

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-502958

(P2014-502958A)

(43) 公表日 平成26年2月6日(2014.2.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 323/59 (2006.01)	C07C 323/59 C S P	4C084
A61K 38/00 (2006.01)	A61K 37/02	4C086
A61P 25/00 (2006.01)	A61P 25/00	4C206
A61P 25/30 (2006.01)	A61P 25/30	4H006
A61P 25/22 (2006.01)	A61P 25/22	4H045
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2013-538946 (P2013-538946)	(71) 出願人	512233260
(86) (22) 出願日	平成23年11月11日 (2011.11.11)		プロメンテイス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成25年6月25日 (2013.6.25)		アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53203、ミルウオーキー、ノース・ブランキントン・アベニュー・826、スイート・400
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/060432	(74) 代理人	110001173
(87) 国際公開番号	W02012/065102		特許業務法人川口国際特許事務所
(87) 国際公開日	平成24年5月18日 (2012.5.18)	(72) 発明者	ジョンソン, エドワード・エム
(31) 優先権主張番号	61/413, 152		アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53209、グレンデール、ノース・グレン・シヨア・ドライブ・6850
(32) 優先日	平成22年11月12日 (2010.11.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 S - t - プチル保護システインジペプチド類似体および関連化合物

(57) 【要約】

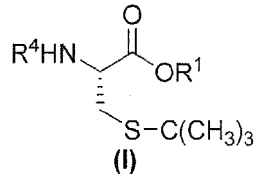
S - t - プチル保護システインジペプチド類似体および関連化合物、ならびに中枢神経系 (CNS) の疾患および/または状態を含むがこれらに限定されない疾患および/または状態を治療するための、これらの化合物の使用方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】

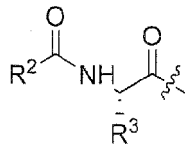


(式中、

R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、

R^4 は、 H ； $\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ ；

【化 2】

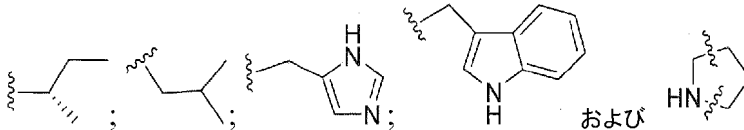


からなる群から選択され、

R^2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、ならびに

R^3 は、 H 、 CH_3 、 CH_2 -フェニル、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OH 、

【化 3】



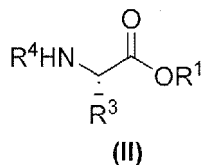
からなる群から選択される。))

またはその医薬的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項 2】

式 I I の化合物

【化 4】

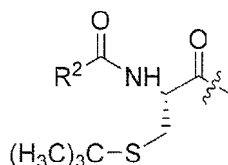


(式中、

R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、

R^4 は、 H および

【化 5】



からなる群から選択され、

R^2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、ならびに

10

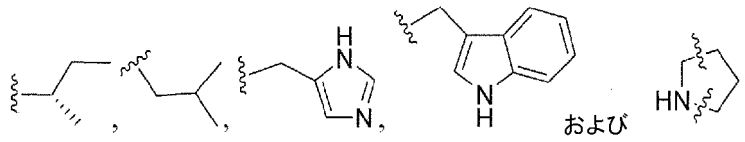
20

30

40

50

R³ は、H、CH₃、CH₂-フェニル、CH(CH₃)₂、CH₂OH、
 【化6】

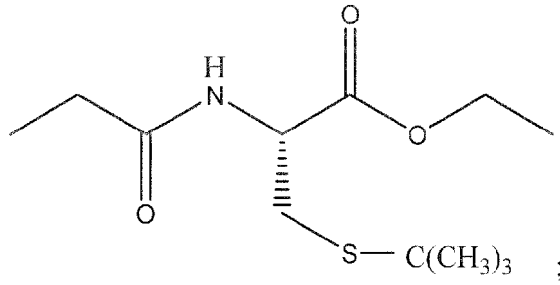


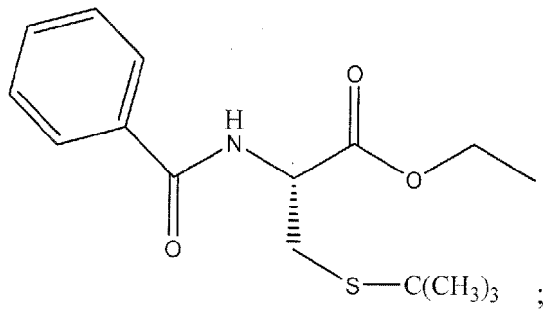
からなる群から選択される。))

またはその医薬的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグ。

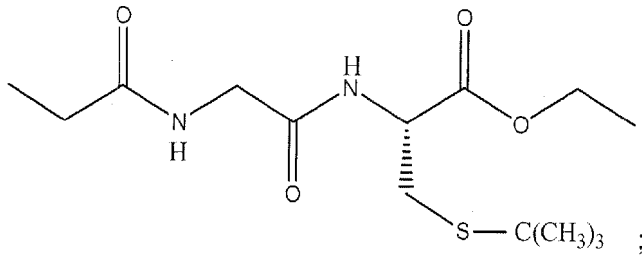
【請求項3】

【化7】

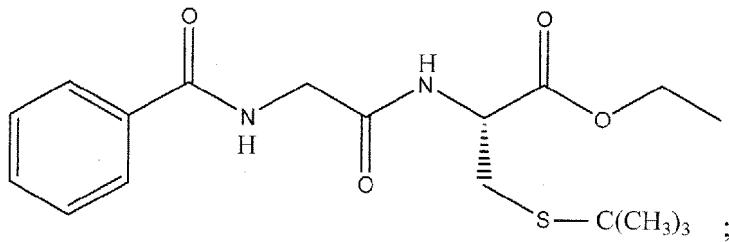




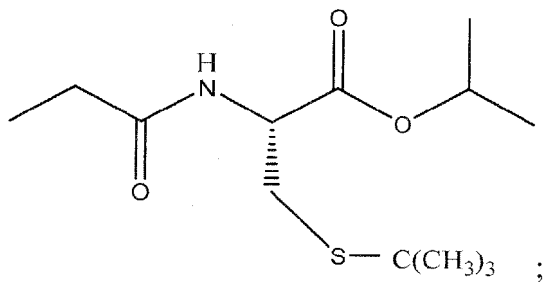
10



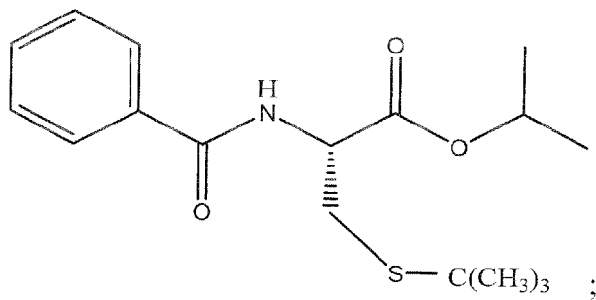
20

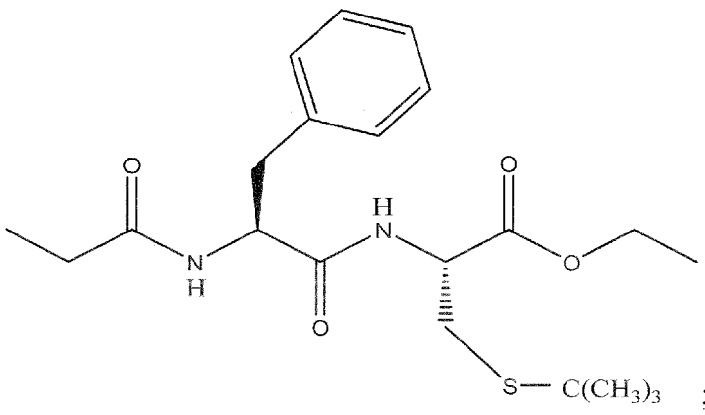
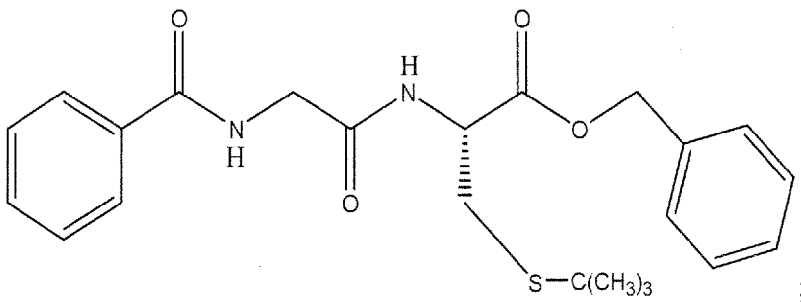
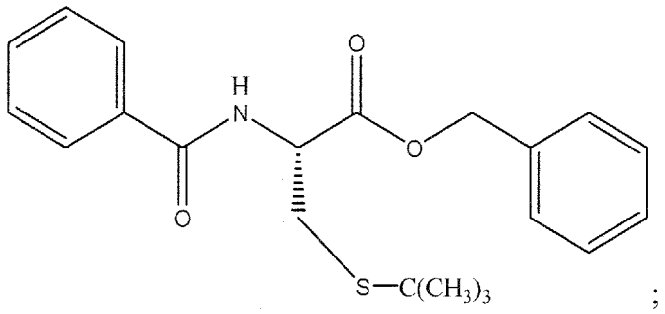
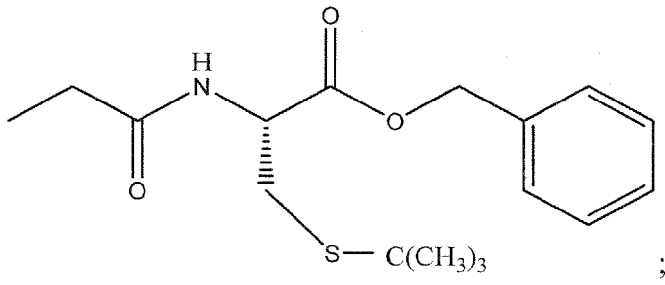


30



40



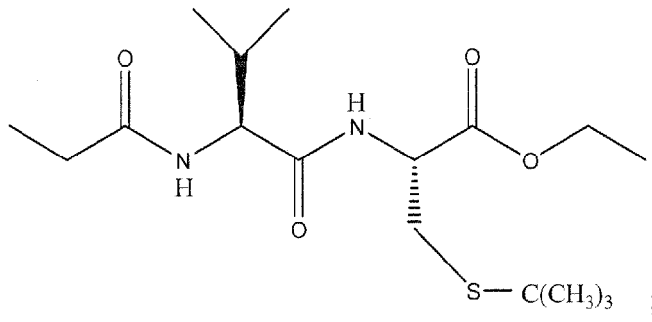


10

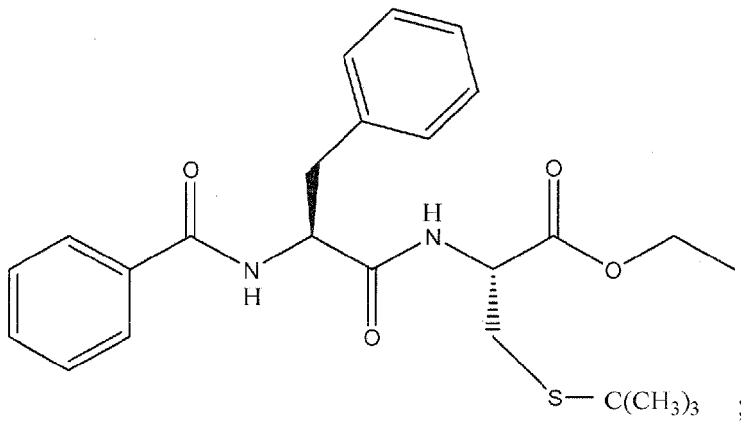
20

30

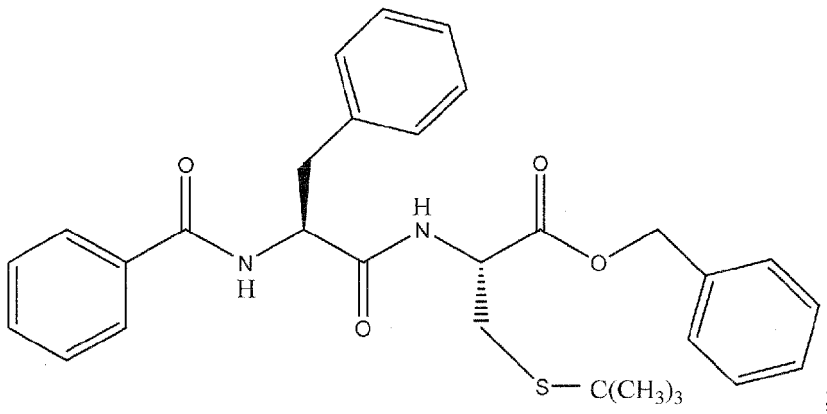
40



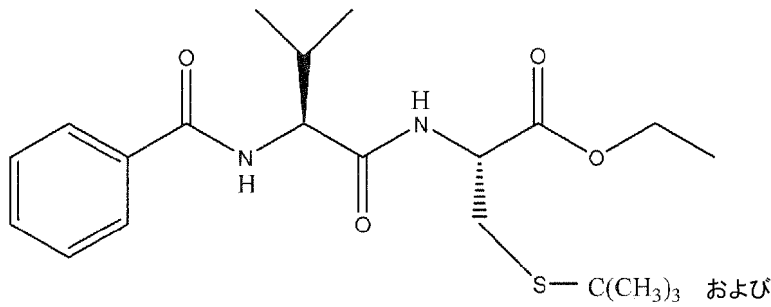
10



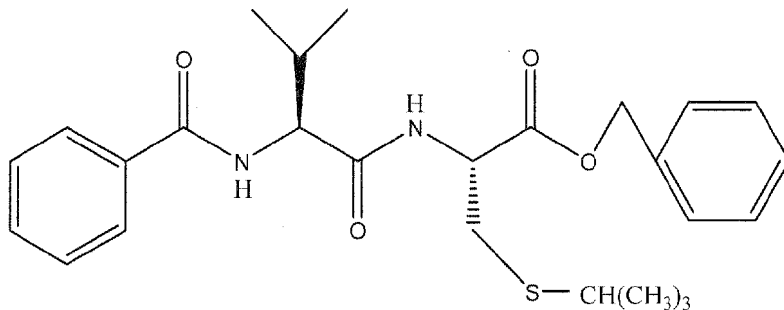
20



30



10



からなる群から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグ。

20

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 5】

統合失調症、薬物渴望、薬物中毒、双極性障害、不安症、うつ病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知機能障害、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、虚血性脳卒中、HIV 認知症およびハンチントン病からなる群から選択される中枢神経系（CNS）の疾患または状態を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1 から 3 に記載の化合物を、必要とする対象に投与することを含む方法。

【請求項 6】

中枢神経系の疾患または状態が統合失調症である、請求項 5 に記載の方法。

30

【請求項 7】

a) クロルプロマジン、チオリダジン、メソリダジン、ロキサピン、モリンドン、パーフェナジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、ハロペリドール、フルフェナジン、ドロペリドール、ズクロペンチキソールおよびプロクロルペラジンパーフェナジンからなる群から選択される第一世代抗精神病薬、ならびに / または

b) アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、プロナンセリン、クロチアピン、クロザピン、イロペリドン、ルラシドン、モサプラミン、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、レモキシプリド、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、ジプラシドン、ゾテピン、ピフェプルノックス（DU-127, 090）、ピマバンセリン（ACP-103）およびパピカセリン（SCA-136）からなる群から選択される第二世代抗精神病薬を、

40

必要とする対象に投与することをさらに含む、請求項 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規の S-t-ブチル保護システインジペプチド類似体および関連化合物、ならびに中枢神経系（CNS）の疾患および / または状態を含むがこれらに限定されない疾患および / または状態を治療するための、これらの化合物の使用方法に関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

中枢神経系（CNS）の疾患および／または状態は、多数の人々に発症する。CNS障害の一つである統合失調症は、世界の人口の1％が患っている衰弱性障害である。統合失調症の治療に効果のある医薬品の開発は、その根本的病態生理学的特徴付けにおける進展にかかっている。

【 0 0 0 3 】

統合失調症および他のCNS障害を治療するための従来手法には、不十分な効果および／またはそれらの使用に伴う副作用を含む著しい不都合があった。例えば、既存の第一および第二世代の抗精神病薬には、いくつかの欠点や、例えば、錐体外路の副作用、内分泌効果、肥満、トリグリセリド、血圧およびグルコースレベルの上昇、2型糖尿病、心臓血管疾患、腎臓毒性ならびに無顆粒球症などの著しい副作用がある。したがって、治療結果および安全性を改善することができる新規の薬剤を開発することが望まれている。

10

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 4 】

したがって、CNSの障害を治療する新しい治療剤への強い必要性がある。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 5 】

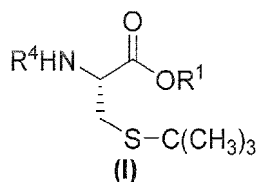
（発明の要旨）

一態様において、本発明は、式Iの化合物

20

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】



（式中、

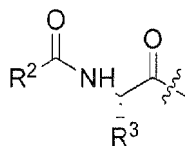
R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、

30

R^4 は、 H 、 $C(O)R_2$ および

【 0 0 0 7 】

【 化 2 】



からなる群から選択され、

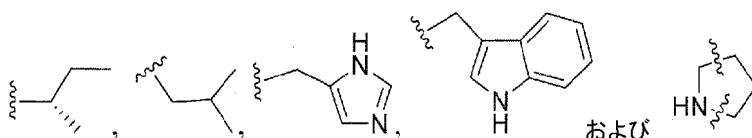
40

R^2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、

R^3 は、 H 、 CH_3 、 CH_2 -フェニル、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、

【 0 0 0 8 】

【 化 3 】



からなる群から選択される。）

50

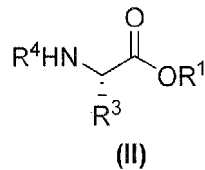
を対象とする。

【0009】

別の態様において、本発明は、式 I I の化合物

【0010】

【化4】



10

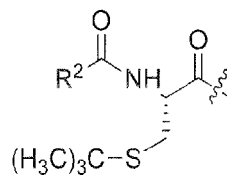
(式中、

R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、

R^4 は、Hおよび

【0011】

【化5】



20

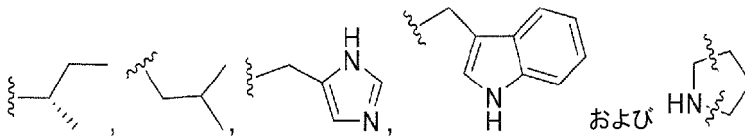
からなる群から選択され、

R^2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、

R^3 は、H、 CH_3 、 CH_2 -フェニル、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、

【0012】

【化6】



30

からなる群から選択される。))

を対象とする。

【0013】

本発明は、提供される化合物の医薬的に許容される塩、エステルおよびプロドラッグも包含する。

【0014】

別の態様において、本発明は、治療有効量の式 I もしくは式 I I のいずれかの化合物またはその医薬的に許容される塩を対象に投与するステップを含む、対象における疾患または状態を治療する方法を対象とする。対象に投与する好ましい経路は、経口送達によって

40

【0015】

別の態様において、本発明は、統合失調症、薬物渴望、薬物中毒、双極性障害、不安症、うつ病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知機能障害、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、虚血性脳卒中、HIV 認知症およびハンチントン病を含むが、これらに限定されない中枢神経系 (CNS) の疾患または状態を治療する方法であって、治療有効量の本発明の化合物のいずれかを、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法を提供する。

【0016】

50

好ましい実施形態において、疾患は統合失調症である。

【0017】

いくつかの態様において、本発明の方法および組成物は、従来の第一世代抗精神病薬と第二世代抗精神病薬とを組み合わせ使用されてもよい。

【0018】

したがって、一実施形態において、本発明は、統合失調症、薬物渴望、薬物中毒、双極性障害、不安症、うつ病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知機能障害、多発性硬化症、ALS、虚血性脳卒中、HIV認知症およびハンチントン病を含むが、これらに限定されないCNSの疾患または状態の治療に対する、1)式I-Iのいずれかの化合物と、2)既存の第一世代抗精神病薬(クロルプロマジン、チオリダジン、メソリダジン、ロキサピン、モリンドン、パーフェナジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、ハロペリドール、フルフェナジン、ドロペリドール、ズクロペンチキソールおよびプロクロルペラジンパーフェナジンを含むが、これらに限定されない)および/または第二世代抗精神病薬(アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、プロナンセリン、クロチアピン、クロザピン、イロペリドン、ルラシドン、モサブラミン、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、レモキシプリド、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、ジブラシドン、ゾテピン、ピフェブルノックス(DU-127,090)、ピマバンセリン(ACP-103)およびパピカセリン(SCA-136)を含むが、これらに限定されない)との組合せ使用を対象とする。

10

【0019】

本発明は、式Iもしくは式IIのいずれかの化合物またはその医薬的に許容される塩を、医薬的に許容される担体と組み合わせ含有する医薬組成物をさらに包含する。

20

【0020】

対象において疾患または状態を治療するための、そのような医薬組成物(あるいは、「医薬」と称する。)を製剤/製造する方法も、本発明の範囲内である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

別の記載がない限り、次の定義が使用される。

【0022】

用語「t-ブチル」は、tert-ブチルアルキル基を指す。

30

【0023】

用語「DBU」は、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを指す。

【0024】

用語「CDI」は、1,1'-カルボニルジイミダゾールを指す。

【0025】

用語「HOBt」は、ヒドロキシベンゾトリアゾールを指す。

【0026】

用語「EDCI」は、カップリング剤である1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを指す。

40

【0027】

用語「プロドラッグ」は、生理学的条件下で本発明の化合物または本発明の化合物の活性部分になる、本発明の化合物のモノマーおよび二量体を含むが、これらに限定されない化合物を指す。

【0028】

用語「活性部分」は、本発明の化合物であってもなくても、インビボで医薬的に活性である化合物を指す。

【0029】

用語「エステル」は、RおよびR'がそれぞれカルボン酸およびアルコールの有機部分である、RCO₂R'の一般構造を有する化合物を指す。

50

【0030】

用語「二量体」は、本明細書に記載された2つの同一のプロドラッグまたは保護システム類似体のジスルフィド結合によって形成された化学実体を指す。

【0031】

用語「対象」は、ヒトを含む。用語「ヒト」、「患者」および「対象」は、交換可能に使用される。

【0032】

一般に、別の記載がない限り、本明細書のあらゆる箇所而言及される化学基は、場合によって置換され得る。

【0033】

用語「治療有効量」は、疾患または障害を治療するために対象に投与されるときに、そのような疾患または障害の治療を達成するのに十分である化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患または障害およびその重症度、ならびに治療される対象の年齢、体重などによって変化させることができる。

【0034】

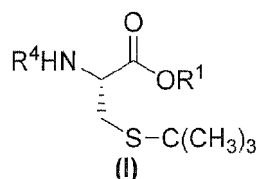
一実施形態において、用語「治療する」または「治療」は、疾患または障害を改善する（すなわち、疾患の発症またはそれらの臨床症状の少なくとも1つの発症を食い止めるまたは弱める。）ことを指す。別の実施形態において、「治療する」または「治療」は、対象によって認められないことがあるが、少なくとも1つの物理的パラメーターを改善することを指す。さらに別の実施形態において、「治療する」または「治療」は、疾患または障害を、物理的に（例えば、認められる症状の安定化）、または生理学的に（例えば、物理的パラメーターの安定化）、または両方調節することを指す。さらに別の実施形態において、「治療する」または「治療」は、疾患または障害の発症を遅延させること、または予防することまでも指す。

【0035】

一態様において、本発明は、式Iの化合物

【0036】

【化7】



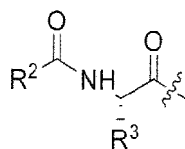
(式中、

R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、

R^4 は、 H 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ および

【0037】

【化8】



からなる群から選択され、

R^2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、ならびに

R^3 は、 H 、 CH_3 、 CH_2 -フェニル、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OH 、

【0038】

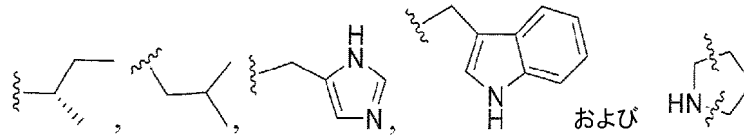
10

20

30

40

【化 9】



からなる群から選択される。) を対象とする。

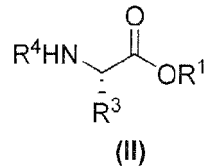
【0039】

別の態様において、本発明は、式 I I の化合物

【0040】

10

【化 10】



(式中、

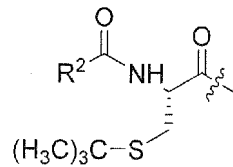
R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、

R^4 は、Hおよび

20

【0041】

【化 11】



からなる群から選択され、

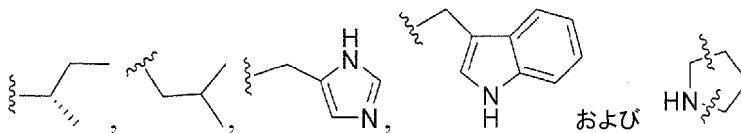
R^2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、ならびに

30

R^3 は、H、 CH_3 、 CH_2 -フェニル、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、

【0042】

【化 12】



からなる群から選択される。) を対象とする。

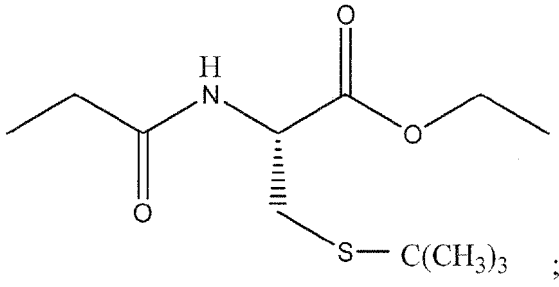
【0043】

現在好ましい化合物は、

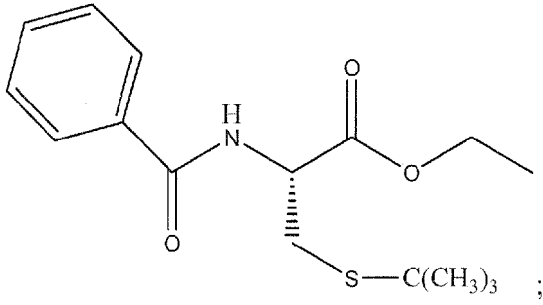
40

【0044】

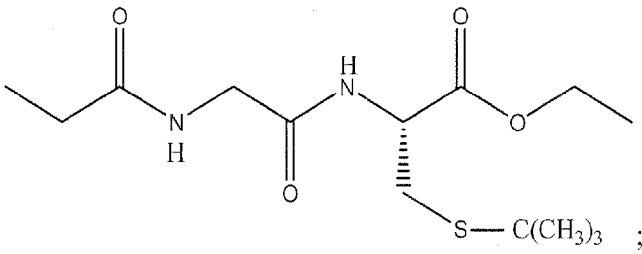
【化 1 3】



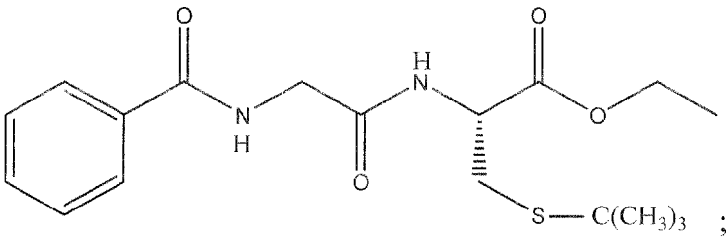
10

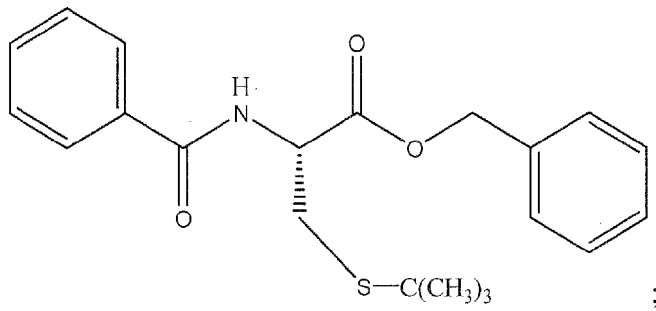
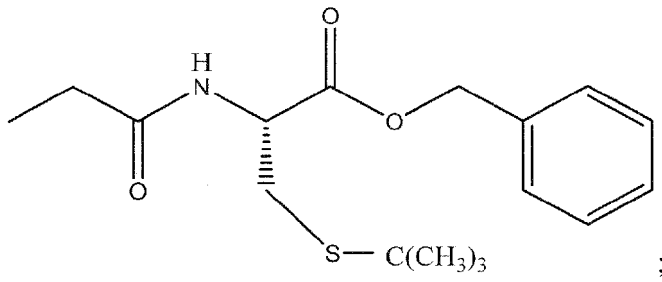
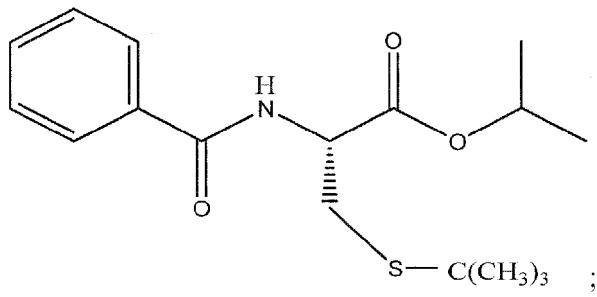
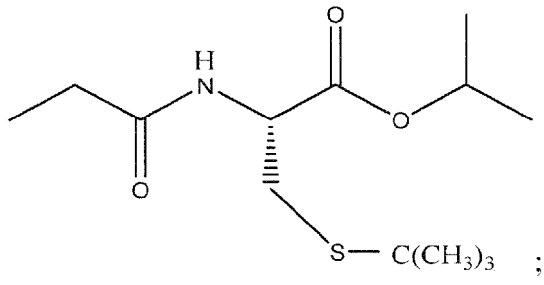


20



30

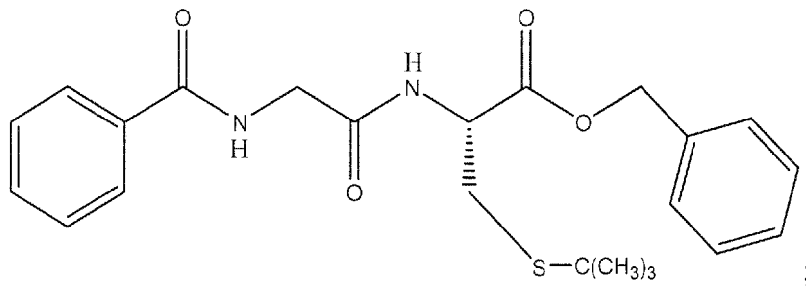




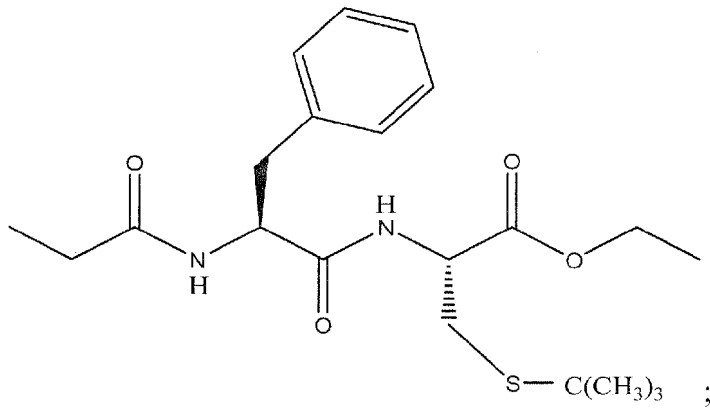
10

20

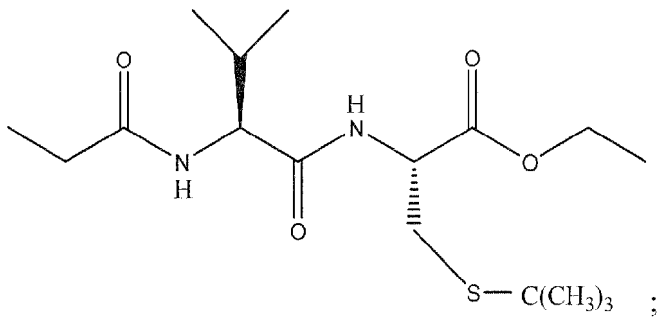
30



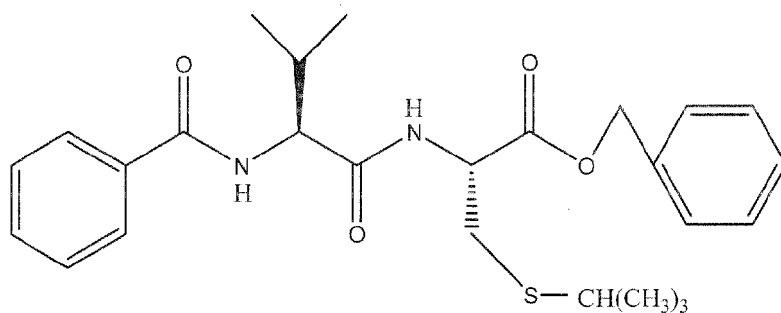
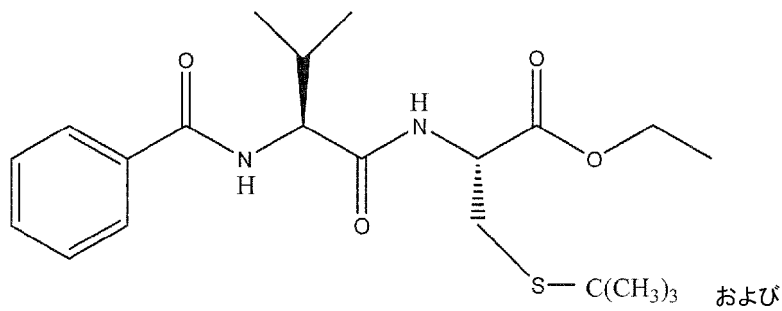
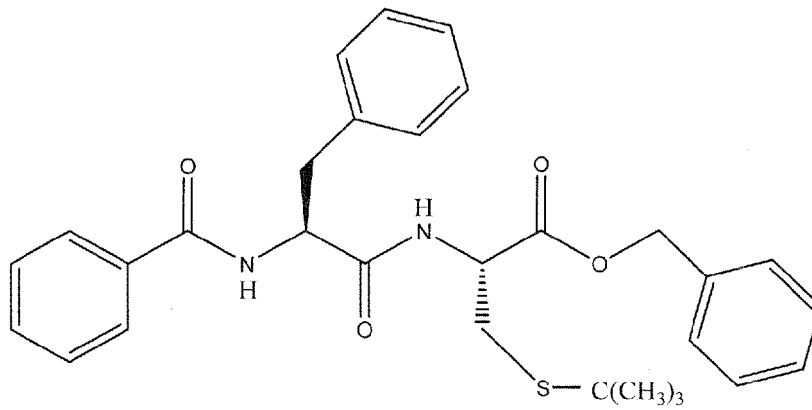
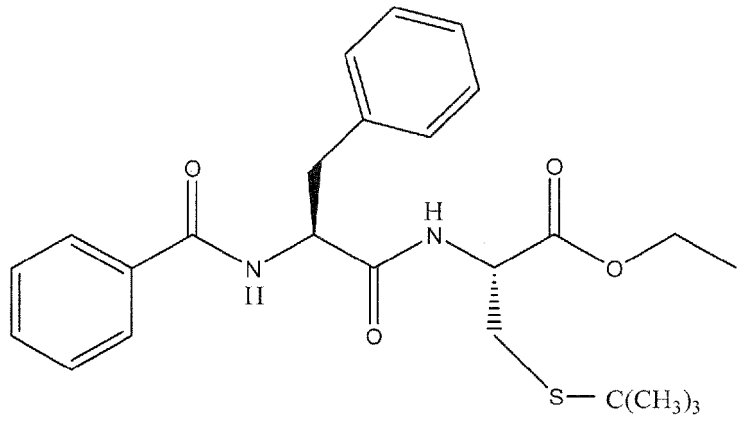
10



20



30



を含む。

【0045】

本明細書に記載された特定の化合物は、1つまたは複数のキラル原子を含有し得る、またはそうでなければ、2つの光学異性体または2つ以上のジアステレオマーとして存在可能である。したがって、本発明の化合物は、光学異性体/ジアステレオマーの混合物および精製された光学異性体/ジアステレオマーまたは光学異性体/ジアステレオマー富化混合物を含む。上記式によって表される化合物の個々の異性体、および全体的にまたは部分

的に平衡化された任意のそれらの混合物も、本発明の範囲内に含まれる。本発明は、1つまたは複数のキラル中心が反転される、それらの異性体との混合物としての上記式によって表される化合物の個々の異性体にも及ぶ。また、すべての互変異性体および互変異性体の混合物は、上記式の化合物の範囲内に含まれることが理解される。

【0046】

本発明の化合物は、水和形態、例えば、ヘミ水和物を含む、非溶媒和および溶媒和形態で存在できる。一般に、医薬的に許容される溶媒、例えば水、エタノールなどとの溶媒和形態は、本発明の目的のための非溶媒和形態と同等である。

【0047】

本発明の特定の化合物は、医薬的に許容される塩、例えば、酸付加塩も形成する。例えば、窒素原子は、酸によって塩を形成し得る。塩形成のために適切な酸の例としては、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸および当業者に周知である他の鉱物カルボン酸が挙げられる。従来の方法で塩を生成するために、塩は、遊離塩基形態を十分量の所望の酸と接触させることによって調製される。遊離塩基形態は、適切な希釈水性塩基溶液、例えば希釈水性水酸化物炭酸カリウム、アンモニアおよび重炭酸ナトリウムで塩を処理することによって再生され得る。遊離塩基形態は、ある物理的特性、例えば極性溶媒への溶解度においてそれらのそれぞれの塩形態とはいくらか異なるが、酸性塩は、本発明の目的のためのそれらのそれぞれの遊離塩基形態と同等である。(例えば、参照により本明細書に組み込む S. M. Berger, 「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci., 66: 1 - 19 頁 (1977 年) を参照)。

10

20

【0048】

本明細書で使用される場合、用語「組成物」は、特定量の特定成分を含む生成物、および直接または間接的に、特定量の特定成分の組合せの結果として、任意の生成物を包含することが意図される。

【0049】

本発明の化合物は、無機または有機酸から誘導される医薬的に許容される塩の形態で使用され得る。句「医薬的に許容される塩」は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを示さず、正当な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび下等動物の組織と接触させる使用に適切であり、妥当な利益/危険比に見合う塩を意味する。医薬的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Berger は、J. Pharmaceut. Sciences, 1977 年、66: 1 頁以下参照において、医薬的に許容される塩を詳細に記載している。塩は、遊離塩基官能基と適切な有機酸とを反応させることによって、本発明の化合物の最終単離および精製の間、または別々にインサイチュで調製され得る。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、ニグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩 (イセチオン酸塩 (isothiionate))、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩 (palmitoate)、ペクチン酸塩 (pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。また、塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル、例えばメチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物；硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチルおよび硫酸ジアミルなどの硫酸ジアルキル；長鎖ハロゲン化物、例えばデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物；臭化ベンジルおよび臭化フェネチルなどのハロゲン化アリーラルアルキルならびにその他の薬剤で四級化さ

30

40

50

れ得る。水溶性もしくは油溶性または分散性生成物は、こうして得られる。医薬的に許容される酸付加塩を形成するために用いられ得る酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。

【0050】

塩基付加塩は、カルボン酸含有部分と、適切な塩基、例えば医薬的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩と、あるいはアンモニアまたは有機第1級、第2級もしくは第3級アミンとを反応させることによって、本発明の化合物の最終単離および精製の間、インサイチュで調製されうる。医薬的に許容される塩としては、とりわけアルカリ金属またはアルカリ土類金属に基づくカチオン、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウムの塩など、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、ジエチルアンモニウムおよびエチルアンモニウムを含む非毒性の第4級アンモニアおよびアミンカチオンが挙げられるが、これらに限定されない。塩基付加塩を形成するために有用な他の代表的な有機アミンとしては、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジンなどが挙げられる。

10

【0051】

本発明の化合物の局所投与の剤形は、散剤、スプレー、軟膏および吸入剤を含む。活性化合物は、滅菌条件下で、医薬的に許容される担体および要求され得る任意の必要とされる保存剤、緩衝剤または推進剤と混合される。眼科製剤 (o p t h a l m i c f o r m l a t i o n)、眼軟膏剤、散剤および溶液も、本発明の範囲内であると企図される。

20

【0052】

本発明の医薬組成物における活性成分の実際の用量レベルは、特定の患者、組成物および投与様式において所望の治療反応を達成するために有効である、一定量の活性化合物を得るために変更され得る。選択された用量レベルは、特定の化合物の活性、投与の経路、治療される状態の重症度、ならびに治療される患者の状態および以前の病歴による。しかし、所望の治療効果の達成に要求される用量レベルよりも低いレベルで化合物投与を開始し、所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増加していくことは、当業者の技術の範囲内である。

30

【0053】

上記または他の治療に使われる場合、本発明の化合物の1つの治療有効量は、純粋形態、または存在する場合、医薬的に許容される塩、エステルまたはプロドラッグ形態で用いられ得る。あるいは、化合物は、目的の化合物を1種または複数の医薬的に許容される添加剤と組み合わせて含有する医薬組成物として投与され得る。

【0054】

本発明の化合物の句「治療有効量」は、任意の医療処置に適用可能な妥当な利益/危険比で障害を治療するための化合物の十分量を意味する。しかし、本発明の化合物および組成物の一日総使用量は、正当な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解される。任意の特定の患者に対する、特定の治療有効投与量レベルは、治療される障害および障害の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事；用いられる特定の化合物の投与の時間、投与の経路および排せつ率；治療の期間；用いられる特定の化合物と組み合わせて、または同時に使用される薬物；ならびに医学分野で周知の同様の要因を含む様々な要因による。例えば、所望の治療効果の達成に要求される用量レベルよりも低いレベルで化合物投与を開始し、所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増加していくことは、当業者によく知られている。

40

【0055】

ヒトまたは下等動物に投与する本発明の化合物の一日総投与量は、約0.0001から約1000mg/kg/日の範囲であってよい。所望の場合、効果的な一日投与量は、投

50

与目的のために複数回投与に分割され得るので、その結果として、単回投与組成物は、一日投与量に達するような量またはその約量を含むし得る。

【0056】

本発明は、1種または複数の非毒性の医薬的に許容される担体と共に製剤される本発明の化合物を含む医薬組成物も提供する。医薬組成物は、固体または液体形態で経口投与用に、注射用または直腸投与用に特別に製剤され得る。

【0057】

本発明の医薬組成物は、経口で、直腸で、非経口で、嚢内で、腔内で、経皮で（例えばパッチを使用して）、経粘膜で、舌下で、肺内で、腹腔内で、局所で（散剤、軟膏またはドロップによってのように）、頬側でまたは経口もしくは鼻腔用スプレーとしてヒトおよび他のほ乳類に投与され得る。用語「非経口で」は、本明細書で使用される場合、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下ならびに関節内注射および注入を含む投与様式を指す。

10

【0058】

別の態様において、本発明は、本発明の構成要素および生理学的に耐容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。本発明は、本明細書において、とりわけ注射用、鼻腔内投与用、固体または液体形態での経口投与用、直腸または局所投与用の賦形剤と総称される、1種または複数の非毒性の生理学的に忍容されるまたは許容される賦形剤、担体、アジュバントまたはビヒクルと共に組成物に製剤した、上記したような1つまたは複数の化合物を含む。

【0059】

注射に適切した組成物は、滅菌注射溶液またはディスパーションに再構成するために、生理学的に許容される、滅菌水性または非水性溶液、ディスパーション、懸濁液またはエマルションおよび滅菌散剤を含み得る。適切な水性および非水性担体、賦形剤、溶媒またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど）、植物油（オリーブ油など）、注射用有機エステル、例えばオレイン酸エチルおよびそれらの適切な混合物が挙げられる。

20

【0060】

これらの組成物は、アジュバント、例えば保存剤、湿潤剤、乳化剤および分配剤（dispensing agent）も含有することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって確保され得る。例えば砂糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことが望ましいこともある。注射用医薬品形態の持続的吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によってもたらされ得る。

30

【0061】

活性化化合物に加えて、懸濁液は、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天ならびにトラガカントまたはこれらの物質の混合物などを含むし得る。

【0062】

注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコライドなどの生分解性ポリマーにおいて、薬物のマイクロカプセルマトリックス（microencapsule matrix）を形成することによって作製される。薬物とポリマーとの比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出率が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤は、体内組織と適合性があるリポソームまたはマイクロエマルション中への薬物封入によっても調製される。

40

【0063】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターによるろ過によって、または使用直前に、滅菌水または他の滅菌注射用媒体中に溶解または分散され得る滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

50

【0064】

経口投与用の固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤を含む。そのような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも1つの不活性な医薬的に許容される添加剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくは第二リン酸カルシウムならびに/またはa) 充填剤もしくは増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸；b) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシア；c) 保湿剤、例えばグリセロール；d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケートおよび炭酸ナトリウム；e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン；f) 吸収促進剤、例えば第4級アンモニウム化合物；g) 湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート；h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、ならびにi) 潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムならびにそれらの混合物と混合され得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

10

【0065】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖などの添加剤および高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟質および硬質の充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤としても用いられ得る。

【0066】

20

錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体剤形は、コーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティングおよび医薬製剤分野において周知である他のコーティングと共に調製され得る。これらは乳白剤を場合によって含有することができ、また、場合によって遅延した様式で、腸管のある一部分において活性成分のみを、または活性成分を優先的に放出するような組成物でよい。使用され得る埋込み組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

【0067】

活性化合物はマイクロカプセル形態であってもよく、適切な場合、上記添加剤の1種または複数を伴う。

【0068】

30

経口投与用の液体剤形は、医薬的に許容されるエマルション、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤を含む。活性化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野で通常使用する不活性賦形剤を含んでもよく、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにそれらの混合物などである。

【0069】

40

不活性賦形剤の他に、経口組成物は、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味料、香料および芳香剤を含んでもよい。

【0070】

直腸または腔内投与用の組成物は、好ましくは、本発明の化合物と、室温では固体であるが体温では液体であるので、直腸または腔内内で融解して活性化合物を放出する適切な非刺激性の添加剤または担体、例えばココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐薬ワックスとを混合して調製され得る坐薬である。

【0071】

本発明の化合物は、リポソームの形態でも投与され得る。当技術分野で知られているように、リポソームは、リン脂質または他の脂質物質から一般に誘導される。リポソームは

50

、水性媒体中に分散される単層または多層水和液晶によって形成される。リポソームを形成することが可能である、非毒性であり、生理学的に許容され、代謝可能な任意の脂質が使用され得る。リポソーム形態の本発明の組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存剤、添加剤などを含有することができる。好ましい脂質は、別々にまたは一緒に使用される天然リン脂質および合成リン脂質ならびにホスファチジルコリン（レシチン）である。

【0072】

リポソームを形成するための方法は、当技術分野で知られている。例えば、Prescott編、Methods in Cell Biology、XIV巻、Academic Press、New York、N.Y.（1976年）、33頁以下参照を参照

10

【0073】

別の態様において、本発明は、治療有効量の式Iもしくは式IIのいずれかの化合物またはその医薬的に許容される塩を対象に投与するステップを含む、対象において疾患または状態を治療する方法を対象とする。対象に投与する好ましい経路は、経口送達による。

【0074】

特に、本発明は、統合失調症、薬物渴望、薬物中毒、双極性障害、不安症、うつ病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知機能障害、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、虚血性脳卒中、HIV認知症およびハンチントン病を含むが、これらに限定されない中枢神経系（CNS）の疾患または状態を治療する方法であって、治療有効量の本発明の化合物のいずれかをそれを必要とする対象に投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0075】

しかし、提供される化合物が、グルタチオンレベルおよび/またはグルタミン酸シグナル伝達の低下、ならびに/または酸化ストレス、ならびに/またはシスチン-グルタミン酸対向輸送体活性、グルタミン酸神経伝達、シナプス結合および遺伝子発現の障害に関連する他の疾患または状態を治療するために使用され得るということは、当業者に知られている。

【0076】

一般に、本発明は、任意の特定の疾患または状態の治療に限定されないが、そのメカニズムが本発明の化合物によって作用され得る任意の疾患または状態の治療を包含する。

30

【0077】

いくつかの態様において、本発明の方法および組成物は、従来の第一世代抗精神病薬と第二世代抗精神病薬とを組み合わせ使用され得る。

【0078】

したがって、一実施形態において、本発明は、統合失調症、薬物渴望、薬物中毒、双極性障害、不安症、うつ病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知機能障害、多発性硬化症、ALS、虚血性脳卒中、HIV認知症およびハンチントン病を含むが、これらに限定されないCNSの疾患または状態の治療のための、1)式I-式IIのいずれかの化合物と、2)既存の第一世代抗精神病薬（クロルプロマジン、チオリダジン、メソリダジン、ロキサピン、モリンドン、パーフェナジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、ハロペリドール、フルフェナジン、ドロペリドール、ズクロペンチキソールおよびプロクロルペラジンパーフェナジンを含むが、これらに限定されない）および/または第二世代抗精神病薬（アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、プロナンセリン、クロチアピン、クロザピン、イロペリドン、ルラシドン、モサブラミン、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、レモキシプリド、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、ジブラシドン、ゾテピン、ピフェブルノックス（DU-127, 090）、ピマパンセリン（ACP-103）およびパピカセリン（SCA-136）を含むが、これらに限定されない）との組合せ使用を対象とする。

40

【0079】

50

本発明は、式 I もしくは式 I I のいずれかの化合物またはその医薬的に許容される塩を、医薬的に許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物をさらに包含する。

【0080】

対象において疾患または状態を治療するための、そのような医薬組成物（あるいは、「医薬」と称する。）を製剤/製造する方法も、本発明の範囲内である。

【0081】

本発明をより理解しやすくするために、以下に詳細が提供される。これらは単に説明であり、決して本発明の範囲を限定するものと理解されてはならない。実際、本明細書に示され記載されたものに加えて、本発明の様々な変更形態は、以下の実施例および先の記載から当業者に明らかとなる。そのような変更形態もまた、添付した特許請求の範囲の範囲内にあると意図される。

10

【実施例】

【0082】

本発明による S - t - ブチル保護システインジペプチド類似体を得る例示的な合成方法が、スキーム 1 - 3 において概説される。スキーム 1 - 3 に従う実際の合成を行ったという表明はしない。しかし、当業者は、特許請求する化合物の合成方法を、提供するスキーム 1 - 3 に部分的に基づいて知ると考えられる。

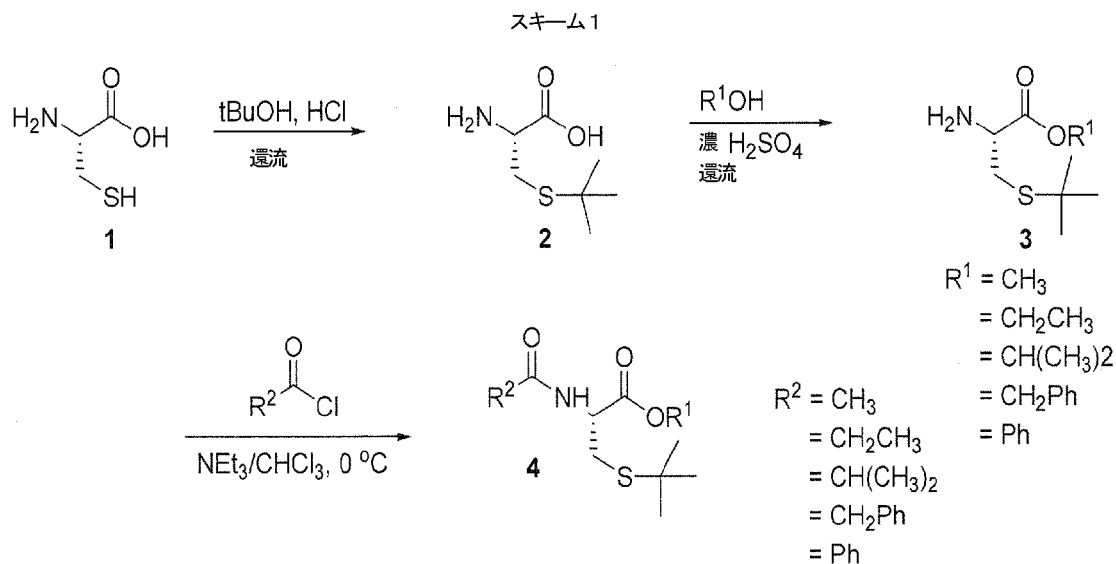
【0083】

スキーム 4 - 10 は、本発明の化合物をいくらか作製するために行った実際の合成を例示する。

20

【0084】

【化 1 4】



30

(式中、

tBuOHはtert-ブタノールであり、

R¹およびR²は、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂-フェニルおよびフェニルからなる群から独立に選択される。)

40

【0085】

スキーム 1 における反応の説明

システイン(1)を大過剰の濃(12N)塩酸に溶解し、攪拌しながら室温で、tert-ブタノール溶液(12N塩酸に溶解)で処理する。tert-ブタノールの添加後、混合物を攪拌しながら6時間加熱還流する。反応が完了すると、混合物を0℃まで冷却し、沈殿固体、S-t-ブチルシステイン(2)を残った溶液からろ過する。

【0086】

S-t-ブチル保護システイン(2)を無水濃硫酸に溶解し、攪拌しながら1.5モル当量の対応するアルコール(R¹OH)で滴下処理する。アルコールの添加後、混合物を

50

アルゴン雰囲気下で8 - 12時間攪拌し、反応を確実に完了させる。次いで混合物を氷水浴に添加し、反応を停止して反応物を冷却する。得られる混合物を塩化メチレン(x3)で抽出し、所望の化合物(3)を水層から取り出す。有機レベルを硫酸マグネシウム(または炭酸カリウム)で脱水し、ろ過する。得られる有機溶液を真空下で濃縮し、溶媒を所望の化合物(3)から除去する。さらなる精製をすることなく、所望の化合物(3)を次の反応に送る。

【0087】

新たに得た化合物(3)をトリエチルアミンとクロロホルムとの混合物(1:2)に添加し、氷浴で0 まで冷却する。得られる混合物を、攪拌しながらアルゴン雰囲気下で4 - 6時間、1.1モル当量の対応する塩化アシル($R^2C(O)Cl$)で処理し、所望の化合物(4)を生成する。反応が完了した後、氷水を混合物に添加し、塩化メチレン(x3)で所望の化合物(4)を抽出し、硫酸マグネシウム(炭酸カリウム)で脱水する。溶媒を真空下で除去することによって最終生成物を得、化合物(4)を得る。

10

【0088】

R^1 および R^2 がメチルである化合物4の合成

R^1 および R^2 がメチルである化合物4は、例えば、以下のように調製することができる。

【0089】

システイン(1)を大過剰の濃(12N)塩酸に溶解し、攪拌しながら室温で、tert-ブタノール溶液(12N塩酸に溶解)で処理する。tert-ブタノールの添加後、混合物を攪拌しながら6時間加熱還流する。反応が完了すると、混合物を0 まで冷却し、沈殿固体、S-t-ブチルシステイン(2)を残った溶液からろ過する。

20

【0090】

S-t-ブチル保護システイン(2)を無水濃硫酸に溶解し、攪拌しながら1.5モル当量のメチルアルコール(CH_3OH)で滴下処理する。アルコールの添加後、混合物をアルゴン雰囲気下で8 - 12時間攪拌し、反応を確実に完了させる。次いで混合物を氷水浴に添加し、反応を停止して反応物を冷却する。得られる混合物を塩化メチレン(x3)で抽出し、所望の化合物(3)を水層から取り出す。有機レベルを硫酸マグネシウム(または炭酸カリウム)で脱水し、ろ過する。得られる有機溶液を真空下で濃縮し、溶媒を所望の化合物(3)から除去する。さらなる精製をすることなく、所望の化合物(3)を次の反応に送る。

30

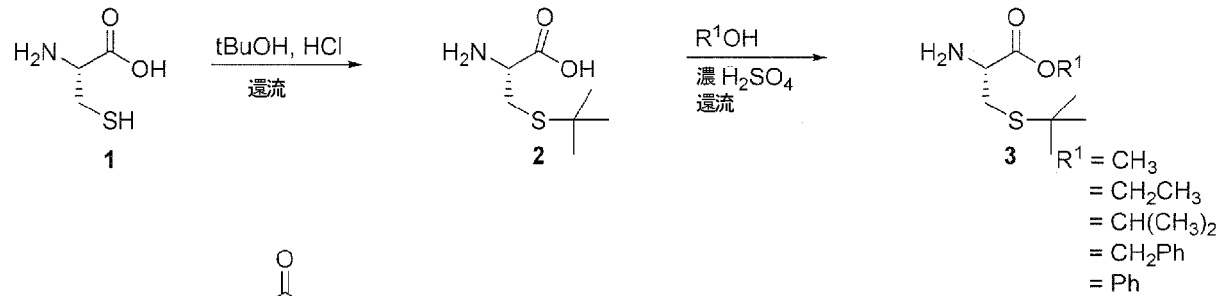
【0091】

新たに得た化合物(3)をトリエチルアミンとクロロホルムとの混合物(1:2)に添加し、氷浴で0 まで冷却する。得られる混合物を、攪拌しながらアルゴン雰囲気下で4 - 6時間、1.1モル当量塩化アセチルで処理し、所望の化合物(4)を生成する。反応が完了した後、氷水を混合物に添加し、塩化メチレン(x3)で所望の化合物(4)を抽出し、硫酸マグネシウム(炭酸カリウム)で脱水する。溶媒を真空下で除去することによって最終生成物を得、化合物(4)を得る。

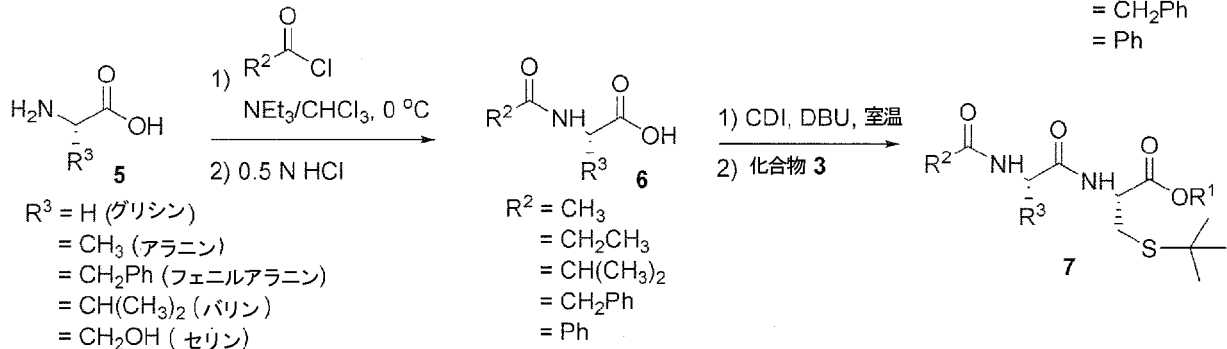
【0092】

【化 1 5】

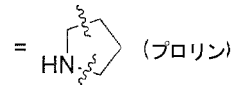
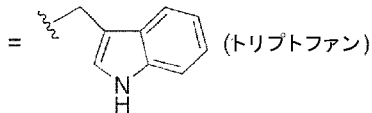
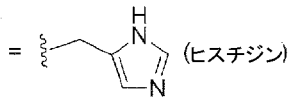
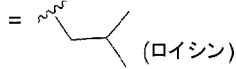
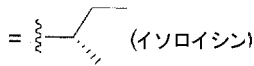
スキーム2



10



20



30

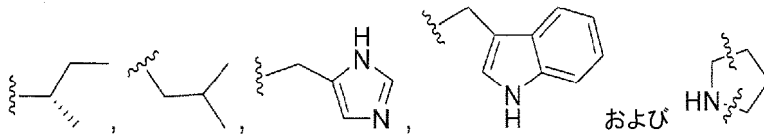
(式中、

R^1 および R^2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から独立に選択され、

R^3 は、 H 、 CH_3 、 CH_2 -フェニル、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OH 、

【0093】

【化 1 6】



40

からなる群から独立に選択される。)

【0094】

スキーム2における反応の説明

システイン(1)を大過剰の濃(12N)塩酸に溶解し、攪拌しながら室温で、tert-ブタノール溶液(12N塩酸に溶解)で処理する。tert-ブタノールの添加後、混合物を攪拌しながら6時間加熱還流する。反応が完了すると、混合物を0℃まで冷却し、沈殿固体、S-t-ブチルシステイン(2)を残った溶液からろ過する。

50

【0095】

S - t - ブチル保護システイン (2) を無水濃硫酸に溶解し、攪拌しながら 1 . 5 モル当量の対応するアルコール ($R^1 OH$) で滴下処理する。アルコールの添加後、混合物をアルゴン雰囲気下で 8 - 12 時間攪拌し、反応を確実に完了させる。次いで混合物を氷水浴に添加し、反応を停止し、反応物を冷却する。得られる混合物を塩化メチレン ($\times 3$) で抽出し、所望の化合物 (3) を水層から取り出す。有機レベルを硫酸マグネシウム (または炭酸カリウム) で脱水し、ろ過する。得られる有機溶液を真空下で濃縮し、溶媒を所望の化合物 (3) から除去する。さらなる精製をすることなく、所望の化合物 (3) を次の反応に送る。

【0096】

所望のアミノ酸 (5) をトリエチルアミンとクロロホルムとの混合物 (1 : 2) に添加し、氷浴で 0 まで冷却する。得られる混合物を、攪拌しながらアルゴン雰囲気下で 4 - 6 時間、1 . 1 モル当量の対応する塩化アシル ($R^2 C(O)Cl$) で処理する。反応が完了した後、混合物を 0 . 5 N HCl で処理し、来る反応のためにカルボン酸基を遊離させ、所望の化合物 (6) を生成する。得られる化合物 (6) を攪拌塩化メチレンに溶解し、1 . 2 モル当量の 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (CDI) および 1 . 1 当量の 1 , 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU) を用いて室温で処理し、アルゴン雰囲気下で 4 時間攪拌する。最初の反応が完了した後、新たに調製した化合物 (3) (1 . 2 モル当量) を、攪拌しながら室温でゆっくりと反応物に添加する。得られる混合物をさらに 4 時間攪拌し、所望の化合物 (7) を生成する。

【0097】

R^1 および R^2 がメチルであり、 R^3 が H である化合物 7 の合成

R^1 および R^2 がメチルであり、 R^3 が水素である化合物 7 を作製するために、以下のステップを採用し得る：

システイン (1) を大過剰の濃 (12 N) 塩酸に溶解し、攪拌しながら室温で、tert - ブタノール溶液 (12 N 塩酸に溶解) で処理する。tert - ブタノールの添加後、混合物を攪拌しながら 6 時間加熱還流する。反応が完了したら、混合物を 0 まで冷却し、沈殿固体、S - t - ブチルシステイン (2) を残った溶液から取り出す。

【0098】

S - t - ブチル保護システイン (2) を無水濃硫酸に溶解し、攪拌しながら 1 . 5 モル当量のメチルアルコール ($CH_3 OH$) で滴下処理する。アルコールの添加後、混合物をアルゴン雰囲気下で 8 - 12 時間攪拌し、反応を確実に完了させる。次いで混合物を氷水浴に添加し、反応を停止して反応物を冷却する。得られる混合物を塩化メチレン ($\times 3$) で抽出し、所望の化合物 (3) を水層から取り出す。有機レベルを硫酸マグネシウム (または炭酸カリウム) で脱水し、ろ過する。得られる有機溶液を真空下で濃縮し、溶媒を所望の化合物 (3) から除去する。さらなる精製をすることなく、所望の化合物 (3) を次の反応に送る。

【0099】

所望のアミノ酸、グリシン (5) をトリエチルアミンとクロロホルムとの混合物 (1 : 2) に添加し、氷浴で 0 まで冷却する。得られる混合物を、攪拌しながらアルゴン雰囲気下で 4 - 6 時間、1 . 1 モル当量の塩化アセチルで処理する。反応が完了した後、混合物を 0 . 5 N HCl で処理し、来る反応のためにカルボン酸基を遊離させ、所望の化合物 (6) を生成する。得られる化合物 (6) を攪拌塩化メチレンに溶解し、1 . 2 モル当量の 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (CDI) および 1 . 1 当量の 1 , 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU) を用いて室温で処理し、アルゴン雰囲気下で 4 時間攪拌する。最初の反応が完了した後、新たに調製した化合物 (3) (1 . 2 モル当量) を、攪拌しながら室温でゆっくりと反応物に添加する。得られる混合物をさらに 4 時間攪拌し、所望の化合物 (7) を生成する。

【0100】

10

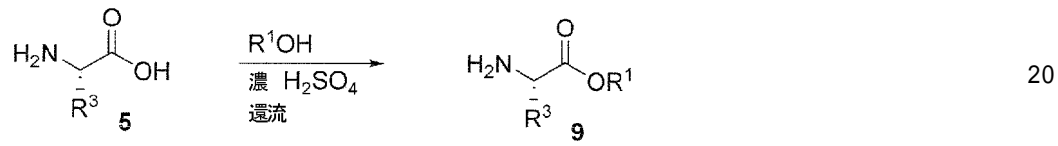
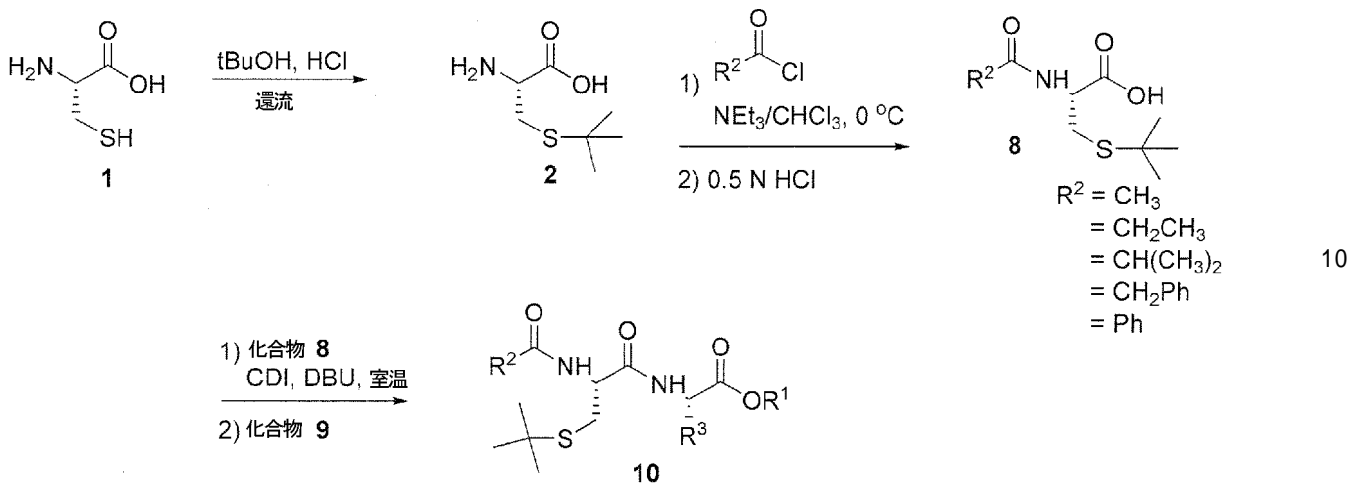
20

30

40

【化17】

スキーム3

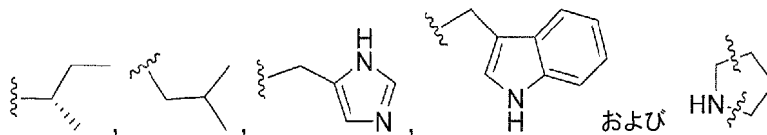


- $R^3 = \text{H}$ (グリシン)
 $= \text{CH}_3$ (アラニン)
 $= \text{CH}_2\text{Ph}$ (フェニルアラニン)
 $= \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (バリン)
 $= \text{CH}_2\text{OH}$ (セリン)
- $R^1 = \text{CH}_3$
 $= \text{CH}_2\text{CH}_3$
 $= \text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 $= \text{CH}_2\text{Ph}$
 $= \text{Ph}$
-

(式中、
 R^1 および R^2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から独立に選択され、
 R^3 は、 H 、 CH_3 、 CH_2 -フェニル、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OH 、

【0101】

【化18】



からなる群から選択される。)

【0102】

スキーム3における反応の説明

システイン(1)を大過剰の濃(12N)塩酸に溶解し、攪拌しながら室温でtert-ブタノール溶液(12N塩酸に溶解)で処理する。tert-ブタノールの添加後、混合物を攪拌しながら6時間加熱還流する。反応が完了すると、混合物を0℃まで冷却し、沈殿固体、S-t-ブチルシステイン(2)を残った溶液からろ過する。

【0103】

所望のアミノ酸(5)を無水濃硫酸に溶解し、攪拌しながら1.5モル当量の対応するアルコール(R^1OH)で滴下処理する。アルコールの添加後、混合物をアルゴン雰囲気下で8-12時間攪拌し、反応を確実に完了させる。次いで混合物を氷水浴に添加し、反応を停止し、反応物を冷却する。得られる混合物を塩化メチレン($\times 3$)で抽出し、所望の化合物(9)を水層から取り出す。有機レベルを硫酸マグネシウム(または炭酸カリウム)で脱水し、ろ過する。得られる有機溶液を真空下で濃縮し、溶媒を所望の化合物(9)から除去する。さらなる精製をすることなく、所望の化合物(9)を次の反応に送る。

10

【0104】

S-t-ブチル保護システイン(2)をトリエチルアミンとクロロホルムとの混合物(1:2)に添加し、氷浴で0℃まで冷却する。得られる混合物を、攪拌しながらアルゴン雰囲気下で4-6時間、1.1モル当量の対応する塩化アシル($R^2C(O)Cl$)で処理する。反応が完了した後、混合物を0.5N HClで処理し、来る反応のためにカルボン酸基を遊離させ、所望の化合物(8)を生成する。得られる化合物(8)を攪拌塩化メチレンに溶解し、1.2モル当量の1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)および1.1当量の1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)を用いて室温で処理し、アルゴン雰囲気下で4時間攪拌する。最初の反応が完了した後、新たに調製した化合物(9)(1.2モル当量)を、攪拌しながら室温でゆっくりと反応物に添加する。得られる混合物をさらに4時間攪拌し、所望の化合物(10)を生成する。

20

【0105】

R^1 および R^2 がメチルであり、 R^3 がHである化合物10の合成

R^1 および R^2 がメチルであり、 R^3 がHである化合物10を合成するために、以下のステップを採用し得る：

30

システイン(1)を大過剰の濃(12N)塩酸に溶解し、攪拌しながら室温でtert-ブタノール溶液(12N塩酸に溶解)で処理する。tert-ブタノールの添加後、混合物を攪拌しながら6時間加熱還流する。反応が完了すると、混合物を0℃まで冷却し、沈殿固体、S-t-ブチルシステイン(2)を残った溶液からろ過する。

【0106】

所望のアミノ酸、グリシン(5)を無水濃硫酸に溶解し、攪拌しながら1.5モル当量のメチルアルコール(CH_3OH)で滴下処理する。アルコールの添加後、混合物をアルゴン雰囲気下で8-12時間攪拌し、反応を確実に完了させる。次いで混合物を氷水浴に添加し、反応を停止し、反応物を冷却する。得られる混合物を塩化メチレン($\times 3$)で抽出し、所望の化合物(9)を水層から取り出す。有機レベルを硫酸マグネシウム(または炭酸カリウム)で脱水し、ろ過する。得られる有機溶液を真空下で濃縮し、溶媒を所望の化合物(9)から除去する。さらなる精製をすることなく、所望の化合物(9)を次の反応に送る。

40

【0107】

S-t-ブチル保護システイン(2)をトリエチルアミンとクロロホルムとの混合物(1:2)に添加し、氷浴で0℃まで冷却する。得られる混合物を、攪拌しながらアルゴン雰囲気下で4-6時間、1.1モル当量の塩化アセチルで処理する。反応が完了した後、混合物を0.5N HClで処理し、来る反応のためにカルボン酸基を遊離させ、所望の化合物(8)を生成する。得られる化合物(8)を攪拌塩化メチレンに溶解し、1.2モル当量の1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)および1.1当量の1,8-ジ

50

アザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)を用いて室温で処理し、アルゴン雰囲気下で4時間攪拌する。最初の反応が完了した後、新たに調製した化合物(9)(1.2モル当量)を、攪拌しながら室温でゆっくりと反応物に添加する。得られる混合物をさらに4時間攪拌し、所望の化合物(10)を生成する。

【0108】

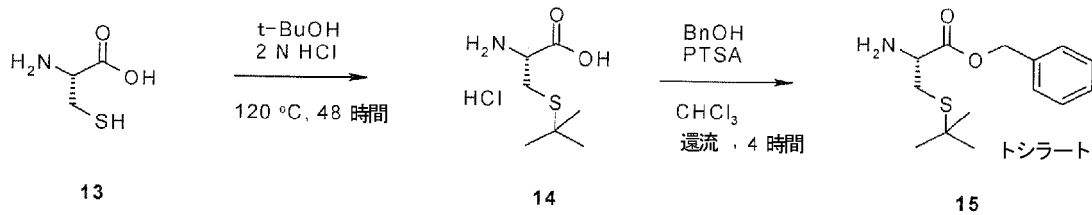
スキーム4-10は、本発明の化合物をいくらか得るために行った実際の合成を明らかにする。これらのスキームおよび反応条件の記載を、以下に概説する。

【0109】

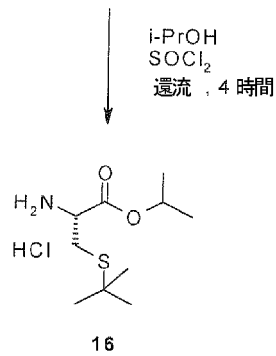
【化19】

スキーム4

10



20

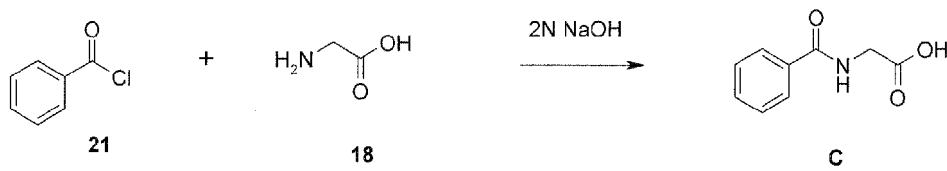
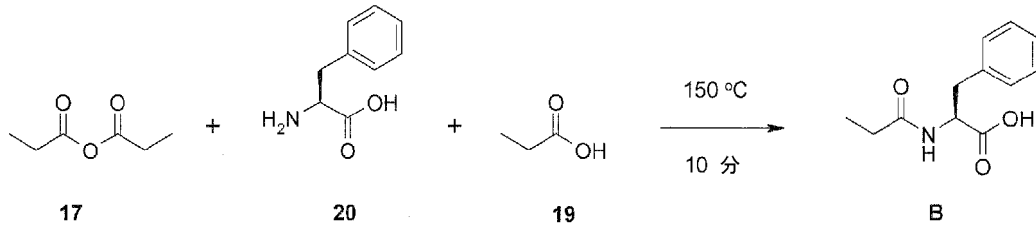
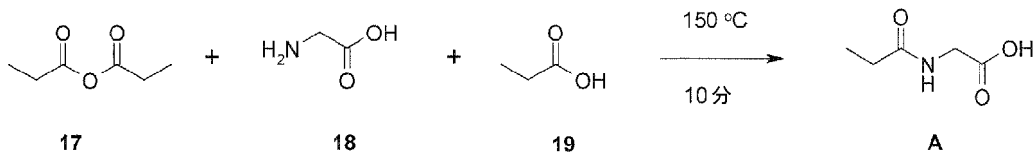


30

【0110】

【化20】

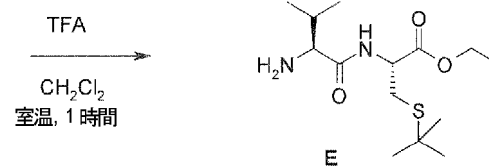
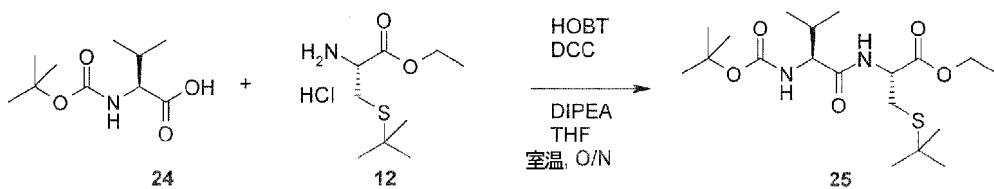
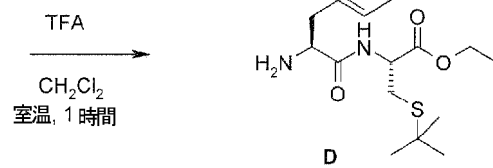
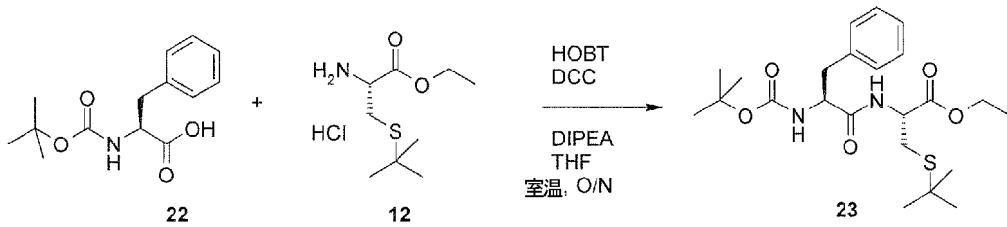
スキーム5



【0111】

【化21】

スキーム6



【0112】

10

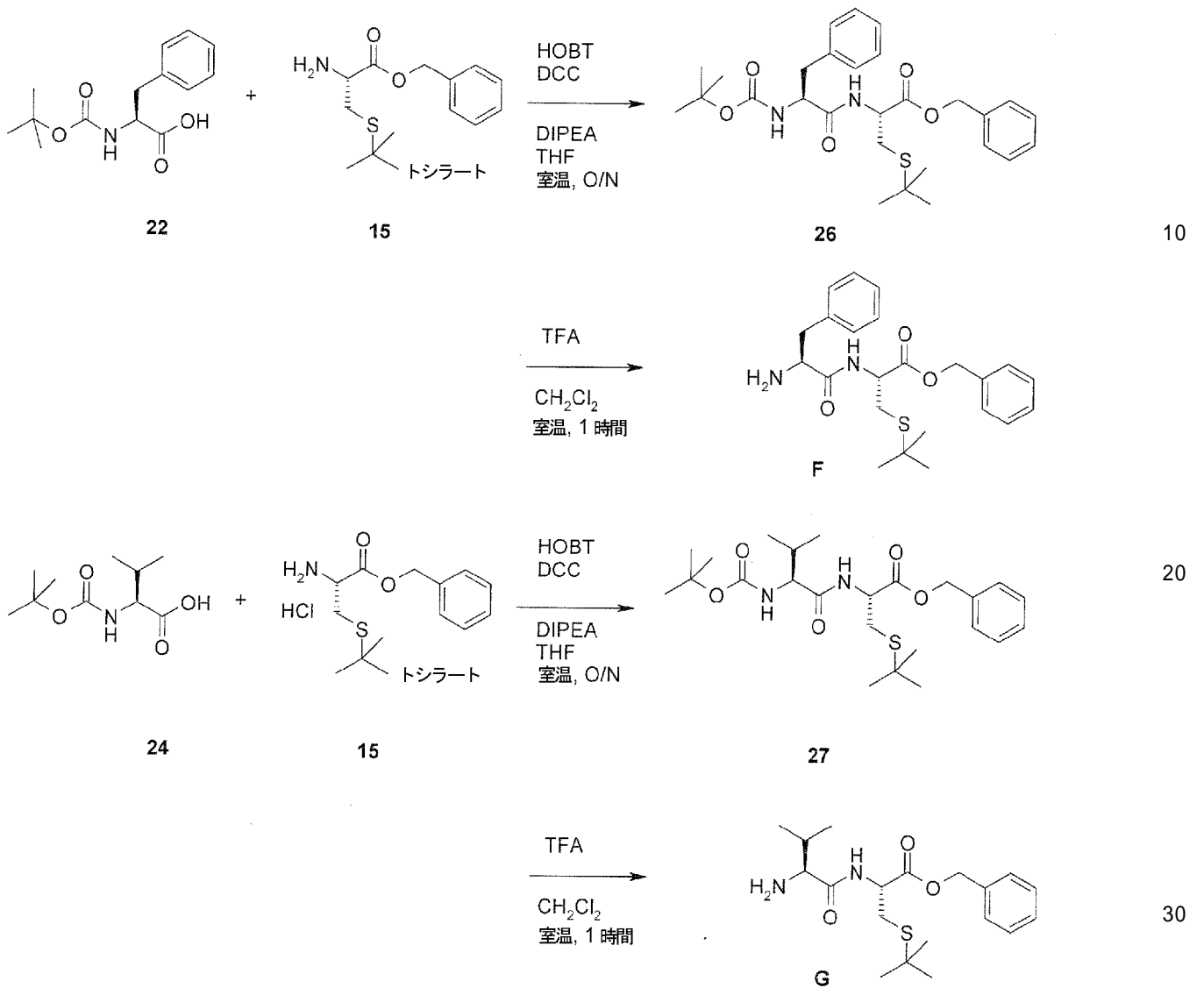
20

30

40

【化 2 2】

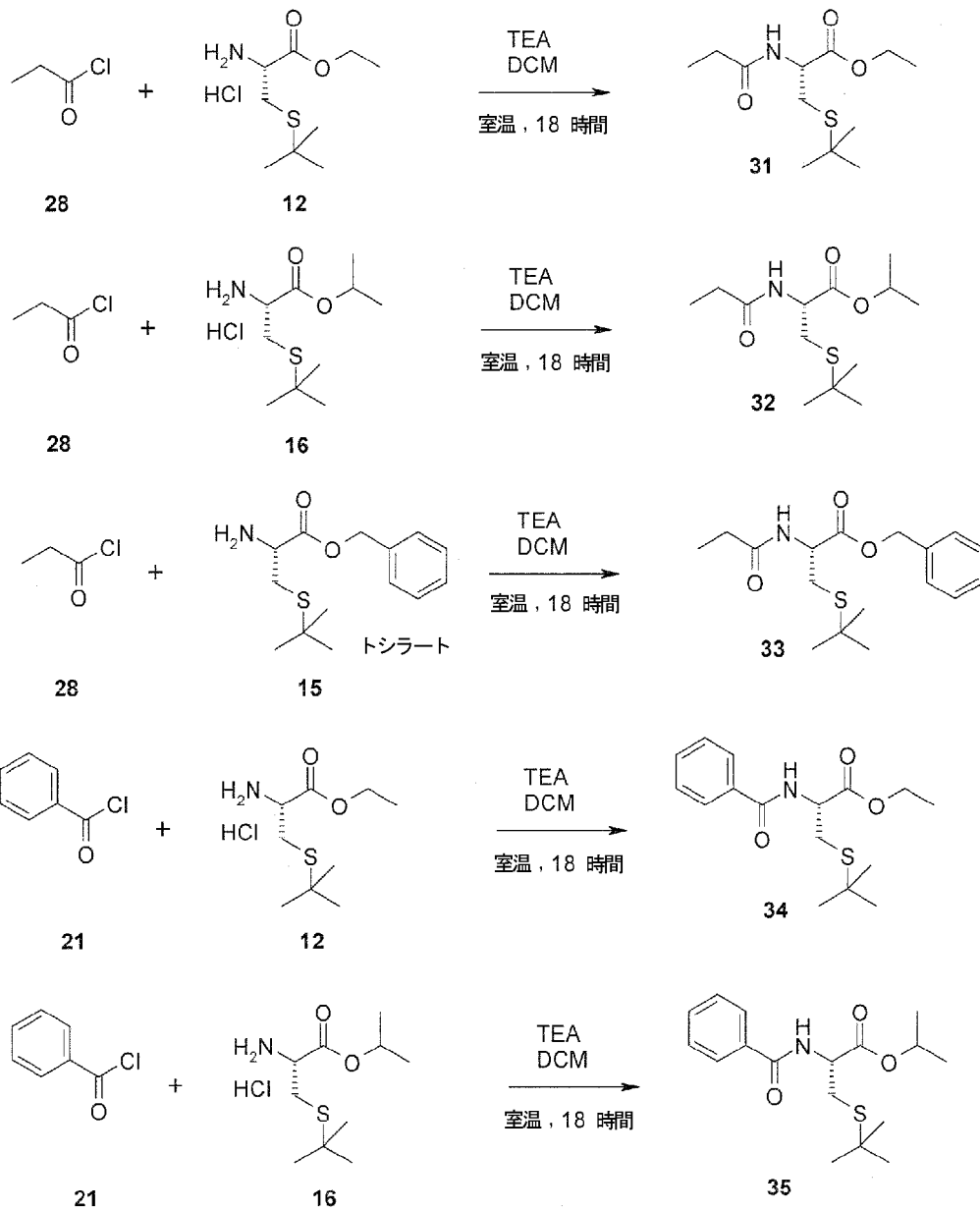
スキーム7



【 0 1 1 3 】

【化23】

スキーム8



10

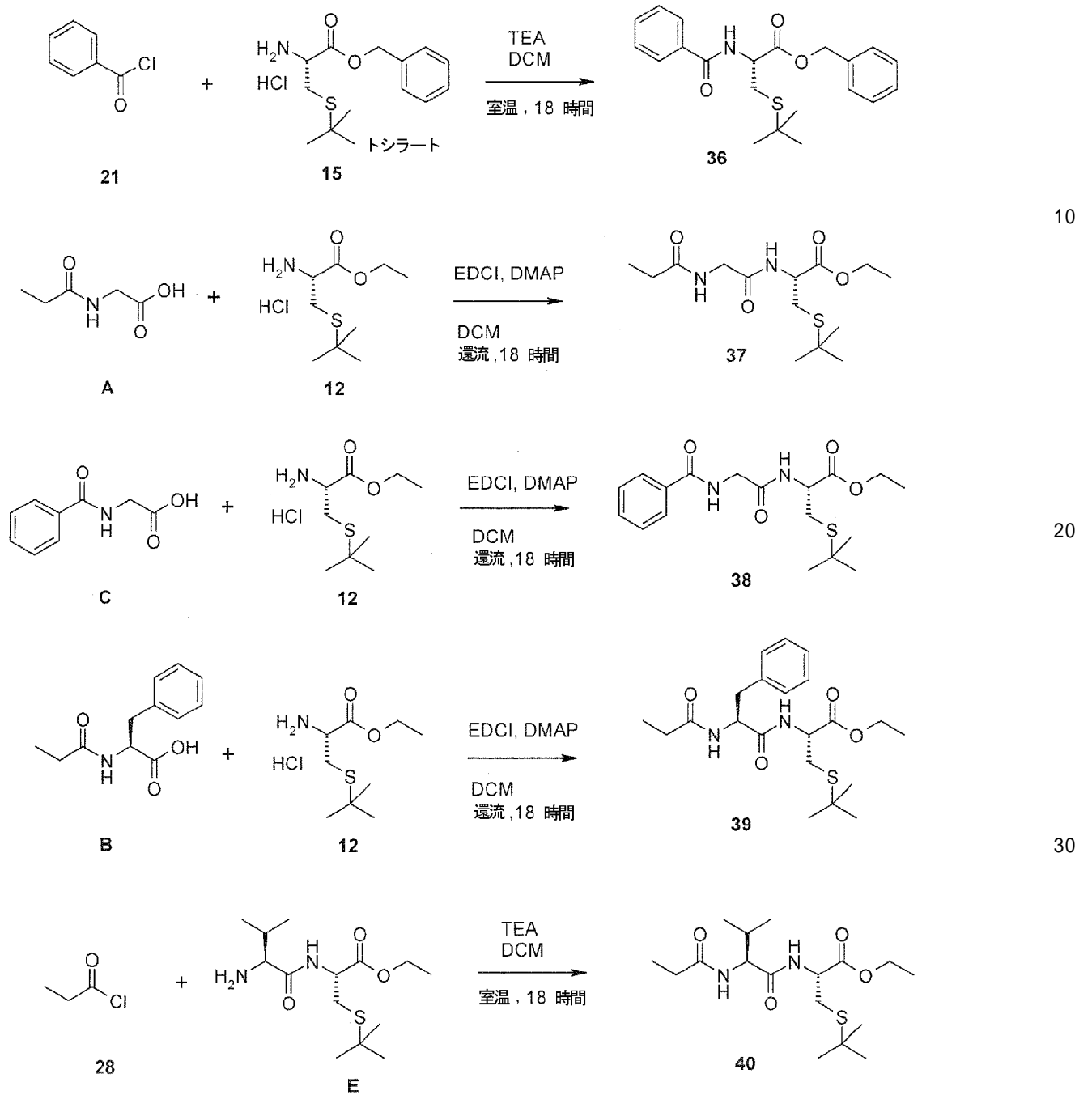
20

30

【0114】

【化 2 4】

スキーム9



10

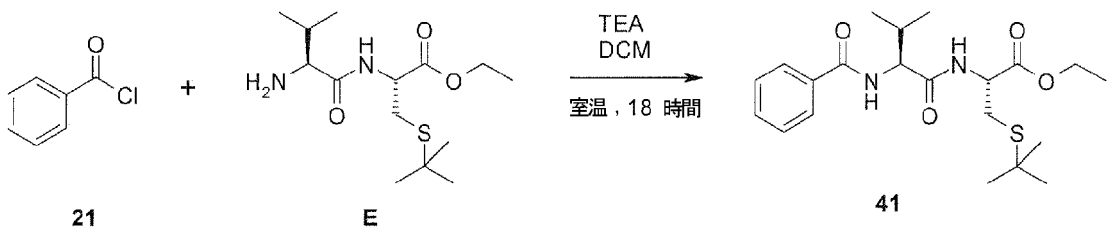
20

30

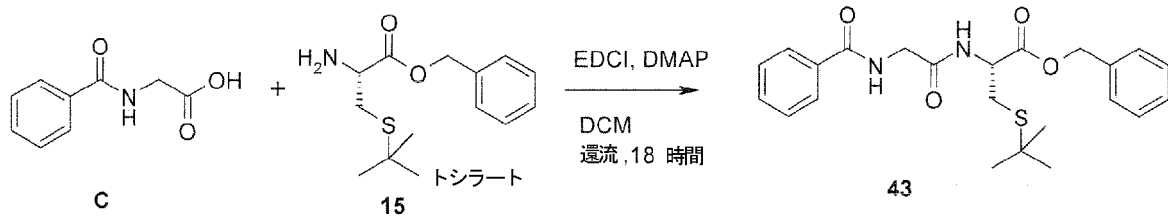
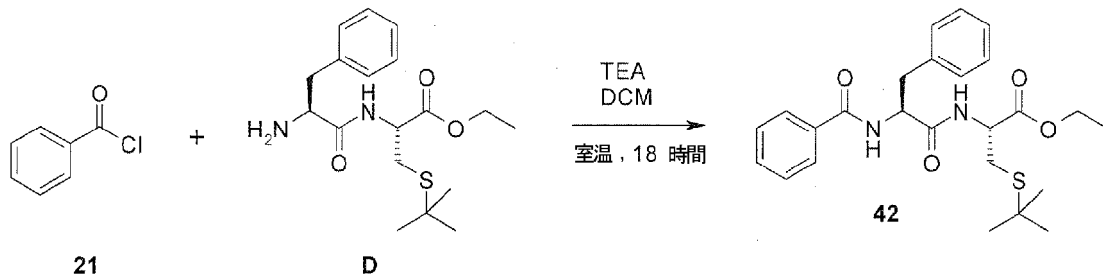
【 0 1 1 5 】

【化 2 5】

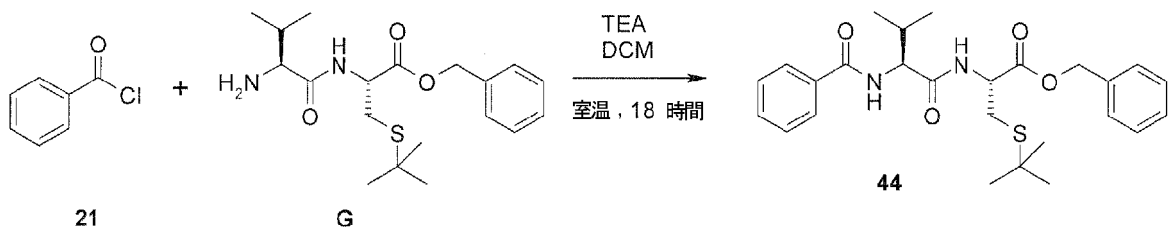
スキーム10



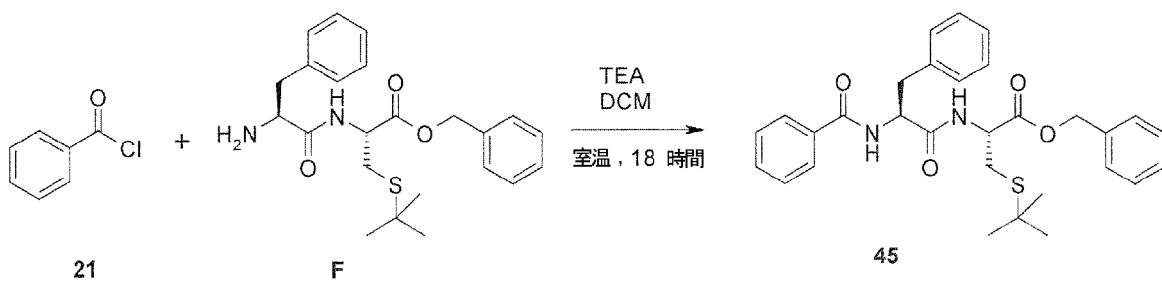
10



20



30



40

【0116】

スキーム4-10における反応の説明

別の記載がない限り、天然アミノ酸を使用して本発明の化合物を合成した。

2-アミノ-3-tert-ブチルスルファニル-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩(12)の調製

TFA(320mL)中L-システインエチルエステル塩酸塩(11)(50.0g、0.27mol)にt-BuOH(25.8mL、0.27mol)を室温で添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣に水(300mL)を0で添加し、混合物をNH₄OH(28%)でpH8に塩基性化し、EtOAc(500mL)で抽出した。有機相を飽和NaHCO₃(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して薄紫油状物(46.0g)を得、これを工

50

ーテル (8 0 0 m L) に溶解し、ジオキサン (1 1 0 m L) 中 4 M H C l で処理した。得られた p p t をろ過によって回収し、エーテルで洗浄し、空気乾燥して 1 2 を白色固体 (4 9 . 2 g 、 7 5 %) として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.78 (br s, 3H), 4.21 (m, 3H), 3.03 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.24 (t, 3H).

【 0 1 1 7 】

2 - アミノ - 3 - t e r t - ブチルスルファニル - プロピオン酸塩酸塩 (1 4) の調製
L - システイン (3 0 . 3 g 、 0 . 2 5 m o l) および t - B u O H (6 2 . 2 m L 、 0 . 6 5 m o l) の 2 N H C l (1 1 0 m L) 中溶液を密封フラスコ中で 4 8 時間、1 2 0 で加熱した。冷却後、濃縮して乾燥し、アセトンで粉碎して 1 4 を白色固体 (4 5 . 0 g 、 8 4 %) として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.58 (br s, 3H), 4.06 (t, 1H), 3.03 (m, 2H), 1.29 (s, 9H).

10

【 0 1 1 8 】

2 - アミノ - 3 - t e r t - ブチルスルファニル - プロピオン酸ベンジルエステルトシラート (1 5) の調製

C H C l₃ (3 2 0 m L) 中 1 4 (2 3 . 4 g 、 1 0 9 . 5 m m o l) 、 p - トルエン
スルホン酸一水和物 (6 2 . 5 g 、 3 2 8 . 5 m m o l) およびベンジルアルコール (5 6 . 7 m L 、 5 4 7 . 4 m m o l) の混合物を、乾燥シリカゲルを含有する S o x h l e t 抽出器を使用して 4 時間還流した。冷却後、C H C l₃ を蒸発させ、等容量のジエチルエーテルを残渣に添加した。得られた p p t をろ過によって回収し、エーテルで洗浄し、空気乾燥して 1 5 を白色固体 (3 8 . 0 g 、 7 9 %) として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.58 (br s, 3H), 7.45 (m, 7H), 7.11 (d, 2H), 5.24 (AB, 2H), 4.38 (t, 1H), 3.00 (d, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).

20

【 0 1 1 9 】

2 - アミノ - 3 - t e r t - ブチルスルファニル - プロピオン酸イソプロピルエステル塩酸塩 (1 6) の調製

塩化チオニル (2 0 m L) を、1 4 (2 0 . 0 g 、 9 3 . 6 m m o l) の i - P r O H (1 6 0 m L) 中溶液に 0 でゆっくりと添加した。反応混合物を 4 時間還流し、次いで冷却し濃縮した。残渣をエーテル (2 0 0 m L) で処理した。得られた p p t をろ過によって回収し、エーテルで洗浄し、空気乾燥して 1 6 を白色固体 (1 9 . 7 g 、 8 2 %) として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.78 (br s, 3H), 5.00 (m, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.03 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.26 (d, 3H), 1.24 (d, 3H).

30

【 0 1 2 0 】

一般的手順 A : プロピオニルアミノ - 酢酸 (A) (0 9 - 0 3 1 - 4 1) の調製

1 9 (1 6 4 m L) 中 1 7 (4 6 m L 、 3 5 7 m m o l) と 1 8 (1 0 . 0 g 、 1 3 3 m m o l) との混合物を、1 5 0 で 1 0 分間加熱した。冷却後、水 (1 0 0 m L) を添加し、混合物を濃縮した。炭で処理した後、E t O A c (5 0 m L) を添加し、得られた p p t をろ過によって回収し、E t O A c (1 0 m L) で洗浄し、空気乾燥して A を白色固体 (1 2 . 0 g 、 9 2 %) として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 12.50 (br s, 1H), 8.08 (br t, 1H), 3.72 (d, 2H), 2.22 (q, 2H), 0.99 (t, 3H).

40

【 0 1 2 1 】

3 - フェニル - 2 - プロピオニルアミノ - プロピオン酸 (B) の調製

一般的手順 A によって、1 9 (1 6 4 m L) 中 1 7 (4 6 m L 、 3 5 7 m m o l) および 2 0 (2 2 . 0 g 、 1 3 3 m m o l) から出発して、2 1 . 0 g (7 1 %) の B を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 12.65 (br s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.26 (m, 5H), 4.40 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

【 0 1 2 2 】

ベンゾイルアミノ - 酢酸 (C) の調製

50

化合物 18 (10 g、133 mmol) を 10% 水酸化ナトリウム溶液 (100 mL) に溶解し、15 まで冷却し、次いで塩化ベンゾイル 21 (21.6 mL、186 mmol) をこの溶液に少しずつ添加した。添加後、混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。粉碎氷 (100 g) をこの溶液に添加し、混合物が酸性化する (pH 2-3) まで、濃 HCl を滴下した。得られた化合物 C (23 g、96%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.73 (br s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 4.87 (br s, 1H), 4.10 (s, 2H).

【0123】

一般的手順 B: 2 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニルアミノ) - 3 - tert - ブチルスルファニル - プロピオン酸エチルエステル (23) の調製

THF (150 mL) 中 22 (6.63 g、25.0 mmol)、12 (6.04 g、25.0 mmol)、HOBt (3.72 g、27.5 mmol) および DIPEA (4.35 mL、25.0 mmol) の混合物に、THF (50 mL) 中 DCC (5.67 g、27.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで EtOAc (200 mL) を添加した。1N HCl (50 mL)、飽和 NaHCO₃ (50 mL) およびブライン (50 mL) で混合物を次々に洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 4 : 1) により、23 が無色の粘性塊 (8.87 g、78%) として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.26 (m, 5H), 6.60 (br d, 1H), 4.99 (br d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.40 (br d, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (m, 12H).

【0124】

一般的手順 C: 2 - (2 - アミノ - 3 - フェニル - プロピオニルアミノ) - 3 - tert - ブチルスルファニル - プロピオン酸エチルエステル (D) の調製

23 (6.63 g、25.0 mmol) の CH₂Cl₂ (30 mL) 中溶液に TFA (30 mL) を 0 で滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで濃縮した。EtOAc (150 mL) を添加し、飽和 NaHCO₃ (2 × 20 mL) およびブライン (20 mL) で次々に洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、D を薄黄色油状物 (6.83 g、99%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.94 (br d, 1H), 7.30 (m, 5H), 4.80 (m, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.70 (dd, 1H), 3.28 (dd, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.74 (dd, 1H), 2.25 (br s, 2H), 1.30 (m, 12H).

【0125】

2 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - tert - ブチルスルファニル - プロピオン酸エチルエステル (25) の調製

一般的手順 B によって、24 (5.43 g、25.0 mmol) および 12 (6.04 g、25.0 mmol) から出発して、7.86 g (78%) の 25 を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.59 (br d, 1H), 5.06 (br d, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.23 (q, 2H), 4.00 (t, 1H), 3.01 (d, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (m, 12H), 0.98 (d, 3H), 0.93 (d, 3H).

【0126】

2 - (2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - tert - ブチルスルファニル - プロピオン酸エチルエステル (E) の調製

一般的手順 C によって、25 (7.86 g、19.43 mmol) から出発して、6.87 g (粗製) の E を無色の粘性塊として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.76 (br d, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.23 (q, 2H), 3.49 (d, 1H), 3.00 (d, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.30 (m, 12H), 1.02 (d, 3H), 0.95 (d, 3H).

【0127】

2 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニルアミノ)

- 3 - t e r t - ブチルスルファニル - プロピオン酸ベンジルエステル (2 6) の調製
 一般的手順 B によって、2 2 (6 . 6 3 g、2 5 . 0 m m o l) および 1 5 (1 0 . 9
 9 g、2 5 . 0 m m o l) から出発して、1 1 . 6 0 g (9 0 %) の 2 6 を白色ゴム状物
 質として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.38-7.18 (m, 10H), 6.60 (br
 d, 1H), 5.16 (AB, 2H), 5.00 (br s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.40 (br d
 , 1H), 3.07 (m, 2H), 2.96 (d, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (s, 9H).

【 0 1 2 8 】

2 - (2 - アミノ - 3 - フェニル - プロピオニルアミノ) - 3 - t e r t - ブチルスル
 ファニル - プロピオン酸ベンジルエステル (F) の調製

一般的手順 C によって、2 6 (5 . 6 0 g、1 0 . 8 8 m m o l) から出発して、4 .
 5 0 g (適量) の F を無色の粘性塊として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.26
 (m, 10H), 5.15 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.09 (m, 1H
), 2.92 (m, 3H), 1.22 (s, 9H).

10

【 0 1 2 9 】

2 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 -
 t e r t - ブチルスルファニル - プロピオン酸ベンジルエステル (2 7) の調製

一般的手順 B によって、2 4 (5 . 4 3 g、2 5 . 0 m m o l) および 1 5 (1 0 . 9
 9 g、2 5 . 0 m m o l) から出発して、1 0 . 0 g (8 6 %) の 2 7 を白色粘性塊とし
 て得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.36 (m, 5H), 6.59 (br d, 1H), 5
 .19 (s, 2H), 5.05 (br d, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.01 (d,
 2H), 2.15 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 0.95 (d, 3H), 0.90
 (d, 3H).

20

【 0 1 3 0 】

2 - (2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - t e r t - ブチルスルファニル
 - プロピオン酸ベンジルエステル (G) の調製

一般的手順 C によって、2 7 (1 0 . 0 g、2 1 . 4 m m o l) から出発して、8 . 5
 0 g (粗製) の G を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.77 (br
 d, 1H), 7.36 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 3.40 (d, 1H),
 3.00 (d, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 0.99 (d, 3H), 0.89 (d,
 3H).

30

【 0 1 3 1 】

一般的手順 D : 3 - t e r t - ブチルスルファニル - 2 - プロピオニルアミノ - プロピ
 オン酸エチルエステル (3 1) の調製

ジクロロメタン (1 8 0 m L) 中 1 2 (1 1 . 4 0 g、4 7 . 1 5 m m o l) およびト
 リエチルアミン (1 5 m L、1 0 8 . 0 m m o l) の混合物に、ジクロロメタン (2 0 m
 L) 中 2 8 (4 . 9 m L、5 6 . 2 0 m m o l) を 0 で滴下した。混合物を室温で 1 8
 時間攪拌し、蒸発させた。残渣を酢酸エチル (2 0 0 m L) に溶解し、1 0 % H C l、水
 、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させた。E t O A c : ヘキサ
 ン (1 : 4) を溶離液として使用したカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製し、
 表題化合物 (7 . 3 9 g、6 0 %) を濃厚油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃
) 6.25 (br s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.03 (d, 2H), 2
 .28 (q, 2H), 1.32 (m, 12H), 1.19 (t, 3H). MS m/z 262 (M+1). HPLC:
 96.55% (ACQ_PA95_C_BLS; カラム: BEH_C18_2-1x50mm_1-7 μm).

40

【 0 1 3 2 】

3 - t e r t - ブチルスルファニル - 2 - プロピオニルアミノ - プロピオン酸イソプロピ
 ルエステル (3 2) の調製

一般的手順 D によって、2 8 (4 . 6 3 g、5 0 . 0 m m o l) および 1 6 (1 0 . 2
 3 g、4 0 m m o l) から出発して、7 . 1 6 g (6 5 %) の表題化合物を無色油状物と
 して得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.25 (br s, 1H), 5.06 (q, 1H), 4
 .85 (m, 1H), 3.03 (d, 2H), 2.30 (q, 2H), 1.29 (m, 15H), 1.17 (t, 3

50

H). MS m/z 276 (M+1). HPLC: 95.29% (ACQ_PA95_C_BLS; カラム: BEH_C18_2-1x50mm_1-7 μm).

【0133】

3 - tert - ブチルスルファニル - 2 - プロピオニルアミノ - プロピオン酸ベンジルエステル (33) の調製

一般的手順 D によって、28 (4.43 g、47.88 mmol) および 15 (14.61 g、33.24 mmol) から出発して、5.37 g (50%) の表題化合物を無色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.38 (m, 5H), 6.27 (br d, 1H), 5.20 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 3.03 (d, 2H), 2.29 (q, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.17 (t, 3H). MS m/z 324 (M+1). HPLC: 98.52% (ACQ_PA95_C_BLS; カラム: BEH_C18_2-1x50mm_1-7 μm).

10

【0134】

2 - ベンゾイルアミノ - 3 - tert - ブチルスルファニル - プロピオン酸エチルエステル (34) の調製

一般的手順 D によって、21 (5.94 g、42.26 mmol) および 12 (8.54 g、35.36 mmol) から出発して、6.56 g (60%) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.83 (d, 2H), 7.52 (m, 3H), 6.97 (br d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.28 (q, 2H), 3.16 (m, 2H), 1.32 (m, 12H). MS m/z 310 (M+1). HPLC: 98.35% (ACQ_PA95_C_BLS; カラム: BEH_C18_2-1x50mm_1-7 μm).

20

【0135】

2 - ベンゾイルアミノ - 3 - tert - ブチルスルファニル - プロピオン酸イソプロピルエステル (35) の調製

一般的手順 D によって、21 (5.6 g、40.4 mmol) および 16 (7.33 g、28.65 mmol) から出発して、6.72 g (73%) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.82 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 3H), 6.97 (br d, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.14 (dd, 2H), 1.30 (m, 15H). MS m/z 324 (M+1). HPLC: 96.61% (ACQ_PA95_C_BLS; カラム: BEH_C18_2-1x50mm_1-7 μm).

30

【0136】

2 - ベンゾイルアミノ - 3 - tert - ブチルスルファニル - プロピオン酸ベンジルエステル (36) の調製

一般的手順 D によって、21 (4.2 g、30.2 mmol) および 15 (9.43 g、21.45 mmol) から出発して、5.18 g (65%) の表題化合物を黄色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.82 (d, 2H), 7.50 (m, 8H), 6.98 (br d, 1H), 5.27 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.27 (s, 9H). MS m/z 372 (M+1). HPLC: 96.80% (ACQ_PA95_C_BLS; カラム: BEH_C18_2-1x50mm_1-7 μm).

【0137】

一般的手順 E: 3 - tert - ブチルスルファニル - 2 - (2 - プロピオニルアミノ - アセチルアミノ) - プロピオン酸エチルエステル (37) の調製

ジクロロメタン (700 mL) 中 A (6.55 g、50 mmol)、12 (12.09 g、50 mmol) および 1 - エチル - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (15.34 g、80 mmol) の混合物に、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (9.15 g、75 mmol) を室温で添加した。混合物を 40 で終夜攪拌した。冷却後、混合物にジクロロメタン (500 mL) を添加し、10% HCl (300 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (2X300 mL)、ブライン (300 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。CH₂Cl₂ / EtOAc / MeOH (70:28:2) を溶離液として使用したカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製し、表題化合物 (6.20 g、39%) を薄黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.66 (

40

50

br d, 1H), 6.18 (br s, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.00 (dd, 2H), 3.01 (d, 2H), 2.28 (q, 2H), 1.30 (m, 12H), 1.87 (t, 3H). MS m/z 319 (M+1). HPLC: 95.65% (ACQ_PA95_C_BLS; カラム: BEH_C18_2-1 x 50mm_1-7 μm).

【 0 1 3 8 】

2 - (2 - ベンゾイルアミノ - アセチルアミノ) - 3 - t e r t - ブチルスルファニル - プロピオン酸エチルエステル (3 8) の調製

一般的手順 E によって、C (4 . 2 0 g、2 3 . 4 m m o l) および 1 2 (5 . 6 6 g、2 3 . 4 m m o l) から出発して、6 . 0 g (7 0 %) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.85 (d, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.18 (br s, 1H), 7.07 (br d, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.03 (d, 2H), 1.30 (m, 12H). MS m/z 367 (M+1). HPLC: 98.57% (ACQ_PA95_C_BLS; カラム: BEH_C18_2-1x50mm_1-7 μm).

10

【 0 1 3 9 】

3 - t e r t - ブチルスルファニル - 2 - (3 - フェニル - 2 - プロピオニルアミノ - プロピオニルアミノ) - プロピオン酸エチルエステル (3 9) の調製

一般的手順 E によって、B (1 3 . 2 6 g、6 0 . 0 m m o l) および 1 2 (1 2 . 3 2 g、5 1 . 0 m m o l) から出発して、4 . 1 g (1 6 . 7 %) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.31 (m, 5H), 6.46 (br d, 1H), 6.07 (br d, 1H), 4.73 (q, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.10 (d, 2H), 2.94 (d, 2H), 2.23 (q, 2H), 1.31 (m, 12H), 1.13 (t, 3H). MS m/z 409 (M+1). HPLC: 95.56% (ACQ_PA95_C_BLS; カラム: BEH_C18_2-1x50mm_1-7 μm).

20

【 0 1 4 0 】

3 - t e r t - ブチルスルファニル - 2 - (3 - メチル - 2 - プロピオニルアミノ - ブチリルアミノ) - プロピオン酸エチルエステル (4 0) の調製

一般的手順 D によって、2 8 (4 . 0 3 g、4 3 . 5 5 m m o l) および E (1 0 . 5 5 g、3 4 . 6 5 m m o l) から出発して、7 . 0 5 g (5 7 %) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 6.54 (br d, 1H), 6.09 (br d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.26 (q, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.29 (m, 12H), 1.17 (t, 3H), 0.97 (2d, 6H). MS m/z 361 (M+1). HPLC: 97.42% (ACQ_PA95_B_BLS; カラム: BEH_C18_2-1 x 50mm_1-7 μm).

30

【 0 1 4 1 】

2 - (2 - ベンゾイルアミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - t e r t - ブチルスルファニル - プロピオン酸エチルエステル (4 1) の調製

一般的手順 D によって、2 1 (4 . 8 g、3 4 . 1 5 m m o l) および E (9 . 2 3 g、3 0 . 3 2 m m o l) から出発して、5 . 6 0 g (4 5 %) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.81 (m, 2H), 7.54-7.42 (m, 3H), 6.82 (br d, 1H), 6.59 (br d, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.23 (q, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.30 (t, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.06 (d, 3H), 1.04 (d, 3H). MS m/z 409 (M+1). HPLC: 98.20% (ACQ_PA95_C_BLS; カラム: BEH_C18_2-1 x 50mm_1-7 μm).

40

【 0 1 4 2 】

2 - (2 - ベンゾイルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニルアミノ) - 3 - t e r t - ブチルスルファニル - プロピオン酸エチルエステル (4 2) の調製

一般的手順 D によって、2 1 (6 . 7 8 g、4 8 . 2 3 m m o l) および D (1 5 . 0 g、4 2 . 5 5 m m o l) から出発して、1 0 . 1 2 g (5 2 %) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.73 (m, 2H), 7.54-7.30 (m, 3H), 7.27 (m, 5H), 6.85 (br d, 1H), 6.56 (br d, 1H), 4.93 (q, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.94 (d, 2H), 1.29 (t,

50

3H), 1.23 (s, 9H). MS m/z 457 (M+1). HPLC: 98.50% (ACQ_PA95_C_BLS; カラム: BEH_C18_2-1 x 50mm_1-7 μm).

【0143】

2 - (2 - ベンゾイルアミノ - アセチルアミノ) - 3 - tert - ブチルスルファニル - プロピオン酸ベンジルエステル (43) の調製

一般的手順 E によって、C (4.48 g、25.0 mmol) および 15 (11.0 g、25.0 mmol) から出発して、3.85 g (36%) の表題化合物を白色結晶として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.82 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.35 (m, 5H), 7.01 (br t, 1H), 6.93 (br d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.02 (d, 2H), 1.26 (s, 9H). MS m/z 429 (M+1). HPLC: 95.26% (ACQ_PA95_C_BLS; カラム: BEH_C18_2-1 x 50mm_1-7 μm).

10

【0144】

2 - (2 - ベンゾイルアミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - 3 - tert - ブチルスルファニル - プロピオン酸ベンジルエステル (44) の調製

一般的手順 D によって、21 (5.64 g、40.12 mmol) および G (13.0 g、35.47 mmol) から出発して、5.2 g (31%) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.81 (d, 2H), 7.52 (m, 8H), 6.83 (br d, 1H), 6.68 (br d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.61 (t, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.02 (d, 6H). MS m/z 471 (M+1). HPLC: 96.20% (ACQ_PA95_C_BLS; カラム: BEH_C18_2-1x50mm_1-7 μm).

20

【0145】

2 - (2 - ベンゾイルアミノ - 3 - フェニル - プロピオニルアミノ) - 3 - tert - ブチルスルファニル - プロピオン酸ベンジルエステル (45) の調製

一般的手順 D によって、21 (3.68 g、26.18 mmol) および F (9.2 g、22.19 mmol) から出発して、5.1 g (44%) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.73 (d, 2H), 7.52 (m, 13H), 6.81 (br d, 1H), 6.48 (br d, 1H), 5.23 (q, 2H), 4.92 (q, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.95 (d, 2H), 1.20 (s, 9H). MS m/z 519 (M+1). HPLC: 96.38% (ACQ_PA95_C_BLS; カラム: BEH_C18_2-1x50mm_1-7 μm).

30

【手続補正書】

【提出日】平成25年7月11日(2013.7.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

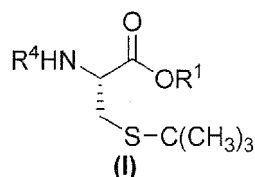
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物

【化1】

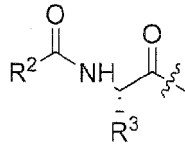


(式中、

R¹ は、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂-フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、

R⁴ は、H; C(O)R₂;

【化2】

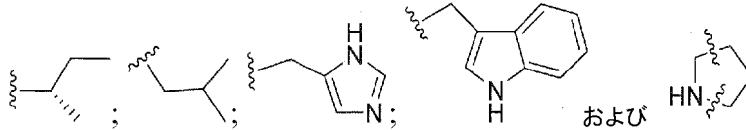


からなる群から選択され、

R^2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、ならびに

R^3 は、 H 、 CH_3 、 CH_2 -フェニル、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、

【化3】



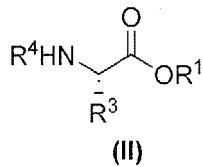
からなる群から選択される。))

またはその医薬的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項2】

式 I I の化合物

【化4】

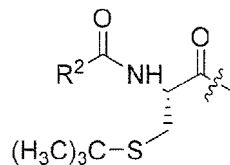


(式中、

R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、

R^4 は、 H および

【化5】

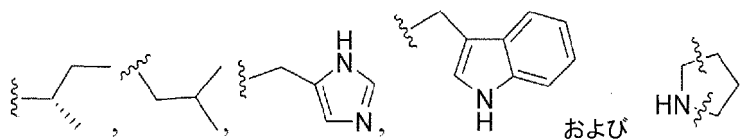


からなる群から選択され、

R^2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2 -フェニルおよびフェニルからなる群から選択され、ならびに

R^3 は、 H 、 CH_3 、 CH_2 -フェニル、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、

【化6】

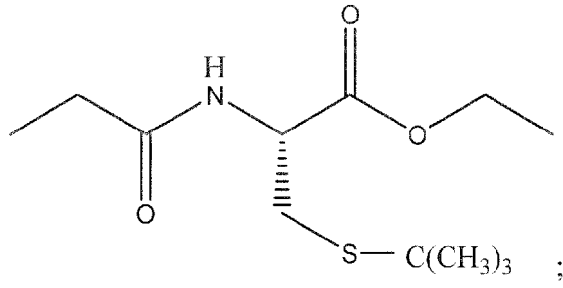


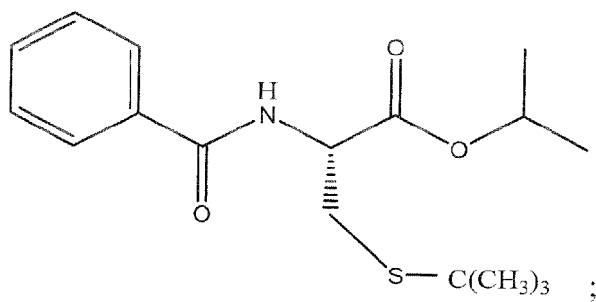
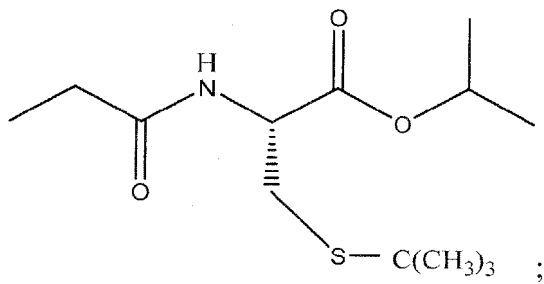
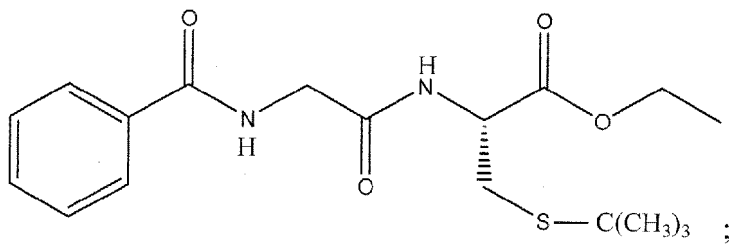
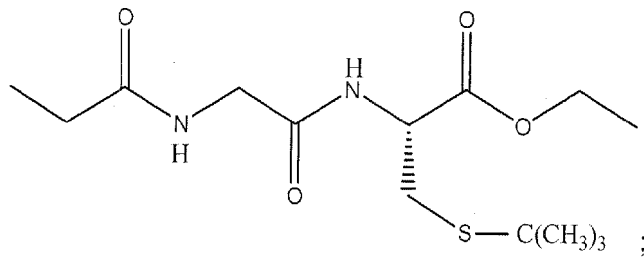
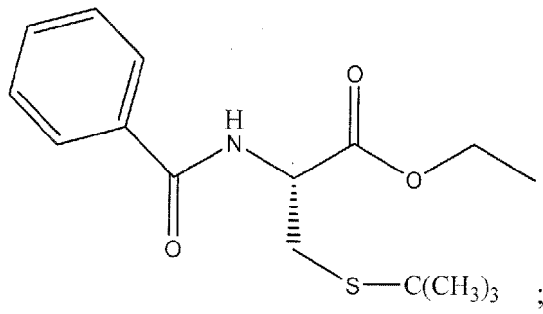
からなる群から選択される。))

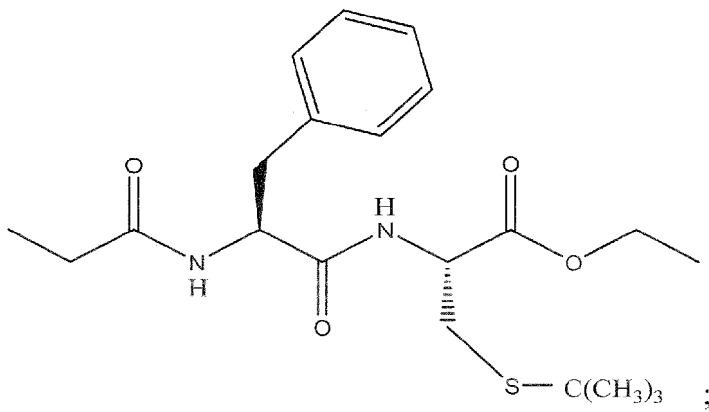
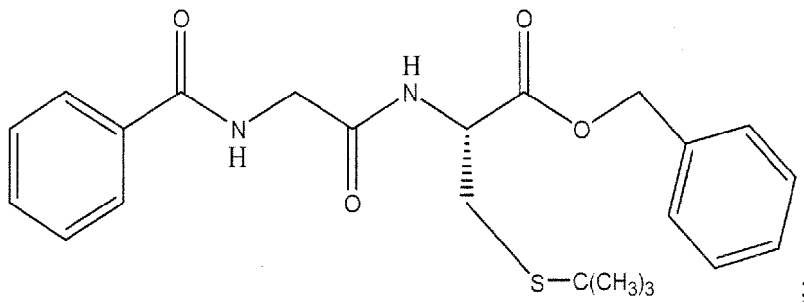
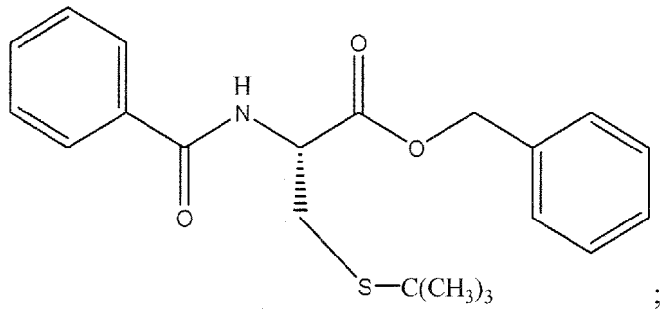
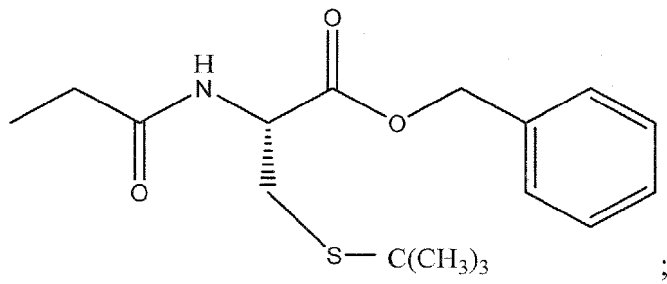
またはその医薬的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグ。

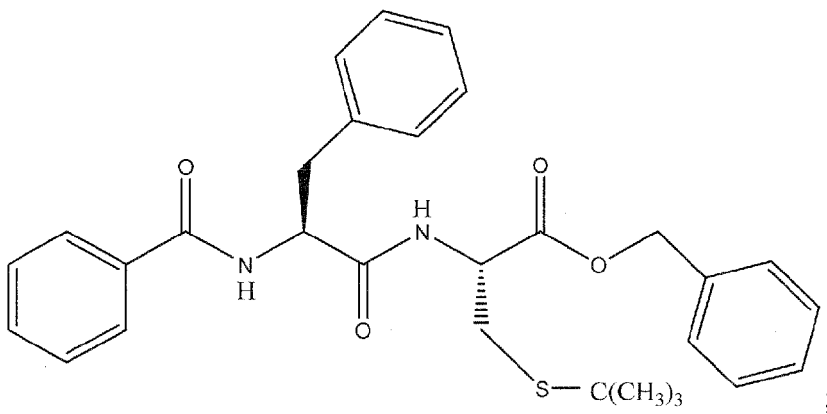
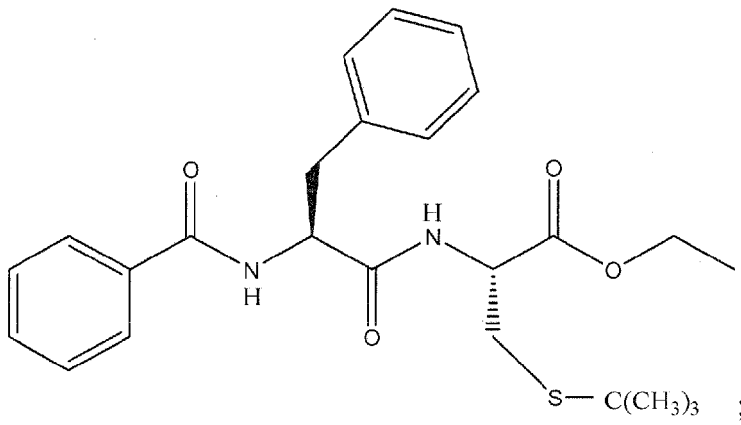
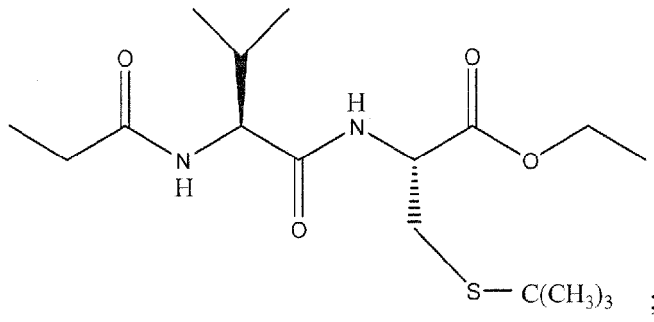
【請求項3】

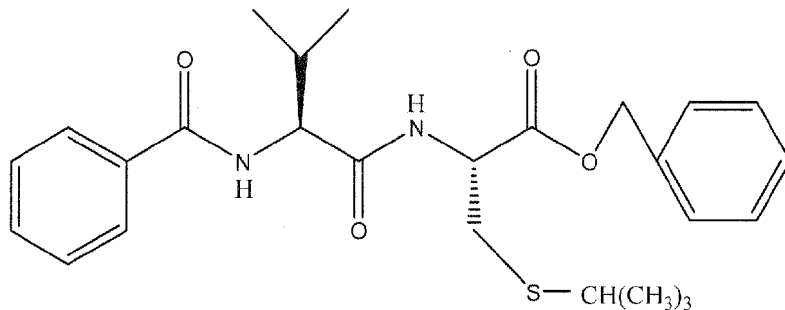
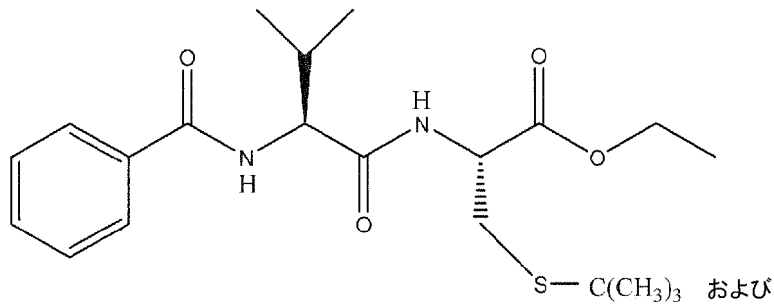
【化 7】











からなる群から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 5】

統合失調症、薬物渴望、薬物中毒、双極性障害、不安症、うつ病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知機能障害、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、虚血性脳卒中、HIV 認知症およびハンチントン病からなる群から選択される中枢神経系 (CNS) の疾患または状態を治療するための、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

中枢神経系の疾患または状態が統合失調症である、請求項 5 に記載の医薬組成物。



【請求項 7】

a) クロロプロマジン、チオリダジン、メソリダジン、ロキサピン、モリンドン、パーフェナジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、ハロペリドール、フルフェナジン、ドロペリドール、ズクロペンチキソールおよびプロクロルペラジンパーフェナジンからなる群から選択される第一世代抗精神病薬、ならびに / または

b) アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、プロナンセリン、クロチアピン、クロザピン、イロペリドン、ルラシドン、モサプラミン、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、レモキシプリド、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、ジブラシドン、ゾテピン、ピフェブルノックス (DU-127, 090)、ピマバンセリン (ACP-103) およびパピカセリン (SCA-136) からなる群から選択される第二世代抗精神病薬を、

必要とする対象に投与することをさらに含む、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2011/060432
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C07C 235/08(2006.01); C07C 235/52(2006.01); A61K 31/16(2006.01); A61K 31/166(2006.01); A61P 25/28(2006.01);</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C 235/08; A61K 31/195; A61K 31/205; C07C 229/18; A61K 31/165; C07C 211/22; A61K 31/16		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: S-t-butyl, cysteine di-peptide analogs, Central Nervous System, CNS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 05262436 A (HASLANGER, MARTIN F. et al.) 16 November 1993 See column 27, line 26; and column 34, line 37.	1 2-4
X	US 2004-0220264 A1 (YU, RUEY J. et al.) 04 November 2004 See abstract; and claims 9-11, 13-15.	2,4
X	US 6191168 B1 (RUBENSTEIN, EDWARD) 20 February 2001 See abstract; and claims 1, 7, 8.	2,4
X	WO 2008-094846 A1 (GEORGETOWN UNIVERSITY) 07 August 2008 See abstract; and claims 64, 74.	2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 16 MAY 2012 (16.05.2012)		Date of mailing of the international search report 17 MAY 2012 (17.05.2012)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer HONG, SUNG RAN  Telephone No. 82-42-481-5405

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/060432

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 5-7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 5-7 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2011/060432

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 05282436 A	16.11.1993	CN 1033803 A0	12.07.1989
		EP 0254032 A3	05.09.1990
		EP 0322633 A1	05.07.1989
		EP 0322633 B1	22.05.1991
		EP 0390839 A1	10.10.1990
		EP 0588157 A1	20.10.1993
		JP 02-542620 B2	25.07.1996
		JP 02-609443 B2	13.02.1997
		JP 02-609443 B6	13.02.1997
		JP 08-176100 A	09.07.1996
		JP 08-283153 A	29.10.1996
		JP 63-039855 A	20.02.1988
		KR 10-1994-0001769 B1	05.03.1994
		KR 10-1994-0006770 B1	27.07.1994
		US 04749688 A	07.06.1988
		US 04801609 A	31.01.1989
		US 05061710 A	29.10.1991
		US 4801609 B1	09.11.1993
		WO 89-05796 A1	29.06.1989
		US 2004-0220264 A1	04.11.2004
CA 2519126 A1	30.09.2004		
EP 1803549 A2	14.12.2005		
WO 2004-082628 A2	30.09.2004		
WO 2004-082628 A3	18.11.2004		
US 6191168 B1	20.02.2001	None	
WO 2008-094846 A1	07.08.2008	US 2011-0076214 A1	31.03.2011

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 K 31/223 (2006.01)	A 6 1 K 31/223	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/554 (2006.01)	A 6 1 K 31/554	
C 0 7 K 5/062 (2006.01)	C 0 7 K 5/062	
C 0 7 K 5/065 (2006.01)	C 0 7 K 5/065	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T, J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R, O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H, U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72) 発明者 ロートン, ダニエル・ジー

アメリカ合衆国、ウイスコンシン・5 3 2 1 7、ベイサイド、ノース・レイク・ドライブ・9 3 5 6

F ターム(参考) 4C084 AA01 AA02 AA07 BA01 BA14 BA23 CA59 MA02 NA14 NA15
 ZA011 ZA051 ZA121 ZA151 ZA161 ZA181 ZA361 ZA451 ZA941 ZC391
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC50 BC92 DA26 DA27 GA07 GA10
 GA12 MA01 MA02 MA03 MA04 NA05 ZA01 ZA05 ZA12 ZA15
 ZA16 ZA18 ZA36 ZA45 ZA94 ZC39
 4C206 AA01 AA02 AA03 FA53 MA01 MA02 MA03 MA04 NA14 NA15
 ZA01 ZA05 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA45 ZA94 ZC39
 4H006 AA01 AA03 AB21 TA04 TB55
 4H045 AA10 AA20 AA30 BA11 EA21 FA10