

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7684315号  
(P7684315)

(45)発行日 令和7年5月27日(2025.5.27)

(24)登録日 令和7年5月19日(2025.5.19)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 3 4 1 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

C 0 7 D 3 4 1 / 0 0

C S P

A 6 1 K 3 1 / 3 8 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 3 1 / 3 8 5

A 6 1 K 4 7 / 6 9 ( 2 0 1 7 . 0 1 )

A 6 1 K 4 7 / 6 9

A 6 1 P 1 / 1 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 1 / 1 6

A 6 1 P 3 / 1 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 3 / 1 0

請求項の数 8 (全20頁)

(21)出願番号 特願2022-545682(P2022-545682)  
 (86)(22)出願日 令和3年8月25日(2021.8.25)  
 (86)国際出願番号 PCT/JP2021/031222  
 (87)国際公開番号 WO2022/045212  
 (87)国際公開日 令和4年3月3日(2022.3.3)  
 審査請求日 令和6年8月16日(2024.8.16)  
 (31)優先権主張番号 特願2020-143645(P2020-143645)  
 (32)優先日 令和2年8月27日(2020.8.27)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 日本国(JP)

(73)特許権者 390010205  
 協和ファーマケミカル株式会社  
 富山県高岡市長慶寺530番地  
 (74)代理人 100088155  
 弁理士 長谷川 芳樹  
 (74)代理人 100128381  
 弁理士 清水 義憲  
 (72)発明者 朝長 昌一郎  
 富山県高岡市長慶寺530番地 協和フ  
 ァーマケミカル株式会社内  
 (72)発明者 磯部 貴弘  
 富山県高岡市長慶寺530番地 協和フ  
 ァーマケミカル株式会社内  
 (72)発明者 大島 悦男  
 富山県高岡市長慶寺530番地 協和フ  
 最終頁に続く

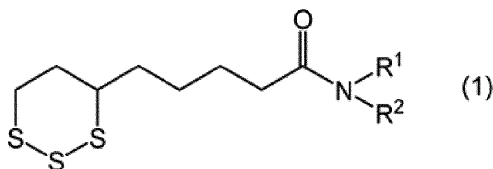
(54)【発明の名称】 トリスルフィド化合物及びその包接体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(1)で表される化合物。

【化1】



[ 式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立に、水素原子；カルボキシ基及び  $-OR^5$  からなる群より選択される1以上の置換基を有してよい炭素数1～6のアルキル基； $-NR^6R^7$  及び  $-N^+R^9R^{10}R^{11}$  からなる群より選択される1以上の置換基を有する炭素数2～6のアルキル基；又は  $-(CH_2CH_2O)_nR^8$  であり、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数1～3のアルキル基であり、 $n$  は2～5の整数である。]

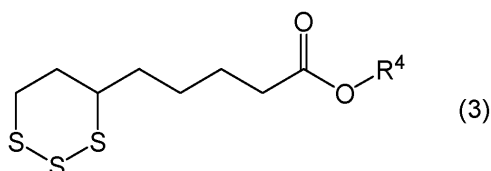
【請求項2】

 $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

下記式(3)で表される化合物。

## 【化 2】



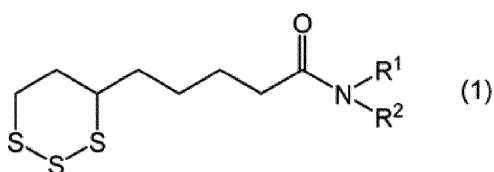
[ 式中、 $R^4$  は、カルボキシ基及び  $-OR^5$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有する炭素数 1 ~ 6 のアルキル基； $-NR^6R^7$  及び  $-N^+R^9R^{10}R^{11}$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有する炭素数 2 ~ 6 のアルキル基；又は  $-(CH_2CH_2O)_nR^8$  を示し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を示し、 $n$  は 2 ~ 5 の整数を示す。]

10

## 【請求項 4】

下記式 (1) で表される化合物、下記式 (2) で表される化合物及び下記式 (2) で表される化合物の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種が、シクロデキストリンに包接されているシクロデキストリン包接体。

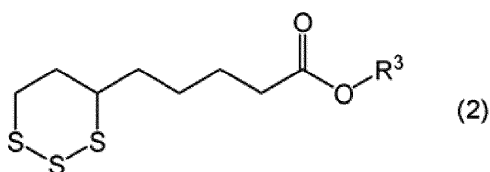
## 【化 3】



20

[ 式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立に、水素原子；カルボキシ基及び  $-OR^5$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有してよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基； $-NR^6R^7$  及び  $-N^+R^9R^{10}R^{11}$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有する炭素数 2 ~ 6 のアルキル基；又は  $-(CH_2CH_2O)_nR^8$  であり、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基であり、 $n$  は 2 ~ 5 の整数である。]

## 【化 4】



30

[ 式中、 $R^3$  は、水素原子；カルボキシ基及び  $-OR^5$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有してよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基； $-NR^6R^7$  及び  $-N^+R^9R^{10}R^{11}$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有する炭素数 2 ~ 6 のアルキル基；又は  $-(CH_2CH_2O)_nR^8$  を示し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を示し、 $n$  は 2 ~ 5 の整数を示す。]

40

## 【請求項 5】

前記式 (2) で表される化合物の塩が、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、無機酸との塩及び有機酸との塩からなる群より選択される少なくとも 1 種を含む、請求項 4 に記載の包接体。

## 【請求項 6】

化合物が前記式 (2) で表される化合物であり、 $R^3$  が水素原子である、請求項 4 又は 5 に記載の包接体。

## 【請求項 7】

50

前記シクロデキストリンが  $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン及びそれらの誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種である、請求項4～6のいずれか一項に記載の包接体。

【請求項8】

前記シクロデキストリンが  $\alpha$ -シクロデキストリン及びその誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種である、請求項4～7のいずれか一項に記載の包接体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、トリスルフィド化合物及びその包接体に関する。

10

【背景技術】

【0002】

3つの連続する硫黄原子による共有結合構造を含む化合物はトリスルフィド化合物と呼ばれる。トリスルフィド化合物は、構成するイオウ原子の取り得る原子価に応じて、酸化還元能力を有することから、様々な生理活性機能を持つと期待される。

【0003】

特許文献1には、糖尿病や慢性肝炎の治療に用いる リポ酸をトリスルフィド化した、リポ酸トリスルフィドが開示される。

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0004】

【文献】中国特許出願公開第107652264号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、特許文献1に開示されるようなトリスルフィド化合物は、水に対して難溶性を示す。

【0006】

本発明は、課題解決のために新たなトリスルフィド化合物を提供することにあり、特に、優れた水溶性及び安定性を有する、トリスルフィド化合物のシクロデキストリン包接体(以下、「CD包接体」又は単に「包接体」ともいう。)を提供することにある。

30

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意努力したところ、下記式(1)で表されるカルボン酸アミド構造を有するトリスルフィド化合物を新たに創出した。また、下記式(3)で表される、親水性官能基によって修飾されたエステル構造を有するトリスルフィド化合物を新たに創出した。加えて下記式(1)又は(2)で表されるトリスルフィド化合物のCD包接体が、優れた水溶性及び安定性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

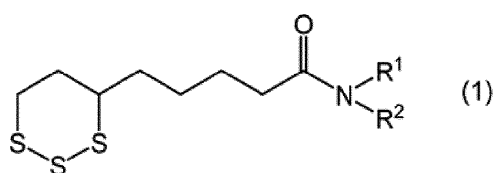
【0008】

40

すなわち、本発明は、以下の[1]～[8]に関する。

[1] 下記式(1)で表される化合物。

【化1】



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ独立に、水素原子；カルボキシ基及び-OR<sup>5</sup>からなる群

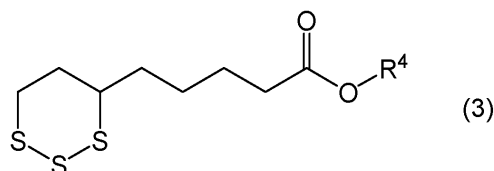
50

より選択される 1 以上の置換基を有してよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 ;  $-NR^6R^7$  及び  $-N^+R^9R^{10}R^{11}$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有する炭素数 2 ~ 6 のアルキル基 ; 又は  $-(CH_2CH_2O)_nR^8$  であり、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基であり、 $n$  は 2 ~ 5 の整数である。]

[ 2 ]  $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子である、[ 1 ] に記載の化合物。

[ 3 ] 下記式 ( 3 ) で表される化合物。

【化 2】



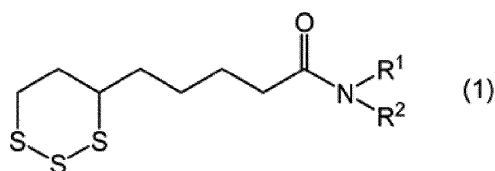
10

[ 式中、 $R^4$  は、カルボキシ基及び  $-OR^5$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有する炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 ;  $-NR^6R^7$  及び  $-N^+R^9R^{10}R^{11}$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有する炭素数 2 ~ 6 のアルキル基 ; 又は  $-(CH_2CH_2O)_nR^8$  を示し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を示し、 $n$  は 2 ~ 5 の整数を示す。]

[ 4 ] 下記式 ( 1 ) で表される化合物、下記式 ( 2 ) で表される化合物及び下記式 ( 2 ) で表される化合物の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種が、シクロデキストリンに包接されているシクロデキストリン包接体。

20

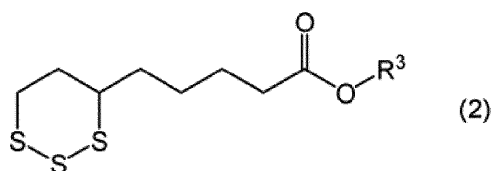
【化 3】



[ 式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立に、水素原子 ; カルボキシ基及び  $-OR^5$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有してよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 ;  $-NR^6R^7$  及び  $-N^+R^9R^{10}R^{11}$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有する炭素数 2 ~ 6 のアルキル基 ; 又は  $-(CH_2CH_2O)_nR^8$  であり、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基であり、 $n$  は 2 ~ 5 の整数である。]

30

【化 4】



40

[ 式中、 $R^3$  は、水素原子 ; カルボキシ基及び  $-OR^5$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有してよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 ;  $-NR^6R^7$  及び  $-N^+R^9R^{10}R^{11}$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有する炭素数 2 ~ 6 のアルキル基 ; 又は  $-(CH_2CH_2O)_nR^8$  を示し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を示し、 $n$  は 2 ~ 5 の整数を示す。]

[ 5 ] 前記式 ( 2 ) で表される化合物の塩が、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、無機酸との塩及び有機酸との塩からなる群より選択される少なく

50

とも1種を含む、[4]に記載の包接体。

[6]化合物が前記式(2)で表される化合物であり、 $R^3$ が水素原子である、[4]又は[5]に記載の包接体。

[7]前記シクロデキストリンが  $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン及びそれらの誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種である、[4]～[6]のいずれかに記載の包接体。

[8]前記シクロデキストリンが  $\alpha$ -シクロデキストリン及びその誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種である、[4]～[7]のいずれかに記載の包接体。

【発明の効果】

【0009】

本発明によれば、新たなトリスルフィド化合物を提供することができる。また、本発明に係るトリスルフィド化合物のCD包接体は、優れた水溶性及び安定性を有する。したがって、例えば医薬品等の産業応用において、適用できる製剤処方への制約、経口吸収性の個人差の顕在化等の問題が解決されると考えられる。また、本発明に係るトリスルフィド化合物及びトリスルフィド化合物のCD包接体は、活性酸素除去作用、硫化水素除去作用等を有することが期待される。

【図面の簡単な説明】

【0010】

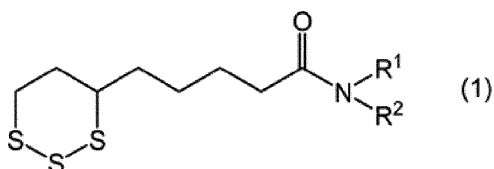
【図1】図1は、CD包接体中のトリスルフィド化合物を安定性試験に付した結果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の一実施形態に係るトリスルフィド化合物は、下記式(1)で表される化合物である。

【化5】



[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ はそれぞれ独立に、水素原子；カルボキシ基及び $-OR^5$ からなる群より選択される1以上の置換基を有してよい炭素数1～6のアルキル基； $-NR^6R^7$ 及び $-N^+R^9R^{10}R^{11}$ からなる群より選択される1以上の置換基を有する炭素数2～6のアルキル基；又は $-(CH_2CH_2O)_nR^8$ であり、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数1～3のアルキル基であり、 $n$ は2～5の整数である。]

【0012】

$R^1$ 又は $R^2$ がカルボキシ基及び $-OR^5$ からなる群より選択される1以上の置換基を有してよい炭素数1～6のアルキル基； $-NR^6R^7$ 及び $-N^+R^9R^{10}R^{11}$ からなる群より選択される1以上の置換基を有する炭素数2～6のアルキル基；又は $-(CH_2CH_2O)_nR^8$ である場合、式(1)で表される化合物の親水性がより向上すると考えられる。

【0013】

式(1)中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基であってよい。これらのアルキル基は、カルボキシ基；及びヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等の $-OR^5$ で表される置換体からなる群より選択される1以上の置換基を有してよい。式(1)中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基であってよく、これらのアルキル基は、アミノ基、ジメチルアミノ

10

20

30

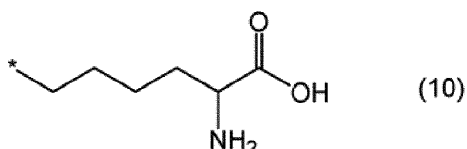
40

50

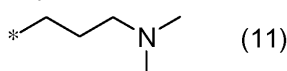
基等の  $-NR^6R^7$  で表される置換基；及び  $-N^+H_3$ 、 $-N^+(CH_3)_3$ 、 $-N^+(C_2H_6)_3$  等の  $-N^+R^9R^{10}R^{11}$  で表される置換基からなる群より選択される 1 以上の置換基を有してよい。  $R^1$  及び  $R^2$  は、例えば、アミノ基及びカルボキシ基の一方又は両方の置換基を有してよい。  $R^1$  及び  $R^2$  は、例えば、下記式 (10) 又は (11) で表される基であってよい (式中、\* は結合手を示す。)。  $R^1$  及び  $R^2$  は、ビス (2-エトキシエチル) エーテル等の  $-(CH_2CH_2O)_nR^8$  で表される基であってもよい。下記式 (1) で表される化合物の具体例として、例えば、 $R^1$  及び  $R^2$  はともに水素原子である化合物、 $R^1$  が水素原子であり  $R^2$  が下記式 (10) で表される基である化合物、 $R^1$  が水素原子であり  $R^2$  が下記式 (11) で表される基である化合物が挙げられる。

【0014】

【化6】



【化7】



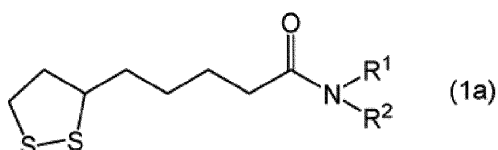
【0015】

本明細書中の化合物には、光学異性体及びラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においてはいずれにも限定されず、ラセミ体であっても、各光学活性体のいずれかであっても、各光学活性体を任意の比率で含む混合物でもよい。

【0016】

式 (1) で表されるトリスルフィド化合物は、下記式 (1a) で表されるジスルフィド化合物を酸化剤により酸化させてスルホキシド化合物を得る工程 (工程 1)、及び、得られたスルホキシド化合物を硫黄源と反応させてトリスルフィド化合物を得る工程 (工程 2) によって製造することができる。

【化8】



[ 式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立に、水素原子；カルボキシ基及び  $-OR^5$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有してよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基； $-NR^6R^7$  及び  $-N^+R^9R^{10}R^{11}$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有する炭素数 2 ~ 6 のアルキル基；又は  $-(CH_2CH_2O)_nR^8$  であり、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基であり、 $n$  は 2 ~ 5 の整数である。 ]

【0017】

上記製造方法は、スルホキシド化合物を単離することなく、工程 1 及び工程 2 をワンポットで反応を行ってもよい。

【0018】

工程 1 に用いられる溶媒は、ジスルフィド化合物及び酸化剤を溶解し、酸化反応を阻害しないものであれば、特に限定されない。このような溶媒としては、例えば、水、硫酸水溶液、エタノール水溶液及びアセトニトリル水溶液が挙げられ、好ましくは、水である。工程 1 に用いられる溶媒の量は、ジスルフィド化合物 1 g に対して 1 mL ~ 500 mL とすることができ、好ましくは、10 mL ~ 20 mL である。

10

20

30

40

50

## 【0019】

工程1に用いられる酸化剤として、ペルオキシ硫酸カリウム（Oxone（登録商標）などの商品名で販売される）、過酢酸、過酸化水素及び過ヨウ素酸ナトリウムが挙げられる。過酸化水素は触媒量のメチルトリオキシソレニウムとともに使用してもよい。安全性及びコストの観点から、ペルオキシ硫酸カリウムが好ましい酸化剤である。使用される酸化剤の量は、ジスルフィド化合物1当量に対して、0.8当量～2.0当量とすることができ、好ましくは、1.0当量～1.3当量である。

## 【0020】

工程1の反応温度は、-20～30とすることができ、好ましくは、-5～5である。

10

## 【0021】

工程1の反応時間は、5分間～24時間とすることができ、好ましくは、0.5時間～2時間である。

## 【0022】

工程2に用いられる溶媒は、スルホキシド化合物及び硫黄源を溶解し、その後の反応を阻害しないものであれば、特に限定されない。このような溶媒としては、例えば、水、硫酸水溶液、エタノール水溶液及びアセトニトリル水溶液が挙げられ、好ましくは、水である。工程2に用いられる溶媒の量は、スルホキシド化合物1gに対して1mL～500mLとすることができ、好ましくは、10mL～20mLである。

20

## 【0023】

工程2に用いられる硫黄源として、硫化ナトリウム、硫化カリウム、硫化水素ナトリウム、硫化水素カリウム及び硫化水素が挙げられる。使用される硫黄源の量は、スルホキシド化合物1当量に対して、0.5当量～4.0当量とすることができ、好ましくは、0.9当量～1.2当量である。

## 【0024】

工程2の反応温度は、-20～30とすることができ、好ましくは、-5～25である。

## 【0025】

工程2の反応時間は、10分間～2日間とすることができ、好ましくは、0.5時間～2時間である。

30

## 【0026】

工程1及び工程2をワンポットで行う場合、反応溶媒としては、例えば、水、硫酸水溶液、エタノール水溶液及びアセトニトリル水溶液が挙げられ、好ましくは、水であり、溶媒の量は、ジスルフィド化合物1gに対して1mL～500mLとすることができ、好ましくは、10mL～20mLである。使用される酸化剤としては、ペルオキシ硫酸カリウム、過酢酸、過酸化水素（触媒量のメチルトリオキシソレニウムとともに使用してもよい）及び過ヨウ素酸ナトリウムが挙げられ、好ましくは、ペルオキシ硫酸カリウムであり、使用される酸化剤の量は、ジスルフィド化合物1当量に対して、0.8当量～2.0当量とすることができ、好ましくは、1.0当量～1.3当量である。使用される硫黄源としては、硫化ナトリウム、硫化カリウム、硫化水素ナトリウム、硫化水素カリウム及び硫化水素が挙げられ、使用される硫黄源の量は、ジスルフィド化合物1当量に対して、0.5当量～4.0当量とすることができ、好ましくは、0.9当量～1.2当量である。反応温度は、-20～30とすることができ、好ましくは、-5～25である。反応時間は、15分間～2日間とすることができ、好ましくは、1時間～4時間である。

40

## 【0027】

工程1及び工程2の他に、必要に応じて、ヒドロキシ基、カルボニル基、アミノ基、カルボキシ基などの官能基を保護する工程及び保護された官能基を脱保護する工程を含んでもよい。これらの官能基の保護基、保護/脱保護反応は当業者にとって周知であり、"Greene's Protective Groups in Organic Synthesis"などを参照して、適切な保護基、保護/脱保護反応を選択することができる。

50

## 【0028】

式(1a)で表されるジスルフィド化合物は、リポ酸と $\text{NHR}^1\text{R}^2$ を縮合することで製造することができる。縮合反応の溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランが挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフランである。溶媒の量は、ジスルフィド化合物1gに対して1mL~200mLとすることができ、好ましくは、3mL~35mLである。使用する縮合剤としては、例えば1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide(EDC、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド)及びその塩、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)(N-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)を添加剤として用いてもよい。)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1,1'-カルボニルジイミダゾールジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(CDI)等が挙げられる。使用される縮合剤の量は、ジスルフィド化合物1当量に対して、0.8当量~2.0当量とすることができ、好ましくは、1.0当量~1.5当量である。反応の温度は、-10~40とすることができ、好ましくは、15~25である。反応の時間は、1時間~3日間とすることができ、好ましくは、1時間~24時間である。

10

## 【0029】

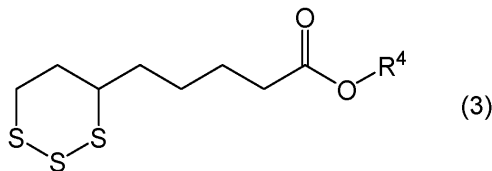
式(1)で表されるトリスルフィド化合物は、リポ酸トリスルフィドと $\text{NHR}^1\text{R}^2$ を縮合することによっても製造することができる。縮合の条件は上記と同様である。

## 【0030】

本発明の一実施形態に係るトリスルフィド化合物は、下記式(3)で表される化合物である。

20

## 【化9】



[式中、 $\text{R}^4$ は、カルボキシ基及び $-\text{OR}^5$ からなる群より選択される1以上の置換基を有する炭素数1~6のアルキル基； $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 及び $-\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$ からなる群より選択される1以上の置換基を有する炭素数2~6のアルキル基；又は $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^8$ を示し、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 及び $\text{R}^{11}$ は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数1~3のアルキル基を示し、 $n$ は2~5の整数を示す。]

30

## 【0031】

式(3)で表される化合物は、良好な親水性を有すると考えられる。

## 【0032】

式(3)中、 $\text{R}^4$ は、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基であってよく、これらのアルキル基は $-\text{OR}^5$ で表される置換基を有する。 $-\text{OR}^5$ で表される置換基は、上記と同様である。式(3)中、 $\text{R}^4$ は、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基であってよく、これらのアルキル基は $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 及び $-\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$ からなる群より選択される1以上の置換基を有する。 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ で表される置換基は、上記と同様である。 $-\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$ で表される置換基は、上記と同様である。式(3)中、 $\text{R}^4$ は、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^8$ で表される基であってよく、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^8$ で表される基は上記と同様である。式(3)中、 $\text{R}^4$ は、例えば、下記式(30)又は(31)で表される基であってよい(式中、\*は結合手を示す。)

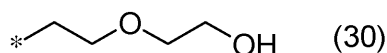
40

## 【0033】

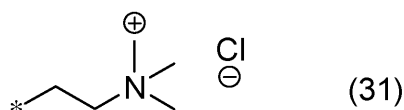
式(3)で表される化合物の具体例として、例えば、 $\text{R}^3$ が下記式(30)で表される基である化合物、 $\text{R}^3$ が下記式(31)で表される基である化合物が挙げられる。

50

【化10】



【化11】



【0034】

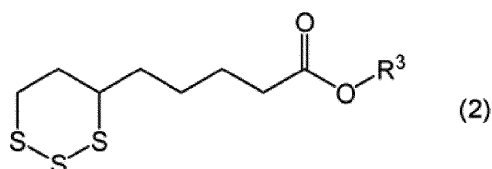
式(3)で表される化合物は、後述する式(2)で表される化合物において、 $R^3$ がカルボキシ基及び $-\text{OR}^5$ からなる群より選択される1以上の置換基を有する炭素数1~6のアルキル基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 及び $-\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$ からなる群より選択される1以上の置換基を有する炭素数2~6のアルキル基又は $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^8$ である場合と同様にして製造することができる。

10

【0035】

本発明の別の実施形態に係るトリスルフィド化合物のCD包接体は、上記式(1)で表される化合物、下記式(2)で表される化合物及び下記式(2)で表される化合物の塩からなる群より選択される少なくとも1種を、シクロデキストリンが包接している。

【化12】



20

[式中、 $R^3$ は、水素原子；カルボキシ基及び $-\text{OR}^5$ からなる群より選択される1以上の置換基を有してよい炭素数1~6のアルキル基； $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 及び $-\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$ からなる群より選択される1以上の置換基を有する炭素数2~6のアルキル基；又は $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^8$ を示し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数1~3のアルキル基を示し、 $n$ は2~5の整数を示す。]

30

【0036】

式(2)中、 $R^3$ は、例えば水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基であってよく、式(3)中の $R^4$ で表される基であってもよい。

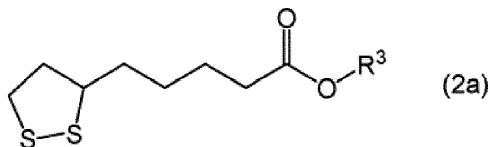
【0037】

$R^3$ がカルボキシ基及び $-\text{OR}^5$ からなる群より選択される1以上の置換基を有してよい炭素数1~6のアルキル基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 及び $-\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$ からなる群より選択される1以上の置換基を有する炭素数2~6のアルキル基又は $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^8$ である式(2)で表されるトリスルフィド化合物は、下記式(2a)で表されるジスルフィド化合物を酸化剤により酸化させてスルホキシド化合物を得る工程(工程1)、及び、得られたスルホキシド化合物を硫黄源と反応させてトリスルフィド化合物を得る工程(工程2)によって製造することができる。工程1及び工程2の他に、必要に応じて、ヒドロキシ基、カルボニル基、アミノ基、カルボキシ基などの官能基を保護する工程及び保護された官能基を脱保護する工程を含んでいてもよい。反応条件は上記と同様である。

40

50

## 【化 1 3】



[ 式中、 $R^3$  は、水素原子；カルボキシ基及び  $-OR^5$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有してよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基； $-NR^6R^7$  及び  $-N^+R^9R^{10}R^{11}$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有する炭素数 2 ~ 6 のアルキル基；又は  $-(CH_2CH_2O)_nR^8$  を示し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を示し、 $n$  は 2 ~ 5 の整数を示す。]

10

## 【0038】

式 (2a) で表されるジスルフィド化合物は、リポ酸と  $R^3OH$  を縮合することで製造することができる。上記と同様である。

## 【0039】

$R^3$  がカルボキシ基及び  $-OR^5$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有してよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、 $-NR^6R^7$  及び  $-N^+R^9R^{10}R^{11}$  からなる群より選択される 1 以上の置換基を有する炭素数 2 ~ 6 のアルキル基又は  $-(CH_2CH_2O)_nR^8$  である式 (2) で表されるトリスルフィド化合物は、リポ酸トリスルフィドと  $R^3OH$  を縮合することによっても製造することができる。縮合の条件は上記と同様である。

20

## 【0040】

上記式 (2) で表される化合物の塩は、薬理的に許容される塩であればよく、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。これらの塩は常法によりリポ酸トリスルフィドから変換することができる。

## 【0041】

シクロデキストリンは、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン又はそれらの誘導体であってよい。ここで、「誘導体」は、各シクロデキストリンが有する少なくとも 1 つの水酸基の水素原子が、置換基を有してよいアルキル基又は糖によって置換されていることを意味する。シクロデキストリン誘導体は、例えば、メチル- $\alpha$ -シクロデキストリン、メチル- $\beta$ -シクロデキストリン、メチル- $\gamma$ -シクロデキストリン、ジメチル- $\alpha$ -シクロデキストリン、ジメチル- $\beta$ -シクロデキストリン、ジメチル- $\gamma$ -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- $\alpha$ -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- $\gamma$ -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル- $\alpha$ -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル- $\gamma$ -シクロデキストリン、グルコシル- $\alpha$ -シクロデキストリン、グルコシル- $\beta$ -シクロデキストリン、グルコシル- $\gamma$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\alpha$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\beta$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\gamma$ -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- $\alpha$ -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- $\gamma$ -シクロデキストリン等を用いることができる。

30

40

## 【0042】

CD 包接体は、シクロデキストリンを溶媒に溶解させる工程 (工程 a) と、得られた溶解液にトリスルフィド化合物を添加して攪拌する工程 (工程 b) と、攪拌後の液を濾過し、工程 a で用いた溶媒と同一の溶媒で洗浄し、濾液を凍結させ、凍結乾燥させる工程 (工程 c) によって製造することができる。なお、工程 c の濾過及び洗浄操作は省略してもよ

50

い。

【 0 0 4 3 】

工程 a に用いられる溶媒としては、好ましくは水である。

【 0 0 4 4 】

工程 a に用いられる溶媒の量は、シクロデキストリン 1 g に対して 1 ~ 3 5 0 m l とすることができ、好ましくは 1 ~ 8 0 m l である。

【 0 0 4 5 】

工程 b において、トリスルフィド化合物に対するシクロデキストリンの質量比は 2 ~ 2 0 とすることができ、好ましくは 5 ~ 1 6 . 5 である。

【 0 0 4 6 】

工程 b の攪拌温度は 2 0 ~ 5 0 とすることができ、室温であってよい。

【 0 0 4 7 】

工程 b の攪拌時間は 0 . 2 5 ~ 4 0 時間とすることができ、好ましくは 2 ~ 3 5 時間である。

【 0 0 4 8 】

工程 b では、トリスルフィド化合物を添加した後、攪拌する前に、工程 a で用いた溶媒と同一の溶媒を加えもよい。このとき、溶媒の量は、シクロデキストリン 1 g に対して 0 ~ 3 0 m l とすることができ、好ましくは、0 ~ 2 0 m l である。

【 0 0 4 9 】

工程 c に用いられる溶媒の量は、シクロデキストリン 1 g に対して 0 ~ 1 5 0 m l とすることができ、好ましくは 0 ~ 2 0 m l である。

【 0 0 5 0 】

工程 c の凍結温度は、 - 3 0 ~ - 2 0 とすることができ、好ましくは - 2 0 である。

【 0 0 5 1 】

工程 c の凍結時間は、 1 0 ~ 5 0 時間とすることができる。

【 0 0 5 2 】

工程 c の凍結乾燥は、絶対圧力で 2 0 ~ 1 0 0 P a 、外温を 1 0 ~ 4 0 、好ましくは外温 2 0 として行うことができる。

【 0 0 5 3 】

工程 c の凍結乾燥期間は、 1 ~ 5 日とすることができる。

【 0 0 5 4 】

本発明に係るトリスルフィド化合物又はトリスルフィド化合物の C D 包接体は、必要に応じて、薬理的に許容できる添加物を添加して、医薬組成物とすることができる。

【 0 0 5 5 】

本発明に係るトリスルフィド化合物又はトリスルフィド化合物の C D 包接体を含む医薬組成物は、例えば、注射剤、経口剤、点眼剤、塗布剤又は坐剤として製剤化され得る。注射剤としては、例えば、皮下注射剤、筋肉注射剤、静脈内注射剤、腹腔内注射剤等が挙げられる。経口剤としては、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤が挙げられる。点眼剤としては、例えば、水性点眼剤、油性点眼剤等が挙げられる。塗布剤としては、硬膏剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤等が挙げられる。坐剤としては、油脂性基剤型坐剤、水溶性基剤型坐剤等が挙げられる。添加物としては、例えば、糖類（ショ糖、トレハロース、マルトース、乳糖など）、糖アルコール類（ソルビトールなど）、アミノ酸類（L - アルギニンなど）、水溶性高分子（H E S（ヒドロキシエチルスターチ）、P V P（ポリビニルピロリドン）など）、非イオン性界面活性剤（ポリソルベート、ポロキサマーなど）等の安定化剤、リン酸ナトリウム緩衝液、ヒスチジン緩衝液等の pH 調整剤、塩化ナトリウム等の等張化剤、及び、マンニトール、グリシン、食塩、ショ糖等の賦形剤が挙げられる。

【 0 0 5 6 】

本発明の好ましい実施形態として、以下の [ 実施形態 1 ] ~ [ 実施形態 7 ] が挙げられる。

10

20

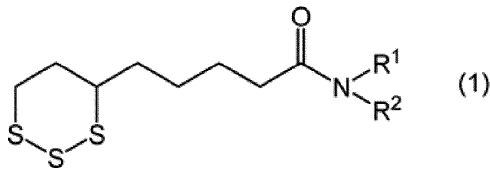
30

40

50

[実施形態 1] 下記式 (1) で表される化合物。

【化 1 4】



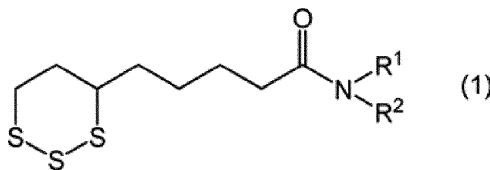
[式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立に、水素原子又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基であり、前記アルキル基は、アミノ基及びカルボキシ基からなる群より選択される 1 以上の置換基を有してよい。]

10

[実施形態 2]  $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子である、[実施形態 1] に記載の化合物。

[実施形態 3] 下記式 (1) で表される化合物、下記式 (2) で表される化合物及び下記式 (2) で表される化合物の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種が、シクロデキストリンに包接されているシクロデキストリン包接体。

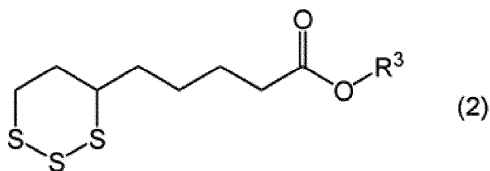
【化 1 5】



20

[式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立に、水素原子又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基であり、前記アルキル基は、アミノ基及びカルボキシ基からなる群より選択される 1 以上の置換基を有してよい。]

【化 1 6】



30

[式中、 $R^3$  は、水素原子又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を示す。]

[実施形態 4] 前記式 (2) で表される化合物の塩が、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩及びアンモニウム塩からなる群より選択される少なくとも 1 種を含む、[実施形態 3] に記載の包接体。

[実施形態 5] 化合物が前記式 (2) で表される化合物であり、 $R^3$  が水素原子である、

[実施形態 3] 又は [実施形態 4] に記載の包接体。

[実施形態 6] 前記シクロデキストリンが  $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン及びそれらの誘導体からなる群より選ばれる少なくとも 1 種である、[実施形態 3] ~ [実施形態 5] のいずれかに記載の包接体。

40

[実施形態 7] 前記シクロデキストリンが  $\alpha$ -シクロデキストリン及びその誘導体からなる群より選ばれる少なくとも 1 種である、[実施形態 3] ~ [実施形態 6] のいずれかに記載の包接体。

【実施例】

【0057】

以下に、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

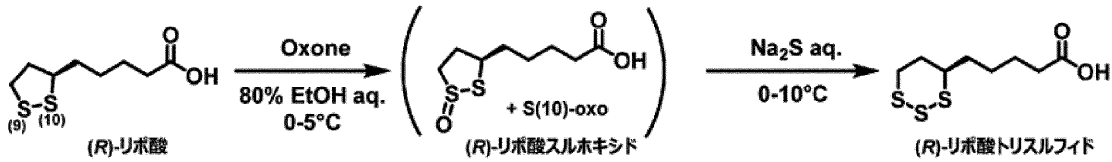
【0058】

実施例 1

50

## &lt; (R) - リポ酸トリスルフィドの製造 &gt;

## 【化 17】

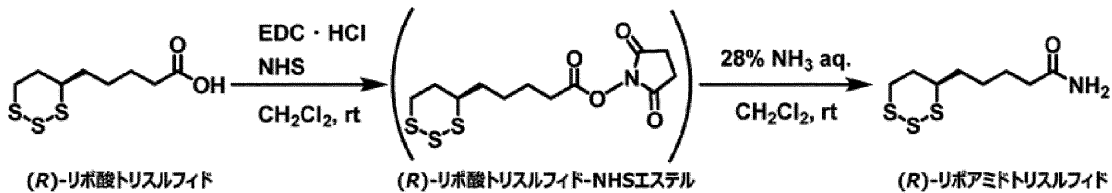


200 mL 四径フラスコに、(R) - リポ酸 24.38 g (118.17 mmol)、75% エタノール水溶液 488 mL (20.0 v/w) を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、内温 0 まで冷却した。ここに、Oxone (登録商標) (41.40 g、124.20 mmol、1.05 当量) を 2 分割して添加した後、約 50 分間反応させた。反応液中の不溶物をろ去後、エタノール 65 mL (2.67 v/w) で洗浄した。ろ洗液に内温 2 ~ 6 で、Na<sub>2</sub>S 水溶液 (Na<sub>2</sub>S · 9H<sub>2</sub>O 70.70 g を水 569 mL に溶解) 400 mL (206.93 mmol、1.75 当量) を約 2.5 時間かけて滴下した (滴下及び反応中は、3 mol/L 硫酸水溶液を用い、pH 6 - 7 に制御、総使用量 14 mL)。内温 3、pH 7 にて、約 50 分間反応させた後、3 mol/L 硫酸水溶液 41 mL (1.7 v/w) を滴下し、pH 1.3 とした。次に、水 320 mL (13.1 v/w) 及び酢酸エチル 320 mL (13.1 v/w) を添加し、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチル 160 mL (6.6 v/w) で 4 回抽出し、有機層を合わせ、外温 30 で減圧濃縮した。濃縮物にエタノールを加え溶解させた後、ODS でカラム精製した。フラクションを外温 30 で減圧濃縮後、オイルポンプで乾燥し、(R) - リポ酸トリスルフィド 10.69 g (44.84 mmol、収率 38%、HPLC 純度 99.7%、白色固体) を得た。

## 【0059】

## &lt; (R) - リポアミドトリスルフィドの製造 &gt;

## 【化 18】



200 mL 四径フラスコに、(R) - リポ酸トリスルフィド 2.00 g (8.39 mmol)、塩化メチレン 65 mL (32.5 v/w) を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、1 - (3 - Dimethylaminopropyl) - 3 - ethylcarbodiimide Hydrochloride (EDC · HCl) 2.07 g (10.77 mmol、1.28 当量) 及び N - ヒドロキシスクシンイミド (NHS) 1.42 g (12.33 mmol、1.47 当量) を添加した。フラスコ内の空気を窒素で置換した後、室温で約 8 時間反応させた。次に、室温で 28% アンモニア水 2.28 mL (33.74 mmol、4.02 当量) を 5 分かけて滴下し、終夜で反応させた。その後、室温で、水 60 mL (30.0 v/w) を添加して分液した後、有機層を 2.5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 60 mL (30.0 v/w) で 3 回洗浄し、さらに、水 60 mL (30.0 v/w) で 4 回洗浄した。その後、洗浄後の有機層を外温 25 で減圧濃縮後、オイルポンプで乾燥させ、(R) - リポアミドトリスルフィド 1.93 g (8.13 mmol、収率 97%、HPLC 純度 99.6%、白色固体) を得た。

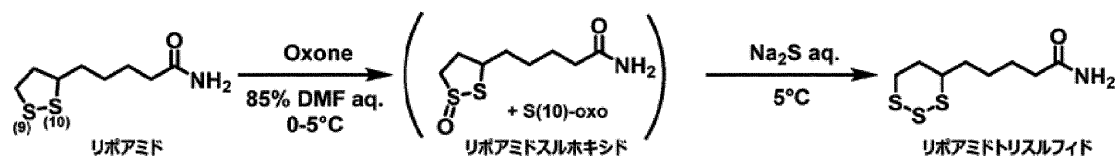
<sup>1</sup>H - NMR : (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) (ppm) = 5.36 (bs, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.22 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.74 - 1.42 (m, 6H) .

HR - ESI - TOF - MS : m/z 236.0238 ([M - H]<sup>-</sup>), calcd

for [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NOS<sub>3</sub>] - 236 . 0243 .  
 【0060】

実施例 2

<リポアミドトリスルフィド（ラセミ体）の製造>  
 【化19】



10

500 mL 四径フラスコに、リポアミド（ラセミ体）1.00 g（4.87 mmol）、85%ジメチルホルムアミド水溶液182 mL（182.0 v/w）を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、内温4℃まで冷却した。同フラスコに、Oxone（登録商標）1.63 g（4.89 mmol、1.00当量）を3分割して10分毎に添加し、約1時間反応させた。3 mol/L 硫酸水溶液を用い、反応液のpHを5-11に制御しながら、内温5℃で硫化ナトリウム9水和物1.24 g（5.16 mmol、1.06当量）を分割して仕込み、約1.5時間反応させた。水180 mL（180.0 v/w）及び塩化メチレン50 mL（50.0 v/w）を添加し、塩化メチレンで抽出した後、水層を塩化メチレン50 mL（50.0 v/w）で2回抽出し、有機層を合わせ、外温30℃以下で減圧濃縮した。濃縮残渣に水80 mL（80.0 v/w）を室温で30分間かけて滴下し、晶出させ、スラリー液をろ過後、水50 mL（50.0 v/w）で洗浄した。湿晶を25℃で減圧乾燥し、リポアミドトリスルフィド（ラセミ体）510 mg（2.15 mmol、収率44%、HPLC純度92%、白色固体）を得た。

20

【0061】

<リポアミドトリスルフィドの純度試験（HPLC）>

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220 nm）

カラム：LiChrosorb RP-18（関東化学、4.0 mm I.D. × 250 mm、5 μm）

カラム温度：40℃ 付近の一定温度

移動相 A：リン酸水溶液（pH 3）

移動相 B：メタノール

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御した。

30

【0062】

【表 1】

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~5	100	0
5~15	100→25	0→75
15~20	25	75
20~21	25→100	75→0
21~35	100	0

40

流量：1 mL/min

注入量：10 μL

面積測定範囲：試料溶液注入後 35 分間

保持時間：リポアミドスルホキシド（12~13分）、リポアミド（約17分）、リポアミドトリスルフィド（約19分）

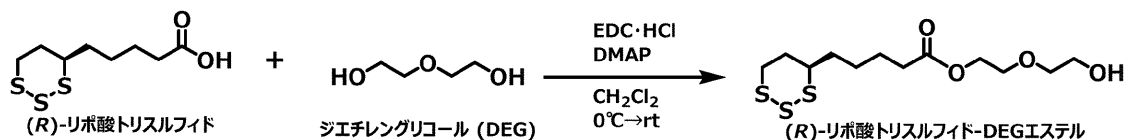
【0063】

実施例 3

50

< (R) - リポ酸トリスルフィド - DEG エステルの製造 >

【化 2 0】



50 mL 三径フラスコに (R) - リポ酸トリスルフィド 1.00 g (4.19 mmol)、塩化メチレン 10 mL (10 v/w) を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、4 - ジメチルアミノピリジン (DMAP) 256 mg (2.10 mmol、0.50 当量) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC · HCl) 885 mg (4.61 mmol、1.10 当量)、塩化メチレン 10 mL (10 v/w) を仕込んだ。その後、0 に冷却し、ジエチレングリコール (DEG) 4.45 g (41.9 mmol、10 当量)、塩化メチレン 5 mL (5 v/w) を仕込んだ。フラスコ内の空気を窒素で置換した後、室温で終夜反応させた。その後、室温で、有機層を 1 mol/L の塩酸水溶液 20 mL (20 v/w)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 mL (20 v/w) で 1 回ずつ洗浄し、さらに、飽和食塩水 20 mL (20 v/w) で 1 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮後、濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン/酢酸エチル混合液) で精製した。フラクションを減圧濃縮し、(R) - リポ酸トリスルフィド - DEG エステル 924 mg (2.83 mmol、収率 67%、黄色オイル) を得た。

10

20

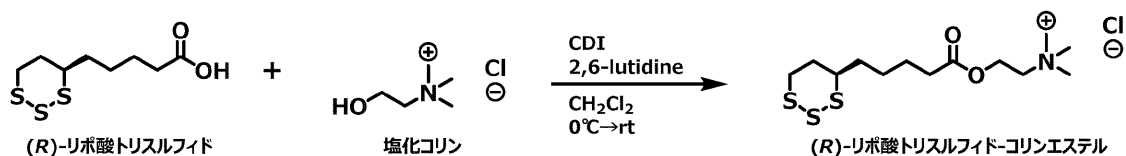
<sup>1</sup>H - NMR : (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) (ppm) = 4.25 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.74 (t, 2H, J = 4.4 Hz), 3.71 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.61 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 3.51 - 2.90 (m, 2H), 2.36 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 1.90 (dt, 1H, J = 13.2, 11.2 Hz), 1.74 - 1.34 (m, 6H).

【0064】

実施例 4

< (R) - リポ酸トリスルフィド - コリンエステルの製造 >

【化 2 1】



100 mL 四径フラスコに、(R) - リポ酸トリスルフィド 1.03 g (4.32 mmol)、塩化メチレン 20 mL (19.4 v/w) を仕込み、0 に冷却した。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、1,1' - カルボニルジイミダゾールジ (1H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (CDI) 752 mg (4.64 mmol、1.07 当量)、2,6 - ルチジン 48 mg (0.45 mmol、0.10 当量) 及び塩化コリン 1.76 g (12.6 mmol、2.92 当量) を添加した。フラスコ内の空気を窒素で置換した後、室温で終夜攪拌した。ろ過し、外温 30 で減圧濃縮後、カラムクロマトグラフィー (移動相: ジクロロメタン/メタノール混合液) で精製した。フラクションを減圧濃縮し、(R) - リポ酸トリスルフィド - コリンエステル 70 mg (4.32 mmol、収率 5%、白色固体) を得た。

40

<sup>1</sup>H - NMR : (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) (ppm) = 4.61 - 4.44 (m, 2H), 4.14 - 3.97 (m, 2H), 3.76 - 2.87 (m, 12H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.06 (m, 1H), 1.82 (dt, 1H, J = 12.8, 11.2 Hz), 1.67 - 1.23 (m, 6H)

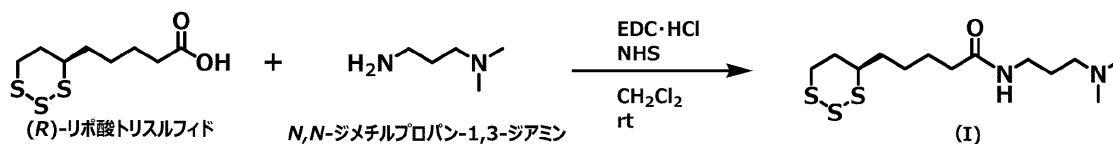
【0065】

50

実施例 5

< (R) - リポアミドトリスルフィド誘導体 (I) の製造 >

【化 2 2】



100 mL 四径フラスコに、(R) - リポ酸トリスルフィド 1.07 g (4.49 mmol)、塩化メチレン 20 mL (18.7 v/w) を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC · HCl) 969 mg (5.05 mmol、1.13 当量)、N-ヒドロキシスクシンイミド (NHS) 581 mg (5.05 mmol、1.12 当量) 及び N, N - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミン (12.8 mmol、2.86 当量) を添加した。フラスコ内の空気を窒素で置換した後、室温で終夜攪拌した。その後、室温で、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 mL (18.7 v/w) で 3 回洗浄し、さらに、飽和食塩水 20 mL (18.7 v/w) で 3 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、外温 30 で減圧濃縮後、カラムクロマトグラフィー (移動相: ヘキサン / 酢酸エチル混合液) で精製した。フラクションを減圧濃縮し、(R) - リポアミドトリスルフィド誘導体 (I) 133 mg (0.41 mmol、収率 9%、黄色オイル) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR : (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) (ppm) = 6.92 (bs, 1H), 3.51 - 3.00 (m, 4H), 2.37 (dd, 2H, J = 6.0, 6.0 Hz), 2.36 - 2.10 (m, 9H), 1.90 (m, 1H), 1.70 - 1.35 (m, 9H)。

【0066】

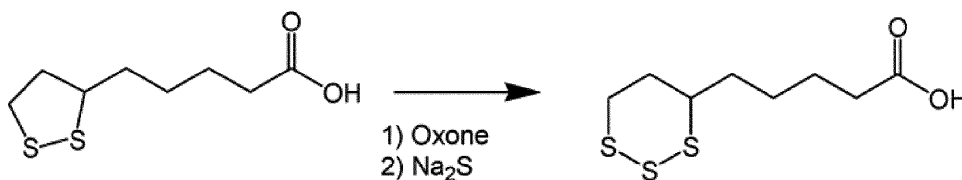
実施例 6 ~ 12

以下、「HP」は「ヒドロキシプロピル」、「Me」は「メチル」、「Mal」は「マルトシル」の略称である。

【0067】

< リポ酸トリスルフィドの製造 >

【化 2 3】



【0068】

リポ酸 2.0 g (9.02 mmol)、75% エタノール水溶液 40 mL を反応容器に仕込み、内温 0 まで冷却した。ここに、Oxone (登録商標) 3.4 g (10.20 mmol) を添加し、約 2 時間反応させた。反応液中の無機塩をろ過後、エタノール 7 mL で洗浄した。ろ液に、硫化ナトリウム九水和物 5.8 g (24.1 mmol) を添加し、約 1 時間反応させた。この反応液に 3 mol/L 硫酸水溶液を 7 mL 滴下後、続けて、水 20 mL、酢酸エチル (AcOEt) 45 mL を添加し、AcOEt で抽出した。水層を AcOEt 20 mL で 2 回抽出し、有機層を合わせて減圧濃縮した。濃縮物にエタノール 3 mL を加えて溶解した後、溶解液を ODS カラム (YMC Dispo Pack AT、移動相: アセトニトリル水溶液) により精製し、リポ酸トリスルフィド 0.7 g (2.39 mmol、HPLC 純度: 100%) を得た。

【0069】

< リポ酸トリスルフィドの CD 包接体の製造 >

実施例 6：リポ酸トリスルフィド（ラセミ体）の - C D 包接体

100 mL ナスフラスコに、 - C D 1020.0 mg (0.899 mmol)、水 80 mL を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、リポ酸トリスルフィド 99.8 mg (0.419 mmol) を添加し、水 20 mL でフラスコ内を洗い込んだ。45 で 15 分間攪拌後、ろ過し、水 10 mL でフラスコ内及び結晶を洗浄した。得られたる液を - 20 の冷凍庫内で 23 時間凍結した。外温 20 で約 4.5 日間凍結乾燥し、包接体 980.0 mg (白色固体) を得た。

【0070】

実施例 7：リポ酸トリスルフィド（ラセミ体）の H P - - C D 包接体

50 mL ナスフラスコに、H P - - C D 1291.0 mg、水 16 mL を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、リポ酸トリスルフィド 100.0 mg (0.419 mmol) を添加した。室温で約 28 時間攪拌後、ろ過し、水 10 mL でフラスコ内及び結晶を洗浄した。得られたる液を - 20 の冷凍庫内で約 2 日間凍結した。外温 20 で約 2 日間凍結乾燥し、包接体 1330.0 mg (白色固体) を得た。

【0071】

実施例 8：(R) - リポ酸トリスルフィドの H P - - C D 包接体

50 mL ナスフラスコに、H P - - C D 969.9 mg、水 10 mL を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、(R) - リポ酸トリスルフィド 100.3 mg (0.421 mmol) を添加し、水 4 mL でフラスコ内を洗い込んだ。室温で約 25 時間攪拌後、ろ過し、水 12 mL でフラスコ内及び結晶を洗浄した。得られたる液を - 20 の冷凍庫内で 15 時間凍結した。外温 20 で約 2 日間凍結乾燥し、包接体 1040.0 mg (白色固体) を得た。

【0072】

実施例 9：リポ酸トリスルフィド（ラセミ体）の M e - - C D 包接体

50 mL ナスフラスコに、M e - - C D (数メチル化混合物) 1616.0 mg、水 12 mL を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、リポ酸トリスルフィド 101.0 mg (0.424 mmol) を添加し、水 4 mL でフラスコ内を洗い込んだ。21 時間攪拌後、ろ過し、水 12 mL でフラスコ内及び結晶を洗浄した。得られたる液を - 20 の冷凍庫内で 20 時間凍結させた。外温 20 で約 4 日間凍結乾燥し、包接体 1665.2 mg (白色固体) を得た。

【0073】

実施例 10：(R) - リポ酸トリスルフィドの M e - - C D 包接体

50 mL ナスフラスコに、M e - - C D (数メチル化混合物) 1616.0 mg、水 16 mL を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、(R) - リポ酸トリスルフィド 99.9 mg (0.420 mmol) を添加し、水 4 mL でフラスコ内を洗い込んだ。室温で 6 時間攪拌後、ろ過し、水 13 mL でフラスコ内及び結晶を洗浄した。得られたる液を - 20 の冷凍庫内で 28 時間凍結した。外温 20 で約 3 日間凍結乾燥し、包接体 1610.9 mg (白色固体) を得た。

【0074】

実施例 11：リポ酸トリスルフィド（ラセミ体）の M a l - - C D 包接体

50 mL ナスフラスコに、M a l - - C D 1224.2 mg (0.839 mmol)、水 14 mL を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、リポ酸トリスルフィド 100.4 mg (0.421 mmol) を添加し、水 2 mL でフラスコ内を洗い込んだ。室温で 31 時間攪拌後、ろ過し、水 10 mL でフラスコ内及び結晶を洗浄した。得られたる液を - 20 の冷凍庫内で 22 時間凍結した。外温 20 で約 46 時間凍結乾燥し、包接体 1180.0 mg (白色固体) を得た。

【0075】

実施例 12：(R) - リポ酸トリスルフィドの M a l - - C D 包接

50 mL ナスフラスコに、M a l - - C D 1224.2 mg (0.839 mmol)、水 10 mL を仕込んだ。フラスコの内容物が溶解したのを確認した後、(R) - リポ酸

10

20

30

40

50

トリスルフィド 100.1 mg (0.420 mmol) を添加し、水 5 mL でフラスコ内を洗い込んだ。室温で 4.5 時間攪拌後、ろ過し、水 1 mL でフラスコ内及び結晶を洗浄した。得られたろ液を -20 の冷凍庫内で 24 時間凍結した。外温 20 で約 4 1 時間凍結乾燥し、包接体 1319.6 mg (白色固体) を得た。

【0076】

実施例 6 ~ 12 で得られた包接体の収率及び溶解度を表 2 に示す。

【0077】

【表 2】

実施例	リポ酸トリスルフィド		B-CD		包接体 (凍結乾燥品)			
	種類	溶解度 (g/L <sup>1)</sup> )	修飾	仕込量 (w/w)	含量 (%)		溶解度 (g/L <sup>3)</sup> )	
					実測	理論値		
6	ラセミ体	0.1	なし	10.2	84	8.6	8.9	0.77
7	ラセミ体	0.1	HP	12.9	94	7.1	7.2	≥49
8	R 体	0.3		9.7	99	9.6	9.4	≥65
9	ラセミ体	0.1	Me	16.0	96	5.8	5.9	≥50
10	R 体	0.3		16.2	99	6.1	5.8	≥41
11	ラセミ体	0.1	Mal	12.2	88	7.5	7.6	≥45
12	R 体	0.3			105	8.0	7.6	≥52

<sup>1)</sup> 20℃における水への溶解度を示す。

<sup>2)</sup> 収率 (%) = (収量×含量) / 理論収量 × 100

<sup>3)</sup> 20℃における包接体中のリポ酸トリスルフィドの水への溶解度を示す。「≥49 g / L」のように記載されている場合、49 g / L で溶解したことを示している。

【0078】

次に、実施例 8, 10, 12 で得られた包接体に含まれる (R) - リポ酸トリスルフィドについて、安定性試験を行った。安定性試験は、実施例 8, 10, 12 の包接体に含まれる (R) - リポ酸トリスルフィドの一部 (試料) を、40 で 3 か月静置した。このとき、遮光条件下で静置した試料と、遮光せずに静置した試料を作った。静置して 3 か月後に、それぞれの試料の含量を HPLC により調べ、静置前の含量に対する割合 (残存率) を調べた。CD としては、-CD、HP-CD、Me-CD、Mal-CD を用いた。結果を図 1 に示す。なお、図内の「SSS」は「トリスルフィド」の略である。

【0079】

HPLC の条件は次のとおりである。

検出器：紫外吸光度計 (測定波長：220 nm)

カラム：LiChrosorb RP-18 (関東化学、4.0 mm I.D. × 250 mm、5 μm)

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相 A：リン酸水溶液 (pH 3)

移動相 B：メタノール

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御した。

【0080】

【表 3】

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~5	100	0
5~15	100→25	0→75
15~20	25	75
20~21	25→100	75→0
21~35	100	0

流量：1 mL / min

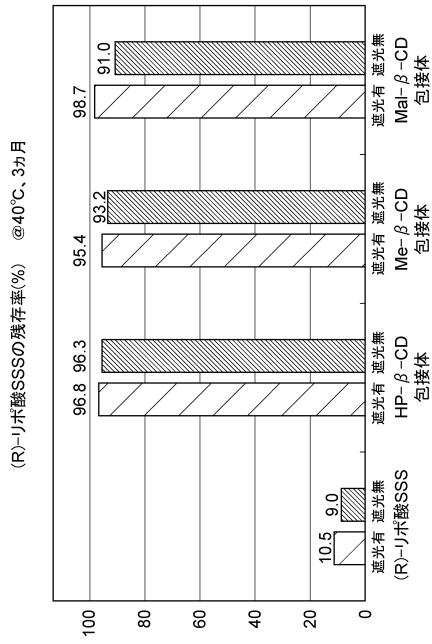
注入量：10 μL

面積測定範囲：試料溶液注入後 3 5 分間

保持時間：リポ酸（約 1 8 分）、リポ酸トリスルフィド（約 2 0 分）

【 図 面 】

【 図 1 】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

アーマケミカル株式会社内

審査官 坂口 岳志

- (56)参考文献 中国特許出願公開第107652264(CN,A)  
中国特許出願公開第111320603(CN,A)  
中国特許出願公開第101607955(CN,A)  
特公昭37-7970(JP,B1)  
特開平7-188304(JP,A)  
特表2005-530866(JP,A)  
特表2019-534864(JP,A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C07D  
A61K  
A61P  
CAplus/REGISTRY(STN)