}$ (1C, 59.782); CH_3O (1C, 55.339 ppm); $\text{CH}-\text{CH}_3$ (1C, 39.239 ppm); $-\text{CH}_2-$ (5C, 33.465, 29.030, 26.888, 25.666 ppm.); $\text{CH}-\text{CH}_3$ (1C, 16.835); CH_2-CH_3 (1C, 14.012 ppm).

【0162】

得られた生成物を、化合物47について記載した方法にしたがって加水分解し、化合物80を製造した。

収率82.3%。生成物はオフホワイトの固体であった。融点は71-73℃。元素分析: 理論値 C = 68.55%、H = 8.63%; 実測値 C = 68.04%、H = 8.65%; 定量¹³C-NMR (d₆-DMSO):

【数79】

C=O

(1C, 177.668); C_{Ar}-O (2C, 153.243 & 152.773 ppm); C_{Ar}-H (4C, 115.265 & 114.554 ppm); CH₂-CH₂-O (1C, 67.818 ppm); OCH₃ (1C, 55.305 ppm); CH-CH₃ (1C, 33.340 ppm); -CH₂- (5C, 33.340, 28.805, 26.742, 25.487 ppm.); CH-CH₃ (1C, 17.075 ppm)

【 0 1 6 3 】

(化合物 6 9 の調製)

8 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 2 - メチルオクタン酸、エチルエステルを上記の通り調製した。生じた生成物を、化合物 4 7 について記載した方法に従って加水分解し、化合物 6 9 を製造した。

収率 7 4 . 6 % . 生成物は白色固体であった。融点は 9 6 - 9 7 。元素分析：理論値 C = 6 7 . 6 5 6 %、H = 8 . 3 3 % ; 実測値 C = 6 7 . 7 4 %、H = 8 . 4 4 % ; 定量¹³ C - NMR (d₆-DMSO) :

【 数 8 0 】

C=O

(1C, 174.628); C_{Ar}-O (2C, 153.291 & 152.798 ppm); C_{Ar}-H (4C, 115.251 & 114.562 ppm); CH₂-CH₂-O (1C, 67.844 ppm); OCH₃ (1C, 55.301 ppm); CH₂-C=O (1C, 39.343 ppm); -CH₂- (5C, 33.747, 28.700, 25.545, 24.575 ppm.)

【 0 1 6 4 】

(化合物 8 8 の調製)

3 0 mL の N , N - ジメチルアセトアミド (DMA) 中の 6 . 5 2 5 g (4 0 mmol) のカルサラム、1 0 . 2 6 g (4 4 mmol) の 9 - プロモ - 1 - ノナノール、及び 5 . 3 0 g (5 0 mmol) の炭酸ナトリウムの混合物を、7 5 - 8 0 に 3 時間加熱した。TLC (溶離液 : 酢酸エチル / ヘプタン) により、反応の完了が示された。反応物を注意深く氷 - 水の混合物中に注いだ。生じた白色固体を 1 時間攪拌した。これをガラス濾過器で回収し、水、ヘキサンで洗い、真空中で乾燥させて 9 . 8 0 g の 3 - (9 - ヒドロキシノニル) - 2 H - 1 , 3 - ベンゾキサジン - 2 , 4 (3 H) - ジオン (8 0 %) を得た。1 0 mL の N , N - ジメチルアセトアミド中の 6 . 1 1 g (2 0 mmol) の 3 - (9 - ヒドロキシノニル) - 2 H - 1 , 3 - ベンゾキサジン - 2 , 4 (3 H) - ジオンの室温のスラリーに、THF 溶液とした 2 0 . 4 mL (2 0 . 4 mmol) のカリウム t - ブトキシドを添加した。透明な褐色溶液が非常に濃くなった。さらに DMA (1 0 mL) を添加し、混合物を 5 分間加熱還流した。0 . 6 6 4 g (4 mmol) のヨウ化カリウムを添加し、次いで 3 . 3 4 (2 0 mmol) のエチルプロモアセテートを滴々と添加した。反応物を 1 時間還流し、約 3 5 に冷却し、氷水中に注いだ。ゴムが得られた。上澄み液をデカントし、新たに水を加えた。この操作を 2 回繰り返した。該ゴムを THF に溶解させた。該 THF 溶液をヘキサン中に注いだ。生じた固体を回収し、ヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させた。所望の生成物の重量は、2 . 3 6 g (3 5 %) であった。HPLC : 4 . 3 9 分間 ; 融点 1 2 5 - 1 2 8 .

【 数 8 1 】

¹H NMR (M DSO d₆): δ 1.25 (12H, m), 1.37 (2H, m), 1.53 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.36 (2H, t), 4.85 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.88 (1H, d), 8.70 (1H, t). Anal. Calcd for C₁₈H₂₇NO₅: C, 64.07; H, 8.07; N, 4.15. Found: C, 63.71; H, 8.29; N, 4.31.

【 0 1 6 5 】

(化合物 9 3 の調製)

融点: 57 - 59 . 燃焼分析: % C : 72 . 69 (理論値)、72 . 75 (実測値); % H : 9 . 15 (理論値)、9 . 44 (実測値) .

(化合物 9 4 の調製)

融点: 59 - 61 . 燃焼分析: % C : 71 . 16 (理論値)、71 . 08 (実測値); % H : 8 . 53 (理論値)、8 . 99 (実測値) .

(化合物 9 5 の調製)

この化合物はContact Service Company of Moscow, Russiaより入手可能である。

(化合物 9 6 の調製)

この化合物はContact Service Company of Moscow, Russiaより入手可能である。

(化合物 9 7 の調製)

この化合物はSigma Company of Milwaukee, WIより入手可能である。

【 0 1 6 6 】

(実施例 2 : サケカルシトニン (s C T) 経口送達)

送達剤化合物とサケカルシトニン (s C T) との脱塩水中の経口投薬 (P O) 組成物を、下記の表 6 に記載のように調製した。典型的には、450 mg の送達剤化合物を水 2 . 0 ml に加えた。該化合物のナトリウム塩を使用するか、または、得られた溶液を攪拌し、1 等量の水酸化ナトリウム (1 . 0 N) を添加し、更に水で希釈することによって、遊離の酸をナトリウム塩に変換した。該溶液を攪拌し、加熱 (約 37) して音波処理した。p H を、NaOH または HCl で約 7 (約 6 . 5 乃至 8 . 5) に調整した。s C T ストック溶液から 90 μg の s C T (1000 % の pH 4 のリン酸緩衝液を s C T に加え、約 10 - 20 分間置くことによりこれを溶液とし、更に周期的に穏やかに転化することにより製造、2 mg/ml) を当該溶液に加えた。その後水を加え、全体積を 3 . 0 ml (送達剤化合物の溶解度に依存) とした。送達剤化合物 3 及び 15 を含有する投薬溶液は、水での更なる希釈を要し、それぞれ 3 及び 2 mg/kg の最終用量を有しており、投与されて送達剤化合物と s C T との所望の量を達成した。投薬溶液は、表にまとめた通りの最終送達剤化合物用量、s C T 用量、及び投与体積量を有していた。

【 0 1 6 7 】

典型的な投与及び標本抽出のプロトコルは、以下の通り。体重 200 - 250 g のオスの Prague-Dawley ラットを、24 時間断食させ、投薬の 15 分前にケタミン (44 mg/kg) 及びクロルプロマジン (1 . 5 mg/kg) を投与し、必要に応じて麻酔を維持するために再度投与した。5 匹の動物の投薬グループに、投薬溶液の一つを投与した。経口投与のために、11cm Rusch 8 French catheter にピペット先端を備えた 1 ml のシリンジを取り付けた。カテーテルから該溶液を引いてシリンジを投薬溶液で満たし、カテーテルを拭いて乾燥させた。該カテーテルを食道内に設置したが、切歯の外に管を 1 cm 残した。シリンジプランジャーを押すことにより溶液を投与した。

【 0 1 6 8 】

血液試料を尾の動脈から、典型的には時間 = 0、10、20、30、60、及び 90 分の時点で採取した。血清 s C T は、EIA キット (Peninsula Laboratories, Inc. (San Carlos, CA) 製、Kit# EIAS-6003) で試験することにより測定した。数値は時間 = 0 にて得られた基線値によって調整した。各投薬グループの動物からの結果を、各時点について平均

10

20

30

40

50

した。最大値を表6に記載した。

【0169】

【表6】

表6：サケカルシトニン（sCT）－経口送達

送達剤 化合物 Compound	化合物 用量 (mg/kg)	sCT 用量 (μ g/kg)	投与 体積 (ml)	平均ピーク 血清sCT (pg/ml \pm SD) (SE)
1	150	30	1	317 \pm 405
1	150	30	1	398 \pm 237
1	150	30	1	410 \pm 471
2	150	30	1	628 \pm 221
2	150	30	1	449 \pm 550
2	150	30	1	320 \pm 348
3	150	30	3	0 \pm 81
4	150	30	1	187 \pm 177
4	150	30	1	195 \pm 436
5	150	30	1	349 \pm 348
6	150	30	1	316 \pm 189
6	150	30	1	144 \pm 200
7	150	30	1	677 \pm 429
7	150	30	1	87 \pm 135
7	150	30	1	149 \pm 103
7	150	30	1	216 \pm 180
7	150	30	1	313 \pm 381
7	150	30	1.16	297 \pm 270
7	150	30	1	181 \pm 197
7	50	100	0.5	81 \pm 137
7	50	100	0.5	273 \pm 303
7	50	100	1	116 \pm 170
7	150	30	1	148 \pm 152
7	150	30	1	0
7	150	30	1	279 \pm 369
7	150	30	1	220 \pm 126
7	150	30	1	438 \pm 154
7	150	30	1	86 \pm 146
8	150	30	1	166 \pm 190
8	150	30	1	194 \pm 239
8	150	30	2	36 \pm 49
8	150	30	1	327 \pm 323
9	150	30	1	278 \pm 286
9	150	30	1	133 \pm 172
9	150	30	1	255 \pm 249
9	150	30	1	286 \pm 126

10

20

30

40

(表6の続き)

10	150	30	1	246±212
10	150	30	1	119±131
10	150	30	1	100±224
10	150	30	1	352±445
11	150	30	1	526±415
12	150	30	1	391±278
12	50	100	1	316±476
12	50	100	0.5	445±221
12	150	30	1	224±106
12	150	30	1	170±233
12	150	30	1	286±267
12	150	30	1	195±172
12	150	30	1	150±132
12	150	30	1	273±206
12	150	30	1	170±48
12	150	30	1	0±98
12	150	30	1	151±80
12	150	30	1	314±255
12	150	30	1	184±177
12	150	30	1	412±275
12	150	30	1	79±92
12	150	30	1	168±169
12	150	30	1	206±286
12	150	30	1	293±414
12	150	30	1	180±263
12	150	30	1	226±148
12	150	30	1	507±413
12	150	30	1	177±188
12	150	30	1	203±227
12	150	30	1	330±462
12	150	30	1	160±188
12	150	30	1	291±269
12	150	30	1	170±246
12	150	30	1	199±236
12	150	30	1	137±133
12	150	30	1	207±164
12	150	30	1	203±120
12	150	30	1	182±153

10

20

30

(表6の続き)

12	150	30	1	181±270
12	150	30	1	219±262
12	150	30	1	276±163
12	150	30	1	196±131
12	150	30	1	185±192
12	150	30	1	75±169
12	150	30	1	125±164
12	150	30	1	118±265
12	150	30	1	207±207
12	150	30	1	224±313
12	150	30	1	190±244
12	150	30	1	336±347
12	150	30	1	209±118
12	150	30	1	302±257
12	150	30	1	225±258
12	150	30	1	227±233
12	150	30	1	172±296
14	150	30	1	568±247
14	150	30	1	199±180
14	150	30	1	117±166
14	150	30	1	196±155
15	150	30	2	116±88
18	150	30	2	14±4183
19	150	30	1	206±131
19	150	30	1	79±176
19	150	30	1	224±501
19	150	30	1	110±125
19	150	30	1	170±161
19	150	30	1	128±155
20	150	30	1	138±107
20	150	30	1	85±82
20	150	30	1	96±135
21	150	30	1	181±128
21	150	30	1	215±232
21	150	30	1	89±98
22	150	30	1	309±152
22	150	30	1	290±174
22	150	30	1	273±281

10

20

30

(表6の続き)

22	150	30	1	148±162
23	150	30	1	161±150
23	150	30	1	122±273
24	150	30	1	142±135
24	150	30	1	21±48
24	150	30	1	665±1487
25	150	30	1	53±77
27	150	30	1	163±106
28	150	30	1	138±90
29	150	30	1	233±207
29	150	30	1	193±215
29	150	30	1	92±408
30	150	30	1	166±185
30	150	30	1	166±106
30	150	30	1	122±119
30	150	30	1	313±487
31	150	30	1	165±119
31	150	30	1	70±99
31	150	30	1	84±78
32	150	30	1	175±148
32	150	30	1	103±75
32	150	30	1	187±135
33	150	30	1	96±209
34	150	30	1	103±72
34	150	30	1	137±178
36	150	30	1	0±62
37	150	30	1	126±48
37	150	30	1	149±184
37	150	30	1	179±232
37	150	30	1	63±91
38	150	30	1	200±158
38	150	30	1	104±130
39	150	30	1	115±120
39	150	30	1	115±178
43	150	30	1	50±71
44	150	30	1	188±184
45	150	30	1	125±187
45	150	30	1	172±158

10

20

30

(表6の続き)

47	150	30	1	62±99
48	150	30	4	35±49
48	150	30	3	95±156
49	150	30	1	479±291
49	150	30	1	170±75
49	150	30	1	89±129
51	150	30	1	49±45
51	150	30	1	203±227
51	150	30	1	207±207
51	150	30	1	226±220
52	150	30	1	163±300
54	150	30	1	34±47
56	150	30	1	165±243
56	150	30	1	90±125
56	150	30	1	113±115
56	150	30	1	175±150
62	150	30	1	117±158
64	150	30	1	138±148
66	150	30	4	109±244
67	150	30	2	681±419
67	150	30	1	142±142
67	150	30	1	256±158
71	150	30	2	302±246
71	150	30	1	45±62
71	150	30	1	146±328
72	150	30	1	558±576
72	150	30	1	224±409
78	150	30	1	54±121
78	150	30	1	154±167
78	150	30	1	107±158
79	150	30	1	133±90

10

20

30

【0170】

(実施例3：組換えヒト成長ホルモン(rhGH)経口送達)

リン酸緩衝液中に、送達剤化合物及びrhGHの経口栄養(PO)投薬溶液を混合により調製した。送達剤化合物の溶液は、該送達剤化合物のナトリウム塩を使用して調製するか、もしくは当該遊離酸をそのナトリウム塩に変換することによって調製した。典型的には、送達剤化合物の溶液は、リン酸緩衝液中に調製されて攪拌され、ナトリウム塩を製造する際に水酸化ナトリウム水溶液(1.0N)の1等量を添加する。最終投薬溶液は、送達剤化合物溶液をrhGHストック溶液(粉末状態で15mgのrhGH、75mgのD-マンニトール、15mgのグリシン、及び3.39mgの二塩基リン酸ナトリウムを混合し、2%のグリセリンで希釈することによって製造、15mg rhGH/ml)と混合し、所望の体積(通常は3.0ml)に希釈することによって調製した。必要であればpHを、約7乃至8.5に調整した。送達剤化合物及びrhGH用量は、下記の表7にまとめた。

40

【0171】

典型的な投与及び標本抽出のプロトコルは、以下の通り。体重200-250gのオスのSprague-Dawleyラットを、24時間断食させ、投薬の15分前にケタミン(44mg/kg)及びクロルプロマジン(1.5mg/kg)を投与し、必要に応じて麻酔を維持するために再度投与した。11cm Rusch 8 French catheterにピペット先端を備えた1mlのシリンジを取り

50

付けた。カテーテルから該溶液を引いてシリンジを投薬溶液で満たし、カテーテルを拭いて乾燥させた。該カテーテルを食道内に設置したが、切歯の外に管を1cm残した。シリンジプランジャーを押しすることにより溶液を投与した。

【0172】

血液試料を尾の動脈から、典型的には時間 = 15、30、45、60、及び90分の時点で採取した。各時間からの5試料をまとめた(標準偏差(SD)及び標準誤差(SE)が報告された試料以外)。血清rhGH濃度は、rhGH免疫測定テストキット(Genzyme Corporation Inc.(Cambridge, MA)製、Kit# K1F4015)によって定量化した。前述の実験により基線値は約0であることが示された。各グループについて最大濃度を下記の表7に示した。

【0173】

【表7】

表7：rhGH-経口送達

送達剤化合物	送達剤化合物用量 (mg/kg)	rhGH用量 (mg/kg)	投与体積 (ml)	平均ピーク血清[rhGH] (ng/ml)
1	200	3	1	95.5
1	200	3	1	30.9
1	200	3	1	76.2
1	200	3	1	37.2 ± 50
4	200	3	1	12.6
5	200	3	1	127
5	200	3	1	223
5	200	3	1	56.5
7	200	3	1	8.8
7	200	3	1	58.9
7	200	3	1	29.1 ± 58.2
8	200	3	1	4.88
9	200	3	1	1
10	200	3	1	34.3
11	200	3	1	35.4
12	200	3	1	12.7
12	200	3	1	44.3
14	200	3	1	19.8
15	200	3	1	83.9
15	200	3	1	47.3
15	200	3	1	44.7
15	200	3	1	27.4 ± 37.3
18	200	3	1	223
18	162	2.6	1	3.1
19	200	3	1	39.5
20	200	3	1	22.6
21	200	3	1	19.6
22	200	3	1	0
24	200	3	1	1.76
25	200	3	1	0
26	200	3	1	8.3
27	200	3	1	12.9
28	200	3	1	90.1
28	200	3	1	121

10

20

30

40

(表7の続き)

28	200	3	1	19.2
29	200	3	1	0
30	200	3	1	40.5
30	200	3	1	0
30	200	3	1	0
30	200	3	1	5.27
32	200	3	1	0
33	200	3	1	10.1
33	200	3	1	6.9
34	200	3	1	0
34	200	3	1	7.8
36	200	3	1	0
37	200	3	1	29
39	200	3	1	0
43	200	3	1	9.49
43	200	3	1	42.2 ± 41
45	200	3	1	11.2
45	200	3	1	22.8
45	200	3	1	42.9
47	200	3	1	11.6
47	200	3	1	144
47	200	3	1	81.7
47	200	3	1	41.7
47	200	3	1	85.7
47	200	3	2	9.9 ± 22.1
47	200	3	1	34.1 ± 42.2
47	200	3	1	9.41
47	200	3	1	132
49	200	3	1	41.3
49	200	3	1	0
49	200	3	1	20.1
52	200	3	1	0
54	200	3	1	6.37
55	200	3	1	12.4
56	200	3	1	0
60	200	3	1	1.5 ± 3.3
62	200	3	1	6.2
64	200	3	1	5
66	200	3	1	0
67	200	3	1	15
67	200	3	1	14.7
71	200	3	3	5.94
72	200	3	1	28
78	200	3	1	0
79	200	3	1	1.48
79	200	3	1	17.8

【0174】

(実施例4：ヘパリン - 経口/結腸内送達)

25%プロピレングリコール水溶液中に、送達剤化合物及びヘパリンナトリウムUSPを含有する経口栄養(PO)及び/または結腸内(IC)投薬組成物を、調製した。送達剤化合物のナトリウム塩を使用するか、または遊離酸を、1等量の水酸化ナトリウムでナトリウム塩に変換した。典型的には、送達剤化合物及びヘパリン(約166-182IU/mg(典型的には166.9IU/mg))を粉末状態で攪拌して混合した。この乾燥混合物を25

10

20

30

40

50

%v/vプロピレングリコール水溶液に溶解させ、攪拌し、ソニケーターにいれた（約37）。pHを、NaOH（2N）水溶液で約7（6.5乃至8.5）に調整した。投薬溶液を音波処理して透明な溶液を調製した。最終体積を約3.0mlとした。最終送達剤化合物用量、ヘパリン用量、及び投薬体積量は、表8に示した。

【0175】

典型的な投薬及び標本抽出プロトコルは、以下の通り。体重275 - 350gのオスのSprague-Dawleyラットを、24時間断食させ、投薬の直前にケタミン塩酸塩（88mg/kg）を筋内投与し、必要に応じて麻酔を維持するために再度投与した。5匹の動物の投薬グループに、投薬溶液の一つを投与した。経口栄養（PO）投与のために、11cm Rusch 8 French catheterにピペット先端を備えた1mlのシリンジを取り付けた。カテーテルから該溶液を引いてシリンジを投薬溶液で満たし、カテーテルを拭って乾燥させた。該カテーテルを食道内に設置したが、切歯の外に管を1cm残した。シリンジプランジャーを押しすることにより投薬溶液を投与した。結腸内（IC）投薬のためには、7.5cm Rusch 8 French catheterにピペット先端を備えた1mlのシリンジを取り付けた。投薬カテーテルを肛門を経て該カテーテルが見えなくなるまで結腸内に挿入した。投薬溶液を、シリンジプランジャーを押しことによって結腸内にゆっくりと押し出した。

10

【0176】

クエン酸添加血液試料を、心臓穿刺によって回収し、次いでケタミン（88mg/kg）の投与を、典型的には投与の0.25、0.5、1.0、及び1.5時間後に行った。ヘパリン吸収は、Henry, J. B., Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, Philadelphia, PA, W. B. Saunders (1979)の方法にしたがって、活性化部分トロンボラスチン時間（APTT）によって測定される凝固時間の増大によって確認した。前述の実験は、約20秒の基線値を示した。各グループ中の動物から得られた結果は、各時点について平均をとり、これら平均の最高のものを以下の表8にまとめた。

20

【0177】

【表8】

表8：ヘパリンー経口／結腸内デリバリー

送達剤化合物	投与方法	送達剤化合物用量 (mg/kg)	ヘパリン用量 (mg/kg)	投与体積 (ml)	平均ピーク APTT (sec) ±SD
1	IC	50	25	1	130.84 ± 118.18
1	IC	50	25	1	231.34
2	IC	50	25	1	48.788 ± 32.79
3	IC	50	25	1	16.046 ± 0.481
3	IC	50	25	1	16.984 ±

30

40

(表 8 の続き)

					1.45
4	IC	50	25	1	40.3 ± 17.8
4	IC	50	25	1	23.076 ± 4.72
4	IC	50	25	1	37.148 ± 39.67
5	PO	300	100	3	135.7 ± 17.3
6	IC	50	25	1	157.4 ± 33.7
6	PO	300	100	3	193 ± 61.2
6	IC	50	25	1	99.8 ± 50.6
7	IC	50	25	1	130.5 ± 42.6
7	IC	50	25	1	92 ± 40.3
7	IC	50	25	1	99.4 ± 25.5
8	IC	50	25	1	251.94 ± 67.96
9	IC	50	25	1	21.45 ± 1.71
10	IC	50	25	1	81.8 ± 7
10	IC	50	25	1	63.5
11	IC	50	25	1	39.53 ± 8.25
12	IC	50	25	1	219.5 ± 128.4
12	IC	50	25	1	169.6 ± 68.6
12	PO	300	100	3	201.4 ± 45.7
12	IC	50	25	1	115.81 ± 159.53
12	IC	50	25	1	236.8
12	IC	50	25	1	300
12	IC	50	25	1	255.452 ± 41.99
12	IC	50	25	1	167.08 ± 81.62
12	IC	50	25	1	195.884 ± 142.628
12	IC	50	25	1	279.076 ± 46.79
12	IC	50	25	1	220.164 ± 109.57
12	IC	50	25	1	300
22	IC	50	25	1	287.9 ±

10

20

30

(表 8 の続き)

					120.1
26	IC	50	25	1	76.7
26	IC	50	25	1	41.534 ± 25.56
27	IC	50	25	1	85.7
27	IC	50	25	1	279.182 ± 46.55
28	IC	50	25	1	143.6 ± 44
28	IC	50	25	1	251.1 ± 109.34
29	IC	50	25	1	105.01 ± 115.28
29	IC	50	25	1	111.46 ± 108.58
30	IC	50	25	1	50.9 ± 20.5
31	IC	50	25	1	47 ± 23.1
32	IC	50	25	1	26.5 ± 2.3
35	IC	50	25	1	65.8 ± 35.5
47	IC	50	25	1	370.3 ± 97.8
51	IC	50	25	1	92.5 ± 41.5
54	IC	50	25	1	31.56 ± 7.54
62	IC	50	25	1	152.41 ± 136.63
62	IC	50	25	1	91.204 ± 117.43
64	IC	50	25	1	220.988 ± 122.2
64	IC	50	25	1	125.372 ± 114.72

【 0 1 7 8 】

(実施例 5 : 低分子量ヘパリン - 経口 / 結腸内送達)

25%プロピレングリコール水溶液中に、送達剤化合物及び低分子量ヘパリン(LMWH)を含有する経口栄養(PO)及び/または結腸内(IC)投薬組成物を、調製した。送達剤化合物のナトリウム塩を使用するか、または遊離酸を、1等量の水酸化ナトリウムでナトリウム塩に変換した。典型的には、送達剤化合物及びLMWH(パルナパリン、91 IU/mg平均分子量約5,000、Opocrin, Modena, Italyより入手可能)(典型的には90-105 IU/mg、平均分子量約5,000)を粉末状態で攪拌して混合した。この乾燥混合物を、25%v/vプロピレングリコール水溶液に溶解させ、攪拌し、ソニケーター(37)に入れて透明な溶液を調製した。pHを、2NのNaOH水溶液で約7(6.5乃至8.5)に調整した。投薬溶液を音波処理して透明な溶液を調製した。最終体積を約3.0mlに調整した。最終送達剤化合物用量、LMWH用量、及び投薬体積量は、表9に示した。

【 0 1 7 9 】

典型的な投薬及び標本抽出プロトコルは、以下の通り。体重275-350gのオスのSprague-Dawleyラットを、24時間断食させ、投薬の直前にケタミン塩酸塩(88mg/kg)を筋内投与し、必要に応じて麻酔を維持するために再度投与した。5匹の動物の投薬グループに、投薬溶液の一つを投与した。経口栄養(PO)投与のために、11cm Rusch 8 French catheterにピペット先端を備えた1mlのシリンジを取り付けた。カテーテルから該溶液を引いてシリンジを投薬溶液で満たし、カテーテルを拭いて乾燥させた。該カテーテルを

食道内に設置したが、切歯の外に管を1cm残した。シリンジプランジャーを押すことにより投薬溶液を投与した。結腸内(IC)投薬のためには、7.5cm Rusch 8 French catheterにピペット先端を備えた1mlのシリンジを取り付けた。投薬カテーテルを肛門を経て該カテーテルが見えなくなるまで結腸内に挿入した。投薬溶液を、シリンジプランジャーを押すことによって結腸内にゆっくりと押し出した。

【0180】

クエン酸添加血液試料を、心臓穿刺によって回収し、次いでケタミン(88mg/kg)の投与を、典型的には投与の0.5、1.0、2.0、3.0、及び4.0時間後に行った。LMWH吸収は、抗因子Xaアッセイ CHROMOSTRATE(登録商標)ヘパリン抗Xaアッセイ (Organon Teknika Corporation, Durham, NCより入手可能)によって測定されるプラズマLMWHの増大によって確認された。各グループ中の動物から得られた血清LMWH濃度は、各時点について平均をとり、これらの平均血清LMWH濃度を時間に対してプロットした。これらの平均血清LMWH濃度を、以下の表9にまとめた。

【0181】

【表9】

表9：LMWH—経口/結腸内デリバリー

送達剤 化合物	投与 方法	送達剤 化合物 用量 (mg/kg)	LMWH 用量 (IU/ kg)	投与 体積 (ml/kg)	平均ピーク 血漿LMWH濃度 (IU/ml) ± SD
1	IC	50	750	1	1.038 ± 0.338
1	IC	50	750	1	1.734 ± 0.192
1	IC	25	750	1	1.022 ± 0.432
2	IC	50	750	1	1.038 ± 0.338
6	IC	25	750	1	0.47 ± 0.17
7	PO	300	3000	3	0.5 ± 0.412
7	IC	50	750	1	1.264 ± 0.207
7	IC	50	750	1	1.716 ± 0.105
7	IC	25	750	1	0.9 ± 0.252
9	IC	50	750	1	0.474 ± 0.095
10	IC	50	750	1	0.088 ± 0.121
11	IC	50	750	1	0.91 ± 0.414
12	PO	300	3000	3	0.137 ± 0.18
12	IC	50	751	1	1.5 ± 0.23
12	IC	50	750	1	1.7 ± 0.308
12	IC	50	750	1	1.74 ± 0.304
12	IC	50	750	1	2.012 ± 0.124
12	IC	25	750	1	1.66 ± 0.302
12	IC	25	750	1	0.974 ± 0.503

(表9の続き)

12	IC	10	750	1	0.2 ± 0.077
12	IC	25	750	1	0.624 ± 0.247
12	IC	50	750	1	1.498 ± 0.462
19	IC	50	750	1	0.65 ± 0.37
22	IC	50	750	1	1.842 ± 0.205
22	IC	25	750	1	1.496 ± 0.153
22	IC	10	750	1	0.396 ± 0.153
26	IC	50	750	1	0.262 ± 0.106
27	IC	50	750	1	1.622 ± 0.265
28	IC	50	750	1	1.64 ± 0.45
28	IC	25	750	1	1.43 ± 0.31
30	IC	50	750	1	0.162 ± 0.094
30	IC	50	750	1	0.288 ± 0.152
31	IC	50	750	1	0.47 ± 0.287
31	IC	50	750	1	0.47 ± 0.332
32	IC	50	750	1	0.07 ± 0.01
54	IC	50	750	1	3.046 ± 0.422
65	IC	50	750	1	0.642
66	IC	50	750	1	0.952
66	IC	50	750	1	1.114 ± 0.254

10

20

【0182】

(実施例6：副甲状腺ホルモン(PTH1-34)経口/結腸内送達)

脱塩水中に送達剤化合物及びヒト副甲状腺ホルモン残基1-34(PTH)の経口栄養(PO)及び/または結腸内(IC)投薬溶液を調製した。化合物の溶液は、送達剤化合物のナトリウム塩を使用して調製するか、遊離酸をそのナトリウム塩に変換することによって調製した。典型的には、水中に送達剤化合物の溶液を調製して攪拌し、ナトリウム塩の調製の際に1等量の水酸化ナトリウム(1.0N)を添加した。最終投薬溶液は、該化合物溶液をPTHストック溶液(典型的には水中、5mg PTH/mlの濃度を有する)と混合し、所望の体積(通常は3.0ml)に希釈することによって調製した。必要に応じて、pHは、約7乃至8.5に調整した。最終化合物及びPTH用量、及び投薬体積は以下の表10にまとめた。

30

【0183】

典型的な投薬及び標本抽出プロトコルは、以下の通り。体重200-250gのオスのSprague-Dawleyラットを、24時間断食させ、投薬の15分前にケタミン(44mg/kg)及びクロルプロマジン(1.5mg/kg)を投与し、必要に応じて麻酔を維持するために再度投与した。5匹の動物の投薬グループに、投薬溶液の一つを投与した。経口栄養(PO)投与のために、11cm Rusch 8 French catheterにピペット先端を備えた1mlのシリンジを取り付けた。カテーテルから該溶液を引いてシリンジを投薬溶液で満たし、カテーテルを拭いて乾燥させた。該カテーテルを食道内に設置したが、切歯の外に管を1cm残した。シリンジプランジャーを押すことにより投薬溶液を投与した。結腸内(IC)投薬のためには、7.5cm Rusch catheter tube (French 8 or 6)にエッペンドルフピペット先端を備えたシリンジを取り付けた。カテーテルから該溶液を引いてシリンジを投薬溶液で満たし、カテーテルを拭いて乾燥させた。K-Yゼリーを、管の穴との接触を避けて先端に塗布し、管を肛門から、該管が見えなくなるまで結腸内に挿入した。投薬溶液を、シリンジプランジャーを押すことによって結腸内にゆっくりと押し出した。

40

【0184】

血液試料を、典型的には、経口向けに0、15、30、45、60、及び90分の時点にて、IC投薬向けに0、10、20、30、60、及び90分の時点にて、尾の動脈から

50

順次採取した。血清PTH濃度は、PTH放射免疫測定キット (Peninsula Laboratories, Inc. (San Carlos, CA) 製、Kit# RIK 6101) によって定量化した。前述の実験は、約0の基線値を示した。各グループ中の動物から得られた結果を、各時点について平均した。これら平均の最大 (すなわち、平均ピーク血清PTH濃度) を以下の表10に示した。

【0185】

【表10】

表10：PTH経口（結腸内）送達

送達剤化合物 #	化合物用量 (mg/kg)	PTH用量	投与体積 (ml/kg)	平均ピーク血清[PTH] (pg/mL) ± SD
12	100	200	1	276 ± 252
30	100	200	1	78 ± 71
31	100	200	1	460 ± 194
33	100	200	1	837 ± 347
34	100	200	1	538 ± 328
51	100	200	1	420 ± 305
51	100	200	1	287 ± 120
51	100	200	1	478 ± 230
51	100	200	1	798 ± 518

10

20

【0186】

(実施例7：インターフェロン - 経口送達)

送達剤化合物及びヒトインターフェロン (IFN) の投薬溶液を脱塩水中に調製した。送達剤化合物の遊離酸を、1等量の水酸化ナトリウムを用いてナトリウム塩に変換した。典型的には、送達剤化合物の溶液は水中に調製し、攪拌し、ナトリウム塩の調製の際に1等量の水酸化ナトリウム (1.0N) を添加した。この混合物を攪拌してソニケーターにいった (約37)。pHを、NaOH水溶液で約7.0乃至8.5に調整した。該混合物を攪拌して均一な懸濁液または溶液を調製したが、必要に応じてさらに音波処理と熱を用いた。必要に応じて更にNaOHを添加して均一な溶解を達成し、pHを約7.0 - 8.5に再度調整した。送達剤化合物溶液をIFNストック溶液 (リン酸緩衝液中に約22.0乃至27.5mg/ml) と混合し、所望の体積 (通常3.0ml) に希釈した。最終送達剤化合物及びIFN用量、及び投薬体積は以下の表11にまとめた。

30

【0187】

典型的な投薬及び標本抽出プロトコルは、以下の通り。体重200 - 250gのオスのSprague-Dawleyラットを、24時間断食させ、投薬の15分前にケタミン (44mg/kg) 及びクロルプロマジン (1.5mg/kg) を投与し、必要に応じて麻酔を維持するために再度投与した。5匹の動物の投薬グループに、投薬溶液の一つを投与した。11cm Rusch 8 French catheterにピペット先端を備えた1mlのシリンジを取り付けた。カテーテルから該溶液を引いてシリンジを投薬溶液で満たし、カテーテルを拭って乾燥させた。該カテーテルを食道内に設置したが、切歯の外に管を1cm残した。シリンジプランジャーを押しることにより投薬溶液を投与した。

40

【0188】

血液試料を、典型的には、経口向けに0、15、30、45、60、及び90分の時点にて、尾の動脈から順次採取した。血清IFN濃度は、ヒトのIFN-アルファについてCytoscreen免疫測定キット (Biosource International (Camarillo, CA) 製、カタログ# KHC4012) を使用して定量化した。前述の実験は、約0の基線値を示した。各グループ中の動物から得られた結果を、各時点について平均した。これら平均の最大 (すなわち、平均ピー

50

ク血清 I F N 濃度) を以下の表 1 1 に示した。

【 0 1 8 9 】

【 表 1 1 】

表 1 1 : インターフェロナー経口送達

送達剤化合物	送達剤化合物用量 (mg/kg)	I F N 用量 (mg/kg)	投与体積 (ml/kg)	平均ピーク血清[I F N] (ng/ml) ± SD
1	200	1	1	17.357 ± 38
5	200	1	1	5.1042 ± 3.4
5	50	0.5	1	1.54 ± 0.26
5	200	1	1	1.1838 ± 1.42
5	50	0.5	1	2.1 ± 0.95
5	200	1	1	1.51 ± 1.9
5	200	1	1	4.11 ± 2
5	200	1	1	7.5769 ± 5
6	200	1	1	0.5696 ± 0.8
7	400	1	1	0.223
7	200	1	1	3.9308 ± 3.2
12	200	1	1	1.6362 ± 1.68
15	200	1	1	6.0324 ± 2.8
28	200	1	1	2.185 ± 2.68
28	200	1	1	0.8 ± 1.7
32	200	1	1	0
43	200	1	1	1 ± 2.1
43	200	1	1	1.206
47	200	1	1	1.1 ± 0.85
59	200	1	1	0.56 ± 1
59	200	1	1	0
67	200	1	1	3.4451 ± 4.5
73	200	1	1	0.76 ± 0.7
73	200	1	1	0.22 ± 0.5

【 0 1 9 0 】

(実施例 8 : インスリン - 経口送達)

送達剤化合物とヒト亜鉛インスリン (Carbochem-Novabiochem Corp, La Jolla, CAより入手可能、最少で 2 6 IU/mg) との経口投薬 (P O) 組成物を脱塩水中に調製した。典型的には、 5 0 0 mg の送達剤化合物を 1 . 5 ml の水に加えた。送達剤化合物の遊離酸を、得られた溶液を攪拌し、 1 等量の水酸化ナトリウムを添加することによりナトリウム塩に変換した。該溶液を攪拌した後、加熱 (約 3 7) し、音波処理した。pH を、NaOH または HCl で約 7 乃至 8 . 5 に調整した。必要に応じて更に NaOH を添加して均一な溶解を達成し、pH を約 7 . 0 - 8 . 5 に再度調整した。その後水を添加して全体積を約 2 . 4 ml として攪拌した。インスリンストック溶液 (1 5 mg/ml、0 . 5 4 0 9 g のインスリンと 1 8 ml の脱塩水より調製し、HCl 及び NaOH で pH 8 . 1 5 に調整し、4 0 ml の濃 HCl、2 5 ml の 1 0 N NaOH、及び 5 0 ml の 1 N NaOH を使用して透明な溶液を得た) から約 1 . 2 5 mg のインスリンを該溶液に添加して転回によって混合した。最終送達剤化合物用量、インスリン用量、及び投薬体積量を、以下の表 1 2 にまとめた。

【 0 1 9 1 】

典型的な投薬及び標本抽出プロトコルは、以下の通り。体重 2 0 0 - 2 5 0 g のオスの Spr

10

20

30

40

50

ague-Dawleyラットを、24時間断食させ、投薬の15分前にケタミン(44 mg/kg)及びクロルプロマジン(1.5 mg/kg)を投与し、必要に応じて麻酔を維持するために再度投与した。5匹の動物の投薬グループに、投薬溶液の一つを投与した。経口投与のためには、11cm Rusch 8 French catheterにピペット先端を備えた1mlのシリンジを取り付けた。カテーテルから該溶液を引いてシリンジを投薬溶液で満たし、カテーテルを拭いて乾燥させた。該カテーテルを食道内に設置したが、切歯の外に管を1cm残した。シリンジプランジャーを押すことにより投薬溶液を投与した。

【0192】

血液試料を、典型的には、15、30、60、120、及び180分の時点にて、尾の動脈から順次採取した。血清インスリンレベルは、インスリンELISAテストキット(Diagnostic Systems Laboratories, Inc.(Webster, TX)製、Kit # DSL-10-1600)で測定し、現行のプロトコルにおいて使用される試料の体積及び濃度について、標準曲線の直線範囲と感受性を最適化するために、標準プロトコルを修正した。血清ヒトインスリン濃度($\mu\text{U/ml}$)を、各時点について、各投薬グループ中の5匹の動物それぞれについて測定した。各時点についての5つの値を平均し、結果を血清インスリン濃度として時間に対してプロットした。(前述の実験は、ヒトインスリン単独での経口投薬の後、測定可能なレベルのヒトインスリンを示さなかった)最大(ピーク)及び曲線の下の体積(AUC)を以下の表12に示した。

【0193】

【表12】

10

20

表 12 : インスリン-経口送達

送達剤 化合物	送達剤 化合物 用量 (mg/kg)	インスリン 用量 (mg/kg)	投与 体積 (ml/kg)	平均ピーク 血清[INS] ± SD
1	100	3	1	74.237±1144.49
3	200	0.5	1	29.95±46.13
6	200	0.5	1	129.5±131.5
7	100	3	1	130.9724±83.7
7	200	0.5	1	88.06±33.72
7	200	0.5	1	320.1±520.4
7	200	0.5	1	200.2±118.7
7	200	0.5	1	164.2±134.7
7	200	0.5	1	214.7±100.86
7	200	0.5	1	56.71±47.04
7	200	0.5	1	17.4±21.8
8	200	0.5	1	13.14±6.81
10	100	3	1	63.5884±129.23
12	100	3	0.5	205.4±333.4
15	100	3	1	1332.2±1906.4
15	200	0.5	1	540.7±580.12
15	200	0.5	1	18.62±12.54
15	200	0.5	1	155.6±125.2
15	200	0.5	1	169.3±140.78
19	200	0.5	1	4.32±1.39
20	200	0.5	1	27.68±12.5
21	200	0.5	1	14.46±21.61
22	200	0.5	1	24.16±28.11

10

20

30

(表 1 2 の続き)

25	100	3	1	47.2162±31.43
26	100	3	0.5	240.5±528.29
30	200	0.5	1	21.88±13.4
31	100	3	0.5	21.26±6.22
32	200	3	1	6.38±4.42
32	200	0.5	1	3.12±2.26
33	100	3	0.5	58.13±52.86
33	200	0.5	1	110±128
33	200	0.5	1	14.88±11.53
35	200	0.5	1	132.3±154.5
38	100	3	1	74.6542±57.28
43	200	0.5	1	82.81±46.8
43	200	0.5	1	38.68±35.09
44	100	3	0.5	97.49±134.1
44	200	0.5	1	17.41±10.47
44	200	0.5	1	46.76±41.19
45	200	0.5	1	70.32±149.1
49	100	3	0.5	335.7±227.05
57	200	3	1	3322±2721
59	200	0.5	1	315.53±154.56
61	200	0.5	1	58.99±27.15
63	100	3	1	7.843±8.527
68	200	3	1	76.23±76.88
72	200	3	1	4702.5±4700.4
72	200	0.5	1	108.33±55.98
72	200	0.5	1	9.81±13.72
72	200	0.5	1	18.56±19.89
73	100	3	0.5	147.66±176.71
73	200	0.5	1	51.26±9.44
73	200	0.5	1	16.01±12.21
74	100	3	0.5	70.69±127.89
75	200	0.5	1	33.88±38.49
75	200	0.5	1	32.54±19.78
76	200	0.5	1	24.72±25.53
76	200	0.5	1	38.74±74.4

【 0 1 9 4 】

(実施例 9 : インスリン - 肺からの送達)

送達剤化合物とヒトインスリンとの投薬組成物を水中に調製した。典型的には、1.5 mg の送達剤化合物に脱塩水を加えて体積を 1.0 ml とし、該溶液を攪拌した。送達剤化合物のナトリウム塩を使用するか、得られた溶液を攪拌して 1 等量の水酸化ナトリウム (10 N) を添加し、水で希釈することによって遊離酸を変換した。該溶液を攪拌した後、加熱 (約 37) し、音波処理した。pH を、NaOH または HCl で約 7 乃至 8.5 に調整した。75 µl のヒトインスリンストック溶液 (2 mg/ml) を該溶液に添加した。(ストック溶液は以下のように調製した。0.02 g のインスリンに、脱塩水中 3 ml、pH 3.0 の HCl 溶液を添加した。得られた溶液の pH を、HCl 及び NaOH で 3.0 未満 (約 2.6) としたところ溶液が透明になった。そこで pH を、NaOH 及び HCl を使用し

10

20

30

40

50

て7.6に上昇させた。最終体積を、pH7.5の脱塩水で10mlとした。最終pHは7.59であった。)その後水を加えて全体積を2.0mlとし、溶液を穏やかに数回転回させた。最終送達剤化合物用量、インスリン用量、及び投薬体積量を、以下の表13にまとめた。

【0195】

典型的な投薬及び標本抽出プロトコルは、以下の通り。体重200 - 250gのオスのSprague-Dawleyラットを、24時間断食させ、投薬の15分前にケタミン(44mg/kg)及びクロルプロマジン(3.0mg/kg)を投与し、必要に応じて麻酔を維持するために再度投与した(同量のケタミン及び1.5mg/kgのクロルプロマジンを使用)。典型的には、5匹の動物の投薬グループに、投薬溶液の一つを投与した。コントロールグループの5匹の動物には、インスリンを単独で投薬した。ライトを取り付けた齧歯類用の気管滴注器(Penn Century, Inc.(Pittsburgh, PA)より入手可能)を投薬溶液で満たし、針が気管内に見えなくなるまで(目視により確認)咽喉内に挿入した。プランジャーを押すことにより投薬溶液を投与した。

10

【0196】

血液試料を、典型的には、投与後5、15、30、60、及び120分の時点にて、尾の動脈から順次採取した。血清インスリンレベルは、インスリンELISAテストキット(Diagnostic Systems Laboratories, Inc.(Webster, TX)製、Kit # DSL-10-1600)で測定し、現行のプロトコルにおいて使用される試料の体積及び濃度について、標準曲線の直線範囲と感受性とを最適化するために、標準プロトコルを修正した。血清インスリン濃度($\mu\text{U/ml}$)を、各時点について、各投薬グループ中の5匹の動物それぞれについて測定した。各時点での5つの値の平均をとり、結果を血清インスリン濃度対時間としてプロットした。試験グループについての曲線の下の方の体積(AUC)と、コントロールグループについてのその比率を、以下にまとめた。試験グループについての最大血清インスリン濃度(C_{max})対コントロールグループのその比率もまた以下にまとめた。

20

【0197】

【表13】

表13：インスリンの肺からの送達

送達剤 化合物	投与 体積 (ml/kg)	送達剤 化合物 用量 (mg/kg)	インスリン 用量 (mg/kg)	Cmax	Cmax/ Cmax (Control)	インスリント 化合物についての AUCに対する 単独のインスリン についてのAUC の平均比
1	1	3	100	74.237	-	-
7	0.4	0.03	0.3	-	0.53	-
7	1	3	100	130.9724	-	-
10	1	3	100	63.5884	-	-
20	0.4	0.03	0.3	-	0.92	-
22	0.4	0.03	0.3	-	0.60	-
22	0.4	0.03	0.3	-	0.60	-
22	0.4	0.03	0.3	-	0.70	-
23	0.4	0.03	0.3	-	0.65	-
25	1	3	100	47.2162	-	-
26	0.4	0.03	0.3	-	1.78	-
26	0.4	0.03	0.3	-	3.39	-
36	0.4	0.03	0.3	-	1.40	-
36	0.4	0.03	0.3	-	1.01	-
37	0.4	0.03	0.3	-	1.08	-
38	1	3	100	74.6542	-	-
39	0.4	0.03	0.3	-	0.30	-
43	0.4	0.03	0.3	-	1.02	1.44
44	0.4	0.03	0.3	-	0.72	0.76
45	0.4	0.03	0.3	-	1.02	1.01
47	0.4	0.03	0.3	-	0.57	0.63
48	0.4	0.03	0.3	135.56±80 .96	-	1.30
49	0.4	0.03	0.3	-	0.52	0.54
52	0.4	0.03	0.3	-	0.50	-
54	0.4	0.03	0.3	-	0.51	-
55	0.4	0.03	0.3	-	0.99	-
56	0.4	0.03	0.3	-	1.24	-
63	1	3	100	7.843	-	-
66	0.4	0.03	0.3	-	0.84	-
66	0.4	0.03	0.3	-	0.63	-
67	0.4	0.03	0.3	-	1.53	-
67	0.4	0.03	0.3	-	1.51	-
67	0.4	0.03	0.3	-	0.64	-
67	0.4	0.03	0.3	-	0.71	-
67	0.4	0.03	0.3	-	2.20	-
67	0.4	0.03	0.3	66.04±47.	-	-

10

20

30

40

(表 13 の続き)

				42		
67	0.4	0.03	0.06	82.23±47.16	-	-
67	0.4	0.03	0.15	84.40±15.06	-	-
67	0.4	0.03	0.3	92.14±36.17	-	-
67	0.4	0.03	0.3	115.04±68.23	-	-
67	0.4	0.03	0.15	91.20±37.30	-	-
67	0.4	0.03	0.06	70.85±36.24	-	-
71	0.4	0.03	0.3	-	1.08	-
71	0.4	0.03	0.3	-	1.53	-
71	0.4	0.03	0.3	57.82±35.28	-	-
72	0.4	0.03	0.3	-	0.96	-
78	0.4	0.03	0.3	-	1.01	-
78	0.4	0.03	0.3	-	1.46	-
78	0.4	0.03	0.3	80.56±30.51	-	-
79	0.4	0.03	0.3	-	1.73	-

【 0 1 9 8 】

(実施例 10 : クロモリン - 経口送達)

送達剤化合物 (実施例 1 において調製) 及びクロモリンの二ナトリウム塩 (cromolyn) (Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO)) を含有する投薬組成物を、脱塩水中に調製した。送達剤化合物の遊離酸を、1 等量の水酸化ナトリウムでナトリウム塩に変換した。この混合物を攪拌し、ソニケーターにいれた (約 37)。pH を、NaOH 水溶液で約 7 乃至 7.5 に調整した。必要に応じて更に NaOH を添加して均一な溶解を達成し、pH を再調整した。該混合物を攪拌し、必要に応じて音波処理及び熱も使用して均一な溶液を調製した。送達剤化合物溶液をストック溶液 (脱塩水中、175 mg クロモリン/ml、必要に応じて NaOH または HCl で pH を約 7.0 に調製、ストック溶液はホイルに包んで凍結貯蔵した後、使用前に融解させて約 30 に加熱した) からのクロモリンと混合した。該混合物を攪拌し、必要に応じて音波処理及び熱も使用して均一な溶液を調製した。NaOH 水溶液で pH を約 7 - 8 に調整した。該溶液を水で所望の体積 (通常は 2.0 ml) に希釈し、濃縮して、使用前にはホイルにくるんで貯蔵した。最終送達剤化合物及びクロモリンの用量、及び投薬体積を、以下の表 14 にまとめた。

【 0 1 9 9 】

典型的な投薬及び標本抽出プロトコルは、以下の通り。体重 200 - 250 g のオスの Sprague-Dawley ラットを、24 時間断食させ、投薬の 15 分前にケタミン (44 mg/kg) 及びクロルプロマジン (1.5 mg/kg) を投与し、必要に応じて麻酔を維持するために再度投与した。5 匹の動物の投薬グループに、投薬溶液の一つを投与した。経口投与のためには、11cm Rusch 8 French catheter にピペット先端を備えた 1ml のシリンジを取り付けた。カテーテルから該溶液を引いてシリンジを投薬溶液で満たし、カテーテルを拭いて乾燥させた。該カテーテルを食道内に設置したが、切歯の外に管を 1cm 残した。シリンジプランジャーを押すことにより投薬溶液を投与した。

【 0 2 0 0 】

血液試料を、典型的には、投与の 0.25、0.5、1.0、及び 1.5 時間後の時点にて、尾の動脈から順次採取した。血清クロモリン濃度は、HPLC によって測定した。試

料は以下のように調製した：100 μ lの血清を100 μ lの3N HCl及び300 μ lの酢酸エチルとエッペンドルフ管内で混合した。管を10分間振とうした後、10,000 rpmにて10分間遠心機にかけた。200 μ lの酢酸エチル層を、67 μ lの0.1Mリン酸緩衝液を入れたエッペンドルフ管に移した。を10分間振とうした後、10,000 rpmにて10分間遠心機にかけた。リン酸緩衝液層をHPLCバイアルに移し、HPLC（カラム=Keystone Exsil Amino 150 \times 2mm i.d., 5 μ m, 100 ; 移動相=35%緩衝液（85%のH₃PO₄でpH3.0に調整した6.8mMのKH₂PO₄）/65%アセトニトリル ; 注入体積=10 μ l ; 流速=0.30ml/分 ; クロモリン保持時間=5.5分 ; 240nmにて吸収検出）前述の実験は、約0の基線値を示した。

各グループ中の動物から得られた結果を、各時点について平均をとり、これら平均（すなわち平均ピーク血清クロモリン濃度）を以下の表14にまとめた。

【0201】

【表14】

表14：クロモリン—経口送達

送達剤化合物	送達剤化合物用量 (mg/kg)	クロモリン用量 (mg/kg)	投与体積 (ml/kg)	平均ピーク血清[クロモリン] ± SD (SE)
5	200	25	1	0.63 ± 0.47
7	200	25	1	0.81 ± 0.85
7	200	25	1	0.68 ± 0.34
7	200	25	1	0.56 ± 0.39
15	200	25	1	0.38 ± 0.15
47	200	25	2	0.55 ± 0.12
47	200	25	1	0.56 ± 0.39
60	200	25	1	1.57 ± 0.38
60	200	25	1	0.82 ± 0.24
60	200	25	1	0.76 ± 0.34
61	200	25	1	0.54 ± 0.39
61	200	25	1	0.57 ± 0.36
61	200	25	2	0.39 ± 0.21

【0202】

（実施例11：ダプトマイシン - 経口送達）

送達剤化合物及びダプトマイシン（Cubist Pharmaceuticals (Cambridge, MA)）を含有する投薬組成物を、0.9%の通常の塩水中に調製した。該化合物の溶液は、該化合物のナトリウム塩で調製するか、または遊離酸をそのナトリウム塩に変換することによって調製した。送達剤化合物の遊離酸は、1等量の水酸化ナトリウムでナトリウム塩に変換された。この混合物を攪拌し、ソニケーターにいれた（約37）。pHを、HClまたはNaOHの水溶液で約7乃至7.5に調整した。必要に応じて更にNaOHを添加して均一な溶解を達成し、pHを再調整した。該混合物を攪拌し、必要に応じて音波処理も使用して均一な溶液を調製した。送達剤化合物溶液をストック溶液（0.9%の通常の塩水中、200mgダプトマイシン/ml、必要に応じてNaOHまたはHClでpHを約6.0-7.0に調製）からのダプトマイシンと混合した。該ストック溶液はホイルに包んで凍結（-20）貯蔵した後、使用前に融解させて徐々に約25に加温した。送達剤-ダプトマイシン混合物を低速で攪拌し、均一な溶液を調製した。NaOH水溶液でpHを約7.0-7.5に調整した。該溶液を0.9%の通常の塩水で所望の体積（通常は2.0ml）に希釈し、濃縮して、使用前にはホイルにくるんで貯蔵した。最終送達剤化合物及びダプトマイシンの用量、及び投薬体積を、以下の表15にまとめた。

【0203】

典型的な投薬及び標本抽出プロトコルは、以下の通り。体重200 - 250gのオスのSprague-Dawleyラットを、24時間断食させ、投薬の15分前にケタミン(44mg/kg)及びクロルプロマジン(1.5mg/kg)を投与し、必要に応じて麻酔を維持するために再度投与した。5匹の動物の投薬グループに、投薬溶液の一つを投与した。経口投与のためには、11cm Rusch 8 French catheterにピペット先端を備えた1mlのシリンジを取り付けた。カテーテルから該溶液を引いてシリンジを投薬溶液で満たし、カテーテルを拭いて乾燥させた。該カテーテルを食道内に設置したが、切歯の外に管を1cm残した。シリンジプランジャーを押すことにより投薬溶液を投与した。

【0204】

ヘパリン投与したラットの血液試料を、典型的には、投与の0.25、0.5、0.75、1.0、2.0、及び4.0時間後の時点にて、尾の腹側動脈から順次採取し、氷上で貯蔵した。血液試料を11,500rpmにて4分間、4にてスピン(遠心)させて血漿(上澄み)を得、これを70にて貯蔵した。血漿ダプトマイシン濃度を定組成逆相HPLCによって測定したが、分析中の試料は4に維持した。盲検血漿実験は、基線値0を示した。

【0205】

各投薬グループの個々の動物から得られたダプトマイシン血液濃度の結果を、各時点について平均した。平均ピークダプトマイシン濃度(C_{max})及び曲線の下のだプトマイシン曝露面積(AUC)を以下の表15にまとめた。

【0206】

【表15】

表15：ダプトマイシン—経口送達

送達剤 化合物	送達剤 化合物 用量 (mg/kg)	ダプトマイシン 用量 (mg/kg)	投与 体積 (mL/ kg)	平均血漿 [ダプトマイシン] ± SD, µg/mL	AUC µg- min/ mL
2	200	50	1	5.07 ± 0.61	-
5	200	50	1	7.082 ± 3.86	-
7	200	50	1	10.45 ± 2.87	-
7	100	50	1	13.05 ± 4.62	-
7	100	50	0.5	7.09 ± 5.35	-
7	50	50	0.5	5.77 ± 1.49	-
7	50	50	0.5	59.14 ± 3.11	-
7	200	50	1	6.06 ± 1.73	-
7	200	50	1	8.04 ± 6.03	-
11	200	50	1	13.27 ± 13.43	-
12	200	50	1	16.11 ± 17.58	-
14	200	50	1	14.2 ± 24.84	-
15	200	50	1	9.5 ± 5.49	-
30	200	50	1	3.06 ± 0.78	-
43	200	50	1	21.44 ± 6	4555*
43	200	50	1	10.56 ± 3.37	2895*
43	200	50	1	12.94 ± 6.6	2820*
57	200	50	1	8.59 ± 4.21	-

*AUC = Total AUC (0→∞)

10

20

30

40

50

【 0 2 0 7 】

上記の特許、特許出願、試験方法、及び文献は、参照のため、ここにその全体を取り込むこととする。

上記詳細な説明に鑑みれば、当業者には、本発明の多数の変形が自ずから示唆される。こうした明白な変形全てが、添付の請求の範囲に完全に包含されることを企図したものである。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/352	(2006.01)	A 6 1 K 31/352	
A 6 1 K 31/727	(2006.01)	A 6 1 K 31/727	
A 6 1 K 38/23	(2006.01)	A 6 1 K 37/30	
A 6 1 K 38/27	(2006.01)	A 6 1 K 37/36	
A 6 1 K 38/21	(2006.01)	A 6 1 K 37/66	H
A 6 1 K 38/28	(2006.01)	A 6 1 K 37/26	
A 6 1 K 38/00	(2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 P 5/10	(2006.01)	A 6 1 P 5/10	
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 5/48	(2006.01)	A 6 1 P 5/48	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 7
C 0 7 C 59/90	(2006.01)	C 0 7 C 59/90	
C 0 7 C 65/21	(2006.01)	C 0 7 C 65/21	D
C 0 7 C 65/24	(2006.01)	C 0 7 C 65/24	
C 0 7 C 65/40	(2006.01)	C 0 7 C 65/40	
C 0 7 C 205/37	(2006.01)	C 0 7 C 205/37	
C 0 7 C 217/84	(2006.01)	C 0 7 C 217/84	
C 0 7 C 233/25	(2006.01)	C 0 7 C 233/25	
C 0 7 C 235/46	(2006.01)	C 0 7 C 235/46	
C 0 7 C 235/48	(2006.01)	C 0 7 C 235/48	

(31)優先権主張番号 60/237,233

(32)優先日 平成12年10月2日(2000.10.2)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100107836

弁理士 西 和哉

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(72)発明者 アンドリア・レオーネ - ベイ

アメリカ合衆国・コネチカット・0 6 8 7 7・リッジフィールド・ウッドランド・ウェイ・2 0

(72)発明者 ケリー・クラフト

アメリカ合衆国・ニューヨーク・1 2 5 3 3・ホープウェル・ジャンクション・チェルシー・コーヴ・ドライブ・ノース・4 9 0 7

(72)発明者 ディスターディ・モイエ - シャーマン

アメリカ合衆国・ニューヨーク・1 2 5 5 0・ニューバーグ・サラトガ・ロード・5 1

(72)発明者 デヴィッド・グシュナイダー

アメリカ合衆国・コネチカット・0 6 9 0 7・スタンフォード・セレッタ・ストリート・4 4

(72)発明者 マリア・エー・ピー・ボイド

- アメリカ合衆国・ニューヨーク・10524・ガリスン・ヴァリー・レーン・28
 (72)発明者 プチュン・リユー
 アメリカ合衆国・ニューヨーク・10589・ソマーズ・ブライアーウッド・ドライブ・226
 (72)発明者 ピンワー・タン
 アメリカ合衆国・ニューヨーク・10523・エルムズフォード・ビーヴァー・ヒル・ロード・6
 (72)発明者 ジュン・リアオ
 アメリカ合衆国・ニューヨーク・10598・ヨークタウン・ハイツ・ウッドランズ・ドライブ・84
 (72)発明者 ジョン・イー・スマート
 アメリカ合衆国・ニューヨーク・10536・カトナ・ホリー・ヒル・レーン・22
 (72)発明者 ジョン・ジェイ・フリーマン・ジュニア
 アメリカ合衆国・コネチカット・06812・ニュー・フェアフィールド・トップストーン・ドライブ・6

審査官 水島 英一郎

- (56)参考文献 国際公開第96/030036(WO, A1)
 国際公開第98/004290(WO, A1)
 米国特許第05745537(US, A)
 欧州特許出願公開第00548711(EP, A1)
 特開昭56-049335(JP, A)
 欧州特許出願公開第00555938(EP, A1)
 国際公開第99/036060(WO, A1)
 国際公開第98/018610(WO, A1)
 特表平11-508232(JP, A)
 特開平09-207543(JP, A)
 特開平08-505646(JP, A)
 特開昭58-131936(JP, A)
 特開昭58-142901(JP, A)
 特開平02-045481(JP, A)
 Gerecs, A.; Windholz, M., Synthesis from tetrahydrofurfuryl alcohol. II, Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae, 1958年, 14, 417-20
 Hakkarainen, Minna; Jansson, Robert; Sundholm, Franciska, Liquid-crystalline behaviour of some carboxylic acids, Polymer Bulletin, 1993年, 31, 43-48
 Rost, M.; Karge, E.; Klinger, W.; Vogelsang, H.; Seeling, A.; Oelschlager, H., Influences of fomocaine and of four of its N-free metabolites, of o-fomocaine, and of two fomocaine derivatives and their enantiomers on luminol and lucigenin amplified chemiluminescence with whole blood, Bioluminescence and Chemiluminescence: Perspectives for the 21st Century, Proceedings of the International Symposium on Bioluminescence and Chemiluminescence, 10th, Bologna, Sept. 4-8, 1998, 1999年, 259-262
 Cassebaum, H., Radiopaque media based on iodinated phenoxy fatty acids. II, Pharmazie, 1960年, 15, 310-316
 Sobotka, Harry; Austin, John, p-Hydroxyphenoxy aliphatic acids, Journal of the American Chemical Society, 1952年, 74, 3813-5

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 59/64
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)