

(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2014-524936

(P2014-524936A)

(43) 公表日 平成26年9月25日 (2014.9.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 277/14 (2006.01)	C O 7 D 277/14 C S P	4 C O 3 3
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	4 C O 3 6
C O 7 D 241/08 (2006.01)	C O 7 D 241/08	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-523106 (P2014-523106)	(71) 出願人	512233260 プロメンテイス・ファーマシユーティカル ズ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、ウイスコンシン・532 03、ミルウォーキー、ノース・ブランキ ントン・アベニュー・826、スイート・ 400
(86) (22) 出願日	平成24年7月30日 (2012.7.30)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成26年3月26日 (2014.3.26)	(72) 発明者	ロートン, ダニエル アメリカ合衆国、ウイスコンシン・532 17、ベイサイド、ノース・レイク・ドラ イブ・9356
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/048820		
(87) 国際公開番号	W02013/016727		
(87) 国際公開日	平成25年1月31日 (2013.1.31)		
(31) 優先権主張番号	61/512, 751		
(32) 優先日	平成23年7月28日 (2011.7.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 システインプロドラッグ

(57) 【要約】

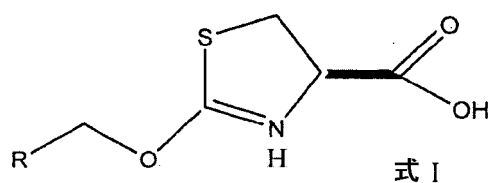
新規なシステインプロドラッグ及び疾患及び／または病気の治療におけるその使用。前記した疾患及び／または病気には、非限定的に統合失調症、薬物渴望、薬物嗜癖、双極性障害、不安、鬱病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、虚血性発作、HIV 認知症及びハンチントン病を含めた中枢神経系 (CNS) の疾患及び／または病気が含まれるが、これらに限定されない。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

(式中、R はアルキル及びアリールからなる群から選択される)
の化合物、またはその医薬的に許容され得る塩、エステルまたはプロドラッグ。

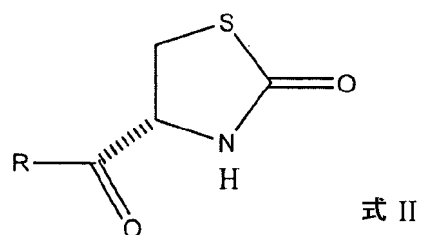
【請求項 2】

R はメチル及びフェニルからなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 I I :

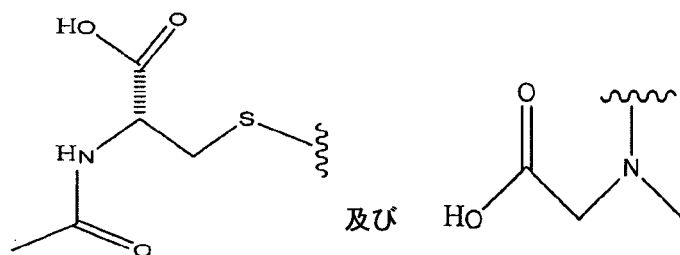
【化 2】



20

(式中、R は

【化 3】



30

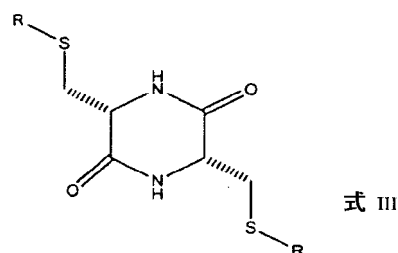
からなる群から選択される)

の化合物、またはその医薬的に許容され得る塩、エステルまたはプロドラッグ。

【請求項 4】

式 I I I :

【化 4】

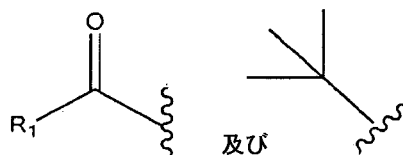


40

(式中、R は

50

【化 5】



からなる群から選択され、ここで R_1 はアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、或いは R_1 はカルボニルとアミノ酸を構成する) の化合物、またはその医薬的に許容され得る塩、エステルまたはプロドラッグ。

10

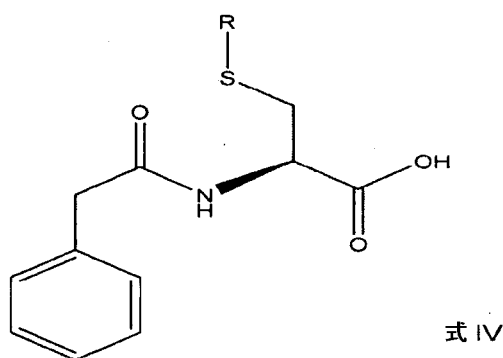
【請求項 5】

R_1 はメチル及びフェニルからなる群から選択される請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 I V :

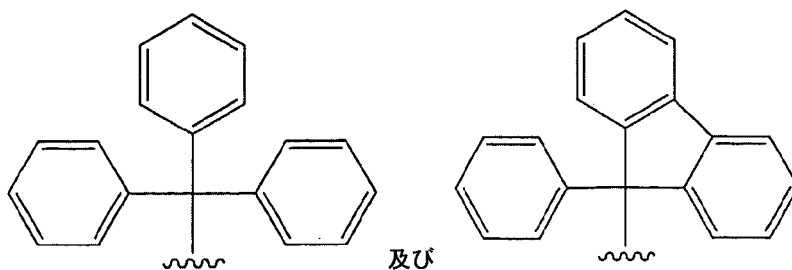
【化 6】



20

(式中、 R は

【化 7】



30

からなる群から選択される)

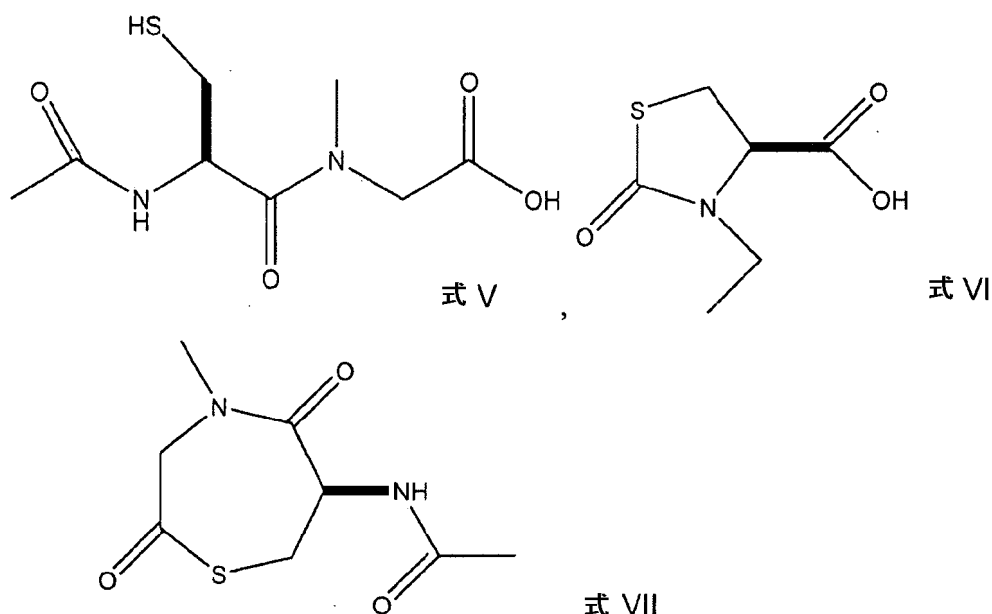
の化合物、またはその医薬的に許容され得る塩、エステルまたはプロドラッグ。

【請求項 7】

式 V、式 V I または式 V I I :

40

【化 8】



10

の化合物、またはその医薬的に許容され得る塩、エステルまたはプロドラッグ。

20

【請求項 8】

少なくとも 1 つの請求項 1 ~ 7 に記載の化合物及び医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 9】

その必要がある被験者に対して治療有効量の請求項 1 ~ 7 に記載の化合物を投与することを含む統合失調症、薬物渴望、薬物嗜癖、双極性障害、不安、鬱病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、虚血性発作、HIV 認知症及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）の疾患または病気の治療方法。

【請求項 10】

更に、前記被験者に対して N - アセチルシステイン（NAC）を投与することを含む請求項 9 に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記した中枢神経系の疾患または病気は統合失調症である請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

更に、その必要がある被験者に対して

a) クロルプロマジン、チオリダジン、メソリダジン、ロクサピン、モリンドン、ペルフェナジン、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、ズクロベンチキソール及びプロクロルペラジンペルフェナジンからなる群から選択される第 1 世代抗精神病薬

及び / または

40

b) アミスルピリド、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）及びパピカセリン（SCA - 36）からなる群から選択される第 2 世代抗精神病薬

を投与することを含む請求項 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、新規なシステインプロドラッグ及びこれらの化合物の疾患及び／または病気を治療するための使用方法に関し、前記疾患及び／または病気には非限定的に統合失調症、薬物渴望、薬物嗜癖、双極性障害、不安、鬱病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、虚血性発作、HIV認知症及びハンチントン病を含めた中枢神経系（CNS）の疾患及び／または病気が含まれるが、これらに限定されない。

【背景技術】

【0002】

中枢神経系（CNS）の疾患及び／または病気は多数の人々を冒している。CNS障害の1つの統合失調症は世界人口の1%を冒している衰弱性障害である。統合失調症を治療するための有効な薬物療法の開発は基礎病態生理の特徴づけの進歩に頼っている。

10

【0003】

統合失調症及び他のCNS障害の治療への従来のアプローチは、最適下限の効果及び／またはその使用に関連する副作用を含めた重大な欠点を有している。例えば、現在の第1及び第2世代抗精神病薬は多数の短所及び重大な副作用、例えば錐体外路副作用、内分泌効果、肥満、高いトリグリセリド、血圧及びグルコースレベル、II型糖尿病、心血管疾患、腎毒性及び無顆粒球症を有している。よって、治療成績及び安全性を改善し得る新規な物質を開発することが望ましい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0004】

従って、CNSの障害を治療するための新しい治療薬が大いに必要とされている。

【0005】

1つの態様で、本発明は、下記する式I～VIIのシステインプロドラッグに関する。

【0006】

別の態様で、本発明は、その必要がある被験者に対して治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む中枢神経系（CNS）の疾患または病気の治療方法を提供し、前記疾患または病気には統合失調症、薬物渴望、薬物嗜癖、双極性障害、不安、鬱病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、虚血性発作、HIV認知症及びハンチントン病が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0007】

幾つかの態様で、本発明の方法及び組成物はN-アセチルシステイン（NAC）と一緒に使用され得る。

【0008】

よって、1つの実施形態では、本発明は、CNSの疾患または病気を治療するための1)式I～VIIの化合物及び2)NACの併用に関し、前記疾患または病気には統合失調症、薬物渴望、薬物嗜癖、双極性障害、不安、鬱病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、多発性硬化症、ALS、虚血性発作、HIV認知症及びハンチントン病が含まれるが、これらに限定されない。

【0009】

40

幾つかの態様で、本発明の方法及び組成物は常用の第1及び第2世代抗精神病薬と一緒に使用され得る。

【0010】

よって、1つの実施形態では、本発明は、CNSの疾患または病気を治療するための1)式I～VIIの化合物及び／またはNAC、及び2)既存の第1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、ロクサピン、モリンドン、ペルフェナジン、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及びプロクロルペラジンペルフェナジンが含まれるが、これらに限定されない）及び／または第2世代抗精神病薬（アミスルピリド、アリピプラゾール、アセナピン、ブロナンセリン、クロチアピン、クロザピン、イロペリドン、ルラシドン

50

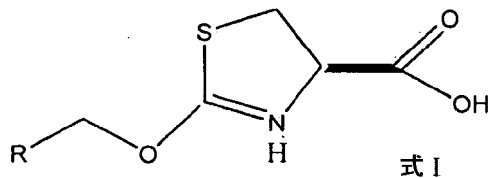
、モサブラミン、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、レモキシブリド、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、ジブラシドン、ゾテピン、ピフェブルノックス（DU-127, 090）、ピマバンセリン（ACP-103）及びバピカセリン（SCA-136）が含まれるが、これらに限定されない）の併用に関し、前記疾患または病気には統合失調症、薬物渴望、薬物嗜癖、双極性障害、不安、鬱病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、多発性硬化症、ALS、虚血性発作、HIV認知症及びハンチントン病が含まれるが、これらに限定されない。

【0011】

よって、1つの態様で、本発明は式I：

【0012】

【化1】



（式中、Rはアルキル及びアリール、好ましくはメチル及びフェニルからなる群から選択される）

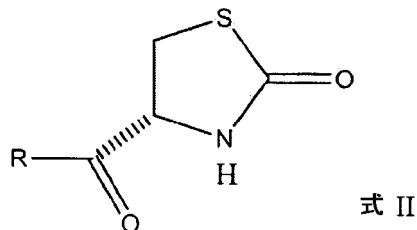
の化合物に関する。

【0013】

別の態様で、本発明は、式II：

【0014】

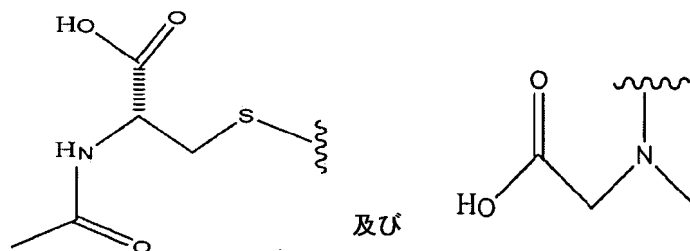
【化2】



（式中、Rは

【0015】

【化3】



からなる群から選択される）

の化合物に関する。

【0016】

別の態様で、本発明は、式III：

【0017】

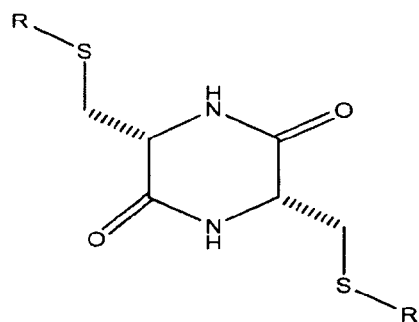
10

20

30

40

【化 4】



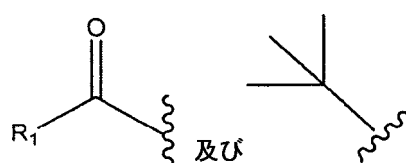
式 III

10

(式中、R は

【 0 0 1 8 】

【 化 5 】



20

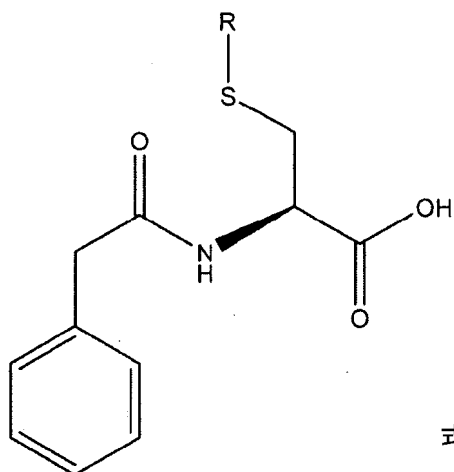
からなる群から選択され、 R_1 はアルキル、好ましくはメチル、またはアリール、好ましくはフェニルであり、或いは R_1 はカルボニルとアミノ酸を構成する) の化合物に関する。

【 0 0 1 9 】

別の態様で、本発明は、式 I V :

【 0 0 2 0 】

【 化 6 】



式 IV

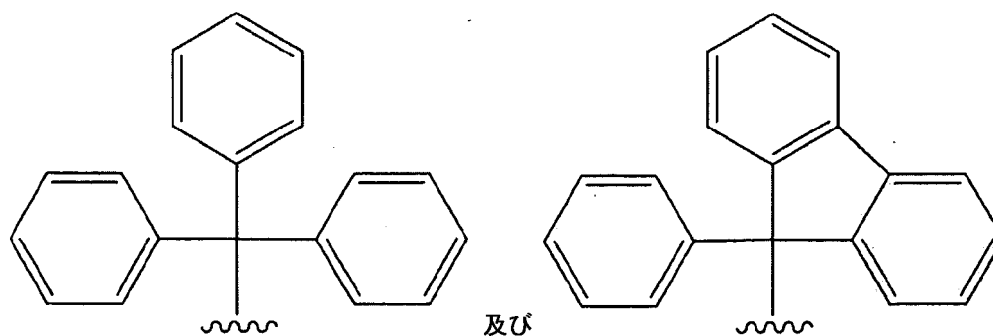
30

40

(式中、R は

【 0 0 2 1 】

【化 7】



10

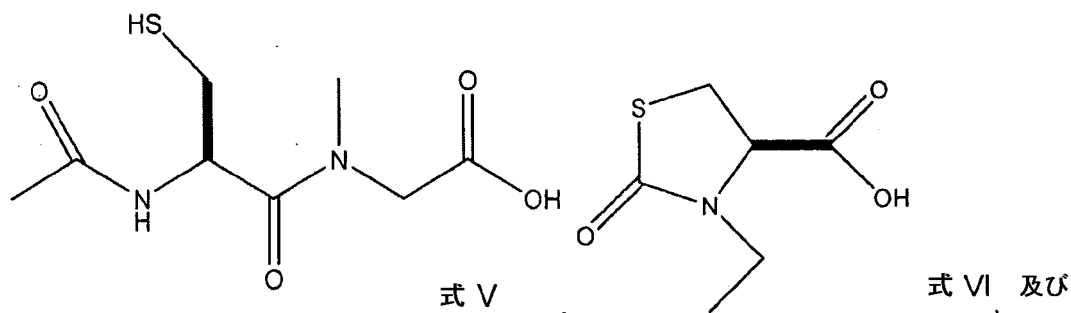
からなる群から選択される)
の化合物に関する。

【0022】

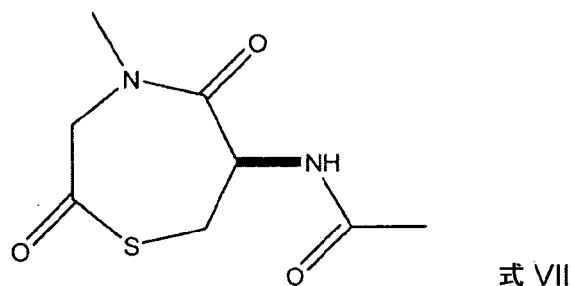
別の態様で、本発明は、以下の構造：

【0023】

【化 8】



20



30

を有する化合物に関する。

【0024】

本発明は、本発明の化合物の医薬的に許容され得る塩、エステル、立体異性体、エナンチオマー及びプロドラッグをも包含する。

【0025】

被験者に対して投与する好ましいルートは経口デリバリーを介する。

40

【0026】

好ましい実施形態では、疾患は統合失調症である。

【0027】

本発明は、更に式 I ~ VII の化合物またはその医薬的に許容され得る塩を医薬的に許容され得る担体と共に含有する医薬組成物を包含する。

【0028】

被験者における疾患または病気を治療するための前記医薬組成物の処方 / 製造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】

50

【 0 0 2 9 】

定義

別段の記載がない限り、以下の定義を使用する。

【 0 0 3 0 】

用語「プロドラッグ」は、生理的状态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化合物を指し、これには本発明の化合物のモノマー及びダイマーが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 3 1 】

用語「活性部分」は、インビボで医薬的に活性な化合物を指し、前記化合物は本発明の化合物であってもなくてもよい。

10

【 0 0 3 2 】

用語「アルキル」は、直鎖及び分岐鎖基を含めた一価の飽和脂肪族炭化水素を指す。好ましくは、アルキル基は1～20個の炭素原子を有する。より好ましくは、アルキル基は(1～10個の炭素原子を有する)中鎖アルキルである。最も好ましくは、アルキル基は(1～4個の炭素原子を有する)低級アルキルである。アルキル基は置換されていても未置換でもよい。

【 0 0 3 3 】

用語「アルコキシ」基は-O-アルキル及び-O-シクロアルキル基の両方を指す。アルコキシ基は、好ましくは低級アルコキシ、最も好ましくはメトキシまたはエトキシを指す。

20

【 0 0 3 4 】

用語「アリール」は、単環式または二環式芳香族基(例えば、フェニルまたはナフチル)を指し、これらは未置換でも、例えば1個以上、特に1～3個のハロ、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルホニル及びアルキルスルホニルのような置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 3 5 】

用語「ヘテロアリール」は、1、2または3個の芳香族環を含有し、芳香族環中に少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子を含有している単環式、二環式または三環式環系を指し、これらは未置換でも、例えば1個以上、特に1～3個のハロ、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルホニル及びアルキルスルホニルのような置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリール基の例には、2H-ピロリル、3H-インドリル、4H-キノリジニル、4H-カルバゾリル、アクリジニル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾチアゾリル、13-カルボリニル、カルバゾリル、クロメニル、シンノリニル、ジベンゾ[b, d]フラニル、フラザニル、フリル、イミダゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、ナフト[2, 3-b]、オキサゾリル、ペリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチエニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル及びキサンテニルが含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【 0 0 3 6 】

用語「フェニル」は、式 C_6H_5 を有する原子の環状基を指し、これらは未置換でも、例えば1個以上、特に1～3個のハロ、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルホニル及びアルキルスルホニルのような置換基で置換されていてもよい。

50

【 0 0 3 7 】

用語「エステル」は、 $\text{RCO}_2\text{R}'$ （ここで、R 及び R' はそれぞれカルボン酸及びアルコールの有機部分である）の一般構造を有する化合物を指す。

【 0 0 3 8 】

用語「切断可能なエステル」は、カルボキシル基がアシル化反応後に分子の残りの部分に明らかな分解を生じさせることなく方法、例えば化学または酵素加水分解、温和な条件下での還元剤での処理、紫外光の照射または接触水素化により除去され得る公知のエステル保護基により保護されているエステルを指す。適切な「切断可能なエステル」の例には、ヒドロキシル基、t - ブトキシカルボニル、ベンズヒドリル、ベンジル、p - ニトロベンジル、p - メトキシベンジル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、フェナシル、アセトニル、p - プロモフェナシル、メチル、エチルまたは t - ブチルのような（低級）アルキルを含有している溶媒を用いる加溶媒分解により除去され得るアリル、トリアルキルシリル（例：トリメチルシリル）、及びシリルアルコールまたはスタンニルアルコールから誘導される他のエステル、並びに上に挙げた生理的に加水分解されるエステルが含まれる。これらのエステルの製造及びそれらの除去のための一般的方法は文献に記載されており、当業者に公知である。

10

【 0 0 3 9 】

用語「チオエステル」は、官能基 $\text{C} - \text{S} - \text{CO} - \text{C}$ を有する化合物を指す。

【 0 0 4 0 】

用語「ダイマー」は、2 つの同一のプロドラッグ、すなわち本明細書中に記載されている保護システインアナログをジスルフィド連結させることにより形成される化学成分を指す。

20

【 0 0 4 1 】

用語「組成物」は、特定量の特定成分を含む製品、及び特定量の特定成分の組み合わせから直接または間接的に生ずる製品を包含すると意図される。

【 0 0 4 2 】

用語「被験者」には、ヒトを含めた哺乳動物が含まれる。用語「患者」及び「被験者」は互換可能に使用されている。

【 0 0 4 3 】

一般的に、別段の指示がない限り、明細書中に言及されている化学基は場合により置換されていてよい。

30

【 0 0 4 4 】

用語「治療有効量」は、疾患または障害を治療するために被験者に投与するとき、該疾患または障害を治療するのに十分である化合物の量を指す。「治療有効量」は、化合物、治療対象の障害及び該障害の重症度；使用する具体的化合物の活性；使用する具体的組成物；患者の年齢、体重、全身健康状態、性別及び食事；使用する具体的化合物の投与の時間、投与ルート及び排泄率；治療期間；及び使用する具体的化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物；医学会で公知の類似の要因を含めた各種要因に応じて変更可能である。例えば、化合物の用量を所望の治療効果を達成するのに必要な量よりも低いレベルで始め、所望の効果を達成するまで用量を徐々に増加させることは当業者に公知である。

40

【 0 0 4 5 】

1 つの実施形態では、用語「治療する」または「治療」は、疾患または障害を改善すること（すなわち、疾患またはその臨床症状の少なくとも 1 つの発生の阻止または抑制）を指す。別の実施形態では、「治療する」または「治療」は、被験者により認識されないことがある少なくとも 1 つの身体的パラメーターを改善することを指す。更に別の実施形態では、「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、認識できる症状の安定化）及び／または生理的に（例えば、物理的パラメーターの安定化）調節することを指す。更に別の実施形態では、「治療する」または「治療」は、疾患または障害の発症を遅らすこと、または発症を予防することさえあることを指す。

【 0 0 4 6 】

50

本発明中で使用されている用語「併用」は、2つの活性薬物の共処方及び2つの活性薬物の別々の製剤としての共投与を包含する。

【0047】

発明の説明

本発明は、中枢神経系（CNS）の障害の新たに明らかになる科学的理解を含み、その理解に基づいている。特に、本発明は、一部は、CNSに対して薬物の有効部分を首尾よくデリバリーすることに関連する代謝挑戦の解消の重要性の理解に基づいている。加えて、本発明は、一部は、グルタミン酸作動性機能不全がCNSの障害において重要な役割を果たしているという認識に基づいている。従って、新規な薬物がグルタミン酸作動性機能不全を調節できることが重要である。

10

【0048】

1つの態様で、本発明は下記する式I～VIIのシステインプロドラッグに関する。

【0049】

別の態様で、本発明は、その必要がある被験者に対して治療有効量の式I～VIIの化合物またはその医薬的に許容され得る塩を投与することを含む前記患者におけるCNSの疾患または病気の治療方法に関し、前記疾患または病気には統合失調症、薬物渴望、薬物嗜癖、双極性障害、不安、鬱病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、多発性硬化症、ALS、虚血性発作、HIV認知症及びハンチントン病が含まれるが、これらに限定されない。

【0050】

20

好ましくは、本発明の化合物を用いて治療可能な疾患または病気はCNSに関連する。好ましい実施形態では、前記疾患は統合失調症である。通常、本発明は特定の疾患または病気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り影響され得る疾患または病気の治療を包含する。

【0051】

幾つかの態様で、本発明の方法及び組成物はN-アセチルシステイン（NAC）と一緒に使用され得る。

【0052】

よって、1つの実施形態では、本発明は、CNSの疾患または病気を治療するための1)式I～VIIの化合物及び2)NACの併用に関し、前記疾患または病気には統合失調症、薬物渴望、薬物嗜癖、双極性障害、不安、鬱病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、多発性硬化症、ALS、虚血性発作、HIV認知症及びハンチントン病が含まれるが、これらに限定されない。幾つかの態様で、本発明の方法及び組成物は常用の第1及び第2世代抗精神病薬と一緒に使用され得る。

30

【0053】

よって、1つの実施形態では、本発明は、CNSの疾患または病気を治療するための1)式I～VIIの化合物及び/またはNAC、及び2)既存の第1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、ロクサピン、モリンドン、ペルフェナジン、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、ズクロベンチキソール及びプロクロルペラジンペルフェナジンが含まれるが、これらに限定されない）及び/または第2世代抗精神病薬（アミスルピリド、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、ピフェプルノックス（DU-127, 090）、ピマバンセリン（ACP-103）及びバピカセリン（SCA-136）が含まれるが、これらに限定されない）の併用に関し、前記疾患または病気には統合失調症、薬物渴望、薬物嗜癖、双極性障害、不安、鬱病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、多発性硬化症、ALS、虚血性発作、HIV認知症及びハンチントン病が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0054】

50

記載されているすべての方法において、本発明の化合物、NAC、及び既存の第1及び第2世代抗精神病薬が治療有効量で使用される。

【0055】

好ましい実施形態では、本発明の化合物とNAC及び/または既存の第1及び/または第2世代抗精神病薬を併用すると、本発明の化合物を投与せずに投与しなければならないNAC及び/または既存の第1及び/または第2世代抗精神病薬の治療有効量を減少できる。

【0056】

本発明は、ヒト以外の哺乳動物におけるCNS障害に対する本発明の化合物の獣医科用使用をも包含する。

10

【0057】

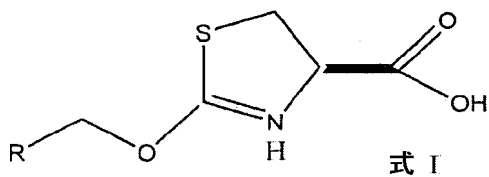
本発明は、健康被験者及び/またはCNS障害を患っている被験者に対して投与され得るシステイン、システイン及び/またはグルタチオンサプリメントとしての本発明の化合物の使用をも包含する。

【0058】

よって、1つの態様で、本発明は、式I：

【0059】

【化9】



20

(式中、Rはアルキル及びアリール、好ましくはメチル及びフェニルからなる群から選択される)

の化合物に関する。

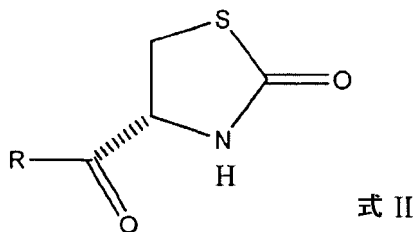
【0060】

別の態様で、本発明は、式II：

30

【0061】

【化10】

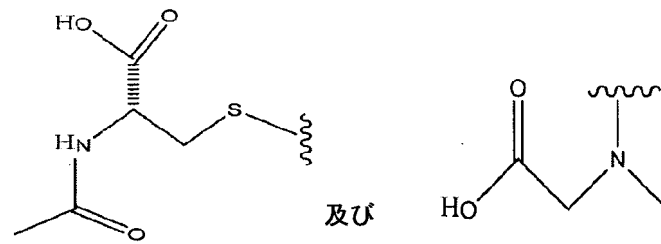


40

(式中、Rは

【0062】

【化 1 1】



からなる群から選択される)
の化合物に関する。

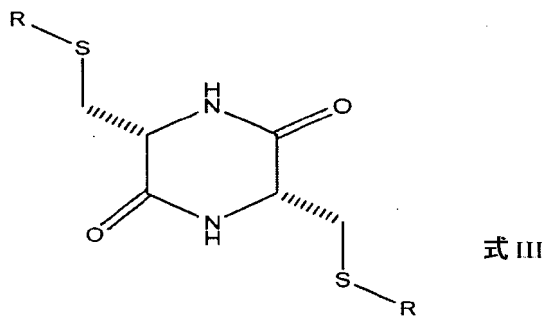
10

【0063】

別の態様で、本発明は、式 III :

【0064】

【化 1 2】

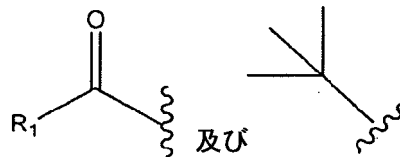


20

(式中、R は

【0065】

【化 1 3】



30

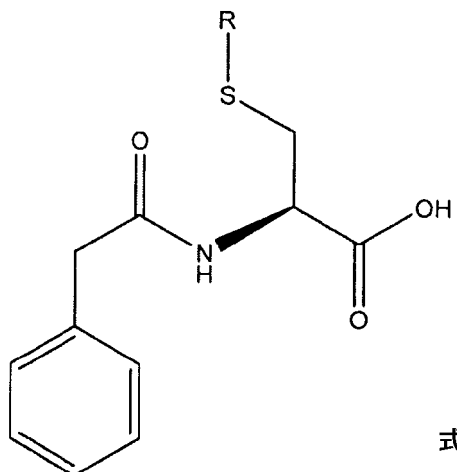
からなる群から選択され、ここで R_1 はアルキル、好ましくはメチル、またはアリール、
好ましくはフェニルであり、或いはカルボニルとアミノ酸を構成する)
の化合物に関する。

【0066】

別の態様で、本発明は、式 IV :

【0067】

【化 1 4】



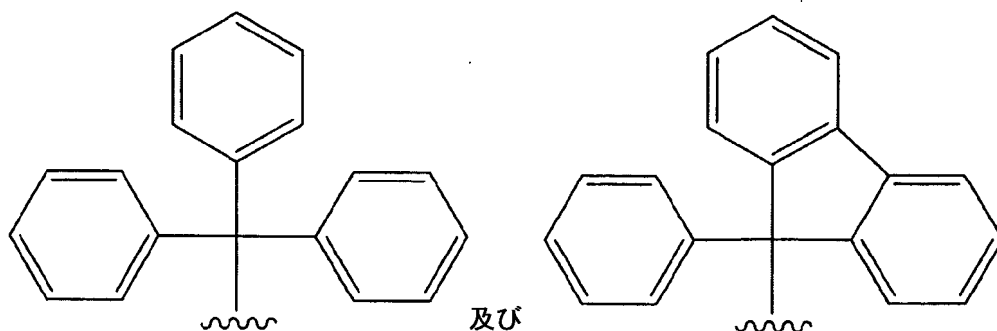
式 IV

10

(式中、R は

【 0 0 6 8】

【化 1 5】



及び

20

からなる群から選択される)

の化合物に関する。

【 0 0 6 9】

式 I V の化合物に関して、本発明はトリチル部分が別の S - 保護基、例えばアセチルまたはフェニルアセチルのようなチオエステルで置換されている化合物も包含する。

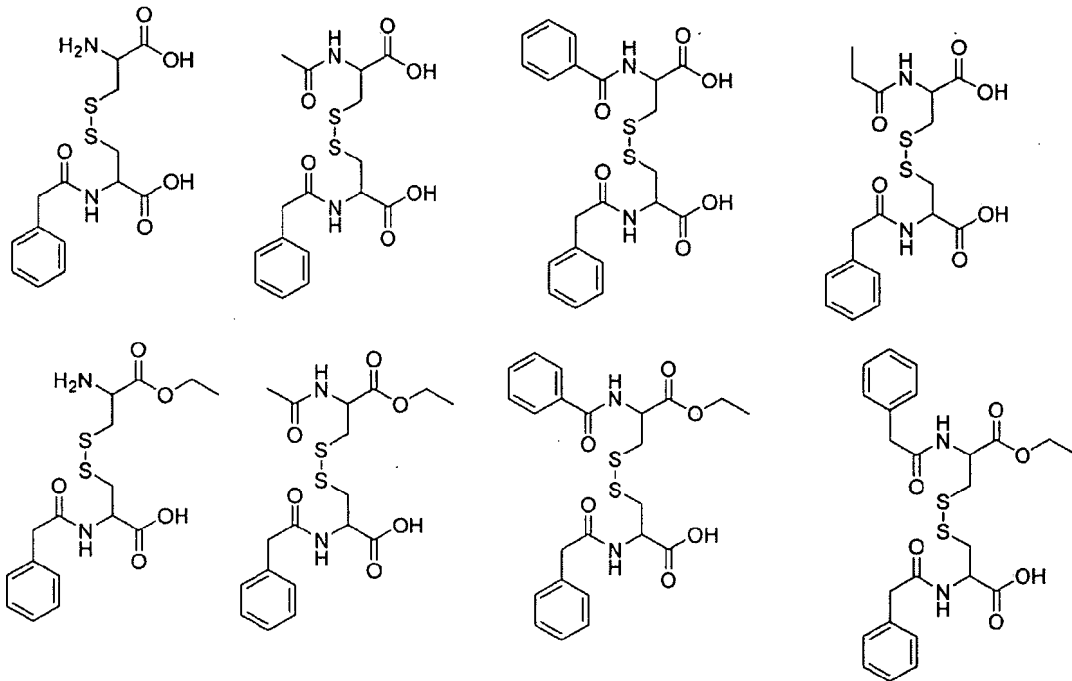
【 0 0 7 0】

本発明は、式 I V の化合物の混合ダイマーをも包含し、これらには以下の化合物

【 0 0 7 1】

30

【化 16】



10

20

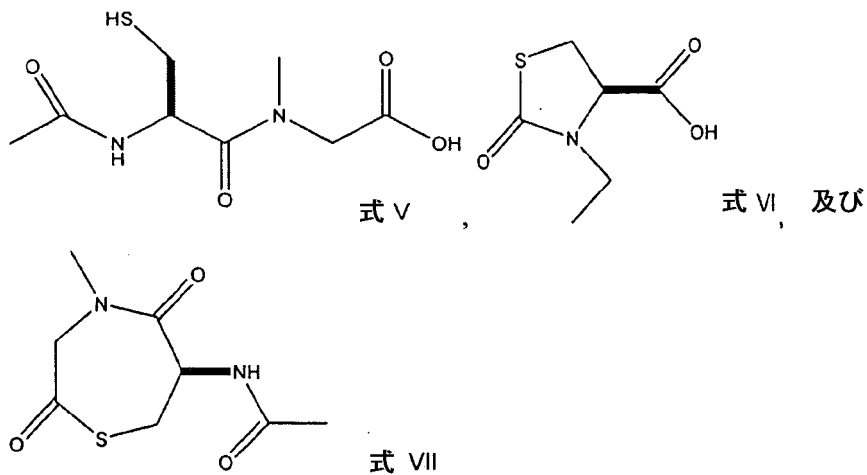
が含まれるが、これらに限定されない。

【0072】

別の態様で、本発明は、以下の構造

【0073】

【化 17】



30

を有する化合物に関する。

40

【0074】

本明細書中に記載されているある化合物は1個以上のキラル原子を含有し得、2つのエナンチオマーまたは2つ以上のジアステレオマーとして存在し得る。

【0075】

従って、本発明の化合物には、エナンチオマー/ジアステレオマーの混合物及び精製されたエナンチオマー/ジアステレオマー、或いはエナンチオマー/ジアステレオマー富化された混合物が含まれる。

【0076】

上の式で表される化合物の個々の異性体、及びその全体的または部分的に平衡な混合物も本発明の範囲内である。

50

【 0 0 7 7 】

本発明は、1個以上のキラル中心が反転しているその異性体との混合物としての上の式で表される化合物の個々の異性体も包含する。また、すべての互変異性体及び互変異性体の混合物が上の式の化合物の範囲に含まれると理解される。

【 0 0 7 8 】

本発明の化合物は非溶媒和形態、及び半水和物のような水和物を含めた溶媒和形態で存在し得る。通常、医薬的に許容され得る溶媒（例えば、水、エタノール等）との溶媒和形態が本発明の目的で非溶媒和形態と均等である。

【 0 0 7 9 】

本発明のある化合物は医薬的に許容され得る塩をも形成する。

10

【 0 0 8 0 】

フレーズ「医薬的に許容され得る塩」は、しっかりした医学的判断の範囲内で過度の毒性、刺激、アレルギー応答等なしにヒト及び下等動物の皮膚と接触させて使用するのに適しており、合理的なベネフィット／リスク比で釣り合うこれらの塩を意味する。医薬的に許容され得る塩は当業界で公知である。例えば、S. M. B e r g e rらは医薬的に許容され得る塩をJ. P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s, 1977, 66: 1以降に詳細に記載している。

【 0 0 8 1 】

医薬的に許容され得る塩には酸付加塩が含まれるが、これらに限定されない。例えば、窒素原子は酸と塩を形成し得る。代表的な酸付加塩には、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、酸性硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、半硫酸塩、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）、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、ペクチン酸塩、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、炭酸水素塩、p-トルエンスルホン酸塩及びウンデカン酸塩が含まれるが、これらに限定されない。また、塩基性窒素含有基は低級アルキルハライド（例えば、メチル、エチル、プロピル及びブチルクロリド、プロミド及びヨージド）、ジアルキルスルフェート（例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミルスルフェート）、長鎖ハライド（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルクロリド、プロミド及びヨージド）、アリールアルキルハライド（例えば、ベンジル及びフェネチルプロミド）等のような物質を用いて4級化され得る。こうして、水または油可溶性または分散性生成物が得られる。医薬的に許容され得る酸付加塩を形成するために使用され得る酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸及びリン酸のような無機塩、及びシュウ酸、マレイン酸、コハク酸及びクエン酸のような有機酸が含まれる。

20

30

【 0 0 8 2 】

医薬的に許容され得る塩には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属をベースとするカチオン、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム及びアルミニウム塩等、及び非毒性の第4級アンモニウム及びアミンカチオン、例えばアンモニウム、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及びエチルアンモニウム等が含まれるが、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には、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、ピペラジン等が含まれる。

40

【 0 0 8 3 】

本発明は、1個以上の非毒性の医薬的に許容され得る担体と一緒に処方される本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は特に固体または液体形態で経口投与するために、非経口注射のために、または直腸内投与のために処方され得る。

50

【0084】

本発明の医薬組成物はヒト及び他の哺乳動物に対して経口的、直腸内、非経口的、槽内に、腔内、経皮的（例えば、パッチを用いて）、経粘膜的、舌下、肺内、腹腔内、局所的（散剤、軟膏剤または滴剤として）、頰側に、または口腔または鼻腔スプレーとして投与され得る。本明細書中で使用されている用語「非経口的に」は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下及び関節内注射及び注入を含む投与モードを指す。

【0085】

別の態様で、本発明は本発明の成分及び生理的に許容され得る希釈剤を含む医薬組成物を提供する。本発明は、特に非経口注射のために、鼻腔内デリバリーのために、固体または液体形態での経口投与のために、直腸内または局所投与のために1つ以上の非毒性の生理的に許容され得る希釈剤、担体、佐剤またはビヒクルと一緒に組成物に処方される1つ以上の上記した化合物を含む。前記した希釈剤、担体、佐剤またはビヒクルは本明細書中では希釈剤と総称される。

10

【0086】

非経口注射用に適した組成物は、生理的に許容され得る滅菌の水性または非水性溶液剤、分散液剤、懸濁液剤またはエマルジョン剤、並びに滅菌注射液または分散液に再構成するための滅菌粉末からなり得る。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例には、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、グリセロール等）、植物油（例えば、オリーブ油）、注射用有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）及びその適切な混合物が含まれる。

20

【0087】

これらの組成物は保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分配剤（dispensing agents）のような佐剤をも含有し得る。微生物の作用は、各種の抗菌及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等により防止され得る。等張剤（例えば、糖、塩化ナトリウム等）を配合することが望ましいことがある。注射剤の長期間吸収は、吸収を遅らす物質（例えば、モノステアリン酸アンモニウム及びゼラチン）を使用することによりもたらされ得る。

【0088】

懸濁液剤は、活性化合物に加えて懸濁化剤、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及びソルビタンエステル、結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシサイド、ベントナイト、寒天及びトラガカント、またはこれらの物質の混合物等を含有し得る。

30

【0089】

注射用デポ剤は、生分解性ポリマー（例えば、ポリラクチド-ポリグリコリド）中に薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することにより作成される。薬物対ポリマーの比及び使用する特定ポリマーの種類に応じて薬物放出の速度がコントロールされ得る。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が含まれる。注射用デポ剤は、体組織と適合性のリボソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を捕捉することによっても作成される。

【0090】

注射剤を例えば細菌保持フィルターを介して濾過することにより、または使用直前に滅菌水または他の滅菌注射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で滅菌剤を配合することにより滅菌してもよい。

40

【0091】

経口投与用固体投与形態には、カプセル剤、錠剤、ビル剤、散剤及び顆粒剤が含まれる。前記固体投与形態では、活性化合物を少なくとも1つの不活性で医薬的に許容され得る賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸ジカルシウム、及び/またはa) 充填剤または増量剤、例えば澱粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸；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、スクロース及びアカシア；c) 保湿剤、例えばグリセロー

50

ル；d)崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカ澱粉、アルギン酸、特定のシリケート及び炭酸ナトリウム；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及びグリセロールモノステアレート；h)吸着剤、例えばカオリン及びベントナイトクレーム、及びi)滑沢剤、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、及びその混合物と混合し得る。カプセル剤、錠剤及びビル剤の場合、投与形態は緩衝剤をも含み得る。

【0092】

類似タイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤、及び高分子量ポリエチレングリコール等を用いて軟及び硬充填カプセル剤中のフィラーとしても使用され得る。

10

【0093】

錠剤、糖衣錠、カプセル剤及び顆粒剤の固体投与形態は、コーティング及びシェル、例えば腸溶コーティング及び製薬業界で公知の他のコーティングを用いて作成され得る。これらは場合により乳白剤を含有していてもよく、活性化合物が腸管の特定部分に単独でまたは優先的に、場合により遅延して放出するような組成をも有し得る。使用され得る包埋組成物の例はポリマー物質及びワックスを含む。

【0094】

活性化合物は、適切ならば1つ以上の上記した賦形剤を用いてマイクロカプセル化形態でもあり得る。

20

【0095】

経口投与用液体投与形態には、医薬的に許容され得るエマルジョン剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤及びエリキシル剤が含まれる。液体投与形態は、活性化合物に加えて当業界で慣用されている不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、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及びソルビタンの脂肪酸エステル、及びその混合物を含有し得る。

【0096】

経口組成物は、不活性希釈剤に加えて佐剤、例えば湿潤剤、乳化・懸濁剤、甘味料、着香・芳香料をも含み得る。

30

【0097】

直腸内または腔内投与用組成物は、好ましくは本発明の化合物を適切な非刺激性賦形剤または担体、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、または室温で固体であるが、体温で液体であり、従って直腸または腔腔中で溶融して、活性化合物を放出する座剤ワックスと混合することにより作成され得る座剤である。

【0098】

本発明の化合物はリポソームの形態でも投与され得る。当業界で公知のように、リポソームは通常リン脂質または他の脂質物質から誘導される。リポソームは水性媒体中に分散される単または多重ラメラ水和液晶より形成される。リポソームを形成し得る非毒性の生理的に許容し得る代謝可能な脂質が使用され得る。リポソームの形態の本発明組成物は、本発明の化合物に加えて安定化剤、保存剤、賦形剤等を含有し得る。好ましい脂質は天然及び合成リン脂質及びホスファチジルコリン（レシチン）であり、別々にまたは一緒に使用される。

40

【0099】

リポソームを形成するための方法は当業界で公知である。例えば、Prescott編、Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33以降を参照されたい。

50

【 0 1 0 0 】

本発明の化合物の局所投与用投与形態には、散剤、スプレー剤、軟膏剤及び吸入剤が含まれる。活性化合物を滅菌条件下で医薬的に許容され得る担体、並びに必要とされ得る保存剤、緩衝剤または噴射剤と混合する。眼科製剤、眼科軟膏、散剤及び溶液剤も本発明の範囲内であると考えられる。

【 0 1 0 1 】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の用量レベルは、具体的患者、組成物及び投与モードで所望の治療応答を達成するのに有効な活性化合物の量を得るように変更可能である。選択した用量レベルは具体的化合物の活性、投与ルート、治療対象の状態の重症度、治療対象の患者の状態及び病歴に依存する。しかしながら、化合物の用量を所望の治療効果

10

【 0 1 0 2 】

上記または他の治療に使用する場合、治療有効量の本発明の1つの化合物は純粋な形態で、或いは医薬的に許容され得る塩、エステルまたはプロドラッグ形態が存在するならばそのような形態で使用され得る。或いは、化合物は該化合物を1つ以上の医薬的に許容され得る賦形剤と一緒に含有している医薬組成物として投与され得る。

【 0 1 0 3 】

ヒトまたは下等動物に投与される本発明の化合物の総1日用量は約0.0001～約1000mg/kg/日の範囲であり得る。所望ならば、1日有効用量を投与の目的のために複数回に分割してもよい。従って、1回投与組成物は前記量または1日用量を構成するその約数を含有していてもよい。

20

【 0 1 0 4 】

本発明をより明白に理解するために以下に詳細を記載する。これらは単に例示であり、本発明の範囲を決して限定するものと理解されるべきではない。実際、本明細書中に示し、記載されているものに加えて本発明の各種変更は以下の実施例及び上の記載から当業者には自明であろう。これらの変更も添付の特許請求の範囲内であると意図される。

【 実施例 】

【 0 1 0 5 】

[実施例 1]

30

薬物のシスチン、システイン及びグルタチオンレベルに対する影響（予測）パート 1 A

本実験の目的は、本発明の化合物が正常な系でシステイン及びシスチンのレベルを上昇させ、グルタチオン欠乏系でもグルタチオンのレベルを上昇させるという結論を裏付けるためのデータを得ることである。

【 0 1 0 6 】

プロドラッグ（0～90mg/kg, po）をラットに投与し、脳の多数の領域（少なくとも線条体及び前部前頭皮質）中のシスチン、システイン及びグルタチオンの組織レベルを電気化学検出器付きHPLCを用いて測定する。この実験は、シスチン及びグルタチオンの変化が時間の関数として単純に変化しない（例えば、グルタチオンの効果は現れるのに時間がかかる）ことを確かめるために時間（.5、1、2、4及び8時間）にわたり実施する。

40

【 0 1 0 7 】

本実験は、薬物を含まないビヒクルを投与されたラットに比して、化合物が正常な系でシステイン及びシスチンを上昇させ、グルタチオン欠乏系でもグルタチオンのレベルを上昇させるという初期の所見を再現すると考えられる。

【 0 1 0 8 】

パート 1 B

本実験の次パートは、細胞中のシスチンの高レベルがグルタチオンレベルを回復/維持するために使用され得ることを立証するためにグルタチオンの組織レベルを低下させる状

50

態を作成することである。

【0109】

これは少なくとも2通りで試験し得る。

【0110】

まず、採取した組織をグルタチオンの合成を使用/増加させるように細胞を促す酸化ストレスを誘発させる物質に露出させた以外、パート1Aに記載した実験を繰り返す(詳細を以下に記す)。具体的には、本発明者らは、鉄(0~100 μ Mに0~120分間露出)及びエタクリン酸(0~10 μ Mに0~30分間露出)が培養細胞中のグルタチオンの組織レベルを低下させることを知見した。

【0111】

本実験からの予測される結果は、細胞内部のシスチンの蓄積はグルタチオンレベルを維持するために使用されることである。よって、第1の実験において組織シスチンレベルのピーク上昇を生じさせたプロドラッグ治療条件(用量、組織を採取する前の前治療時間)が酸化ストレスに直面していても正常なグルタチオンレベルを維持するのに最も有効であろうと予測される。

【0112】

第2に、本発明者らは、統合失調症のMAM神経発達モデル(以下に詳記する)のラットはグルタチオンの組織レベルの適度な減少を示すことを知見し、よって幾つかのプロドラッグが正常状態でグルタチオンの蓄積を促進することなくグルタチオンレベルを回復させるだけであるという前提を試験することができる不全グルタチオン機能の第2モデルを提供する。このアプローチは、統合失調症に関連すると考えられている認知変化に対する化合物の影響を評価することができる付加効果を有する。よって、グルタチオンを正常化する状態が認知パフォーマンスを改善すると期待される状態であるという仮説を試験することができる。NACを用いて復元され得るMAM処理ラットの欠乏を反映する認知タスクである注意セットシフティングを以下に詳細に記載する。

【0113】

予測される結果が得られるならば、これはプロドラッグがグルタチオンのレベルを上昇させるのに必要な状態を説得力をもって証明する。現在の考え方は、グルタチオン合成の律速ステップが細胞におけるシスチン利用可能性であることである。得られたデータは他の要因、すなわちグルタチオンの欠乏の重要性を証明することによりこの理解を進めるであろう。

【0114】

組織アッセイ

組織パンチ(1mmパンチを線条体または内側前頭前皮質のいずれかから採取する)をチオールの分解を防ぐために使用されるバッファー溶液中でホモジナイズする。1画分をタンパク質含量を測定するために使用し、他の画分をEC検出基(例えば、Decadecyl I I, リアクターセル, -1.4V; フレックスセル +0.65V, Antec Leyden, オランダ国)付きHPLCを用いてチオール含量を測定するために使用する。

【0115】

MAM

妊娠期のSprague-Dawleyラットに妊娠17日目にメチルアゾキシメタノール(MAM; 22mg/kg, IP)またはビヒクルを短時間注射する。経膈分娩後、すべての母親及び子を生後22日目に離乳するまで邪魔しない。

【0116】

注意セットシフティング

試験前7日間、動物は自由摂食している体重の85%まで絶食させる。ラットを“T”コンフィギュレーションを形成するように着脱可能なアームを有するプレキシガラスから構成した4アームクロス迷宮(60x20x12インチ)を用いてトレーニングし、試験する。第1馴化日に、ラットを診査し、15分間で最高20個の糖ペレットを消費させる

10

20

30

40

50

。2日目には、迷路に12個のペレットの餌を15分間まく。その後の日には、各アームの端に1個のペレットのみを置く。ラットが15分間で16個の糖ペレットを消費するまでこの手順を毎日継続する。達成したら、着脱可能アームで“T”コンフィギュレーションを形成することによりターンバイアスを測定する。視覚キューのためのラミネートペーパーの白黒ピースをアームの1つに床上に置く。1個のペレットを“T”アームの各床ウェルに置く。次いで、ラットをステムアーム中に置き、2つのアーム間で選択させる。認知パフォーマンスを次の3日間調べる。

【0117】

1日目：視覚キュー学習：ラットを、視覚キューを含む“T”迷路アームに入るように訓練する。3つのアームの1つにラットを配置することにより各トライアルを開始する。次に、ラットは2つのアームの1つに入り、糖ペレットを消費することができる。視覚キューを各アームに時間の50%置く。10回連続正解を選択するまでトライアルを継続する。達成したら、ラットは、配置を以前使用しなかったアームで始めるプロブトライアルを受ける。プロブトライアルでの正確な選択で試験を終わりとする。不正確な選択なら、前のようにトレーニングを続けるが、その後のプロブトライアルの投与前に5つの正確なトライアルの判断のみ必要である。

10

【0118】

2日目：応答差別：2日目には、視覚キューの位置に関係なく、動物をターンバイアスと反対方向のアームを選択しなければならない。視覚キューを等しい数のトライアルの間各アームに置く。トレーニングのすべての他の基準及びアスペクトは1日目で使用したものと同一である。プロブトライアルでは、視覚キューをラットが振り向くのに必要な方向と反対のアームに配置する。

20

【0119】

3日目：逆転学習：応答逆転のために、動物は2日目の間に強化を生ずる方向と反対に振り向かなければならない。

【0120】

[実施例2]

特許請求されている化合物の合成（予測）

例示的合成戦略を本発明に従うプロシステイン様化合物を生成するスキーム1～5に概説する。

30

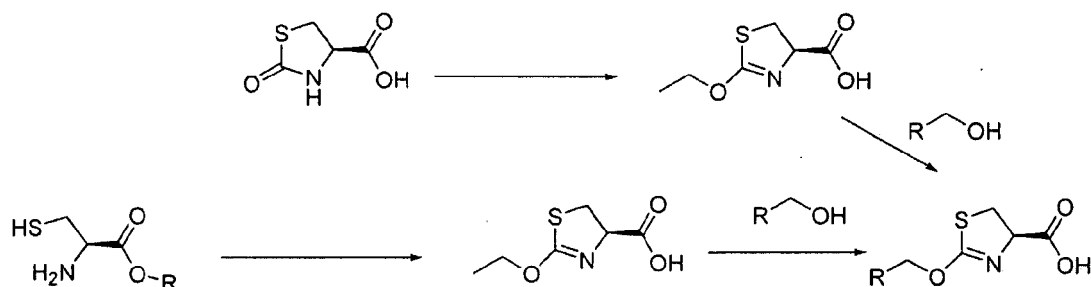
【0121】

実際に合成を実施した例は示されていない。しかしながら、当業者は、特許請求されている化合物を一部は記載されているスキーム1～5に基づいて合成する方法を知っていると考えられる。

【0122】

【化18】

スキーム1



40

Rはアルキル（好ましくは、メチル）及びアリール（好ましくは、フェニル）からなる群から選択される。

【0123】

50

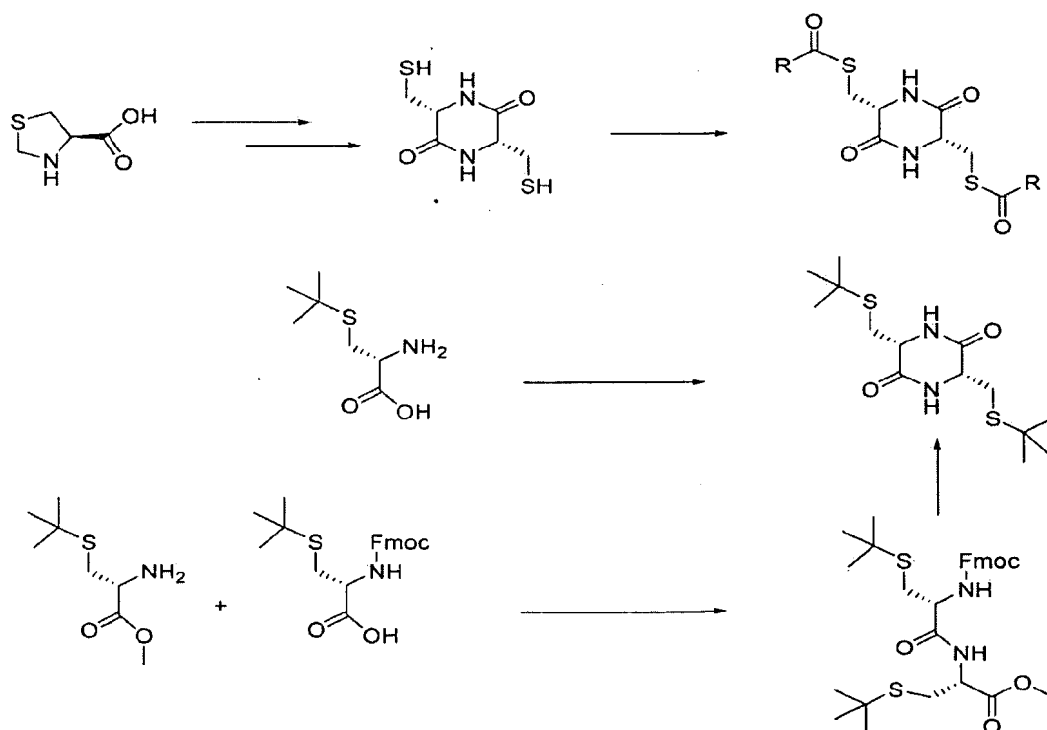
スキーム 1 における反応の説明

酸素アルキル化条件を用いる L - 2 - オキソ - 4 - チアゾリジンカルボン酸の (4 R) - 2 - エトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - チアゾール - 4 - カルボン酸への変換は当業者により複数のプロトコルにより実施され得る。その例の 1 つは、適切な溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中、場合により塩基 (例えば、炭酸セシウム) の存在下でのトリエチルオキソニウムテトラフルオロボレータの適用である。或いは、酸を不安定な基 (例えば、そのアシルまたは 2 - トリメチルシリルエチルエステル) で保護した後、例えばトリエチルオキソニウムテトラフルオロボレータを用いる酸素アルキル化条件を適用し、次いでエステルを例えばそれぞれパラジウムまたはフロリドを用いて化学選択的切断にかけると、(4 R) - 2 - エトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - チアゾール - 4 - カルボン酸が生ずる。別のアプローチでは、L - シス테인、その塩またはその適切に保護されているエステルを高温 (例えば、80 ~ 100) で温和な塩基 (例えば、酢酸ナトリウム) の存在下でテトラエチルオルトカーボネートと接触させて使用した後、エステルを化学選択的に除去するかまたはカルボン酸をプロトン化しても、(4 R) - 2 - エトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - チアゾール - 4 - カルボン酸が生ずる。(4 R) - 2 - エトキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - チアゾール - 4 - カルボン酸の別のアルキルオキシ誘導体 (例えば、ベンジル) への変換は過剰の適切なアルコール (例えば、ベンジルアルコール) の存在下で加熱することにより行われ得る。

10

20

スキーム 2



30

40

R はアルキル、アリールまたはヘテロアリールから選択され、或いはカルボニルと一緒にアミノ酸を構成し得る。

【 0 1 2 5 】

スキーム 2 における反応の説明

lannotta, Daniela ら, Tetrahedron Letters, 2010, 51 4558 - 4559 のような文献プロトコルまたは関連アプローチを用いて、L - チアゾリジン - 4 - カルボン酸をシス테인の対称ジケトピペラジンに変換させる。遊離チオールのアシル化は、例えば適切な溶媒中塩基 (例えば、トリエチルアミン)

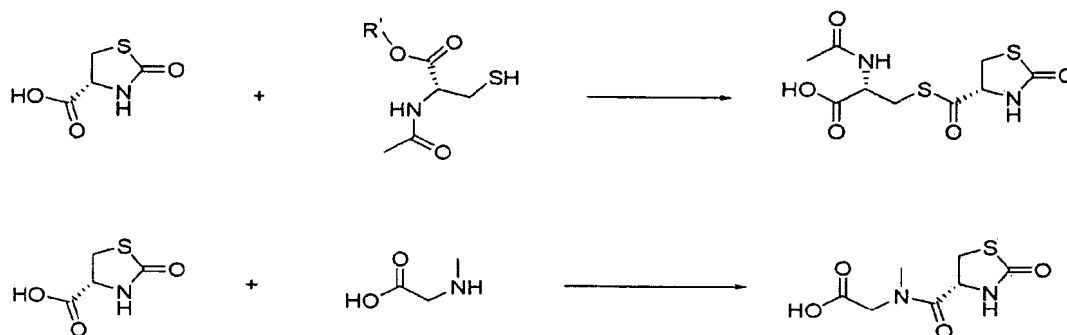
50

の存在下でアセチルクロリド (R = メチル) またはベンゾイルクロリド (R = フェニル) を用いて行われ得る。L - システインの S , S - ジ - t e r t - ブチルジケトピペラジンの形成は、適切な溶媒 (例えば、DMF) 中塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下でカップリング剤 (例えば、2 - (1H - 7 - アザベンゾトリアゾル - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) により促進される S - t e r t - ブチル - L - システインの 2 分子の自己カップリングにより行われ得る。或いは、別々に官能化させた S - t e r t - ブチル - L - システインを例えば適切な溶媒 (例えば、THF) 中塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下でペプチドカップリング剤 (例えば、2 - (1H - 7 - アザベンゾトリアゾル - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) を用いてメチルエステル及び F m o c とカップリングさせると、前環化されているジ - S , S - ジ - t e r t - ブチル - L - システインジペプチドが形成される。例えば F m o c 基をピペリジンを用いて除去した後、生じた第 1 級アミンの溶液を高温に曝すことにより N - 末端アミンを遊離させると、L - システインの対称 S , S - ジ - t e r t - ブチルジケトピペラジンを生成するジケトピペラジンが形成される。

【0126】

【化20】

スキーム3A



R₁ は、容易に切断され得るエステルであり、非限定的にアリルが挙げられる。

【0127】

スキーム3Aにおける反応の説明

L - 2 - オキシ - 4 - チアゾリジンカルボン酸を塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下で例えばビス (2 - オキシ - 3 - オキサゾリジニル) ホスホン酸クロリドを用いて活性化エステルに変換し、塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下で N - アセチル - L - システインまたはそのエステル (例えば、アリル) と接触させると、チオエステルが生ずる。N - アセチル - L - システインを使用するならば、プロトン化すると酸 2 - アセチルアミノ - 3 - (2 - オキシ - チアゾリジン - 4 - カルボニルスルファニル) - プロピオン酸が生じ、一方 N - アセチル - L - システインのエステルを使用するならば、例えばアリルエステルに対してパラジウム (0) を用いて切断させると化合物 2 - アセチルアミノ - 3 - (2 - オキシ - チアゾリジン - 4 - カルボニルスルフェニル) - プロピオン酸が生ずる。L - 2 - オキシ - 4 - チアゾリジンカルボン酸を塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下で活性化剤 (例えば、ビス (2 - オキシ - 3 - オキサゾリジニル) ホスホン酸クロリド) と接触させることにより生じた活性化エステルをサルコシンと接触させると、[メチル - ((4R) - 2 - オキシ - チアゾリジン - 4 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸が生じ得る。その対応するチオエステルまたはアミドを生成するためのカップリングのために L - 2 - オキシ - 4 - チアゾリジンカルボン酸を活性化する多数の代替方法が当業者により考えられ得、その非限定例の 1 つは Alan R. Katritzky 及び共同研究者が The Journal of Organic Chemistry (201

10

20

30

40

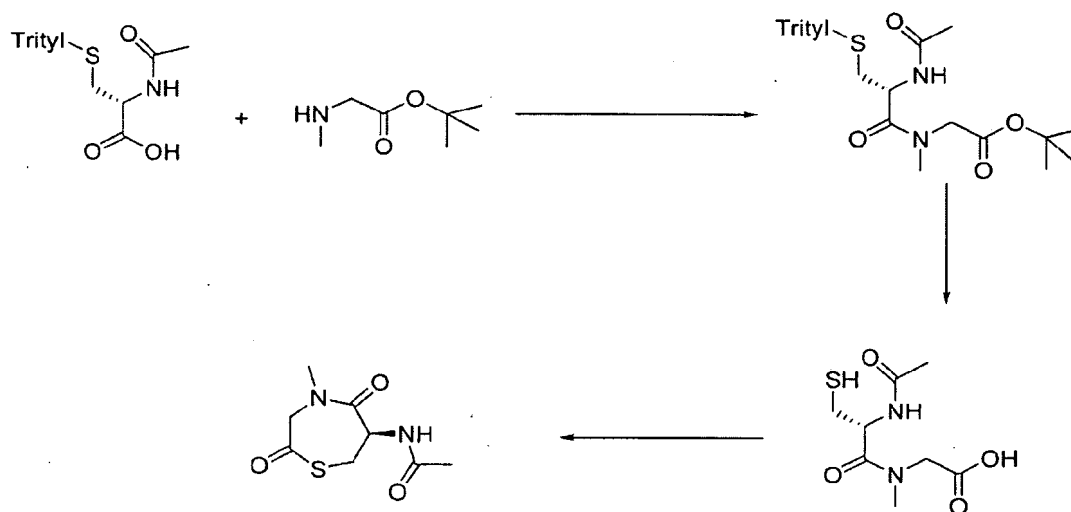
50

1), Vol. 76, p. 85 - 96 に詳記しているのと同様にチオニルクロリドを用いてそのベンゾトリアゾールを生成することによる。

【0128】

【化21】

スキーム3B



10

20

【0129】

スキーム3Bにおける反応の説明

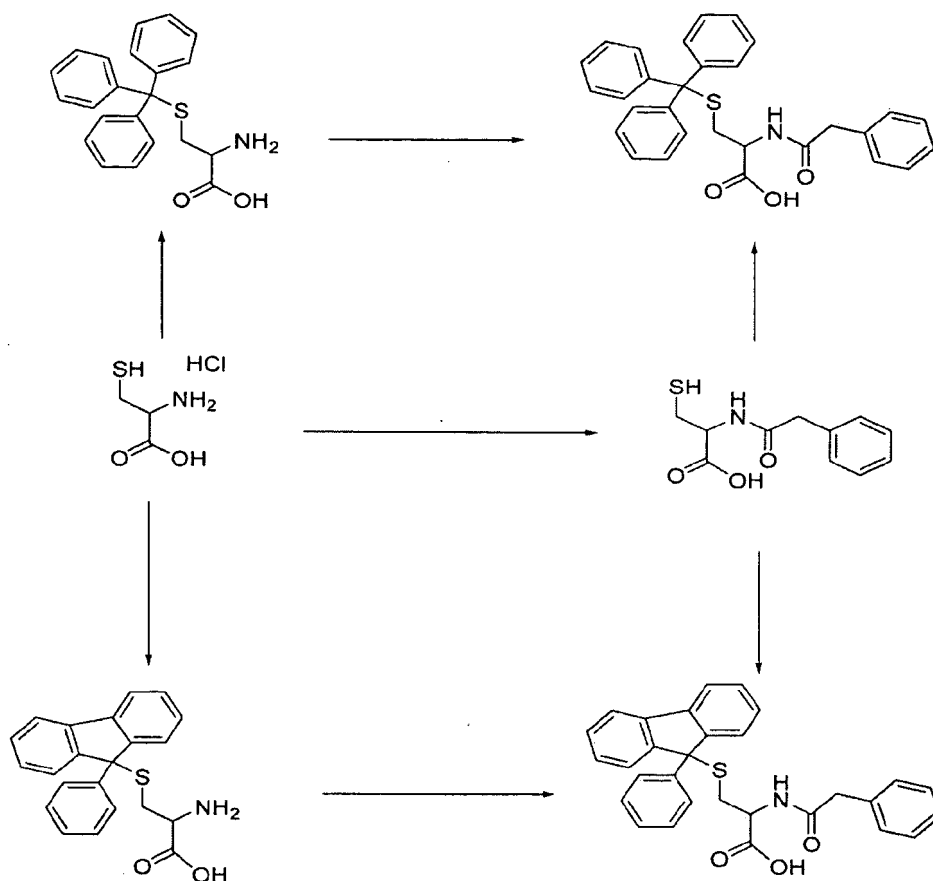
適切な溶媒（例えば、DMF）中カップリング剤（例えば、2-（1H-7-アザベンゾトリアゾル-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）の存在下、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下でS-トリチル-N-アセチル-L-システイン及びN-メチルジリシンのt-ブチルエステルから、対応するジペプチドが生ずる。tert-ブチルエステル及びトリチル基を酸性条件で、例えばトリエチルシランの存在下でトリフルオロ酢酸と接触させて除去すると、最後から2番目の中間体が生ずる。酸を例えば適切な溶媒（例えば、トルエンまたはジクロロメタン）中で2,2'-ジピリジルジスルフィド及びトリフェニルホスフィン（例えば、US 4,287,203を参照されたい）またはジシクロヘキシルカルボジイミド（Ura, Yasuyukiら, Organic and Biomolecular Chemistry, vol. 7, nb. 14, (2009), p. 2878 - 2884を参照されたい）により活性化すると環化が生じ、N-（4-メチル-2,5-ジオキソ-[1,4]チアゼパン-6-イル）-アセトアミドが生ずる。

30

【0130】

【化 2 2】

スキーム4



10

20

【0131】

スキーム4における反応の説明

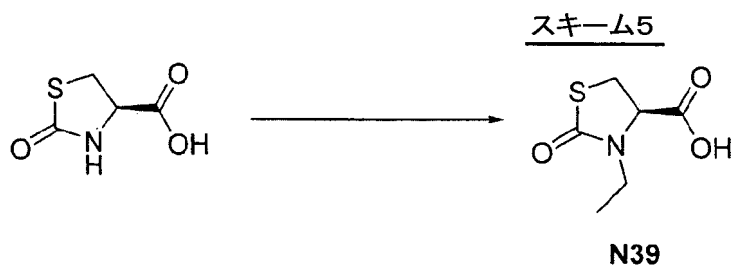
30

システインを酸（例えば、トリフルオロ酢酸またはボロントリフロリド）及びトリチルアルコールまたは9-フェニル-9-フルオレノールと接触させると、それぞれS-トリチルまたはS-(9-フェニルフルオレン-9-イル)システインが生ずる（Wolfe, Saulら, Canadian Journal of Chemistry, 1981, 59, 460-421及びZee-Cheng, K.-Y.ら, Journal of Medicinal Chemistry, 1970, 13, 414-418を参照されたい）。生じたS-トリチルまたはS-(9-フェニルフルオレン-9-イル)システインを塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下でフェニル酢酸誘導体（例えば、その無水物または酸クロリド）と接触させると、対応するフェニルアセトアミド生成物が生ずる。或いは、システインのフェニルアセトアミドは、アミンを塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下でフェニル酢酸の活性化形態（例えば、その無水物または酸クロリド）、または酸をペプチドカップリング剤とカップリングすることにより生成され得る。システインのフェニルアセトアミドは、酸（例えば、トリフルオロ酢酸またはボロントリフロリド）及びトリチルアルコールまたは9-フェニル-9-フルオレノールと接触させることによりS-官能化され得、これによりそれぞれシステインのフェニルアセトアミドのS-トリチルまたはS-(9-フェニルフルオレン-9-イル)バージョンが生ずる。

40

【0132】

【化 2 3】



【0133】

10

スキーム5における反応の説明

Seki, Masahikoら, Chemistry - A European Journal, 2004, vol. 10, p. 6102 - 6110に記載されている方法と同様に、L-2-オキシ-4-チアゾリジンカルボン酸を適切な溶媒（例えば、DMSO）中エチル化剤（例えば、ヨウ化エチル）の存在下で塩基（例えば、水酸化ナトリウム）で処理すると、(4R)-3-エチル-2-オキシ-チアゾリジン-4-カルボン酸（N39）が生ずる。

【0134】

[実施例 3]

式IVの化合物の混合ダイマーの合成（予測）

20

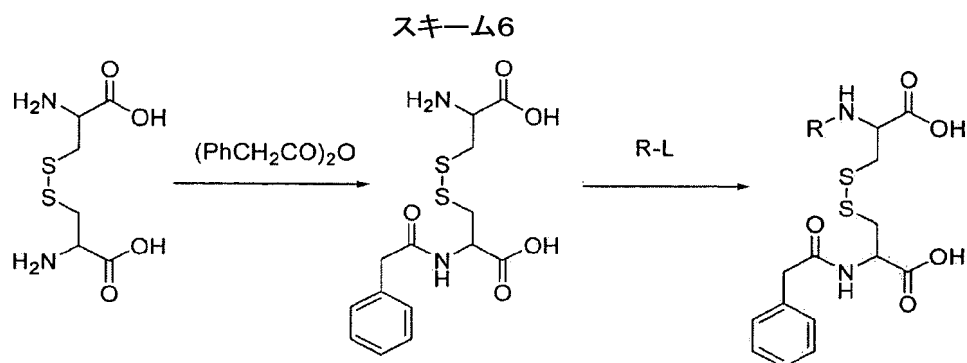
本発明に従う式IVの化合物の混合ダイマーを生ずる例示的合成戦略を以下に概説する。

【0135】

実際に合成を実施した例は示されていない。しかしながら、当業者はこれらの化合物の一部は記載されている合成戦略に基づいて合成する方法を知っていると考えられる。

【0136】

【化 2 4】



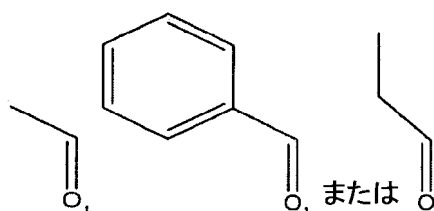
30

Rは好ましくはH、

【0137】

40

【化 2 5】



である。

【0138】

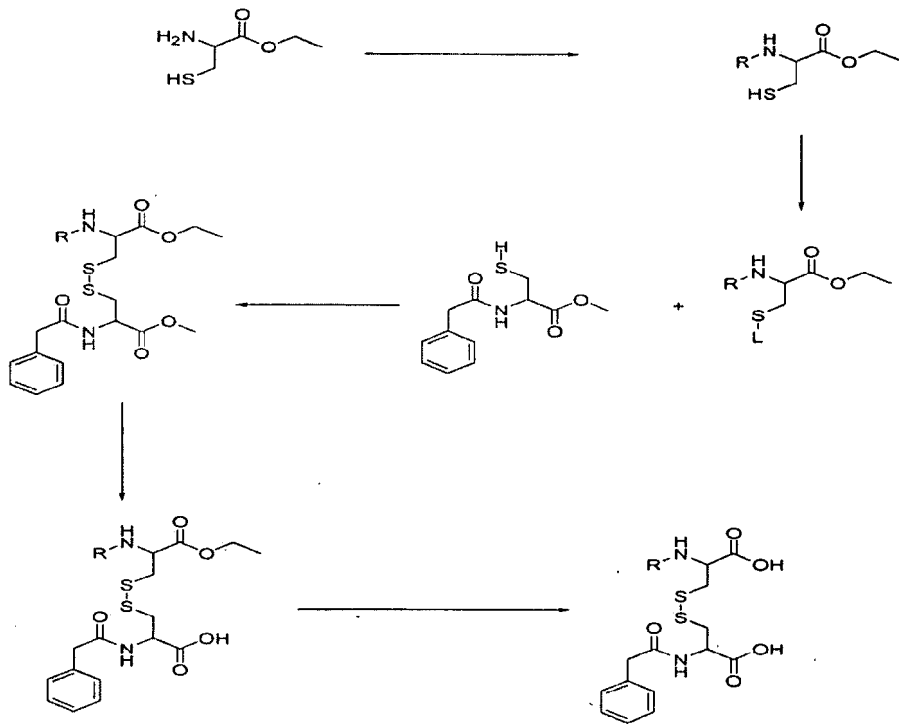
50

シスチンを1当量のアシル化剤（例えば、無水フェニル酢酸）と反応させた後、第1級アミンを遊離基Lを含有する適切な物質と反応させると、所望の混合ダイマー、或いはR = Hの場合にはアンモニウム塩が生ずる。

【0139】

【化26】

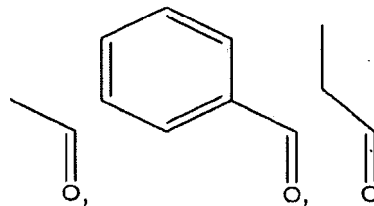
スキーム7



Rは好ましくはH、

【0140】

【化27】



またはベンジル - COである。

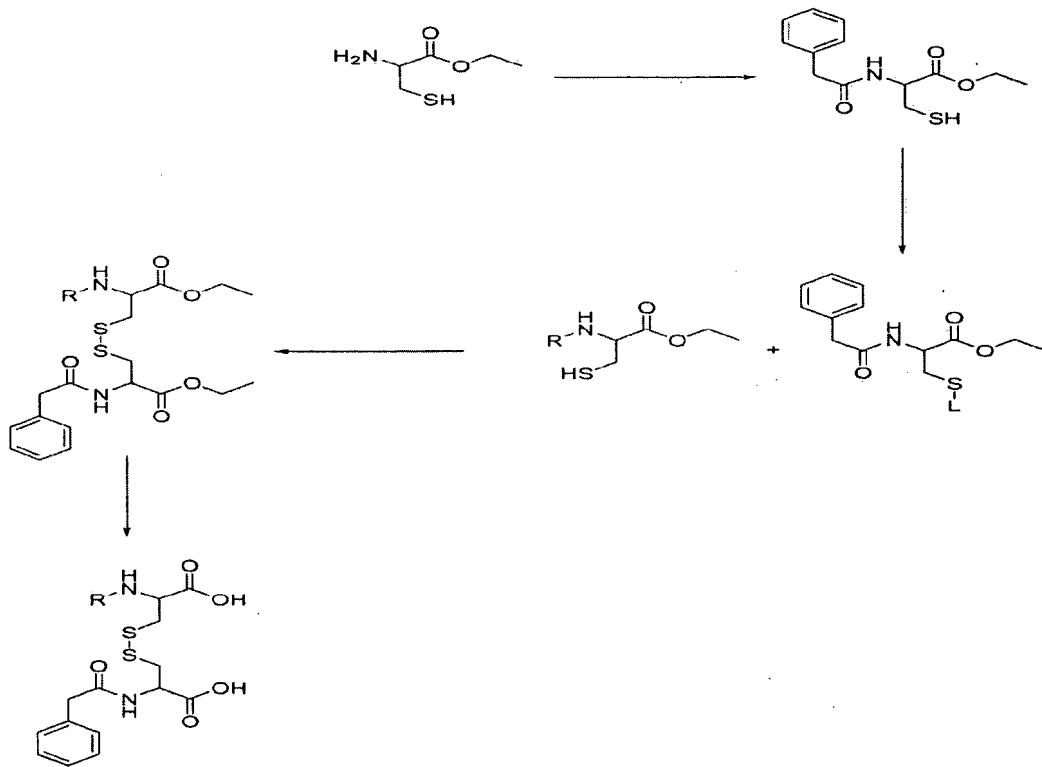
【0141】

エチルシスチンに適切なR基を導入すると、適切に官能化されたエチルシスチンが生ずる。次いで、離脱基を導入することによるダイマー形成のために硫黄の活性化を実施する。非限定例としての1つの方法は、LがS(CH₂)₄CH₃である場合にはOrriillo, A. Gastonら, Chemical Communications, 2008, 42, 5298-5300によるプロトコルを適用することである。活性化硫黄を塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下でフェニルアセトアミドまたはシステインのメチルエステルと反応させると、そのジエステルとしての混合ダイマーが生ずる。ジオキサン - 水混合物中水酸化リチウムのような当業者に公知の鹼化プロトコルによりメチルエステルを選択的に除去すると、ダイマーのモノエチルエステルが生ずる。当業者に公知の鹼化条件、例えばエタノール - 水混合物中水酸化ナトリウムによりエチルエステルを除去すると、異なるN - 置換を有するシステインの混合ダイマーが生ずる。

【 0 1 4 2 】

【 化 2 8 】

スキーム8



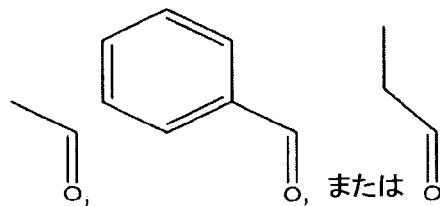
10

20

Rは好ましくはH、

【 0 1 4 3 】

【 化 2 9 】



30

である。

【 0 1 4 4 】

例えば無水フェニル酢酸と接触させることによりエチルシステインの窒素にフェニルアセチル基を導入すると、エチルシステインのフェニルアセトアミドバージョンが生ずる。次いで、離脱基の導入によるダイマー形成のための硫黄の活性化を実施する。非限定例としての1つの方法は、LがS(CH₂)₄CH₃の場合にはOrriillo, A. Gastonら, Chemical Communications, 2008, 42, 5298-5300によるプロトコルを適用することである。活性化硫黄を塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で適切に置換されたシステインと反応させると、混合ダイマーのジエチルエステルが生ずる。エタノール-水混合物中水酸化ナトリウムのような当業者に公知の鹼化条件によりエチルエステルを除去すると、異なるN-置換を有するシステインの混合ダイマーが生ずる。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 2012/048820
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C07D 277/14 (2006.01)</i> <i>A61K 31/426 (2006.01)</i> <i>A61P 25/00 (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) C07D 277/14, A61K 31/426, A61P 25/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Esp@cenet, PatSearch, STN		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	[online] DB STN on the Web, 11.04.2010, compound with RN 1218586-32-3	3
A	GB 2184115 A (SHIONOGI SEIYAKI KABUSHIKI KAISHA) 17.06.1987, abstract, p. 1-2, lines 1-33, p. 7, table, claims	1-3, 7-12
A	SU 654169 A (INOSTRANNAYA FIRMA "ANIK S.P.A.") 28.03.1979, col. 1, 4, example 4, claims	1-3, 7-12
A	US 5756481 A (NESTEC S.A.) 26.05.1998, abstract, col. 1-3, lines 1-15, col. 6, lines 5-19, 62 - col. 7, line 12 - col. 8, line 25, claims	1-3, 7-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 "B" earlier document 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 another 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 October 2012 (16.10.2012)		Date of mailing of the international search report 15 November 2012 (15.11.2012)
Name and mailing address of the ISA/ FIPS Russia, 123995, Moscow, G-59, GSP-5, Berezhkovskaya nab., 30-1		Authorized officer M. Gorbatovskaya
Facsimile No. +7 (499) 243-33-37		Telephone No. (495)531-64-81

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 2012/048820

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-3, 7-12 (all partially)
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:
The term prodrug employed throughout the claims has no commonly recognized meaning and is meant to cover all kind of compounds which are in vivo metabolized to compounds of the formula I, i.e. a result to be achieved. Such a claim would impose a severe and undue burden on those wishing to ascertain the scope of the claims, which is contrary to Article 6 PCT. Therefore the search has not been carried out for prodrugs of the claimed compounds.

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:

The present international application lacks unity within the meaning of Rule 13 PCT. For alternatives of chemical compounds the unity exists only if a common structure is present, that is, a significant structural element is shared by all the alternatives and the commonly shared structure constitutes a structurally distinctive portion in view of prior art. Hence, claims comprise 5 groups of inventions, which are not so linked as to form a single general inventive concept, as follows:

- I invention comprises claims 1, 2, 3 (completely), 7 (partially, related to the compound of formula (VI)), 8-12 (all partially) and refers to thiazole derivatives;
- II invention comprises claims 4, 5 (completely), 8-12 (all partially) and refers to diketopiperazines derivatives;
- III invention comprises claims 6 (completely), 8-12 (all partially) and refers to the S-trityl and S-(9-phenylfluoren-9-yl) derivatives of phenylacetamide of cysteine;
- IV invention comprises claims 7 (partially), 8-12 (all partially) and refers to the compound of formula (V);
- V invention comprises claims 7 (partially), 8-12 (all partially) and refers to compound of formula (VII).

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.: 1-3, 7-12 (all partially)

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.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 281/06 (2006.01)	C 0 7 D 281/06	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/554 (2006.01)	A 6 1 K 31/554	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
C 0 7 C 323/59 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
C 0 7 C 323/61 (2006.01)	C 0 7 C 323/59	
C 0 7 C 323/60 (2006.01)	C 0 7 C 323/61	
	C 0 7 C 323/60	

(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, RU, TJ, T M), 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, RO, R S, 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, BN, 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 ニアリー , マイケル

アメリカ合衆国、ウィスコンシン・ 5 3 2 0 2、ミルウォーキー、ノース・ジャクソン・ストリー
ト・ 1 1 2 9、アパートメント・ 3 1 0

(72)発明者 ニーマン , ジェームズ・エイ

カナダ国、アルバータ、シェアウッド・パーク、サマーコート・クローズ・ 6 1

Fターム(参考) 4C033 AC02 AC10 AC17 AC20
4C036 AB03 AB10 AB11 AB17 AB20
4C084 AA19 NA15 ZA02 ZA12 ZA16 ZA18 ZA22 ZA94 ZB33 ZC55
ZC75
4C086 AA01 BC49 BC82 BC91 MA01 MA04 NA15 ZA02 ZA12 ZA16
ZA18 ZA22 ZA94 ZB33 ZC55 ZC75
4C206 AA01 FA53 MA01 MA04 NA15 ZA02 ZA12 ZA16 ZA18 ZA22
ZA94 ZB33 ZC55 ZC75
4H006 AA01 AB21 TA04 TB55 TC11