

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7644991号  
(P7644991)

(45)発行日 令和7年3月13日(2025.3.13)

(24)登録日 令和7年3月5日(2025.3.5)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 295/13 (2006.01)

C 0 7 D 295/13

C 0 7 D 295/185 (2006.01)

C 0 7 D 295/185

C S P

A 6 1 K 31/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/16

A 6 1 K 31/194 (2006.01)

A 6 1 K 31/194

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/40

請求項の数 16 (全57頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-535688(P2022-535688)

(86)(22)出願日 令和2年12月11日(2020.12.11)

(65)公表番号 特表2023-506005(P2023-506005  
A)

(43)公表日 令和5年2月14日(2023.2.14)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/064583

(87)国際公開番号 WO2021/119475

(87)国際公開日 令和3年6月17日(2021.6.17)

審査請求日 令和5年12月8日(2023.12.8)

(31)優先権主張番号 62/947,799

(32)優先日 令和1年12月13日(2019.12.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73)特許権者 510144959

ラトガース, ザ ステート ユニバーシテ  
ィ オブ ニュー ジャージーアメリカ合衆国, 0 8 9 0 1 ニュージ  
ャージー, ニュー ブランズウィック, サ  
マセット ストリート 8 3

(74)代理人 110000671

I B C 一番町弁理士法人

(72)発明者 フー, ロンチン

アメリカ合衆国, ニュージャージー, ベ  
ル ミード, ハドナット レーン 2 9

(72)発明者

アルバンヤン, ハイファ  
サウジアラビア, リヤド, アン ナキール  
アパートメント ナンバー 1 0 2, プリ  
ンス アブドゥラジズ イブン トゥナヤン  
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 シスチン尿症のためのシスチンジアミド類似体

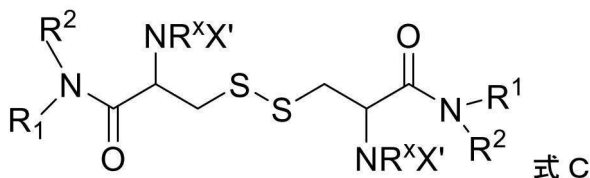
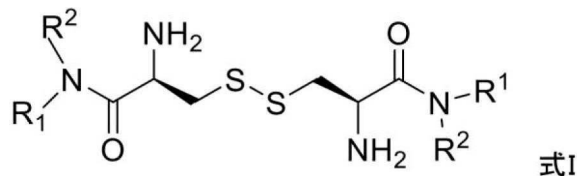
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグであって、

前記そのプロドラッグは下記式 C で表される、下記式 I で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ:

【化1】

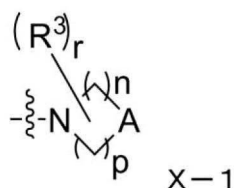
ここで、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> の対はそれぞれ独立して以下のように定義される:

a)  $R^1$ はHであり、 $R^2$ は $(CH_2)_mNR^aR^b$ であり、 $m$ は2、3、または4であり、ここで、 $R^a$ および $R^b$ はそれらが結合しているNと共に連結して4～8員のヘテロ環を形成し、ここで、前記4～8員のヘテロ環内の炭素は、O、S、NH、および $NC_{1-8}$ アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよい、

あるいは

b)  $R^1$ および $R^2$ はアミド窒素と共に連結して、式X-1の環を形成する：

【化2】



10

ここで、

$R^3$ は $C_{1-8}$ アルキルであり、 $r$ は0、1、または2であり、

$n$ 、 $p$ 、および $A$ は以下のように定義される：

i)  $n$ および $p$ は独立して2であり；

$r$ は0であり；

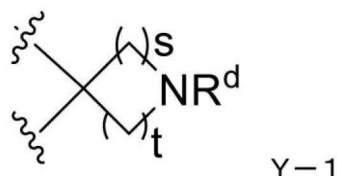
$A$ は $NR^c$ であり、ここで $R^c$ はtert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチルからなる群から選択される；

20

ii)  $n$ は0、1、または2であり； $p$ は2または3または4であり；

$A$ は式Y-1の構造である：

【化3】



ここで、 $R^d$ はHまたは $C_{1-8}$ アルキルであり；

30

$s$ は0、1、または2であり； $t$ は2、3または4である；ただし、 $n$ が0のとき、 $s$ は1または2である；

あるいは

iii)  $n$ および $p$ は独立して1、2、3または4であり；

$A$ は $CH(CH_2)_qNR^eR^f$ であり、ここで

$R^e$ および $R^f$ は独立して $C_{1-8}$ アルキルであり； $q$ は0～3である；

あるいは、 $R^e$ および $R^f$ はそれらが結合しているNと共に連結して4～8員のヘテロ環を形成し、

$R^x$ はHまたは $C_{1-6}$ アルキルであり；

$X'$ はH、アルコキシカルボニル( $R'OCO$ )または(アシルオキシ)アルコキシカルボニル( $R'COOCH(R'')$ )OCO、ここで、 $R'$ はHまたは $C_6$ アルキルであり、 $R''$ はHまたは $C_{1-6}$ アルキルである)であり、 $X'$ の少なくとも1つは水素ではない。

40

【請求項2】

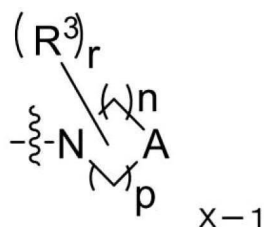
$R^1$ がHであり、 $R^2$ が $(CH_2)_mNR^aR^b$ であり、 $m$ が2または3であり、ここで $R^a$ および $R^b$ が連結して5～8員のヘテロ環を形成し、ここで前記環内の炭素がOで置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

【請求項3】

$R^1$ および $R^2$ がアミド窒素と共に連結して式X-1の環を形成し；

50

【化4】



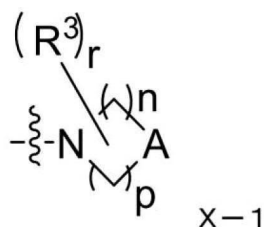
ここで、Aは $\text{NR}^c$ である、請求項1に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

10

【請求項4】

$\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ がアミド窒素と共に連結して式X-1の環を形成する：

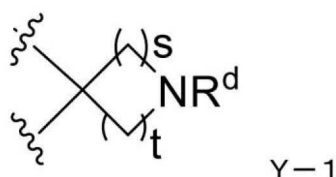
【化5】



20

ここで、 $r$ は0であり、 $A$ は式Y-1である：

【化6】



請求項1に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

30

【請求項5】

$n$ が0であり、 $s$ が1または2である、請求項4に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

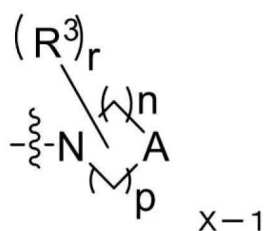
【請求項6】

$n$ が1または2であり、 $s$ が0、1または2である、請求項4に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

【請求項7】

$\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ がアミド窒素と共に連結して式X-1の環を形成する：

【化7】



40

式中、 $r$ は0であり； $n$ および $p$ は独立して1、2、3または4であり；

$A$ は $\text{CH}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^e\text{R}^f$ であり、ここで $\text{R}^e$ および $\text{R}^f$ は独立して $\text{C}_{1-8}$ アルキルであり； $q$ は0~3である、

請求項1に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロド

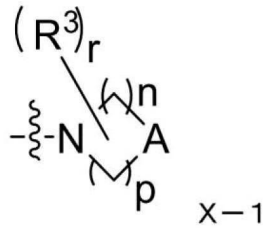
50

ラッグ。

【請求項 8】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> がアミド窒素と共に連結して式 X - 1 の環を形成する：

【化 8】



10

ここで、r は 0 であり；

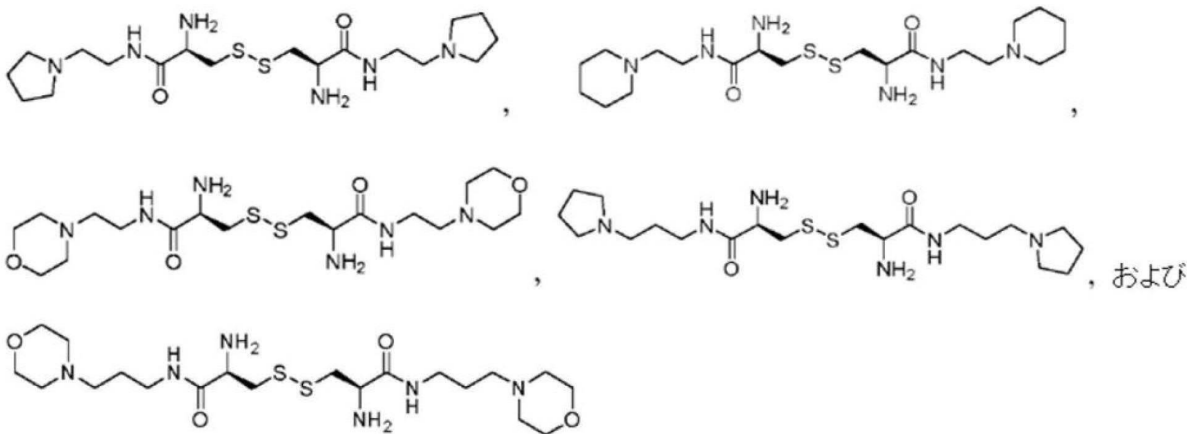
A は  $CH(CH_2)_qNR^eR^f$  であり、ここで q は 0 であり；R<sup>e</sup> および R<sup>f</sup> はそれらが結合している N と共に連結して 4 ~ 8 員のヘテロ環を形成する、

請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

【請求項 9】

前記化合物が以下からなる群から選択される：

【化 9】



20

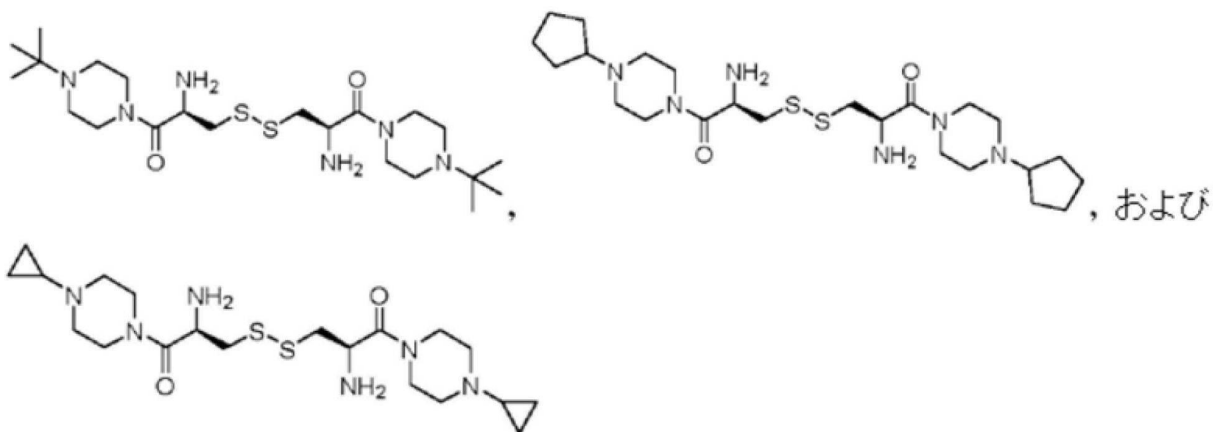
30

請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

【請求項 10】

前記化合物が以下からなる群から選択される：

【化 10】



40

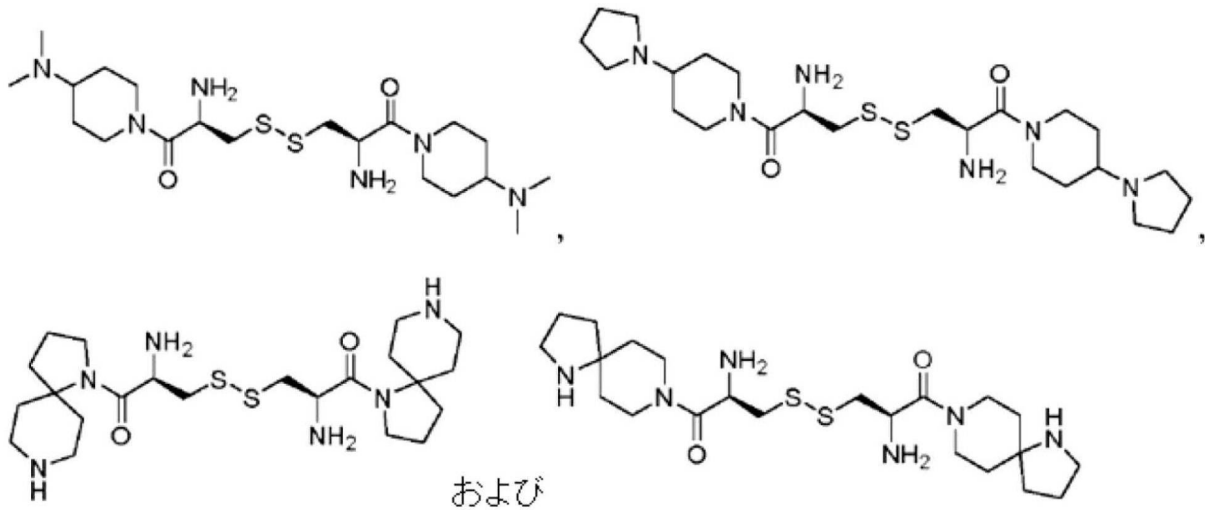
請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

50

## 【請求項 1 1】

前記化合物が以下からなる群から選択される：

## 【化 1 1】



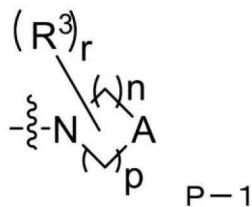
10

請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

## 【請求項 1 2】

$R^1$  および  $R^2$  がアミド窒素と共に連結して式 P - 1 の環を形成する、請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ：

## 【化 1 2】



20

式中、 $r$  は 0 であり、 $n$  および  $p$  は独立して 1、2、3 または 4 であり；

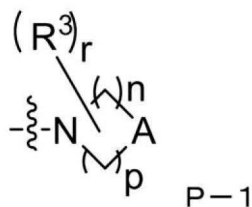
$A$  は  $CH(CH_2)_qNR^eR^f$  であり、ここで  $R^e$  および  $R^f$  は独立して  $C_{1-8}$  アルキルであり、 $q$  は 0 ~ 3 である。

30

## 【請求項 1 3】

$R^1$  および  $R^2$  がアミド窒素と共に連結して式 P - 1 の環を形成する、請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ：

## 【化 1 3】



40

ここで、 $r$  は 0 であり；

$A$  は  $CH(CH_2)_qNR^eR^f$  であり、ここで  $q$  は 0 であり； $R^e$  および  $R^f$  はそれらが結合している  $N$  と共に連結して 4 ~ 8 員のヘテロ環を形成する。

## 【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1.3 のいずれか 1 項に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ、および少なくとも薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

## 【請求項 1 5】

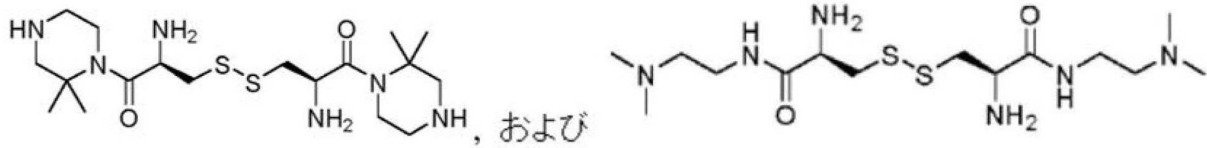
50

前記薬学的に許容される塩が塩酸塩である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

以下からなる群から選択される化合物、その薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物。

【化 1 4】



【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

連邦政府により提供された研究

本発明は、米国国立衛生研究所・国立糖尿病・消化器・腎臓病研究所から授与された助成金 no. 1 R 0 1 D K 1 1 2 7 8 2 - 0 1 の政府による支援を受けて行われたものである。米国政府は、本発明について一定の権利を有する。

【0002】

この特許文献は、新規シスチン類似体；シスチン類似体、シスチン類似体を含む組成物の製造方法；並びに、シスチン結石形成の阻害およびシスチン尿症の治療のためのこれらの類似体の使用方法に関する。

20

【背景技術】

【0003】

シスチン尿症は、約 2 万人の米国人が罹患する、まれな慢性の生涯にわたる病態である。これは、S L C 3 A 1 または S L C 7 A 9 の 2 つの遺伝子のいずれかの 1 つの突然変異によって引き起こされる常染色体劣性遺伝疾患の結果であり、腎近位尿細管および小腸の管腔液から二塩基性アミノ酸の異常輸送をもたらす。米国人女性の約 5 %、米国人男性の 1 2 % が生涯のある時期に腎結石を発症し、有病率は男女とも上昇している。

【0004】

腎結石の再発もよくみられる。石形成者のほぼ 5 0 % が 1 0 年以内に再発すると推定される。腎結石の約 5 9 % はシュウ酸カルシウム結石（純石）または少量のリン酸カルシウムを伴う；1 0 % は主にリン酸カルシウム結石である；1 7 % は尿酸結石である；1 2 % はスツルバイト結石または感染結石である；残りの 2 % はシスチンおよびその他の結石である。シスチン結石の割合はシュウ酸カルシウム結石よりはるかに低いが、シスチン結石はより大きく、再発する頻度が高く、慢性腎疾患を引き起こす可能性がより高い。医学的には、腎臓、尿管、膀胱のシスチン結石による疾患はシスチン尿症と呼ばれ、これは遺伝子異常であり、腎近位尿細管や小腸の管腔液から二塩基性アミノ酸の輸送異常をもたらす。

30

【0005】

シスチン尿症は慢性で生涯にわたる病態であり、4 0 歳未満の若年成人に最も多くみられる。これは、2 番染色体上の S L C 3 A 1 （A 型）または 1 9 番染色体上の S L C 7 A 9 （B 型）の 2 つの遺伝子のうちのいずれか 1 つの突然変異によって引き起こされる常染色体劣性遺伝疾患の結果であり、これらの遺伝子は主要な近位尿細管シスチンおよび二塩基性アミノ酸トランスポーターの成分をコードしている。シスチン尿症の現在の臨床治療は、尿中の遊離シスチンの濃度を減少させ、その溶解度を増加させることを目的とする。1 日当たり約 4 ~ 5 リットルの高水分摂取およびクエン酸塩または重炭酸塩による尿 pH のアルカリ化は結石形成を抑制し得るが、完全には防止し得ない。重篤な状態では、より可溶性の不斉ジスルフィドを生成するために、D - ペニシラミンまたは -メルカプトプロピオニルグリシンと L - シスチンとの反応を利用するキレート化療法が必要である。これらの薬には、味覚消失、発熱、蛋白尿、血清病型反応、さらには明らかな腎炎症候群などの副作用がある。

40

【0006】

50

最近、研究者のグループは結晶成長阻害に基づくシスチン尿症を予防するための代替的なアプローチを報告し、これは、特定の結晶表面への、調整された成長阻害剤 - L - シスチンジメチルエステル (CDME) および L - シスチンメチルエステル (CME) の結合を通して達成される。CDMEは、2 mg / L を超える濃度の水中で L - シスチンの結晶化をほぼ完全に阻害する。細胞培養実験において、CDME は約 1 mM で細胞生存率の損失を引き起こし、ラット研究において、約 500 mg / kg / 日の用量で有害作用を示す。【0007】

CDME は *in vitro* 試験においてシスチン結石形成を阻害するが、CDME 中のメチルエステルはほとんどすべての器官および組織、最も豊富には消化器系、血液および肝臓に広く存在する種々のエステラーゼによって切断可能である。さらに、シスチンエステルのエステル媒介加水分解はシスチンを生成し、これは、腎臓および膀胱におけるシスチンの既に上昇したレベルを増加させ、シスチン結晶形成の可能性を潜在的に増加させ、したがって、問題をさらに悪化させる。したがって、シスチン尿症を治療するための新規かつ改良された方法が必要とされている。

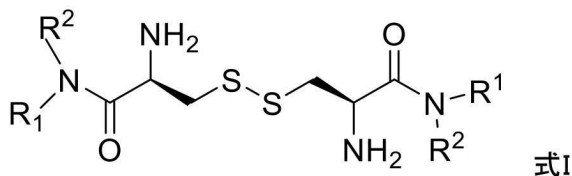
【発明の概要】

【0008】

この特許文献の一態様は化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグを提供し、ここで、化合物は、式 I によって表される：

【0009】

【化1】



【0010】

ここで、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> の対はそれぞれ独立して以下のように定義される：

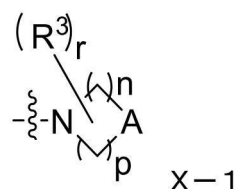
a) R<sup>1</sup> は H であり、R<sup>2</sup> は (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> であり、m は 2、3、または 4 であり、ここで、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> はそれぞれ独立して C<sub>1-8</sub> アルキルであるか、あるいは R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> はそれらが結合している N と共に連結して 4 ~ 8 員のヘテロ環を形成し、ここで、前記 4 ~ 8 員のヘテロ環内の炭素は、O、S、NH、および NC<sub>1-8</sub> アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよい、

あるいは

b) R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はアミド窒素と共に連結して、式 X - 1 の環を形成する：

【0011】

【化2】



【0012】

ここで、

R<sup>3</sup> は C<sub>1-8</sub> アルキルであり、r は 0、1、または 2 であり、

n、p、および A は以下のように定義される：

i) n および p は独立して 2 または 3 であり；

A は NR<sup>c</sup> であり、ここで R<sup>c</sup> は H、C<sub>2-8</sub> アルキルまたは C<sub>3-8</sub> シクロアルキルである；

10

20

30

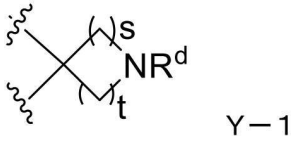
40

50

i i ) n は 0、1、または 2 であり； p は 2 または 3 または 4 であり；  
A は式 Y - 1 の構造である：

【 0 0 1 3 】

【 化 3 】



【 0 0 1 4 】

ここで、 $R^d$  は H または  $C_{1-8}$  アルキルであり；

s は 0、1、または 2 であり； t は 2、3 または 4 である；ただし、n が 0 のとき、s は 1 または 2 である；

あるいは

i i i ) n および p は独立して 1、2、3 または 4 であり；

A は  $CH(CH_2)_q NR^e R^f$  であり、ここで

$R^e$  および  $R^f$  は独立して  $C_{1-8}$  アルキルであり； q は 0 ~ 3 である；

あるいは、 $R^e$  および  $R^f$  はそれらが結合している N と共に連結して 4 ~ 8 員のヘテロ環を形成する。

【 0 0 1 5 】

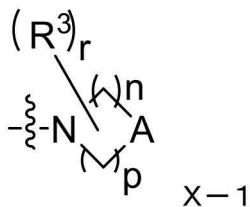
いくつかの実施形態では、 $R^1$  は H であり、 $R^2$  は  $(CH_2)_m NR^a R^b$  であり、m は 2 または 3 であり、 $R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立して  $C_{1-2}$  アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は H であり、 $R^2$  は  $(CH_2)_m NR^a R^b$  であり、m は 2 または 3 であり、ここで  $R^a$  および  $R^b$  が連結して 5 ~ 8 員のヘテロ環を形成し、ここで前記環内の炭素が O で置換されていてもよい。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  がアミド窒素と共に連結して式 X - 1 の環を形成し、ここで、r は 0 であり、n および p は独立して 2 または 3 または 4 であり、A は  $NR^c$  であり、ここで  $R^c$  は水素、 $C_{2-8}$  アルキルまたは  $C_{3-8}$  シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、n および p は独立して 2 であり； $R^c$  が tert - ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチルからなる群から選択される。

【 0 0 1 7 】

【 化 4 】



【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  はアミド窒素と共に連結して式 X - 1 の環を形成し、ここで、r は 0 であり、A は式 Y - 1 である。いくつかの実施形態では、n は 0 であり、s は 1 または 2 であり、n は 1 または 2 であり、s は 0、1 または 2 である。

【 0 0 1 9 】

10

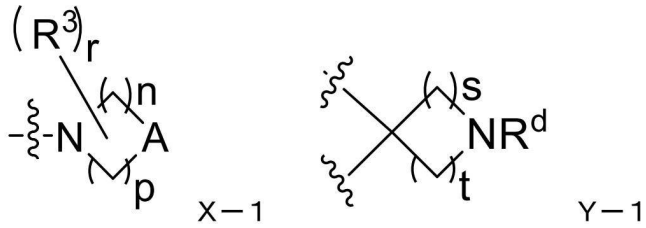
20

30

40

50

【化5】



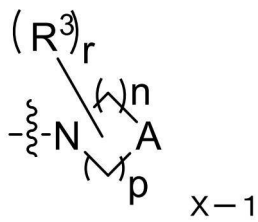
【0020】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  はアミド窒素と共に連結して式 X - 1 の環を形成し、ここで、 $r$  は 0 であり； $n$  および  $p$  は独立して 1、2、3 または 4 であり； $A$  は  $CH(CH_2)_q NR^e R^f$  であり、ここで  $R^e$  および  $R^f$  は独立して  $C_{1-8}$  アルキルであり； $q$  は 1、2 または 3 である。

10

【0021】

【化6】



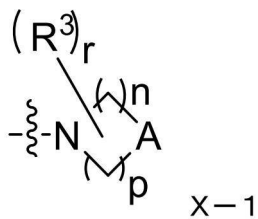
20

【0022】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  はアミド窒素と共に連結して式 X - 1 の環を形成し、ここで、 $r$  は 0 であり、 $A$  は  $CH(CH_2)_q NR^e R^f$  であり、ここで  $q$  は 0 であり、 $R^e$  および  $R^f$  はそれらが結合している  $N$  と共に連結して 4 ~ 8 員のヘテロ環を形成する。

【0023】

【化7】



30

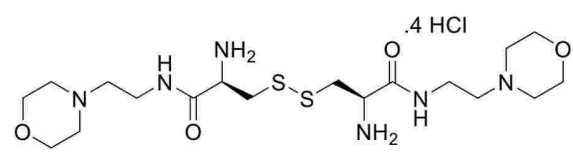
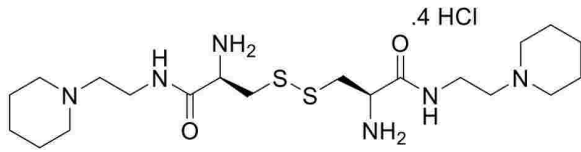
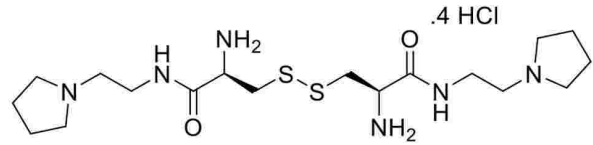
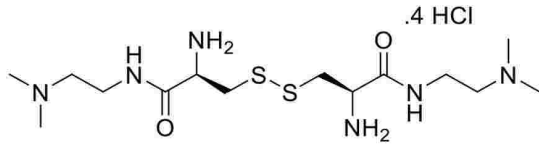
【0024】

いくつかの実施形態では、化合物は、

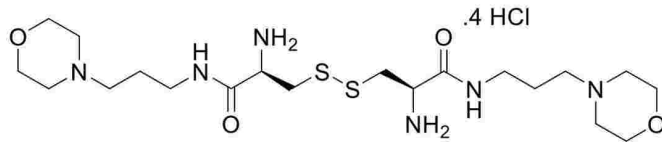
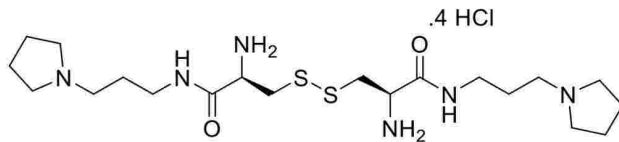
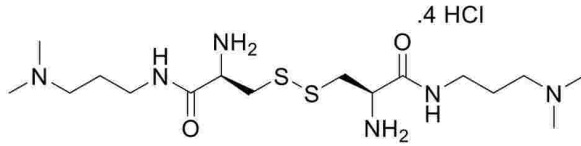
【0025】

40

## 【化 8】



10



20

## 【 0 0 2 6 】

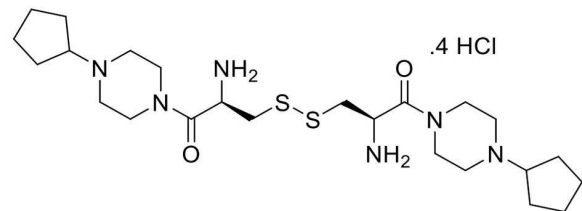
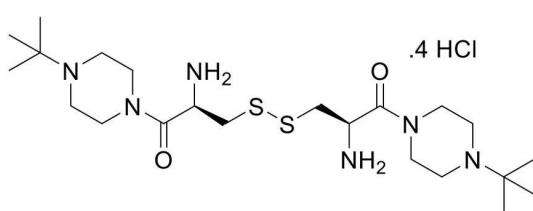
からなる群から選択される。

## 【 0 0 2 7 】

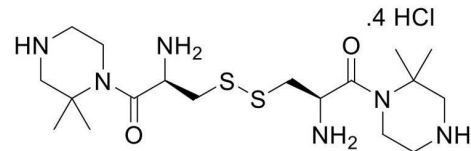
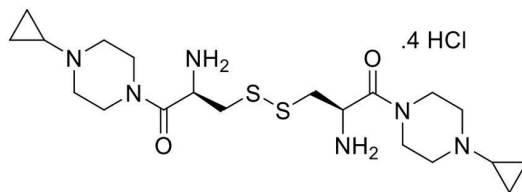
いくつかの実施形態では、化合物は、

## 【 0 0 2 8 】

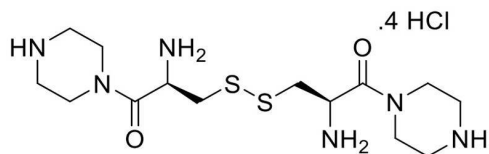
## 【化 9】



30



40



## 【 0 0 2 9 】

からなる群から選択される。

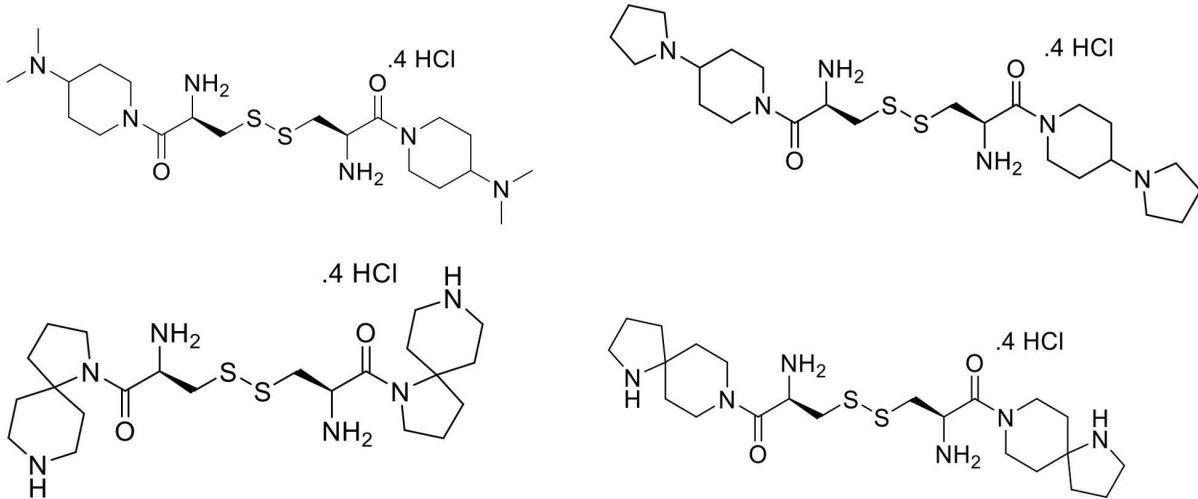
## 【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、化合物は、

## 【 0 0 3 1 】

50

## 【化10】



10

## 【0032】

からなる群から選択される。

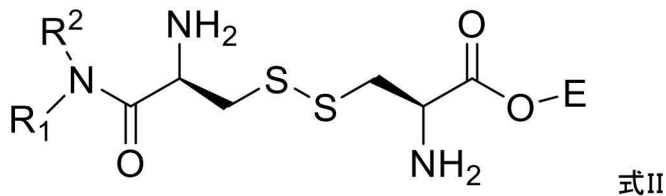
## 【0033】

別の態様は、化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグを開示し、ここで、化合物は、式IIによって表される。

20

## 【0034】

## 【化11】



式II

## 【0035】

ここで、 $R^1$ および $R^2$ の対はそれぞれ独立して以下のように定義され：

30

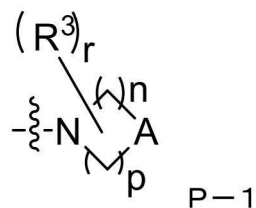
a)  $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立してHまたは $(CH_2)_mNR^aR^b$ であり、 $m$ は2、3、または4であり；ここで、 $R^a$ および $R^b$ はそれぞれ独立して $C_{1-8}$ アルキルであるか、あるいは $R^a$ および $R^b$ はそれらが結合しているNと共に連結して4~8員のヘテロ環を形成し、前記4~8員のヘテロ環内の炭素は、O、S、NHおよび $NC_{1-8}$ アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよく、ただし、 $R^1$ および $R^2$ の少なくとも一方は $(CH_2)_mNR^aR^b$ である；

あるいは

b)  $R^1$ および $R^2$ はアミド窒素と共に連結して式P-1の環を形成する：

## 【0036】

## 【化12】



P-1

40

## 【0037】

ここで、

$R^3$ は $C_{1-8}$ アルキルであり； $r$ は0、1、または2であり；

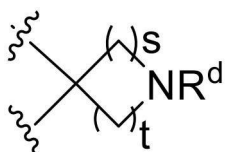
$n$ 、 $p$ 、および $A$ は以下のように定義される：

50

- i) n および p は独立して 2 または 3 であり ;  
 A は  $\text{NR}^c$  であり、ここで  $\text{R}^c$  は H、 $\text{C}_{1-8}$  アルキル、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{6-10}$  アリールまたは 5 ~ 10 員のヘテロアリールである ;  
 ii) n は 0、1、または 2 であり ; p は 2 または 3 または 4 であり ;  
 A は式 Q - 1 の構造である、

【0038】

【化13】



Q-1

10

【0039】

ここで、 $\text{R}^d$  は H または  $\text{C}_{1-8}$  アルキルであり ;  
 s は 0、1、または 2 であり ; t は 2、3 または 4 である ; ただし、n が 0 のとき、s は 1 または 2 である ;

あるいは

iii) n および p は独立して 1、2、3 または 4 であり ;  
 A は  $\text{CH}(\text{CH}_2)_q \text{NR}^e \text{R}^f$  であり、ここで  
 $\text{R}^e$  および  $\text{R}^f$  は独立して H または  $\text{C}_{1-8}$  アルキルであり ; q は 0 ~ 3 であり ;  
 あるいは、 $\text{R}^e$  および  $\text{R}^f$  はそれらが結合している N と共に連結して 4 ~ 8 員のヘテロ環を形成する ;

20

E は H または  $\text{C}_{1-8}$  アルキルである。

【0040】

本開示の別の態様は、本明細書に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ、および 1 つ以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0041】

本開示の別の態様は、SLC3A1 遺伝子および / または SLC7A9 遺伝子における変異に関連する疾患を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書中に開示される化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグの薬学的な有効量を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、前記疾患はシスチン尿症である。

30

【0042】

本開示の別の態様は、それを必要とする対象における L - シスチン腎結石形成の成長を治療、阻害または遅延させる方法であって、それを必要とする対象に、本明細書中に開示される化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグの薬学的な有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0043】

本明細書中に開示される治療方法のいくつかの実施形態では、第 2 の薬剤の投与がさらに含まれる。第 2 の薬剤の非限定的な例としては、クエン酸塩補充、アセタゾラミド、およびキレート化剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、キレート化剤がペニシラミンまたはチオプロニンである。

40

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】化合物 LH1727 の合成を示す。

【図2】チオール - スルフィド交換とそれに続く空気酸化による化合物 LH1727 の合成を示す。

【図3】メソCDME (LH1728) の合成を示す。

【図4】CDME および dl - CDME と比較した LH708 および LH1727 の用量

50

応答曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

【0045】

詳細な説明

この特許文献は、シスチン尿症のような疾患の治療のための新規シスチン類似化合物を開示している。この化合物は、シスチン結晶形成を阻害する増強された能力を示す。

【0046】

以下の文章は疾患または症状を治療する化合物または方法の特定の実施形態を参照または例示することができるが、化合物または方法の範囲をそのような特定の参照または例に限定することは意図されていない。疾患または症状を治療または予防するための化合物の置換および化合物の量または投与のような、実用的および経済的考慮の観点から、種々の改変が当業者によってなされ得る。

【0047】

本明細書で使用される冠詞「a」および「an」は、別段の指示がない限り、「1つまたは複数」または「少なくとも1つ」を指す。すなわち、不定冠詞「a」または「an」による実施形態の任意の要素または構成要素への言及は、複数の要素または構成要素が存在する可能性を排除しない。

【0048】

用語「医薬組成物」は、本明細書に開示される化合物と、希釈剤または追加の担体などの他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。医薬組成物を投与する複数の技術が当該分野に存在し、これには経口、注射、エアロゾル、非経口、および局所投与が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物の薬学的に許容される塩が提供される。本明細書中に開示される化合物の薬学的に許容される塩の形態は無機酸または有機酸の酸付加塩を含むことができるが、これらに限定されない。無機酸の付加塩の例としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、二硫酸、硝酸、リン酸、過塩素酸、または臭素酸から形成される塩が挙げられる；有機酸の付加塩の例としてはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、安息香酸、クエン酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、酒石酸、グルコン酸、乳酸、マンデル酸、グリコール酸、ピルピン酸、グルタル酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、エタンジスルホン酸、ゲスチン酸、フマル酸、ラクトピオン酸、サリチル酸、フタル酸、エンボン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、カムシル酸、ベシル酸、またはアセチルサリチル酸が挙げられる。

【0049】

用語「担体」は、細胞または組織への化合物の取り込みを容易にする化合物を指す。

【0050】

用語「希釈剤」は目的の組成物を溶解し、ならびに化合物の生物学的に活性な形態を安定化するであろう、水に希釈された化合物を指す。緩衝溶液に溶解された塩は、当該技術分野において希釈剤として利用される。1つの一般的に使用される緩衝溶液は、ヒト血液の塩状態を模倣するので、リン酸緩衝生理食塩水である。緩衝塩は溶液のpHを低濃度で制御することができるので、緩衝希釈剤は化合物の生物学的活性をめったに改変しない。本明細書中で使用される場合、「賦形剤」は、これらに限定されないが、バルク、調和、安定性、結合能力、潤滑性、崩壊能力などを組成物に提供するために組成物に添加される不活性物質をいう。「希釈剤」は、賦形剤の一種である。

【0051】

用語「生理学的に許容される」または「薬学的に許容される」は、化合物の生物学的活性および特性を無効にしない担体または希釈剤を指す。

【0052】

用語「治療有効量」は、疾患の症状を予防、軽減または改善するか、または治療される対象の生存を延長するのに有効な化合物の量を指す。治療有効量の決定は、過度の実験な

10

20

30

40

50

しに当業者の能力の範囲内で十分である。

【0053】

用語「アルキル」は、特に約18個までの炭素原子、より具体的には低級アルキルとして、1～8個の炭素原子、さらにより具体的には1～6個の炭素原子を有する一価または二価の飽和アルカンラジカル基を指す。いくつかの実施形態では、二価の飽和アルカンラジカルはアルキレンとも呼ばれる。炭化水素鎖は、直鎖であっても分岐鎖であってもよい。「C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル」または「C<sub>1-10</sub>アルキル」という語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子を有するアルキル基を指す。同様に、「C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル」または「C<sub>1-6</sub>アルキル」という語は、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルキル基を指す。非限定的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル、n-オクチル、tert-オクチルなどの基が挙げられる。「C<sub>2-8</sub>アルキル」の非限定的な例には、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、n-ヘキシル、n-オクチル、tert-オクチルなどが挙げられる。

10

【0054】

用語「シクロアルキル」は、3～約10個の炭素原子を有し、単一の環または複数の縮合環（縮合および架橋環系を含む）を有する環状のヒドロカルビル基をいい、1～3個のアルキル基で置換されていてもよい。このようなシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロオクチルなどの単リング構造、およびアダマンタニルなどの多環構造が挙げられる。

20

【0055】

用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」基は、約3～約12個の原子、例えば4～8個の原子を有する環構造であり、ここで、1個以上の原子は、N、O、およびSからなる群から選択され、環原子の残りは炭素である。ヘテロ環式は、単環式、二環式、スピロ環式または架橋環系であってもよい。本特許文献に開示される任意の実施形態のヘテロ環式基の例としては、エポキシ、アゼチジニル、アジリジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチアニル、トリチアニル、ジオキサソラニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、デカヒドロキノリニル、ピペリドニル、4-ピペリジノニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル1,1二酸化物、モルホリニル、オキサゼパニル、アザビシクロヘプタン、アザビシクロヘプタンおよびオキサアザビシクロヘプタンが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に開示される任意の実施形態の4～8員または5～8員のヘテロ環の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、アゼパニル、およびアゾカニルが挙げられる。

30

【0056】

用語「ヘテロ」は、化合物または化合物上に存在する基を記載するために使用される場合、化合物または基中の1つ以上の炭素原子が窒素、酸素、または硫黄ヘテロ原子によって置換されていることを意味する。ヘテロは、アルキル、例えばヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルのような上記ヒドロカルビル基のいずれにも適用することができる。

40

【0057】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを指す。

【0058】

用語「カルボキサミド」は、それぞれのRが独立してC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルまたはアリーールであるCONRRの基を指す。

【0059】

用語「芳香族環」または「アリーール」は、一価または二価の芳香族構造を指し、これには、すべての環原子が炭素である炭素環が含まれる。芳香族構造はまた、1個以上の環原子がヘテロ原子（例えば、酸素、硫黄、窒素）またはアミノ基であるヘテロ芳香族環また

50

はヘテロアリール環を含む。全てが炭素である環原子を有する典型的なアリール基としてはアセアントラリレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキシレン、*a s*-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセンなどに由来する基が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリール基は、6~14個の炭素原子を含む。

#### 【0060】

典型的なヘテロアリール基としては、アクリジン、カルバゾール、シノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、トリアゾール、キサントテンなどに由来する基が挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0061】

用語「対象」または「患者」は、哺乳動物を指し、ヒトおよび動物を含む。動物は、例えばヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、鳥、および爬虫類を含む。

20

#### 【0062】

用語「プロドラッグ」は、生理学的条件下でそれぞれ切断し、インビボで本化合物の薬学的に活性な形態を形成する切断可能な基を有する、本特許文献の化合物の誘導体を含む化合物を指す。このような例としては、低級および長鎖アルキルエステル誘導体など、コリンおよびN-アルキルモルホリンエステルなどが挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグには、例えば、親の酸と適当なアルコールとの反応によって調製されるエステル、または親の酸化合物と置換もしくは非置換アミン、または酸無水物、または混合無水物との反応によって調製されるアミドのような、当技術分野の実施者によく知られている酸誘導体が含まれる。場合によっては、(アシルオキシ)アルキルエステルまたは(アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルなどの二重エステル型プロドラッグを調製することが望ましい。いくつかの例示的な実施形態では、化合物中のアミノ基(NHC<sub>1-6</sub>アルキルまたはNH<sub>2</sub>)はそのプロドラッグ内のN<sub>1-6</sub>アルキルX'またはNHX'の形式であってもよく、ここで、X'はアルコキシカルボニル(ROCO)および(アシルオキシ)アルコキシカルボニル(RCOOCH(R'))OCO、R'はHまたはアルキルであり、Rは水素、置換または非置換のC<sub>1-6</sub>アルキル、置換または非置換のC<sub>6-10</sub>アリール、置換または非置換のC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、置換または非置換の4~8員のヘテロ環、および置換または非置換の5~10員のヘテロアリールである。

30

#### 【0063】

用語「溶媒和物」は、溶媒と会合した化合物の形態を指す。一般的な溶媒には、水、エタノール、酢酸などが含まれる。本発明の化合物は例えば結晶形態で調製することができ、溶媒和または水和することができる。適切な溶媒和物は水和物などの薬学的に許容される溶媒和物を含み、化学量論的溶媒和物および非化学量論的溶媒和物の両方をさらに含む。

40

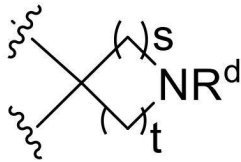
#### 【0064】

任意の疾患または症状を「治療する」または「治療」という用語は、いくつかの実施形態では、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つの発症を停止または減少させること)をいう。いくつかの実施形態では、「治療する」または「治療」が、対象によって識別できない可能性がある少なくとも1つの身体パラメータを改善することを指す。いくつかの実施形態では、「治療する」または「治療」は、身体的に(例えば、識別可能な症状の安定化)、生理学的に(例えば、身体パラメー

50



【化16】



X-2

【0072】

ここで、 $R^d$ はHまたは $C_{1-8}$ アルキルであり；

$s$ は0、1、または2であり； $t$ は2、3、または4である；ただし、 $n$ が0のとき、 $s$ は1または2である；

あるいは

$i$   $i$   $i$ )  $n$ および $p$ は独立して、1、2または3であり；

$A$ は $CH(CH_2)_qNR^eR^f$ であり、ここで

$R^e$ および $R^f$ は独立して $C_{1-8}$ アルキルであり； $q$ は0~3である；

あるいは、 $R^e$ および $R^f$ はそれらが結合しているNと共に連結して4~8員のヘテロ環を形成する。

【0073】

$NH_2$ 結合炭素におけるキラル中心の各々は、 $R$ または $S$ 配置を有し得る。例えば、式Aの化合物は、2つのキラル中心に $RR$ 、 $RS$ 、または $SS$ 配置を有し得る。

【0074】

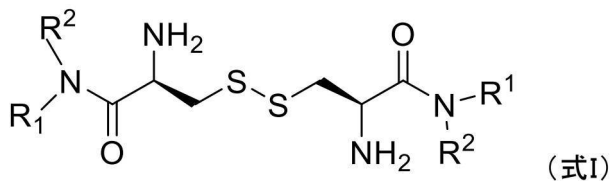
置換基が式に複数回出現する場合、その定義は、複数の出現の位置にかかわらず、同じであっても異なってもよい。たとえば、それぞれの場合における $R^3$ は同じでも異なってもかまわない。いくつかの実施形態では、 $R^1$ はそれぞれの場合において同一であり、 $R^2$ は、それぞれの場合において同一である。

【0075】

いくつかの実施形態では、式Aが式Iによって表され：

【0076】

【化17】



(式I)

【0077】

ここで、 $R^1$ はHであり、 $R^2$ は上記で定義した通りである。

【0078】

式Iのいくつかの実施形態では、 $R^1$ はHであり、 $R^2$ は $(CH_2)_mNR^aR^b$ であり、 $m$ は2または3であり、 $R^a$ および $R^b$ はそれぞれ独立して $C_{1-2}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^a$ および $R^b$ の両方がメチルである。

【0079】

式Iのいくつかの実施形態では、 $R^1$ はHであり、 $R^2$ は $(CH_2)_mNR^aR^b$ であり、 $m$ は2または3であり；ここで、 $R^a$ および $R^b$ は連結して5~8員のヘテロ環を形成し、ここで、前記環内の炭素はOで置換されていてもよい。5~8員のヘテロ環の例には、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、アゼパニル、およびアゾカニルが含まれる。

【0080】

式Iのいくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ はアミド窒素と共に連結して式X-1の環を形成する：

10

20

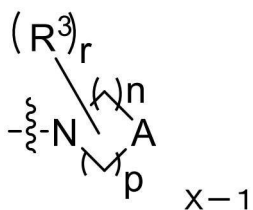
30

40

50

【0081】

【化18】



【0082】

ここで、 $r$ は0であり、 $n$ および $p$ は独立して2または3または4であり、 $A$ は $NR^c$ であり、ここで $R^c$ は、 $H$ 、 $C_2-8$ アルキルまたは $C_3-8$ シクロアルキルである。式 $X-1$ のいくつかの実施形態では、 $n$ および $p$ はそれぞれ2であり、 $R^c$ は $C_2-8$ アルキルまたは $C_3-8$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^c$ は、*tert*-ブチル、*tert*-ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、 $n$ および $p$ はそれぞれ2であり、 $R^c$ は*tert*-ブチル、*tert*-ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

10

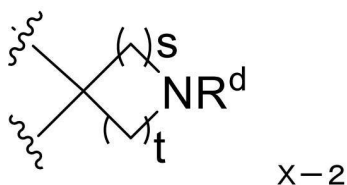
【0083】

式Iのいくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ はアミド窒素と共に連結して式 $X-1$ の環を形成し、ここで、 $r$ は0であり、 $A$ は式 $Y-1$ であり、 $n$ は0、1または2であり、 $p$ は2または3または4であり、 $A$ は式 $X-2$ の構造である：

20

【0084】

【化19】



【0085】

ここで、 $R^d$ は $H$ または $C_1-8$ アルキルであり、 $s$ は0、1または2であり、 $t$ は2、3または4である。ただし、 $n$ が0のとき、 $s$ は1または2である。いくつかの実施形態では、 $n$ は0であり、 $s$ は1または2である。いくつかの実施形態では、 $n$ は1または2であり、 $s$ は0、1または2であり、 $R^d$ は $H$ である。いくつかの実施形態では、 $n$ は1または2であり、 $s$ は0、1または2であり、 $R^d$ は $H$ である。いくつかの実施形態では、 $n$ は2であり、 $s$ は0、1または2であり、 $R^d$ は $H$ である。

30

【0086】

式Iのいくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ はアミド窒素と共に連結して式 $X-1$ の環を形成し、ここで、 $r$ は0であり； $n$ および $p$ は独立して1、2、3または4であり、 $A$ は $CH(CH_2)_qNR^eR^f$ であり、ここで、 $R^e$ および $R^f$ は独立して $C_1-8$ アルキルであり； $q$ は0~3である。いくつかの実施形態では、 $n$ および $p$ は独立して1または2であり、 $q$ は0である。いくつかの実施形態では、 $n$ および $p$ は独立して1または2であり、 $q$ は0であり、 $R^e$ および $R^f$ は独立して $C_1-3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $n$ および $p$ はそれぞれ2であり、 $q$ は0であり、 $R^e$ および $R^f$ は独立してメチルまたはエチルである。

40

【0087】

式Iのいくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ はアミド窒素と共に連結して式 $X-1$ の環を形成し、ここで、 $r$ は0であり； $n$ および $p$ は独立して1、2、3または4であり、 $A$ は $CH(CH_2)_qNR^eR^f$ であり、ここで、 $q$ は0であり、 $R^e$ および $R^f$ はそれらが結合している $N$ と共に連結して4~8員のヘテロ環を形成する。いくつかの実施形態

50

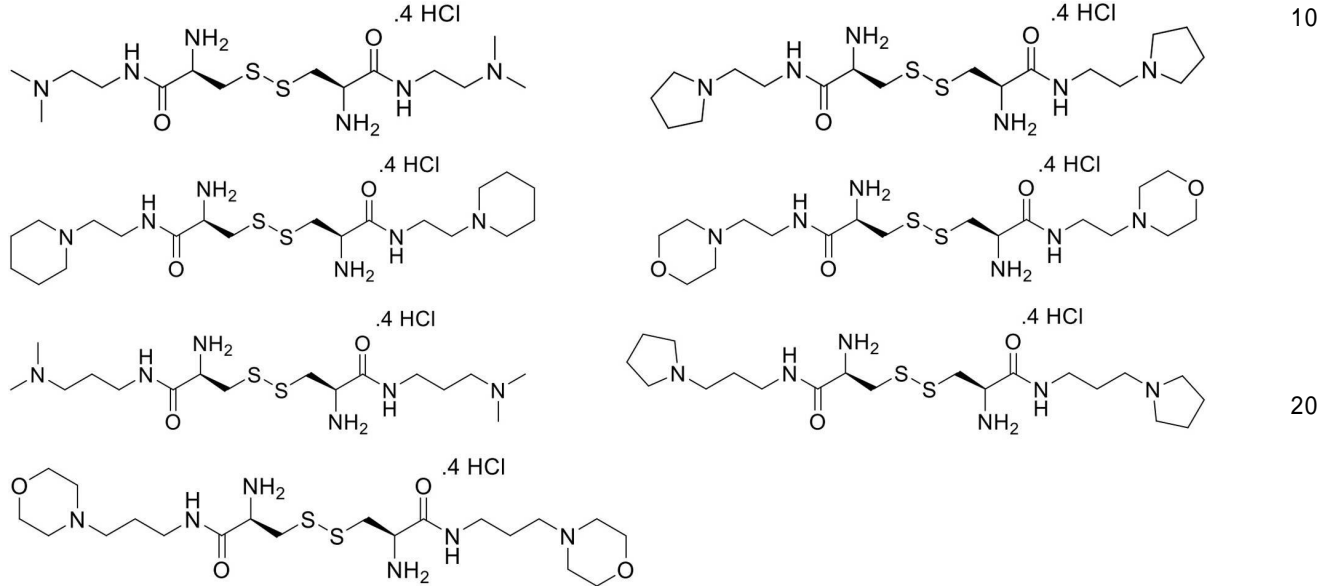
では、nおよびpは独立して1または2であり、qは0である。いくつかの実施形態では、nおよびpは独立して1または2であり、qは0であり、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>はそれらが結合しているNと共に連結して4～6員のヘテロ環を形成する。4～6員のヘテロ環の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、アゼパニル、アゾカニル、ピロリジニルおよびピペリジニルが挙げられる。

【0088】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、

【0089】

【化20】



【0090】

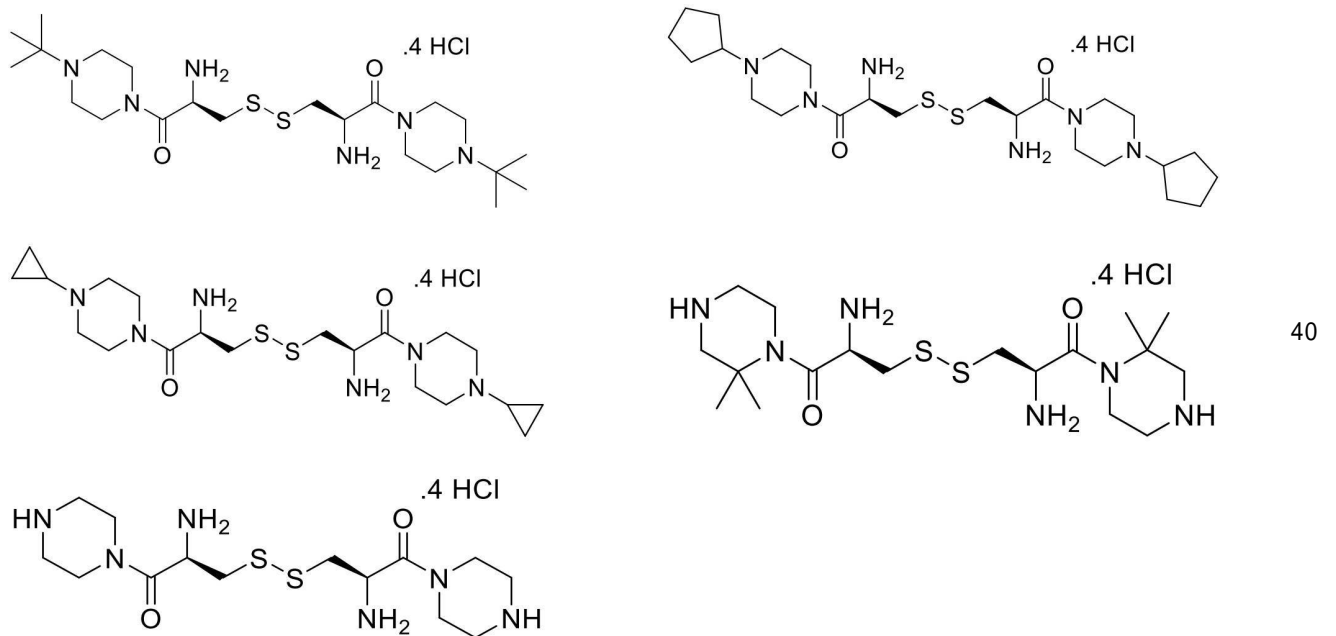
から選択される化合物から選択される。

【0091】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、

【0092】

【化21】



【0093】

から選択される化合物から選択される。

10

20

30

40

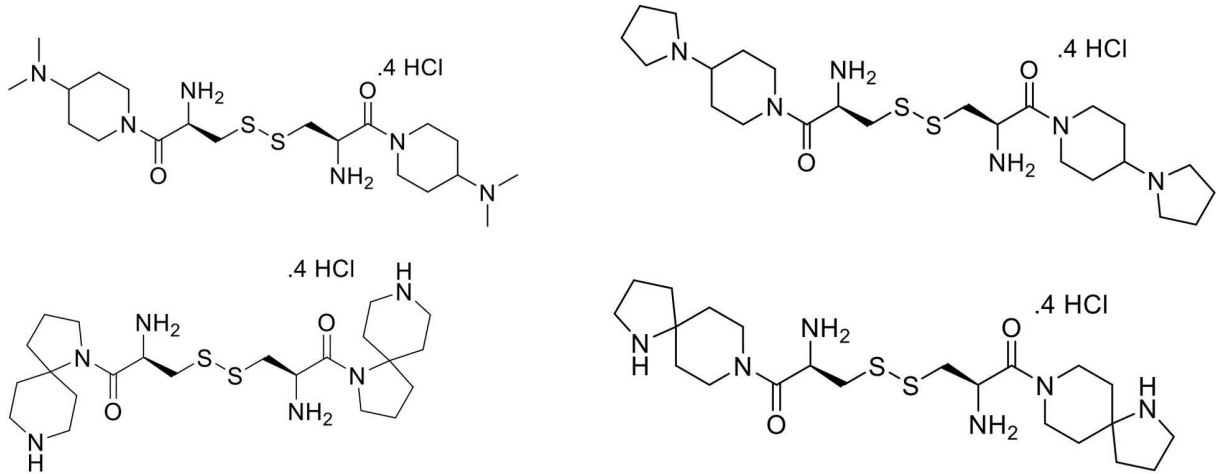
50

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、

【 0 0 9 5 】

【 化 2 2 】



10

【 0 0 9 6 】

から選択される化合物から選択される。

【 0 0 9 7 】

本明細書中に開示される任意の実施形態では、化合物はまた、その塩を含まない形態であり得る。例えば、化合物は、上記の例示的な H C l 塩の塩を含まない形態とすることができる。

20

【 0 0 9 8 】

本明細書中に開示される化合物は、種々の適切なアプローチを介して調製され得る。合成における個々の工程における反応条件は、本明細書中に例示される実施形態および米国特許第 9, 4 2 8, 4 5 3 号などの本技術分野で利用可能な文献を考慮して決定することができる。この合成はまた、中間体のための官能基の選択的保護を含み得る。異なる官能基に対する保護基は Peter Wuts et al. による Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience; 4 edition に報告されているように、当該技術分野で周知である。この特許および参考文献の開示全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【 0 0 9 9 】

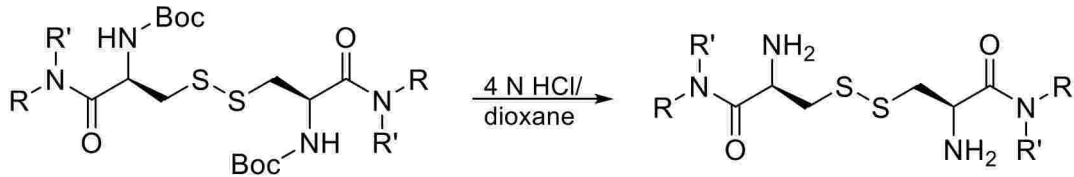
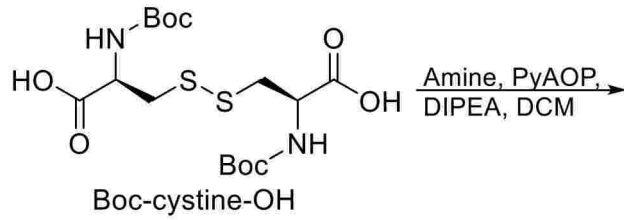
本特許文献の化合物の例示的な合成スキームを以下に示す：

【 0 1 0 0 】

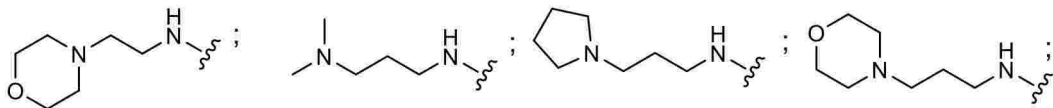
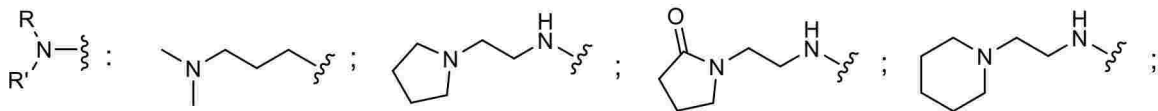
40

50

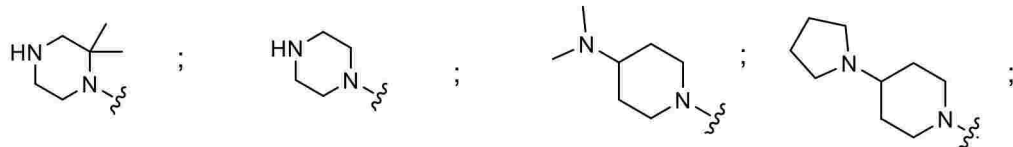
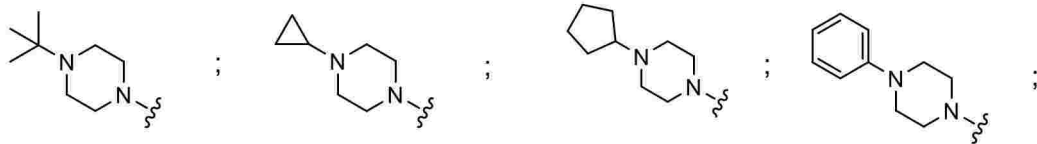
## 【化23】



10



20



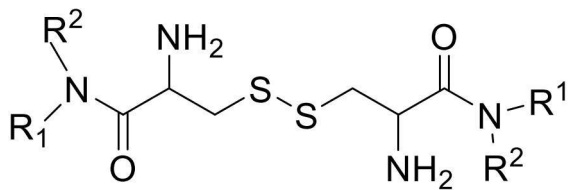
30

## 【0101】

関連する態様は、式A'で表される化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグを提供する。

## 【0102】

## 【化24】



40

## 【0103】

ここで、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>のそれぞれの対は、以下のように独立に定義される：

a) R<sup>1</sup>はHであり、R<sup>2</sup>は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>であり、mは2、3または4であり、ここで、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立してC<sub>1-8</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が結合しているNと共に連結して4~8員のヘテロ環を形成し、ここで、前記4~

50

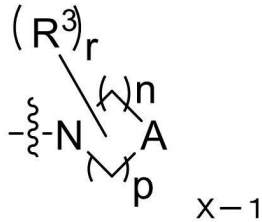
8員のヘテロ環内の炭素は、O、S、NHおよびNC<sub>1-8</sub>アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよい；

あるいは

b) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はアミド窒素と共に連結して式X-1の環を形成する：

【0104】

【化25】



10

【0105】

ここで、R<sup>3</sup>はC<sub>1-8</sub>アルキルであり、rは0、1、または2であり、

nおよびpは独立して2または3であり；

AはNR<sup>c</sup>であり、ここでR<sup>c</sup>はC<sub>6-10</sub>アリール（例えば、フェニルまたはナフチル）または5～10員のヘテロアリールである。C<sub>6-10</sub>アリールおよび5～10員のヘテロアリールは、C<sub>1-8</sub>アルキル、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、OH、SH、およびOC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

20

【0106】

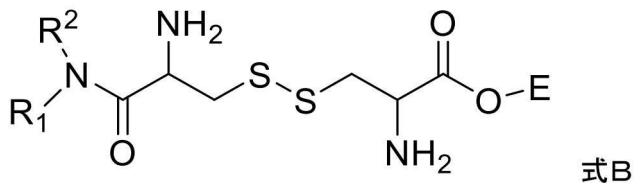
置換基のサブ実施形態は、式Iについて上述した通りである。NH<sub>2</sub>結合炭素におけるキラル中心の各々は、RまたはS配置を有していてもよい。例えば、式A'の化合物は、2つのキラル中心にRR、RS、またはSS配置を有し得る。いくつかの実施形態では、式A'が2つのキラル中心にRR配置を有する。

【0107】

本特許文献の別の態様は、式Bで表される化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグを提供する：

【0108】

【化26】



式B

30

【0109】

ここで、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>のそれぞれの対は、以下のように独立して定義される：

a) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、Hまたは(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>であり、mは2、3または4であり；ここで、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立してC<sub>1-8</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれらが結合しているNと共に連結して4～8員のヘテロ環を形成し、ここで、前記4～8員のヘテロ環内の炭素は、O、S、NH、およびNC<sub>1-8</sub>アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよいが、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の少なくとも1つは(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>である；

40

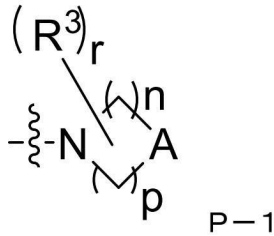
あるいは

b) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はアミド窒素と共に連結して式P-1の環を形成する：

【0110】

50

【化27】



【0111】

ここで、 $R^3$ は $C_{1-8}$ アルキルであり、 $r$ は0、1、2であり；

10

$n$ 、 $p$ 、および $A$ は、以下のように定義される：

i)  $n$ および $p$ は独立して2または3であり；

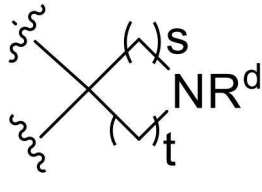
$A$ は $NR^c$ であり、ここで $R^c$ はH、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール、5~10員のヘテロアリールである；

ii)  $n$ は0、1、または2であり、 $p$ は2、3、または4であり；

$A$ は、式Q-1の構造である；

【0112】

【化28】



20

【0113】

ここで、 $R^d$ はHまたは $C_{1-8}$ アルキルであり；

$s$ は0、1、または2であり； $t$ は2、3、または4である；ただし、 $n$ が0のとき、 $s$ は1または2である；

あるいは

iii)  $n$ および $p$ は、独立して、1、2、3または4であり；

30

$A$ は $CH(CH_2)_qNR^eR^f$ であり、

ここで、 $R^e$ および $R^f$ は独立して $C_{1-8}$ アルキルであり； $q$ は0~3である；

あるいは、 $R^e$ および $R^f$ はそれらが結合しているNと共に連結して4~8員のヘテロ環を形成する；

$E$ はHまたは $C_{1-8}$ アルキルである。

【0114】

式Bの $NH_2$ 結合炭素におけるキラル中心の各々は、RまたはS配置を有し得る。例えば、式Bの化合物は、2つのキラル中心にRR、RS、またはSS配置を有し得る。

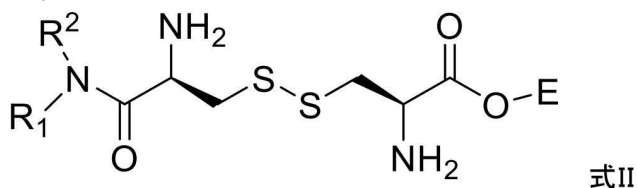
【0115】

いくつかの実施形態では、式Bは、式IIの形態である。

40

【0116】

【化29】



【0117】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ はHであり、 $R^2$ は $(CH_2)_mNR^aR^b$ であり、 $m$ は

50

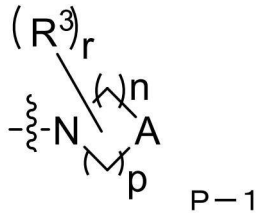
2 または 3 であり、 $R^a$  および  $R^b$  は、それぞれ独立して  $C_{1-2}$  アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は H であり、 $R^2$  は  $(CH_2)_m NR^a R^b$  であり、 $m$  は 2 または 3 であり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  は連結し、4、5、6、7 または 8 員のヘテロ環を形成し、ここで、環内の炭素は O で置換されていてもよい。

【0118】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  がアミド窒素と共に連結して式 P-1 の環を形成し、ここで、 $r$  は 0 であり、 $n$  および  $p$  は独立して 2 または 3 または 4 であり、 $A$  は  $NR^c$  であり、 $R^c$  は水素またはメチルである。

【0119】

【化30】



10

【0120】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  はアミド窒素と共に連結して式 P-1 の環を形成し、ここで、 $r$  は 0 であり、 $n$  および  $p$  は独立して 2 または 3 または 4 であり； $A$  は  $NR^c$  であり、ここで、 $R^c$  は  $C_{2-8}$  アルキルまたは  $C_{3-8}$  シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 $n$  および  $p$  は 2 であり、 $R^c$  は *tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^c$  は、*tert*-ブチルまたはシクロペンチルである。

20

【0121】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  がアミド窒素と共に連結して式 P-1 の環を形成し、ここで、 $r$  は 0 であり、 $n$  および  $p$  は独立して 2 または 3 または 4 であり； $A$  は  $NR^c$  であり、ここで、 $R^c$  は  $C_{6-10}$  アリール（例えば、フェニルまたはナフチル）または 5 ~ 10 員のヘテロアリールである。 $C_{6-10}$  アリールおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、 $C_{1-8}$  アルキル、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、OH、SH、および  $OC_{1-6}$  アルキルから選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよい。

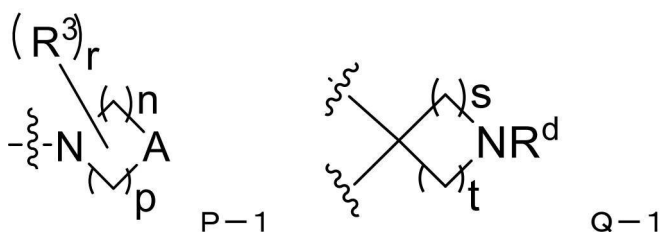
30

【0122】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  はアミド窒素と共に連結して式 P-1 の環を形成し、ここで、 $r$  は 0 であり、 $A$  は式 Q-1 である。いくつかの実施形態では、 $n$  は 0 であり、 $s$  は 1 または 2 である。いくつかの実施形態では、 $n$  は 1 または 2 であり、 $s$  は 0、1 または 2 である。いくつかの実施形態では、 $n$  は 0 であり、 $p$  は 3 であり、 $n$  は 1 または 2 である。いくつかの実施形態では、 $n$  および  $p$  はそれぞれ 2 であり、 $s$  は 0 であり、 $t$  は 2 または 3 である。

【0123】

【化31】



40

【0124】

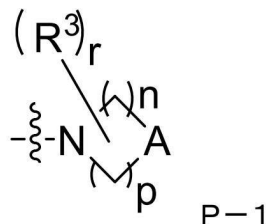
いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  はアミド窒素と共に連結して式 P-1 の環を形成し、ここで、 $r$  は 0 であり； $n$  および  $p$  は独立して、1、2、3 または 4 であり； $A$

50

は  $\text{CH}(\text{CH}_2)_q \text{NR}^e \text{R}^f$  であり、ここで、 $\text{R}^e$  および  $\text{R}^f$  は独立して、 $\text{C}_1 - 8$  アルキルであり； $q$  は 0、1、2 または 3 である。いくつかの実施形態では、 $q$  は 0 である。

【0125】

【化32】



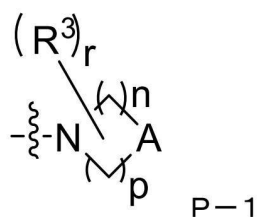
10

【0126】

いくつかの実施形態では、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  はアミド窒素と共に連結して式 P - 1 の環を形成し、ここで、 $r$  は 0 であり、 $\text{A}$  は  $\text{CH}(\text{CH}_2)_q \text{NR}^e \text{R}^f$  であり、ここで、 $q$  は 0 であり、 $\text{R}^e$  および  $\text{R}^f$  はそれらが結合している N と共に連結して 4 ~ 8 員のヘテロ環を形成する。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^e$  および  $\text{R}^f$  はそれらが結合している N と共に連結して 4 員環または 5 員環を形成する。

【0127】

【化33】



20

【0128】

いくつかの実施形態では、 $\text{E}$  は H である。いくつかの実施形態では、 $\text{E}$  は、 $\text{C}_1 - 8$  アルキルである。

【0129】

いくつかの実施形態では、式 I I の化合物が以下から選択される：

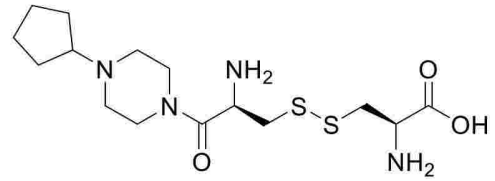
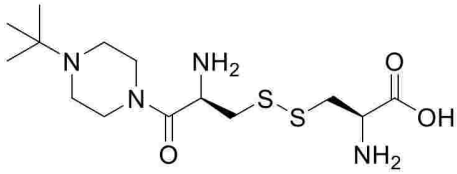
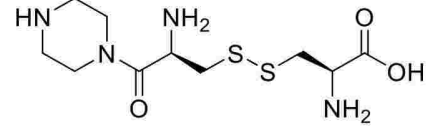
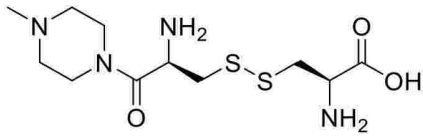
【0130】

30

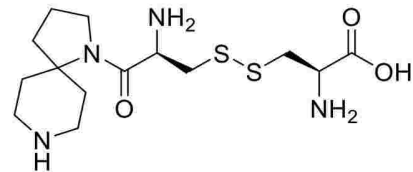
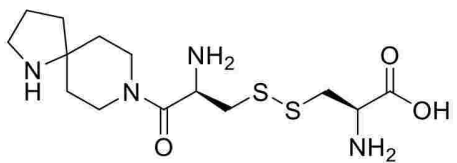
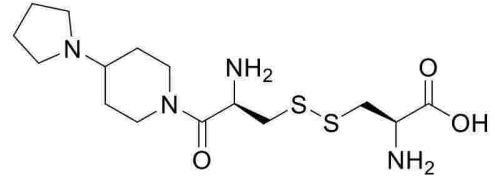
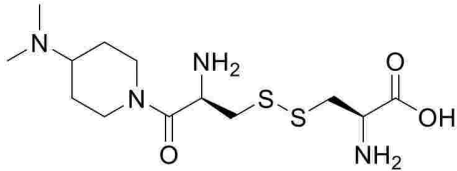
40

50

## 【化34】



10



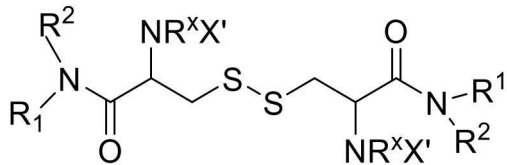
20

## 【0131】

別の態様は、式Cで表されるプロドラッグ化合物、その薬学的に許容される塩、またはその溶媒和物を提供する：

## 【0132】

## 【化35】



30

## 【0133】

ここで：

$R^1$  および  $R^2$  のそれぞれの対は独立して次のように定義される：

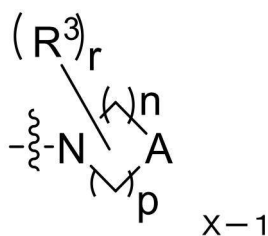
a)  $R^1$  は H または  $X'$  であり、 $R^2$  は  $(CH_2)_m NR^a R^b$  であり、 $m$  は 2、3 または 4 であり；ここで、 $R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立して  $C_{1-8}$  アルキルであるか、あるいは  $R^a$  および  $R^b$  はそれらが結合している N と共に連結して 4 ~ 8 員のヘテロ環を形成し、ここで、前記 4 ~ 8 員のヘテロ環内の炭素は、O、S、NH、および  $NC_{1-8}$  アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよい；

あるいは

b)  $R^1$  および  $R^2$  はアミド窒素と共に連結して式 X-1 の環を形成する：

## 【0134】

## 【化36】



40

50

## 【0135】

ここで

$R^3$ は $C_{1-8}$ のアルキルであり、 $r$ は0、1、または2であり；

$n$ 、 $p$ 、および $A$ は、以下のように定義される：

i)  $n$ および $p$ は独立して2または3であり；

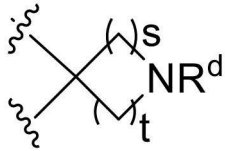
$A$ は $NR^c$ であり、ここで、 $R^c$ は、 $H$ 、 $C_{2-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは $X'$ である；

ii)  $n$ は0、1、または2であり、 $p$ は2、3、または4であり；

$A$ は、式Y-1の構造である：

## 【0136】

## 【化37】



Y-1

## 【0137】

ここで、 $R^d$ は、 $H$ 、 $C_{1-8}$ アルキルまたは $X'$ である；

$s$ は0、1、または2であり； $t$ は2、3、または4である；ただし、 $n$ が0のとき、 $s$ は1または2である；

あるいは

iii)  $n$ および $p$ は、独立して、1、2、3または4であり；

$A$ は $CH(CH_2)_qNR^eR^f$ であり、

ここで、 $R^e$ および $R^f$ は独立して $C_{1-8}$ アルキルであるか、あるいは $R^e$ および $R^f$ の一方が $C_{1-8}$ アルキルで他方が $X'$ であり； $q$ は0~3であるか、あるいは、

$R^e$ および $R^f$ はそれらが結合しているNと共に連結して4~8員のヘテロ環を形成し；

$R^x$ は $H$ または $C_{1-6}$ アルキルであり；

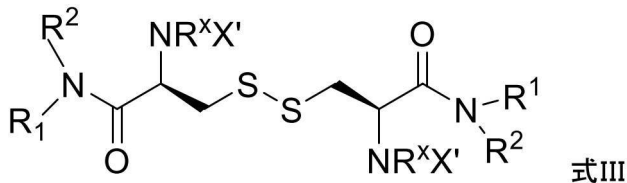
$X'$ は $H$ 、アルコシカルボニル( $R'OCO$ )または(アシルオキシ)アルコシカルボニル( $R'COOCH(R'')$ ) $OCO$ 、ここで、 $R'$ は $H$ または $C_6$ アルキルであり、 $R''$ は $H$ または $C_{1-6}$ アルキルであり、ただし、 $X'$ の少なくとも1つは水素ではない。

## 【0138】

式IIIのプロドラッグ化合物は、式Iの化合物または式Aの下の任意の例示された化合物から誘導することができる。化合物は、 $RR$ 、 $RS$ 、または $SS$ 配置を有するキラル中心を含有することができる。いくつかの実施形態では、式Cは、式IIIにおけるような立体化学を有する。式IIIのすべての基は、 $R^x$ 、 $X'$ 、項目(a)および(b)を含めすべて、式Cで定義されているとおりである。

## 【0139】

## 【化38】



式III

## 【0140】

置換基が式に複数回出現する場合、その定義は、複数の出現の位置にかかわらず、同じであっても異なってもよい。例えば、それぞれの場合における $X'$ および $R'$ は同じであっても異なってもよい。いくつかの実施形態では、 $R^1$ はそれぞれの場合において同一であり、 $R^2$ は、それぞれの場合において同一である。

## 【0141】

10

20

30

40

50

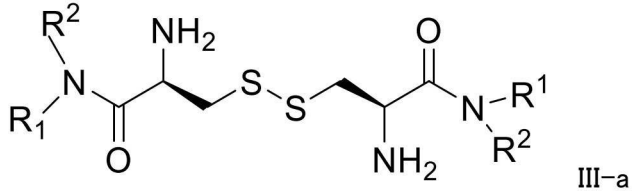
式 I I I のいくつかの実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、またはそれらのサブ実施形態のいずれも  $X'$  を含まず、そして  $X'$  はカルボニル部分に対して 1 位のアミノ基の一方または両方にのみ存在する。

【0142】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 I I I - a として定義される。

【0143】

【化39】



10

【0144】

式 I I I - a のいくつかの実施形態では、 $R^1$  は  $X'$  であり、これはアルコキシカルボニル ( $R'OCO$ ) または (アシルオキシ) アルコキシカルボニル ( $R'COOCH(R'')OCO$ ) であり、 $R^2$  は  $(CH_2)_mNR^aR^b$  であり、 $m$  は 2 または 3 であり； $R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立して  $C_{1-2}$  アルキルである。式 I I I - a のいくつかの実施形態では、 $R^1$  が ( $R'OCO$ ) または (アシルオキシ) アルコキシカルボニル ( $R'COOCH(R'')OCO$ ) であり、 $R^2$  は  $(CH_2)_mNR^aR^b$  であり、 $m$  は 2 または 3 であり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  は連結して 5 ~ 8 員のヘテロ環を形成し、環中の炭素は O で置換されていてもよい。

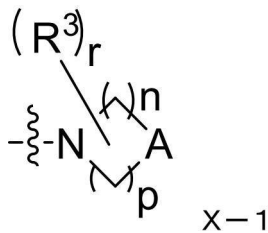
20

【0145】

式 I I I - a のいくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  はアミド窒素と連結して式 X - 1 の環を形成する：

【0146】

【化40】



30

【0147】

ここで、 $r$  は 0 であり、 $n$  および  $p$  は独立して 2 または 3 または 4 であり； $A$  は  $NX'$  であり、ここで  $X'$  はアルコキシカルボニル ( $R'OCO$ ) または (アシルオキシ) アルコキシカルボニル ( $R'COOCH(R'')OCO$ ) である。いくつかの実施形態では、 $n$  および  $p$  は独立して 2 であり、 $R^c$  は *tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチルからなる群から選択される。

40

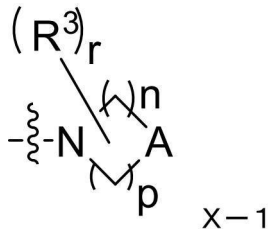
【0148】

式 I I I - a のいくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  はアミド窒素と連結して式 X - 1 の環を形成する：

【0149】

50

【化41】



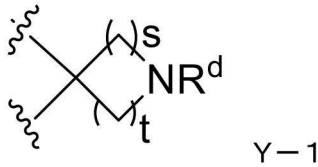
【0150】

ここで、 $r$ は0であり、 $A$ は式Y-1である：

10

【0151】

【化42】



【0152】

式中、 $R^d$ は $X'$ であり、ここで $X'$ はアルコキシカルボニル( $R'OCO$ )または(アシルオキシ)アルコキシカルボニル( $R'COOCH(R'')OCO$ )である。いくつかの実施形態では、 $n$ は0であり、 $s$ は1または2である。いくつかの実施形態では、 $n$ は1または2であり、 $s$ は0、1または2である。

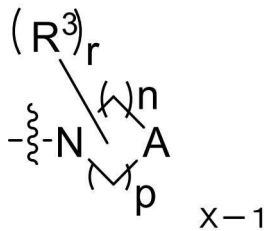
20

【0153】

式III-aのいくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ はアミド窒素と連結して式X-1の環を形成する：

【0154】

【化43】



30

【0155】

式中、 $r$ は0であり、 $n$ および $p$ は独立して1、2、3または4であり；

$A$ は $CH(CH_2)_qNR^eR^f$ であり、 $R^e$ および $R^f$ の一方は $C_{1-8}$ アルキルで他方はアルコキシカルボニル( $R'OCO$ )または(アシルオキシ)アルコキシカルボニル( $R'COOCH(R'')OCO$ )としての $X'$ であり、 $q$ は0~3である。

【0156】

40

本開示の別の態様は、治療有効量の上記化合物、薬学的に許容されるその塩、その溶媒和物、またはそのプロドラッグ、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物はまた、1つ以上の生理学的に許容される界面活性剤、追加の担体、希釈剤、賦形剤、平滑剤、懸濁剤、フィルム形成物質、およびコーティング助剤、またはそれらの組み合わせ；並びに本明細書に開示される組成物を含むことができる。治療的使用のための許容されるさらなる担体または希釈剤は医薬技術分野で周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)に記載され、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。保存剤、安定剤、染料、甘味料、芳香剤、香味剤などを医薬組成物中に提供することができる。例えば、

50

安息香酸ナトリウム、アスコルビン酸および p - ヒドロキシ安息香酸のエステルを防腐剤として添加することができる。さらに、酸化防止剤および懸濁化剤を使用してもよい。様々な実施形態では、アルコール、エステル、硫酸化脂肪族アルコールなどを界面活性剤として使用することができ、スクロース、グルコース、ラクトース、デンプン、微結晶セルロース、結晶化セルロース、マンニトール、軽無水ケイ酸、アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸マグネシウム、合成アルミニウムケイ酸塩、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、カルシウムカルボキシメチルセルロースなどを賦形剤として使用することができ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油などを平滑剤として使用することができ、ヤシ油、オリーブ油、ゴマ油、ピーナッツ油、大豆を懸濁剤または潤滑剤として使用することができ、酢酸フタル酸セルロースをセルロースまたは糖などの炭水化物の誘導体として、またはポリビニルの誘導体としての酢酸メチル - メタクリレートコポリマーを懸濁剤として使用することができ、エステルフタル酸塩などの可塑剤を懸濁剤として使用することができる。

10

## 【0157】

本明細書に記載の医薬化合物は、ヒト患者に、それ自体または併用療法におけるように、それらが他の活性成分（複数可）と混合される医薬組成物、または適切な担体もしくは賦形剤（複数可）で投与することができる。いくつかの実施形態では、投薬形態は、化合物がそれ自体投与される形態を含む。さらに、投薬形態は、医薬組成物を含んでもよい。いずれの場合においても、投薬形態は当業者によって理解されるように、特定の投与プロトコルの一部として疾患を処置するために十分な量の化合物を含み得る。本出願の化合物の処方および投与のための技術は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990に見出され得る。

20

## 【0158】

適切な投与経路には、例えば、経口、直腸、経粘膜、局所、または腸内投与；筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射を含む非経口送達、ならびに髄腔内、直接脳室内、腹腔内、鼻腔内、または眼内注射が含まれ得る。化合物はまた、デポー注射、浸透圧ポンプ、ピル、経皮（電気輸送を含む）パッチなどを含む持続放出または制御放出投薬形態で、所定の速度での長期および/または時限パルス投与のために投与され得る。

## 【0159】

医薬組成物はそれ自体公知の方法で、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、レビゲーション、乳化、カプセル化、封入または錠剤化プロセスによって製造することができる。

30

## 【0160】

医薬組成物は、医薬的に使用することができる調製物への活性化合物の加工を容易にする賦形剤および補助剤を含む1つ以上の生理学的に許容される担体を使用して、任意の従来の様式で製剤化することができる。適切な処方、選択される投与経路に依存する。周知の技術、希釈剤、担体、および賦形剤のいずれも、当技術分野において、例えば、上記 Remington's Pharmaceutical Sciencesにおいて適切かつ理解されるように使用され得る。

40

## 【0161】

注射剤は、液体の溶液または懸濁液、注射に先立ち溶液または懸濁液にするのに適した個体の形態、またはエマルジョンのいずれかとして、従来の形態で調製することができる。好適な賦形剤は、たとえば、水、食塩水、デキストロース、マンニトール、ラクトース、レシチン、アルブミン、グルタミン酸ナトリウム、システイン塩酸塩等である。さらに、所望であれば、注射用医薬組成物は少量の非毒性補助物質、例えば、湿潤剤、pH緩衝剤などを含有することができる。生理学的に適合性を有する緩衝液にはハックス溶液、リンガー溶液、または生理食塩水緩衝液が含まれるが、これらに限定されない。所望であれば、吸収増強調製物を利用してよい。

## 【0162】

50

経粘膜投与のために、浸透されるバリアに適した浸透剤が、処方物において使用され得る。

【0163】

例えば、ボラス注射または連続注入による非経口投与のための医薬製剤は、水溶性形態の活性化合物の水溶液を含む。さらに、活性化合物の懸濁液は、適切な油性注射懸濁液として調製され得る。水性注射懸濁液は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールやデキストランのような懸濁液の粘度を増加する物質を含んでよい。任意に、懸濁液はまた、高度に濃縮された溶液の調製を可能にするために、化合物の溶解度を増加させる適切な安定剤または薬剤を含有することができる。注射用製剤は単位剤形、例えば防腐剤を添加したアンプルまたは複数回投与容器で提供できる。組成物は油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液又はエマルジョンなどの形態をとることができ、また懸濁剤、安定化剤及び/又は分散剤などの調合剤を含むことができる。あるいは、活性成分が使用前に、適切なビヒクル（例えば、無菌の発熱物質を含まない水）で構成するための粉末形態であり得る。

10

【0164】

経口投与のために、組成物は、目的の組成物を、当技術分野で周知の薬学的に許容される担体と組み合わせることによって、容易に製剤化することができる。カチオン性ポリマー担体に加えて使用され得るこのような担体は、治療される患者による経口摂取のために、組成物を錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして製剤化することを可能にする。経口使用のための医薬調製物は、活性化合物を固体賦形剤と組み合わせ、任意に得られた混合物を粉碎し、所望であれば適切な助剤を添加した後、顆粒の混合物を処理して錠剤または糖衣錠コアを得る。好適な賦形剤は特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填剤；例えばトウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドン（PVP）、例えばポビドンなどのセルロース調製物である。所望であれば、架橋ポリビニルピロリドン（例えば、クロスポビドン）、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を添加してもよい。糖衣錠コアには適当なコーティングが施されている。この目的のために、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポール（carbopol）ゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶剤または溶剤混合物を任意に含み得る濃縮糖溶液を使用することができる。識別のために、または活性化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、染料または色素を錠剤または糖衣錠コーティングに添加してもよい。

20

30

【0165】

経口で使用できる医薬製剤にはゼラチンで作製されたプッシュフィットカプセル、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールのような可塑剤から作製された、柔らかく密封されたカプセルが含まれる。プッシュフィット式カプセルは、ラクトースなどの充填剤、澱粉などの結合剤および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、およびオプシオンで安定剤と混合した活性成分を含むことができる。ソフトカプセル中では、活性化合物が適当な液体、例えば脂肪油、液体パラフィン、液体ポリエチレングリコールなどに溶解または懸濁している。さらに、安定剤を添加してもよい。経口投与のための全ての処方は、このような投与に適切な投薬量であるべきである。

40

【0166】

口腔内投与のために、組成物は、従来の様式で処方された錠剤またはトローチの形態をとり得る。頬粘膜および舌下への投与が企図されている。

【0167】

吸入による投与のために、組成物は適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切な気体の使用により、加圧パックまたはネブライザーからエアロゾルスプレー提示の

50

形態で都合よく送達され得る。加圧エアロゾルの場合、投与単位は計量された量を送達するためのバルブを装備することによって決定できる。吸入器または注入器で使用するための、例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物と、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤との粉末混合物を含有するように製剤化することができる。

【0168】

組成物はまた、例えば、カカオバターまたは他のグリセリドのような従来の坐剤基剤を含有する、坐剤または浣腸のような直腸組成物に処方され得る。

【0169】

関連する態様は、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を含むキット、ならびに対象におけるSLC3A1遺伝子および/またはSLC7A9遺伝子における変異に関連する疾患を治療または予防するための指示書を提供する。いくつかの実施形態では、キットはさらに、そのような疾患を治療するための追加の薬剤を含む。第2の薬剤の非限定的な例としては、クエン酸塩補充、アセタゾラミド、およびキレート化剤が挙げられる。

10

【0170】

本開示の別の態様は、治療有効量の式Iの化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、もしくはそのプロドラッグ、またはその医薬組成物を必要とする対象に投与することを含む、対象におけるSLC3A1遺伝子および/またはSLC7A9遺伝子の変異に関連する疾患を治療する方法を提供する。式Iの化合物、その塩または医薬組成物の特定の実施形態は、上記の通りである。

20

【0171】

いくつかの態様において、疾患はシスチン尿症である。尿中のL-シスチンの濃度を低下させること、および/または尿中のL-シスチン溶解度を増加させることによって、本明細書に開示される化合物は、シスチン結石形成を効果的に阻害する。

【0172】

本特許文献の別の態様は、それを必要とする対象におけるL-シスチン腎結石形成の成長を治療、阻害または遅延させる方法を提供し、当該方法は、それを必要とする対象に、薬学的に有効な量の式Iの化合物、その薬学的塩、またはその医薬組成物を投与することを含む。

【0173】

本明細書中に開示される方法は、ヒトおよび動物に適用され得る。いくつかの実施形態では、対象または患者はヒトである。いくつかの実施形態では、対象または患者が例えば、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、鳥類、および爬虫類を含む動物である。いくつかの実施形態では、対象または患者は家畜である。

30

【0174】

本明細書中に開示される任意の方法において、化合物はまた、シスチン尿症の治療のために使用される他の薬剤、またはこのような治療を必要とする対象のためのこのような治療レジメンを増強する他の薬剤と組み合わせて使用され得る。このような組み合わせの個々の成分は治療の過程の異なる時点で別々に、または分割された、または単一の組み合わせ形態で、このような治療を必要とする患者またはこのような患者の領域に同時に投与され得る。したがって、本発明は同時または交互の治療のすべてのこのようなレジームを包含すると理解されるべきであり、「投与する」という用語は、それに応じて解釈されるべきである。標的状態を治療するために有用な他の薬剤と本発明の化合物との組み合わせの範囲は、原則として、腎結石または関連する慢性腎疾患に関連する障害を治療するために有用な任意の医薬組成物との任意の組み合わせを含むものと理解される。いくつかの実施形態では、第2の薬剤がクエン酸塩補充、アセタゾラミド、およびキレート化剤から選択される。

40

【0175】

主治医は毒性や臓器機能障害のために、投与を中止、中断、調整する方法や時期を知っているであろうことに留意すべきである。逆に、主治医は、臨床反応が十分でなかった

50

場合（毒性を除く）、治療をより高いレベルに調整することも知っているだろう。目的の障害の管理における投与された用量の大きさは、治療される状態の重篤度および投与経路によって変化するであろう。状態の重症度は例えば、部分的には、標準的な予後評価方法によって評価され得る。さらに、投与量およびおそらく投与頻度も、個々の患者の年齢、体重、及び反応に応じて変化するであろう。上記で論じたものに匹敵するプログラムを獣医学で使用することができる。

【0176】

正確な投与量は薬剤ごとに決定されるが、ほとんどの場合、投与量に関するいくつかの一般化が可能である。成人ヒト患者のための1日用量レジメンは例えば、約0.1mg ~ 2000mg、好ましくは約1mg ~ 約500mg、例えば5 ~ 2000mgの活性成分の経口用量であり得る。他の実施形態では、約0.01mg ~ 約100mg、好ましくは約0.1mg ~ 約60mg、例えば約1 ~ 約40mgの活性成分の静脈内、皮下、または筋肉内用量が使用される。薬学的に許容される塩の投与の場合、投薬量は遊離酸として計算され得る。いくつかの実施形態では、組成物が1日に1 ~ 4回投与される。あるいは、組成物が連続静脈内注入によって、好ましくは1日当たり約1000mgまでの用量で投与され得る。当業者によって理解されるように、特定の状況において、特に攻撃的な疾患または症状を効果的かつ積極的に処置するために、上記の好ましい投薬範囲を超えるか、またははるかに超える量で、本明細書中に開示される化合物を投与することが必要であり得る。いくつかの実施形態では、化合物が連続治療の期間、例えば、1週間以上、または数ヶ月もしくは数年にわたって投与されるであろう。

【0177】

投与される組成物の量は、処置される対象、対象の体重、状態の重篤度、投与の様式、および処方する医師の判断に依存し得る。

【0178】

組成物は所望であれば、活性成分を含有する1つ以上の単位投薬形態を含有し得るパックまたはディスペンサーデバイスで提供され得る。パックには、例えば、プリスターパックなどの、金属またはプラスチックのホイルを含みうる。パックまたはディスペンサーデバイスは、投与のための指示を伴ってもよい。パックまたはディスペンサーはまた、医薬品の製造、使用、または販売を規制する政府機関によって規定された形態の容器に関連する通知を伴ってもよく、この通知は、ヒトまたは獣医学的投与のための医薬品の形態の機関による承認を反映する。そのような通知は例えば、米国食品医薬品局によって処方薬品について承認されたラベル、または承認された製品挿入物であってもよい。適合性の薬学的担体中に処方された化合物を含む組成物はまた、調製され、適切な容器中に配置され、示された状態の治療のために標識され得る。

【実施例】

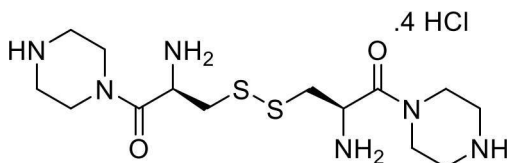
【0179】

合成

[実施例1] L-シスチンビスピペラジド四塩酸塩 (LH1726)

【0180】

【化44】



【0181】

Boc-L-シスチン-OH (70mg, 0.16mmol) を2mLの乾燥DCMに懸濁した。DIEA (168μL, 0.96mmol) を添加し、透明な溶液を得た。次に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (90mg, 0.48mmol) およびPyAOP (174mg, 0.33mmol) を溶液に添加し、反応混合物を室

温で30分間撹拌した。混合物を水(20 mL)で希釈し、DCM(3 × 40 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、黄色残渣をISCO(5% MeOH: DCM + 0.1% TEA / DCM)によって精製し、生成物を42%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、淡黄色固体(74 mg、収率60%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.43(s, 18H), 1.47(s, 18H), 3.01(b, 4H), 3.40-3.67(m, 16H), 4.93(t, 2H, J = 8 Hz), 5.44(d, 2H, J = 8 Hz). <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169.16, 154.99, 154.44, 80.39, 49.13, 45.75, 42.23, 41.52, 28.33. LC-MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 777.1[M + H]<sup>+</sup>.

10

## 【0182】

上記化合物(12 mg、0.015 mmol)を60 μLのMeOHに溶解し、0 に冷却した。4回に分けた4M HCl/ジオキサン(70 μL、0.28 mmol)を、30分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。いくらかのモノ脱保護生成物がまだ存在したので、追加の4M HCl/ジオキサン(70 μL、0.28 mmol)を0 で溶液に2回に分けて添加し、溶液を室温に温め、1時間撹拌した。溶媒をN<sub>2</sub>で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでバイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を3回繰り返した。残渣を乾燥させて、黄白色固体を得た(6 mg、収率85%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O) 3.34-3.44(m, 12H), 3.71-3.77(m, 2H), 3.94-4.10(m, 8H). <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, D<sub>2</sub>O) 166.60, 49.70, 42.71, 39.36, 37.88. LC-MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 377.2[M + H]<sup>+</sup>. HRMS(ESI<sup>+</sup>) M/z calculated for C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + [M + H]<sup>+</sup> 377.1788, found 377.1799.

20

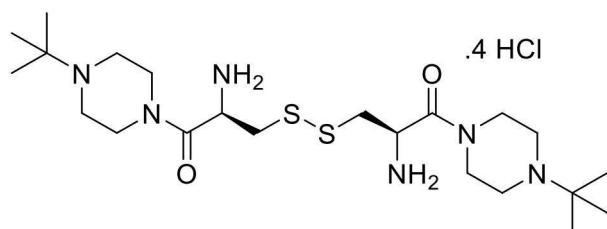
## 【0183】

[実施例2] L-シスチンビス(N'-tert-ブチルピペラジド)四塩酸塩(LH1729)

## 【0184】

30

## 【化45】



## 【0185】

Boc-L-シスチン-OH(70 mg、0.16 mmol)を2 mLの乾燥DCMに懸濁した。DIEA(168 μL、0.96 mmol)を添加し、透明な溶液を得た。次いで、1-tert-ブチルピペラジン(77 μL、0.48 mmol)およびPyAOP(174 mg、0.33 mmol)を溶液に添加し、反応混合物を室温で30分間撹拌した。混合物を水(20 mL)で希釈し、DCM(3 × 40 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をISCO(20% MeOH: DCM + 0.1% TEA / DCM)によって精製し、生成物を25%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、淡黄色固体(80 mg、収率73%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.06(s, 18H), 1.42(s, 18H), 2.56(b, 8H), 2.94-3.02(m, 4H), 3.64(b, 8H), 4.93(b, 2H), 5

40

50

. 46 (d, 2H, J = 8 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 168.62, 155.04, 80.03, 49.05, 46.35, 45.51, 42.89, 41.84, 28.35, 25.84. LC-MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 689.22 [M + H]<sup>+</sup>.

【0186】

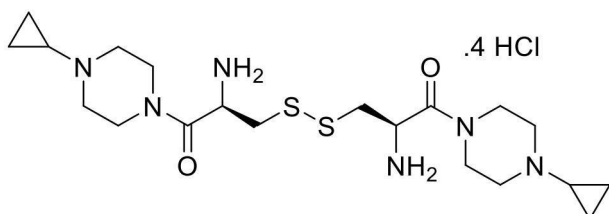
上記化合物 (27 mg, 0.04 mmol) を 120  $\mu\text{L}$  の MeOH に溶解し、0 に冷却した。4 回に分けた 4 M HCl / ジオキサン (116  $\mu\text{L}$ , 0.46 mmol) を、30 分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。いくらかのモノ脱保護生成物がまだ存在したので、追加の 4 M HCl / ジオキサン (58  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol) を 0 で溶液に添加し、溶液を室温に温め、1 時間攪拌した。溶剤を  $\text{N}_2$  により蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでバイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を 3 回繰り返した。残渣を乾燥させて、黄白色固体を得た (21 mg, 収率 84%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 1.46 (s, 18H), 3.21 - 3.44 (m, 12H), 3.76 (b, 8H), 4.29 (b, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 166.33, 64.82, 49.74, 45.66, 42.94, 39.88, 37.55, 23.62. LC-MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 489.23 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2^+ [\text{M} + \text{H}]^+$  489.3040, found 489.3075.

【0187】

[実施例 3] L-シスチンビス(N'-シクロプロピルピペラジド)四塩酸塩

【0188】

【化 46】



【0189】

Boc-L-シスチン-OH (70 mg, 0.16 mmol) を 2 mL の乾燥 DCM に懸濁した。DIEA (168  $\mu\text{L}$ , 0.96 mmol) を添加し、透明な溶液を得た。次いで、1-シクロプロピルピペラジン (58  $\mu\text{L}$ , 0.48 mmol) および PyAOP (174 mg, 0.33 mmol) を溶液に添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (3 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、暗黄色残渣をISCO (5% MeOH: DCM + 0.1% TEA / DCM) によって精製し、生成物を 25% で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、黄色固体 (70 mg, 67%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.40 - 0.46 (m, 8H), 1.41 (s, 18H), 1.60 (b, 2H), 2.57 - 2.62 (m, 8H), 2.96 - 3.03 (m, 4H), 3.56 (b, 8H), 4.93 (t, 2H, J = 8 Hz), 5.47 (d, 2H, J = 8 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 168.76, 155.02, 80.06, 53.10, 49.11, 45.84, 41.81, 38.20, 28.35, 5.93. LC-MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 657.09 [M + H]<sup>+</sup>.

【0190】

上記化合物 (28 mg, 0.04 mmol) を 120  $\mu\text{L}$  の MeOH に溶解し、0 に

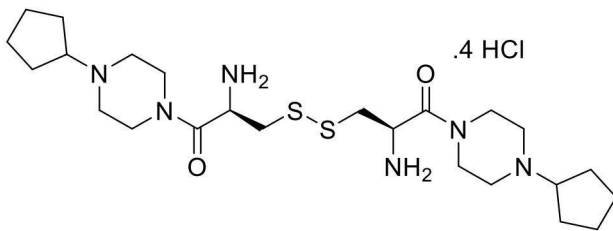
冷却した。4回に分けた4 M HCl / ジオキサン (192  $\mu$ L、0.77 mmol) を、30分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。溶媒をN<sub>2</sub>で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでバイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を3回繰り返した。残渣を乾燥させて、黄白色固体 (19 mg、80%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 1.03 (s, 8H), 2.91 (b, 2H), 3.30 - 3.86 (m, 20H), 4.69 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) 166.51, 51.88, 49.81, 42.57, 39.47, 37.86, 3.64. LC-MS (ESI+) m/z 457.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI+) m/z calculated for C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + [M + H]<sup>+</sup> + 457.2414, found 457.2444. 【0191】

10

【実施例4】L-シスチンビス(N'-シクロペンチルピペラジド)四塩酸塩(LH1731)

【0192】

【化47】



20

【0193】

Boc-L-シスチン-OH (70 mg、0.16 mmol) を2 mLの乾燥DCMに懸濁した。DIEA (168  $\mu$ L、0.96 mmol) を添加し、透明な溶液を得た。次いで、1-シクロペンチルピペラジン (75  $\mu$ L、0.48 mmol) およびPyAOP (174 mg、0.33 mmol) を溶液に添加し、反応混合物を室温で30分間撹拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (3 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をISCO (20% MeOH: DCM + 0.1% TEA / DCM) によって精製し、生成物を25%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、淡黄色固体 (85 mg、収率75%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.41 (s, 18H), 1.48 - 1.58 (m, 8H), 1.74 (b, 4H), 1.89 (b, 4H), 2.68 (b, 8H), 2.98 (b, 4H), 3.01 - 3.15 (m, 2H), 3.75 (b, 8H), 4.91 (b, 2H), 5.44 (d, 2H, J = 8 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 168.80, 155.05, 80.26, 67.55, 52.12, 51.58, 48.99, 45.82, 41.49, 29.74, 28.34, 23.92. LC-MS (ESI+) m/z 713.19 [M + H]<sup>+</sup>.

30

40

【0194】

上記化合物 (36 mg、0.05 mmol) を150  $\mu$ LのMeOHに溶解し、0 に冷却した。4回に分けた4 M HCl / ジオキサン (150  $\mu$ L、0.6 mmol) を、30分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。いくつかのモノ脱保護生成物がまだ存在したので、追加の4 M HCl / ジオキサン (75  $\mu$ L、0.3 mmol) を0 で溶液に添加し、溶液を室温に温め、1時間撹拌した。溶媒をN<sub>2</sub>で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでバイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を3回繰り返した。残渣を乾燥させて、黄白色固体を得た (25 mg、収率76%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 1.64 - 1.83 (m, 14H

50

), 2.18 (b, 4H), 3.16 - 3.43 (m, 10H), 3.60 - 3.82 (m, 10H), 4.24 (b, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 166.23, 68.22, 50.17, 49.74, 42.77, 39.72, 27.84, 23.34. LC-MS (ESI+)  $m/z$  513.32 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  + [M + H]<sup>+</sup> 513.3040, found 513.3069.

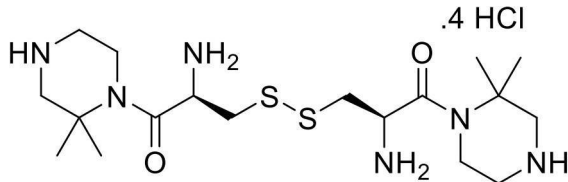
【0195】

[実施例5] L-シスチンビス(2', 2'-ジメチルピペラジド)四塩酸塩(LH1733)

【0196】

10

【化48】



【0197】

Boc-L-シスチン-OH (70 mg, 0.16 mmol) を 2 mL の乾燥 DCM に懸濁した。DIEA (168  $\mu\text{L}$ , 0.96 mmol) を添加し、透明な溶液を得た。次いで、tert-ブチル 2, 2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (103 mg, 0.48 mmol) および PyAOP (174 mg, 0.33 mmol) を溶液に添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (3  $\times$  40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、黄色残渣をISCO (5% MeOH: DCM + 0.1% TEA / DCM) によって精製し、生成物を 45% で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させ、無色油 (80 mg, 収率 60%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36 (s, 12H), 1.41 (s, 18H), 1.46 (s, 18H), 2.99 (b, 4H), 3.48 - 3.88 (m, 12H), 4.88 (b, 2H), 5.32 (b, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 170.93, 155.11, 154.80, 80.31, 56.11, 54.05, 50.56, 49.34, 45.32, 43.96, 39.81, 28.35, 25.03. LC-MS (ESI+)  $m/z$  832.98 [M + H]<sup>+</sup>.

20

30

【0198】

上記化合物 (7 mg, 0.009 mmol) を 50  $\mu\text{L}$  の MeOH に溶解し、0 に冷却した。4 回に分けた 4 M HCl / ジオキサン (50  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol) を、30 分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。いくらかのモノ脱保護生成物がまだ存在したので、追加の 4 M HCl / ジオキサン (25  $\mu\text{L}$ , 0.1 mmol) を 0 で溶液に添加し、溶液を室温に温め、1 時間攪拌した。溶媒を  $\text{N}_2$  で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでバイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を 3 回繰り返した。残渣を乾燥させて、白色固体を得た (4 mg, 収率 80%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 1.41 - 1.50 (m, 12H), 3.34 - 3.50 (m, 10H), 3.65 - 4.02 (m, 6H), 4.28 (b, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 167.11, 55.09, 52.51, 49.72, 42.30, 39.06, 38.03, 22.45, 20.65. LC-MS (ESI+)  $m/z$  433.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  + [M + H]<sup>+</sup> 433.2414, found 433.2444.

40

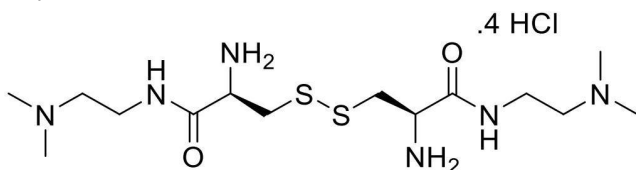
50

【0199】

[実施例6] L-シスチンビス(N', N'-ジメチルエチレンアミド)四塩酸塩(LH1734)

【0200】

【化49】



10

【0201】

Boc-L-シスチン-OH (200 mg、0.45 mmol) を6 mLの乾燥DCMに懸濁した。DIEA (488 μL、2.8 mmol) を添加し、透明な溶液を得た。次いで、N,N-ジメチルエチレンジアミン(151 μL、1.38 mmol) およびPyAOP (522 mg、1 mmol) を溶液に添加し、反応混合物を室温で30分間撹拌した。混合物を水(40 mL)で希釈し、DCM(3×80 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をISCO(20% MeOH: DCM + 0.1% TEA / DCM)によって精製し、生成物を70%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、黄白色固体(250 mg、収率95%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 1.36 (s, 18H), 2.40 (s, 12H), 2.64 (t, 4H, J = 4 Hz), 2.83 (dd, 2H, J = 8, 12 Hz), 3.08 (dd, 2H, J = 4, 12 Hz), 3.24 (b, 4H), 4.14 (b, 2H), 7.05 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.01 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO) 170.44, 155.24, 78.36, 56.77, 53.64, 43.83, 40.54, 35.63, 28.12. LC-MS (ESI+) m/z 581.2 [M + H]<sup>+</sup>.

20

【0202】

上記化合物(241 mg、0.42 mmol) を1 mLのMeOHに溶解し、0℃に冷却した。2回に分けた4 M HCl / ジオキサン(1.3 mL、5.1 mmol) を、30分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後に溶液を室温に加温した。いくつかのモノ脱保護生成物がまだ存在したので、追加の4 M HCl / ジオキサン(1.3 mL、5.1 mmol) を0℃で溶液に添加し、溶液を室温まで温め、1時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いで、ジエチルエーテルのさらなる洗浄で濾過した。残渣を回収し、乾燥させて、黄白色固体(160 mg、収率73%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 2.99 (s, 12H), 3.23 - 3.29 (m, 2H), 3.39 (t, 4H, J = 4 Hz), 3.45 - 3.50 (m, 2H), 3.58 - 3.68 (m, 2H), 3.77 - 3.83 (m, 2H), 4.44 (dd, 2H, J = 8, 12 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) 168.79, 56.14, 52.03, 43.25, 37.14, 35.00. LC-MS (ESI+) m/z 381.21 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI+) m/z calculated for C<sub>14</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + [M + H]<sup>+</sup> + 381.2101, found 381.2125.

30

40

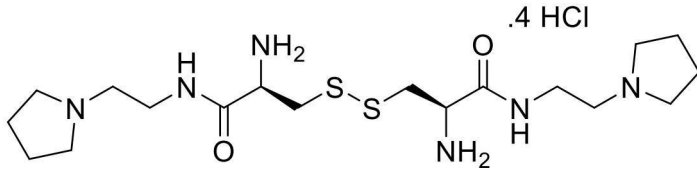
【0203】

[実施例7] L-シスチンビス(N'-ピロリジノエチレンアミド)四塩酸塩(LH1735)

【0204】

50

## 【化50】



## 【0205】

Boc-L-シスチン-OH (70 mg、0.16 mmol) を2 mLの乾燥DCMに懸濁した。DIEA (168  $\mu$ L、0.96 mmol) を添加し、透明な溶液を得た。次いで、N-(2-アミノエチル)ピロリジン (61  $\mu$ L、0.48 mmol) および PyAOP (174 mg、0.33 mmol) を溶液に添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (2  $\times$  50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、黄色残渣をISCO (10% MeOH: DCM + 0.1% TEA / DCM) によって精製し、生成物を60%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、白色固体 (82 mg、81%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.26 (s, 18H), 1.68 (b, 8H), 2.60 (b, 12H), 2.86 - 3.10 (m, 4H), 3.30 (b, 4H), 4.47 (b, 2H), 5.65 (b, 2H), 7.64 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.50, 155.54, 79.86, 54.70, 54.24, 53.96, 44.24, 37.89, 28.28, 23.31. LC-MS (ESI+) m/z 633.26 [M + H]<sup>+</sup>.

10

20

## 【0206】

上記化合物 (31 mg、0.05 mmol) を150  $\mu$ LのMeOHに溶解し、0 に冷却した。2回に分けた4M HCl / ジオキサン (330  $\mu$ L、1.3 mmol) を、30分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。いくらかのモノ脱保護生成物がまだ存在したので、追加の4M HCl / ジオキサン (330  $\mu$ L、1.3 mmol) を0 で2回に分けて溶液に添加し、溶液を室温に温め、1時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、黄色残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでバイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を6回繰り返した。残渣を乾燥させて、黄色固体 (25 mg、86%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 2.01 (b, 4H), 2.16 (b, 4H), 3.15 - 3.25 (m, 6H), 3.45 (b, 6H), 3.57 (b, 2H), 3.73 (b, 6H), 4.41 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) 168.70, 54.66, 53.34, 51.99, 37.07, 36.08, 22.68. LC-MS (ESI+) M/z 433.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI+) m/z calculated for C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + [M + H]<sup>+</sup> 433.2414, found 433.2439.

30

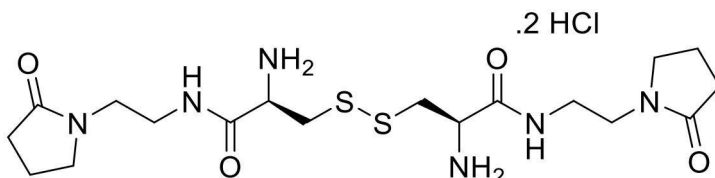
## 【0207】

【実施例8】L-シスチンビス(N'-ピロリジン-2-オンエチレンアミド)二塩酸塩 (LH1736)

40

## 【0208】

## 【化51】



50

## 【0209】

Boc-L-シスチン-OH (70 mg、0.16 mmol) を 2 mL の乾燥 DCM に懸濁した。DIEA (168  $\mu$ L、0.96 mmol) を添加し、透明な溶液を得た。次いで、N-(2-アミノエチル)ピロリジン (61  $\mu$ L、0.48 mmol) および PyAOP (174 mg、0.33 mmol) を溶液に添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (2  $\times$  50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、黄色残渣をISCO (10% MeOH: DCM + 0.1% TEA / DCM) によって精製し、生成物を 60% で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、白色固体 (82 mg、81%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.43 (s, 18H), 1.95 - 2.01 (m, 4H), 2.34 (t, 4H, J = 8 Hz), 2.98 (b, 4H), 3.34 - 3.52 (m, 12H), 4.60 (b, 2H), 5.58 (b, 2H), 7.94 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175.86, 170.69, 155.61, 80.24, 54.52, 47.34, 44.77, 42.13, 37.08, 31.02, 28.38, 18.03. LC-MS (ESI+) m/z 661.41 [M + H]<sup>+</sup>.

10

## 【0210】

上記化合物 (90 mg、0.13 mmol) を 350  $\mu$ L の MeOH に溶解し、0 に冷却した。4 回に分けた 4 M HCl / ジオキサン (920  $\mu$ L、3.68 mmol) を、30 分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、黄色残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでバイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を 3 回繰り返した。残渣を乾燥させて、黄白色固体 (67 mg、99%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 2.04 (b, 4H), 2.44 (b, 4H), 3.12 - 3.19 (m, 2H), 3.28 - 3.61 (m, 14H), 4.32 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) 178.87, 167.90, 51.93, 47.91, 41.84, 37.22, 36.93, 31.13, 17.39. LC-MS (ESI+) m/z 461.43 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI+) m/z calculated for C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + [M + H]<sup>+</sup> 461.2000, found 461.2028.

20

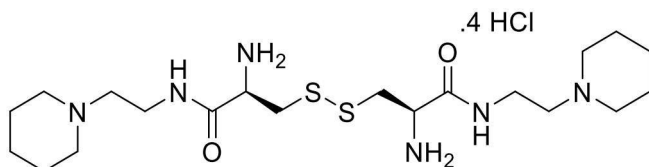
30

## 【0211】

[実施例 9] L-シスチンビス(N'-ピペリジノエチレンアミド)四塩酸塩 (LH1737)

## 【0212】

## 【化52】



40

## 【0213】

Boc-L-シスチン-OH (70 mg、0.16 mmol) を 2 mL の乾燥 DCM に懸濁した。DIEA (168  $\mu$ L、0.96 mmol) を添加し、透明な溶液を得た。次いで、1-(2-アミノエチル)ピペリジン (69  $\mu$ L、0.48 mmol) および PyAOP (174 mg、0.33 mmol) を溶液に添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (2  $\times$  50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、黄色残渣をISCO (5% MeOH: DCM + 0.1% TEA / DCM) によって精製し、生成物を 80% で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、黄白色

50

固体 (95 mg、90%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.37 (s, 2H), 1.59 (b, 8H), 2.54 (b, 12H), 2.96 - 3.10 (m, 4H), 3.38 (b, 4H), 4.53 (b, 2H), 5.65 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.65 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.42, 155.53, 79.99, 57.22, 55.24, 54.22, 43.89, 36.11, 28.34, 25.06, 23.62. LC-MS (ESI+) m/z 661.33 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0214】

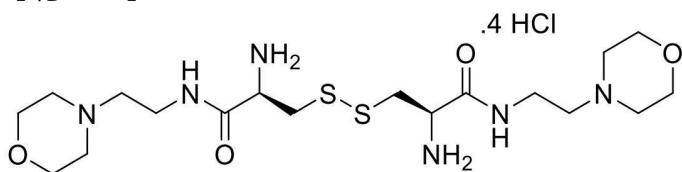
上記化合物 (38 mg、0.06 mmol) を 150 μL の MeOH に溶解し、0 に冷却した。2 回に分けた 4 M HCl / ジオキサン (404 μL、1.62 mmol) を、30 分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加熱した。いくつかのモノ脱保護生成物がまだ存在したので、追加の 4 M HCl / ジオキサン (404 μL、1.62 mmol) を 0 で 2 回に分けて溶液に添加し、溶液を室温に温め、1 時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでバイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を 6 回繰り返した。残渣を乾燥させて、黄色固体 (31 mg、86%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 1.15 - 1.19 (m, 2H), 1.46 - 1.53 (m, 6H), 1.96 (b, 4H), 3.00 (b, 4H), 3.19 - 3.25 (m, 2H), 3.32 (b, 4H), 3.41 - 3.47 (m, 2H), 3.55 - 3.64 (m, 6H), 3.71 - 3.77 (m, 2H), 4.41 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) 168.62, 55.06, 53.64, 51.98, 37.08, 34.47, 22.76, 21.00. LC-MS (ESI+) m/z 461.4 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI+) m/z calculated for C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + [M + H]<sup>+</sup> 461.2727, found 461.2755.

## 【0215】

[実施例 10] L-シスチンビス(N'-モルホリノエチレンアミド)四塩酸塩 (LH1738)

## 【0216】

## 【化53】



## 【0217】

Boc-L-シスチン-OH (70 mg、0.16 mmol) を 2 mL の乾燥 DCM に懸濁した。DIEA (168 μL、0.96 mmol) を添加し、透明な溶液を得た。次いで、4-(2-アミノエチル)モルホリン (63 μL、0.48 mmol) および PyAOP (174 mg、0.33 mmol) を溶液に添加し、反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を ISCO (20% MeOH: DCM + 0.1% TEA / DCM) によって精製し、生成物を 35% で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、白色固体 (85 mg、80%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.44 (s, 18H), 2.44 - 2.50 (m, 12H), 2.97 - 3.01 (m, 4H), 3.29 - 3.45 (m, 4H), 3.67 (t, 8H, J = 4 Hz), 4.66 (b, 2H), 5.63 (d, 2H, J = 12 Hz), 7.51 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.18, 155.73, 80.16, 66.91, 57.45, 54.49, 53

. 53, 45.29, 36.43, 28.42. LC-MS (ESI+) m/z  
665.3 [M + H]<sup>+</sup>.

【0218】

上記化合物 (55 mg, 0.08 mmol) を 300 μL の MeOH に溶解し、0 に冷却した。4 回に分けた 4 M HCl / ジオキサン (376 μL, 1.5 mmol) を、30 分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。いくらかのモノ脱保護生成物がまだ存在したので、追加の 4 M HCl / ジオキサン (188 μL, 0.74 mmol) を 0 で溶液に添加し、室温に温め、30 分間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでバイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を 4 回繰り返した。残渣を乾燥させて、黄色固体 (49 mg, 100%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 3.20 - 3.28 (m, 6H), 3.43 - 3.50 (m, 6H), 3.60 - 3.68 (m, 6H), 3.77 - 3.89 (m, 6H), 4.13 (b, 4H), 4.42 - 4.45 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) 168.70, 63.71, 55.57, 52.06, 51.95, 37.01, 34.11. LC-MS (ESI+) m/z 465.37 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI+) m/z calculated for C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> + [M + H]<sup>+</sup> 465.2313, found 465.2340.

10

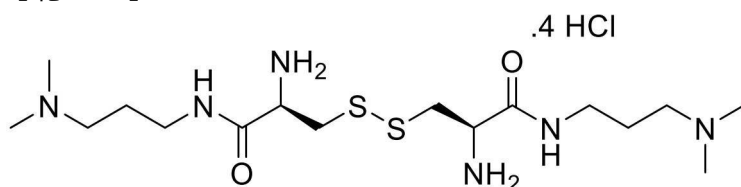
【0219】

[実施例 11] L-シスチンビス(N', N'-ジメチル-1', 3'-ジアミノプロパンアミド)四塩酸塩 (LH1739)

20

【0220】

【化54】



30

【0221】

Boc-L-シスチン-OH (70 mg, 0.16 mmol) を 2 mL の乾燥 DCM に懸濁した。DIEA (168 μL, 0.96 mmol) を添加し、透明な溶液を得た。次いで、3-(ジメチルアミノ)-1-プロピルアミン (61 μL, 0.48 mmol) および PyAOP (174 mg, 0.33 mmol) を溶液に添加し、反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を ISCO (20% MeOH: DCM + 0.1% TEA / DCM) で精製し、生成物を 75% で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、淡黄色固体を得た (55 mg, 収率 58%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.45 (s, 18H), 1.64 - 1.72 (m, 4H), 2.20 (s, 12H), 2.31 (t, 4H, J = 8 Hz), 2.94 - 3.02 (m, 4H), 3.25 - 3.33 (m, 4H), 4.69 (b, 2H), 5.61 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.90 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO) 170.07, 155.76, 80.08, 57.68, 54.51, 45.88, 45.41, 38.53, 28.41, 27.23. LC-MS (ESI+) m/z 609.23 [M + H]<sup>+</sup>.

40

【0222】

上記化合物 (18 mg, 0.03 mmol) を 100 μL の MeOH に溶解し、0 に冷却した。4 回に分けた 4 M HCl / ジオキサン (90 μL, 0.35 mmol) を、

50

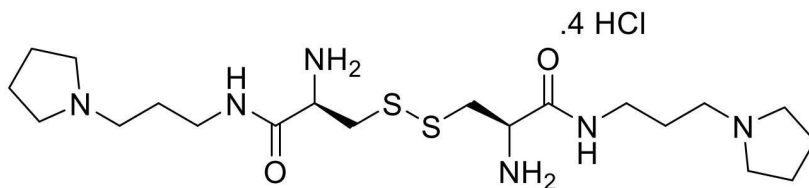
30分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。いくつかのモノ脱保護生成物がまだ存在したので、追加の4M HCl/ジオキサン(90 $\mu$ L、0.35mmol)を0で溶液に2回に分けて添加し、溶液を室温に温め、1時間撹拌した。溶媒をN<sub>2</sub>で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでバイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を3回繰り返した。残渣を乾燥させて、黄白色固体を得た(11mg、収率68%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 1.99 - 2.03 (m, 4H), 2.91 (s, 12H), 3.19 - 3.28 (m, 6H), 3.35 - 3.43 (m, 6H), 4.36 (t, 2H, J = 8 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) 168.11, 55.34, 52.07, 42.87, 37.39, 36.68, 23.91. LC-MS (ESI+) m/z 409.26 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI+) m/z calculated for C<sub>16</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + [M + H]<sup>+</sup> 409.2414, found 409.2438. 【0223】

10

【実施例12】L-シスチンビス(1'-ピロリジン-3'-アミノプロパンアミド)四塩酸塩(LH1740)

【0224】

【化55】



20

【0225】

Boc-L-シスチン-OH(70mg、0.16mmol)を2mLの乾燥DCMに懸濁した。DIEA(168 $\mu$ L、0.96mmol)を添加し、透明な溶液を得た。次いで、3-ピロリジノプロピルアミン(66 $\mu$ L、0.48mmol)およびPyAOP(174mg、0.33mmol)を溶液に添加し、反応混合物を室温で30分間撹拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、DCM(2 $\times$ 50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、黄色残渣をISCO(20% MeOH: DCM + 0.1% TEA/DCM)によって精製し、生成物を80%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、黄色固体(85mg、81%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.31 (s, 18H), 2.02 (b, 12H), 2.93 (b, 4H), 3.18 (b, 4H), 3.30 (b, 4H), 3.60 (b, 4H), 4.40 (b, 2H), 5.78 (b, 2H), 8.35 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO) 171.23, 155.33, 79.70, 54.14, 53.58, 52.94, 42.70, 36.55, 28.29, 25.59, 23.23. LC-MS (ESI+) m/z 661.33 [M + H]<sup>+</sup>.

30

40

【0226】

上記化合物(39mg、0.06mmol)を150 $\mu$ LのMeOHに溶解し、0に冷却した。4回に分けた4M HCl/ジオキサン(400 $\mu$ L、1.6mmol)を、30分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでバイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を6回繰り返した。残渣を乾燥させて、黄色固体(16mg、45%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 2.02 - 2.09 (m, 8H), 2.16 - 2.24 (m, 4H), 3.11 - 3.17 (m, 4H), 3.27 - 3.33 (m, 6H), 3.36 - 3.46 (m, 6H), 3.70 - 3.76 (

50

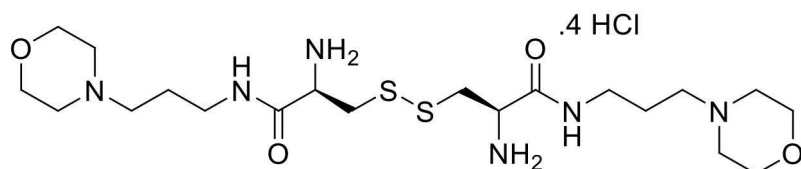
m, 4H), 4.40 (t, 2H, J = 8 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 168.10, 54.34, 52.59, 52.16, 37.52, 36.89, 25.27, 22.73. LC-MS (ESI+) m/z 461.46 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI+) m/z calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  + [M + H]<sup>+</sup> 461.2727, found 461.2757.

【0227】

[実施例13] L-シスチンビス(1'-モルホリン-3'-アミノプロパンアミド)四塩酸塩(LH1741)

【0228】

【化56】



【0229】

Boc-L-シスチン-OH (70 mg, 0.16 mmol) を 2 mL の乾燥 DCM に懸濁した。DIEA (168  $\mu\text{L}$ , 0.96 mmol) を添加し、透明な溶液を得た。次いで、4-(2-アミノエチル)モルホリン (63  $\mu\text{L}$ , 0.48 mmol) および PyAOP (174 mg, 0.33 mmol) を溶液に添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をISCO (20% MeOH: DCM + 0.1% TEA / DCM) によって精製し、生成物を 35% で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、白色固体 (85 mg, 80%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.30 (s, 18H), 1.60 - 1.68 (m, 4H), 2.40 (b, 12H), 2.88 (b, 4H), 3.15 - 3.20 (m, 4H), 3.61 (b, 8H), 4.49 (b, 2H), 5.60 (b, 2H), 7.76 (b, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 170.27, 155.61, 79.99, 66.30, 56.48, 54.45, 53.46, 45.02, 38.09, 28.30, 25.56. LC-MS (ESI+) m/z 693.32 [M + H]<sup>+</sup>.

【0230】

上記化合物 (60 mg, 0.09 mmol) を 250  $\mu\text{L}$  の MeOH に溶解し、0 に冷却した。4 回に分けた 4M HCl / ジオキサン (584  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol) を、30 分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後に溶液を室温に加温した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、黄色残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでパイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を 6 回繰り返した。残渣を乾燥させて、黄色固体 (40 mg, 85%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 2.06 - 2.12 (m, 4H), 3.27 - 3.33 (m, 10H), 3.41 - 3.48 (m, 6H), 3.62 (b, 4H), 3.89 (t, 4H, J = 12 Hz), 4.20 (b, 4H), 4.42 (b, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 168.16, 63.88, 54.89, 52.14, 51.91, 37.50, 36.82, 23.09. LC-MS (ESI+) m/z 493.47 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI+) m/z calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$  + [M + H]<sup>+</sup> 493.2625, found 493.2662.

【0231】

[実施例14] L-シスチンビス(4'-(ジメチルアミノ)-ピペリジンアミド)四塩酸塩(LH1751)

10

20

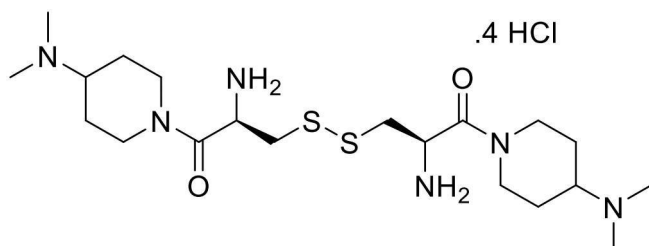
30

40

50

【0232】

【化57】



【0233】

Boc-L-シスチン-OH (50 mg、0.11 mmol) を1 mLの乾燥DCMに懸濁した。DIEA (119  $\mu$ L、0.68 mmol) を添加し、透明な溶液を得た。次いで、4-(ジメチルアミノ)ピペリジン (40  $\mu$ L、0.28 mmol) およびPyAOP (125 mg、0.24 mmol) を溶液に添加し、反応混合物を室温で30分間撹拌した。混合物を水 (15 mL) で希釈し、DCM (3  $\times$  30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をISCO (20% MeOH: DCM + 0.3 N NH<sub>3</sub> / DCM) によって精製し、生成物を35%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させ、無色油 (68 mg、収率94%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.40 (s, 2H), 1.85 (b, 4H), 2.24 (s, 12H), 2.34 (b, 2H), 2.58 - 2.67 (m, 2H), 2.92 - 3.09 (m, 6H), 4.07 (b, 2H), 4.54 (b, 2H), 4.93 (b, 2H), 5.46 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 168.61, 155.00, 80.02, 74.76, 61.83, 53.42, 49.10, 44.83, 41.60, 29.01, 28.33. LC-MS (ESI+) m/z 633.1 [M + H]<sup>+</sup>.

【0234】

上記化合物 (24 mg、0.036 mmol) を500  $\mu$ LのMeOHに溶解し、0に冷却した。2回に分けた4M HCl / ジオキサン (270  $\mu$ L、1.08 mmol) を、30分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。まだモノ脱保護された生成物が存在したので、さらなる4M HCl / ジオキサン (270  $\mu$ L、1.08 mmol) を0で溶液に添加し、溶液を室温に温め、3時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、濾過した。残渣を乾燥させて、白色固体を得た (22 mg、定量的収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 1.71 - 1.88 (m, 4H), 2.25 - 2.36 (m, 4H), 2.92 (d, 12H, J = 4 Hz), 3.24 - 3.41 (m, 6H), 3.62 (b, 2H), 4.18 (b, 2H), 4.64 (b, 2H), 4.89 - 4.99 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) 166.16, 62.56, 49.91, 44.13, 41.34, 39.77, 26.25, 25.46. LC-MS (ESI+) M/z 461.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI+) M/z calculated for C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + [M + H]<sup>+</sup> 461.2727, found 461.2757.

【0235】

[実施例15] L-シスチンビス(4'-(1"-ピロリジニル)ピペリジン)四塩酸塩 (LH1752)

【0236】

10

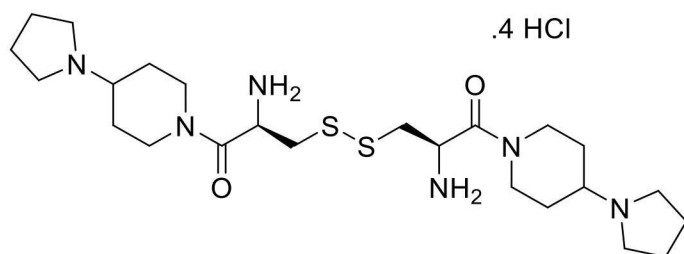
20

30

40

50

## 【化58】



## 【0237】

Boc-L-シスチン-OH (50 mg、0.11 mmol) を 1 mL の乾燥 DCM に懸濁した。DIEA (119  $\mu$ L、0.68 mmol) を添加し、透明な溶液を得た。次いで、4-(1-ピロリジニル)-ピペリジン (44 mg、0.28 mmol) および PyAOP (125 mg、0.24 mmol) を溶液に添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を水 (15 mL) で希釈し、DCM (3  $\times$  30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、黄色残渣を ISCO (20% MeOH: DCM + 0.3N NH<sub>3</sub>/DCM) によって精製し、生成物を 30% で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、無色油を得た (70 mg、収率 90%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.40 (s, 20H), 1.76 (b, 8H), 1.92 (b, 4H), 2.25 (b, 4H), 2.55 (b, 8H), 2.76-3.15 (m, 8H), 4.01 (b, 2H), 4.40 (b, 2H), 4.94 (b, 2H), 5.50 (b, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 168.59, 155.11, 80.03, 74.76, 61.36, 51.39, 49.10, 44.24, 41.14, 31.93, 30.97, 28.34, 23.24。LC-MS (ESI+) m/z 633.1 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0238】

上記化合物 (22 mg、0.03 mmol) を 500  $\mu$ L の MeOH に溶解し、0 に冷却した。2 回に分けた 4M HCl/ジオキサン (232  $\mu$ L、0.93 mmol) を、30 分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。まだモノ脱保護された生成物が存在したので、さらなる 4M HCl/ジオキサン (232  $\mu$ L、0.93 mmol) を 0 で溶液に添加し、溶液を室温に温め、3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、濾過した。残渣を乾燥させて、白色固体を得た (20 mg、定量的収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 1.69-1.87 (m, 4H), 2.02 (b, 4H), 2.19 (b, 4H), 2.35-2.43 (m, 4H), 2.85-2.96 (m, 2H), 3.20-3.46 (m, 10H), 3.55 (b, 2H), 3.71 (b, 4H), 4.13 (b, 2H), 4.59 (b, 2H), 4.91-4.99 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) 165.86, 60.88, 51.76, 49.87, 43.90, 41.18, 28.52, 27.72, 22.48。LC-MS (ESI+) m/z 513.3 [M + H]<sup>+</sup>。HRMS (ESI+) m/z calculated for C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + [M + H]<sup>+</sup> 513.3040, found 513.3070。

## 【0239】

[実施例16] L-シスチンビス(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)四塩酸塩 (LH1753)

## 【0240】

10

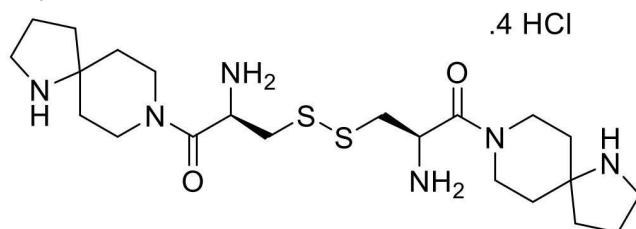
20

30

40

50

## 【化59】



## 【0241】

水3 mL中の炭酸ナトリウム(331 mg、3.12 mmol)を、ジオキサン9 mL中の1,8-ジアザピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル(375 mg、1.56 mmol)の混合物に添加し、0°Cに冷却した。Fmoc-Cl(605 mg、2.34 mmol)を冷却混合物に添加し、次いで反応混合物を室温にし、2時間攪拌して、次いで混合物を冷蔵中で一晩保持した。混合物を可能な限り濃縮し、水(30 mL)で希釈し、DCM(3×60 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、黄色油状物をISCO(50% EtOAc:ヘキサン/ヘキサン)を介して精製し、生成物を30%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させ、無色油(676 mg、94%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.81(b, 2H), 1.22(b, 2H), 1.39(s, 9H), 1.82(b, 4H), 2.63(b, 2H), 3.32-3.45(m, 4H), 4.20(b, 2H), 4.61(b, 1H), 7.25(t, 2H, J = 8 Hz), 7.34(t, 2H, J = 8 Hz), 7.54(d, 2H, J = 8 Hz), 7.71(d, 2H, J = 8 Hz). <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 154.58, 153.57, 144.24, 141.35, 127.61, 126.99, 125.08, 119.94, 79.40, 66.34, 62.84, 47.48, 42.09, 34.91, 32.91, 31.59, 28.47, 22.19. LC-MS(ESI+) m/z 633.1[M + H]<sup>+</sup>.

## 【0242】

上記化合物(324 mg、0.7 mmol)を3 mLのジオキサンに溶解し、0°Cに冷却した。冷却した溶液に4 M HCl/ジオキサン(4.7 mL、18.92 mmol)を加え、溶液を室温に温め、1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、白色残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、濾過した。残渣を回収し、乾燥させて、白色固体(280 mg、定量的収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOD) 1.53(d, 2H, J = 12 Hz), 1.76(t, 2H, J = 8 Hz), 1.99(t, 2H, J = 8 Hz), 2.79(t, 2H, J = 12 Hz), 3.02(t, 2H, J = 12 Hz), 3.62-3.77(m, 3H), 4.20(dd, 2H, J = 4, 8 Hz), 4.41(d, 2H, J = 8 Hz), 7.30(t, 2H, J = 8 Hz), 7.38(t, 2H, J = 8 Hz), 7.58(d, 2H, J = 8 Hz), 7.78(d, 2H, J = 8 Hz). <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, MeOD) 145.39, 142.75, 128.82, 128.16, 126.01, 120.94, 67.62, 61.92, 47.40, 43.66, 36.22, 30.85, 23.00.

Boc-L-シスチン-OH(97 mg、0.22 mmol)を3 mLの乾燥DCMに懸濁した。DIEA(460 μL、2.64 mmol)を添加し、透明な溶液を得た。次いで、上記で調製した化合物(263 mg、0.66 mmol)およびPyAOP(286 mg、0.55 mmol)を溶液に添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、可能な限り減圧下で濃縮し、残渣を(50 mL)のEtOAcに溶解し、(2×25 mL)の水、(3×25 mL)の0.5 N KHSO<sub>4</sub>、(25 mL)

の水、(5 mL)のブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、黄色残渣をISCO (EtOAc / ヘキサン)を介して精製し、生成物を70%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、白色固体(248 mg、定量的収率)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO) 1.33 (d, 2H,  $J = 12$  Hz), 1.73 (b, 4H), 1.92 (b, 4H), 2.34 (b, 4H), 2.50 - 3.08 (m, 8H), 3.20 (b, 4H), 3.99 (b, 2H), 4.24 (b, 2H), 7.25 (b, 2H), 7.32 (t, 4H,  $J = 8$  Hz), 7.40 (t, 4H,  $J = 8$  Hz), 7.60 (b, 4H), 7.88 (d, 4H,  $J = 8$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO) 168.12, 154.73, 152.55, 143.97, 140.75, 127.58, 127.06, 125.02, 120.05, 78.30, 65.58, 62.26, 49.50, 47.20, 46.76, 42.68, 34.40, 32.93, 32.07, 28.09, 21.59.

10

上記化合物(177 mg、0.15 mmol)を9 mLの無水DCMに溶解し、0 に冷却した。ピペリジン(155  $\mu\text{L}$ 、1.57 mmol)を冷却溶液に添加し、反応混合物を室温で7時間攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、追加のピペリジン(155  $\mu\text{L}$ 、1.57 mmol)を冷却溶液に添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、黄色残渣をISCO (10% MeOH / DCM)を介して精製し、生成物を90%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させ、無色油(70 mg、70%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.41 (s, 18H), 1.73 (b, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.17 (m, 12H), 2.81 (m, 2H), 3.00 (dd, 2H,  $J = 4, 12$  Hz), 3.17 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.02 (b, 2H), 4.46 (b, 2H), 5.05 (b, 2H), 5.38 (b, 2H), 9.98 (b, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 169.54, 154.77, 80.18, 65.56, 47.78, 43.76, 43.30, 39.04, 38.74, 35.30, 33.82, 32.70, 28.32, 22.55.

20

上記化合物(7 mg、0.01 mmol)を50  $\mu\text{L}$ のMeOHに溶解し、0 に冷却した。2回に分けた4 M HCl / ジオキサン(76  $\mu\text{L}$ 、0.3 mmol)を、30分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。溶媒を $\text{N}_2$ で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、濾過した。残渣を乾燥させて、白色固体を得た(5 mg、定量的収率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 1.95 - 2.20 (m, 12H), 3.19 (t, 2H,  $J = 12$  Hz), 3.25 - 3.47 (m, 10H), 3.51 - 3.62 (m, 2H), 3.90 - 3.98 (m, 2H), 4.08 (b, 2H), 4.29 (b, 2H), 4.91 (b, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 165.99, 65.81, 49.80, 44.40, 42.99, 39.98, 37.61, 33.46, 32.55, 22.30. LC-MS (ESI+)  $m/z$  485.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI+)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  + [M + H]<sup>+</sup> 485.2727, found 485.2761.

30

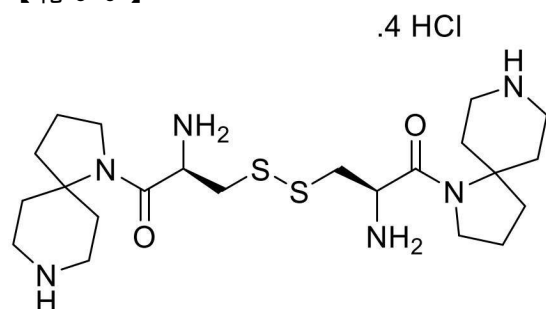
40

【0243】

【実施例17】L-シスチンビス(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-イル)四塩酸塩(LH1754)

【0244】

## 【化60】



10

## 【0245】

Boc-L-シスチン-OH (120 mg、0.272 mmol) を4 mLの乾燥DCMに懸濁した。DIEA (285  $\mu$ L、1.63 mmol) を添加し、透明な溶液を得た。次いで、1,8-ジアザピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステル (327 mg、1.36 mmol) および PyAOP (355 mg、0.68 mmol) を溶液に添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (3  $\times$  25 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、黄色残渣をISCO (20% MeOH: DCM + 0.3 N NH<sub>3</sub> / DCM) によって精製し、生成物を25%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、無色油 (80 mg、33%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.21 - 1.25 (m, 4H), 1.41 (d, 3H, J = 8 Hz), 1.86 - 2.05 (m, 8H), 2.70 - 2.98 (m, 12H), 3.61 (b, 2H), 3.70 (b, 2H), 4.01 (b, 2H), 4.10 (b, 2H), 4.65 (b, 2H), 5.34 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 168.87, 155.21, 154.52, 79.96, 79.42, 65.18, 52.42, 48.72, 41.83, 40.98, 34.96, 32.43, 28.45, 28.33, 22.70.

20

上記化合物 (8 mg、0.009 mmol) を50  $\mu$ LのMeOHに溶解し、0  $^{\circ}$ Cに冷却した。2回に分けた4 M HCl / ジオキサン (76  $\mu$ L、0.3 mmol) を、30分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。溶媒をN<sub>2</sub>で蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでバイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を3回繰り返した。残渣を乾燥させて、白色固体を得た (6 mg、定量的収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 1.75 (b, 4H), 1.97 - 2.10 (m, 6H), 2.15 - 2.22 (m, 2H), 2.90 - 2.96 (m, 4H), 3.07 - 3.18 (m, 6H), 3.38 - 3.47 (m, 6H), 3.66 - 3.72 (m, 2H), 3.77 - 3.82 (m, 2H), 4.57 - 4.60 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) 165.92, 64.06, 51.94, 49.04, 42.18, 36.78, 34.57, 28.72, 28.08, 22.32. LC-MS (ESI+) m/z 485.3 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI+) m/z calculated for C<sub>22</sub>H<sub>41</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> + [M + H]<sup>+</sup> 485.2727, found 485.2761.

30

40

## 【0246】

[実施例18] S-(((R)-2-アミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)チオ)-Z-システイン三塩酸塩 (LH1727)

Boc-L-シスチン-OH (1 g、2.27 mmol) を10 mLの無水DCMに懸濁した。Tert-ブチル-2,2,2-トリクロロアセトイミデート (1.2 mL、6.81 mmol) を混合物に添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。追加の tert-ブチル-2,2,2-トリクロロアセトイミデート (0.6 mL、3.4 mmol)

50

を混合物に添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、DCMおよび3% EtOAc/ヘキサンで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、残渣をISCO (50% EtOAc:ヘキサン/ヘキサン)で精製し、生成物を20%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、ジBoc-L-シスチンジ(t-ブチル)エステルを無色油として得た(760mg、61%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.45 (d, 36H, J = 12 Hz), 3.09 - 3.22 (m, 4H), 4.45 (b, 2H), 5.33 (b, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169.63, 155.06, 82.70, 79.96, 53.81, 42.12, 28.33, 27.99。

上記化合物(693mg、1.25mmol)、トリフェニルホスフィン(428mg、1.63mmol)、酢酸ナトリウム(41mg、0.7mmol)を、6mLのMeOH、3mLの水、および30μLの氷酢酸の混合物に懸濁し、60℃に75分間加熱した。混合物をできるだけ濃縮し、(200mL)のDCMで希釈し、(2×100mL)の水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、黄色残渣をISCO(50% EtOAc:ヘキサン/ヘキサン)を介して精製し、生成物を10%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、Boc-L-シスチンt-ブチルエステルを白色固体として得た(600mg、87%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.45 (d, 19H, J = 12 Hz), 2.90 - 2.95 (m, 2H), 4.45 (b, 1H), 5.40 (b, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169.29, 155.14, 82.67, 79.97, 55.09, 28.30, 28.01, 27.53。

Boc-L-シスチン-OH(1g、2.27mmol)を25mLの無水DCMに懸濁した。DIEA(2.4mL、13.62mmol)を添加し、透明な溶液を得た。次いで、1-メチルピペラジン(756μL、6.81mmol)およびPyAOP(2.9g、5.6mmol)を溶液に添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水(100mL)で希釈し、DCM(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶剤を減圧下で蒸発させ、黄色残渣をISCO(20% MeOH: DCM + 0.3N NH<sub>3</sub>/DCM)により精製し、生成物を90%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、ジ-tert-ブチル((2R,2'R)-ジスルファンジイルビス(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロパン-1,2-ジイル))ジカルバメート(ジBoc-LH708)を淡黄色油として得た(1250mg、91%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.40 (s, 18H), 2.27 (s, 6H), 2.35 - 2.41 (m, 8H), 2.92 - 3.04 (m, 4H), 3.61 (b, 8H), 4.92 (b, 2H), 5.53 (b, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 168.80, 155.02, 80.05, 54.53, 49.05, 45.74, 42.22, 41.67, 28.34。

上記で得られたジ-Boc保護L-シスチンジアミド(1071mg、1.77mmol)、トリフェニルホスフィン(604mg、2.3mmol)、酢酸ナトリウム(58mg、0.7mmol)を、10mLのMeOH、5mLの水、および42μLの氷酢酸の混合物に懸濁させ、60℃に75分間加熱した。混合物をできるだけ濃縮し、(300mL)のDCMで希釈し、(2×100mL)の水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、淡黄色油状物をISCO(20% MeOH: DCM + 0.3N NH<sub>3</sub>/DCM)によって精製し、生成物を35%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、Boc-L-システインアミドを無色油として得た(900mg、84%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.39 (s, 9H), 1.50 (t, 1H, J = 8 Hz), 2.25 (s, 3H), 2.33 - 2.38 (m, 4H), 2.62 - 2.86 (m, 2H), 3.54 - 3.61 (m, 4H), 4.70 (b, 2H), 5.59 (d, 2H, J = 12 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 168.58, 155.10

10

20

30

40

50

, 80.02, 54.61, 51.63, 45.70, 42.18, 28.30  
 , 27.39.

1-クロロベンゾトリアゾール(74 mg、0.48 mmol)およびベンゾトリアゾール(29 mg、0.24 mmol)の8 mLの無水DCM中の攪拌溶液に、-78 のアルゴン下で、2 mLの無水DCM中の上記Boc-L-システインアミド(73 mg、0.24 mmol)の溶液を10分間滴下した。30分後、6 mLの無水THF中のチオ尿素(54 mg、0.72 mmol)の溶液を添加し、反応混合物を-78 でさらに15分攪拌した。2 mLの無水DCM中の上記で得られたBoc-L-シスチン-t-ブチルエステル(100 mg、0.36 mmol)を-78 でゆっくりと添加し、反応混合物をゆっくりと室温まで温め、一晚攪拌した。反応混合物を追加のDCM洗浄液で濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残渣をISCO(20% MeOH: DCM + 0.3 N NH<sub>3</sub>/DCM)により精製し、生成物を25%で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、ジBoc-L-シスチンモノアミドモノ(t-ブチル)エステルを無色油として得た(80 mg、58%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.40 (d, 27H, J = 12 Hz), 2.26 (s, 3H), 2.34 - 2.41 (m, 4H), 2.83 - 3.16 (m, 4H), 3.60 (b, 4H), 4.39 (b, 1H), 4.87 - 4.93 (m, 1H), 5.43 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169.55, 168.91, 155.05, 82.70, 80.13, 55.02, 54.45, 53.93, 48.98, 45.80, 42.08, 28.35, 27.98.

10

20

上記化合物(15 mg、0.025 mmol)を100 μLのジオキサンに溶解し、0 に冷却した。2回に分けた4 M HCl/ジオキサン(324 μL、1.3 mmol)を、30分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。反応混合物を室温で一晩振盪した。溶剤をN<sub>2</sub>により蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、残渣を最小量のメタノールに溶解し、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでバイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を3回繰り返した。残渣を乾燥させて、標的化合物(LH1727)を白色固体として得た(11 mg、定量的収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 2.83 (d, 3H, J = 8 Hz), 3.18 - 3.48 (m, 8H), 3.67 - 3.80 (m, 4H), 4.23 (b, 1H), 4.37 (b, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) 171.56, 166.67, 52.49, 49.52, 43.00, 42.47, 39.59, 37.09, 36.55. LC-MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 323.2 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z calculated for C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> [M + H]<sup>+</sup> 323.1206, found 323.1233.

30

#### 【0247】

[実施例19] メソ-シスチンジメチルエステル二塩酸塩(LH1728)

D-シスチン-OH(500 mg、2.1 mmol)を10 mLのメタノールに溶解し、0 に冷却した。塩化チオニル(1 mL、12.5 mmol)を溶液にゆっくりと添加し、次いで反応混合物を室温にし、一晚攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、次いでクロロホルムに再溶解し、再び減圧下で蒸発させ、これを2回繰り返して塩化チオニルの除去を助けた。次いで、白色泡状残渣をポンプで一晩乾燥させて、D-シスチンジメチルエステル二塩酸塩を白色固体として得た(701 mg、98%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 3.34 - 3.45 (m, 4H), 3.88 (s, 6H), 4.61 (b, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) 169.13, 53.97, 51.56, 35.70.

40

D-シスチンジメチルエステル(670 mg、1.96 mmol)をジオキサン/水(2:1、6 mL)に溶解した。水2 mL中の炭酸ナトリウム(445 mg、4.2 mmol)の溶液を溶液に添加し、次いで混合物を0 に冷却した。ジ-tert-ブチルピロカーボネート(1075 mg、4.93 mmol)を冷却混合物に一度に加え、次いで反

50

応混合物を室温にし、5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で可能な限り濃縮し、次いで EtOAc (15 mL) で希釈した。有機相を (2 × 5 mL) の水、(2 × 5 mL) の 0.5 N KHSO<sub>4</sub>、(3 × 5 mL) の飽和 NaHCO<sub>3</sub> および (3 mL) のブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、ジ Boc-D-シスチンジメチルエステルを白色固体として得た (850 mg、92%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 (s, 18H), 3.07 (b, 4H), 3.67 (s, 6H), 4.51 (b, 2H), 5.42 (b, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.94, 155.02, 80.08, 66.96, 52.49, 41.13, 28.21。

上記で得られたジ Boc-D-シスチンジメチルエステル (800 mg、1.7 mmol)、トリフェニルホスフィン (493 mg、1.88 mmol)、酢酸ナトリウム (56 mg、0.68 mmol) を、8 mL の MeOH、3.5 mL の水、および 58 μL の氷酢酸の混合物に懸濁し、50 °C に3時間加熱した。混合物をできるだけ濃縮し、(60 mL) の EtOAc で希釈し、(2 × 20 mL) の水、(10 mL) のブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を ISCO (EtOAc / ヘキサン) を介して精製し、生成物を 30% で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させ、Boc-D-シスチンメチルエステルを無色油として得た (447 mg、56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.41 (t, 1H, J = 8 Hz), 1.44 (s, 9H), 2.94 - 2.99 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.61 (b, 1H), 5.42 (b, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.82, 155.10, 80.27, 54.84, 52.68, 28.28, 27.32。

-78 °C のアルゴン下で 22 mL の乾燥 DCM 中の 1-クロロベンゾトリアゾール (262 mg、1.7 mmol) およびベンゾトリアゾール (102 mg、0.85 mmol) の攪拌溶液に、4 mL の乾燥 DCM 中の化合物 Boc-D-シスチンメチルエステル (200 mg、0.85 mmol) の溶液を 10 分間滴下した。15 分後、30 mL の無水 THF 中のチオ尿素 (195 mg、2.6 mmol) の溶液を添加し、反応混合物を -78 °C でさらに 15 分間攪拌した。4 mL の乾燥 DCM 中の Boc-L-シスチンメチルエステル (200 mg、0.85 mmol) を -78 °C でゆっくりと添加し、反応混合物をゆっくりと室温まで温め、一晚攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣を EtOAc (200 mL) に溶解し、水 (4 × 50 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、淡白色残渣を ISCO (50% EtOAc / ヘキサン) を介して精製し、生成物を 40% で溶出した。溶媒を減圧下で蒸発させ、ジ Boc メソシスチンジメチルエステルを無色油として得た (250 mg、63%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.44 (s, 18H), 3.10 - 3.26 (m, 4H), 3.76 (s, 6H), 4.61 (b, 2H), 5.38 (b, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171.20, 155.07, 80.35, 52.66, 41.25, 28.30。LC-MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 469.45 [M + H]<sup>+</sup>。

【0248】

ジ Boc メソシスチンジメチルエステル (7 mg、0.015 mmol) を 50 μL の MeOH に溶解し、0 °C に冷却した。4 回に分けた 4 M HCl / ジオキサン (68 μL、0.27 mmol) を、30 分毎に冷却した溶液に添加し、各添加後、溶液を室温に加温した。追加の 4 M HCl / ジオキサン (17 μL、0.07 mmol) を冷却溶液に添加し、混合物を室温に温め、30 分間振盪した。溶剤を N<sub>2</sub> により蒸発させ、残渣をポンプで乾燥させた。次いで、黄色残渣を最小量のメタノールに溶解、過剰のジエチルエーテルで再結晶し、次いでバイアルを遠心分離し、溶媒をデカントした；この精製工程を 3 回繰り返した。残渣を乾燥して、メソシスチンジメチルエステル二塩酸塩 (LH1728) を黄白色固体として得た (4 mg、80%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 3.39 (b, 4H), 3.86 (s, 6H), 4.58 (b, 2H)。

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 169.12, 53.88, 51.43, 35.59. LC-MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  269.1 [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2^+$  [M + H]<sup>+</sup> 269.0624, found 269.0643.

#### 【0249】

[実施例20] LH1727の合成により例示される、チオール-硫化物交換とそれに続く空気酸化によるL-シスチンモノアミドの合成

L-シスチンジアミド(例えば、LH708、1.0 mg、2.47 nmol)およびL-システイン(6 mg、49.4 nmol、20当量)を、2.5 mLの水酸化アンモニウム(pH 10)に溶解し、反応混合物を、アルゴン下、室温で4時間、またはLCMSによってモニターしてL-シスチンジアミドが消失するまで攪拌した。次いで、空気を反応混合物に導入し、激しい攪拌を一晩続けた。次いで、反応混合物を凍結乾燥して、L-シスチンモノアミド(例えば、LH1727、1.94当量)とL-シスチン(9.03当量)および少量のL-シスチンジアミド(例えば、LH708、0.03当量)との所定の混合物を得た。必要であれば、カチオン交換クロマトグラフィーなどのさらなる精製を使用して、成分をさらに分離することができる。

#### 【0250】

[実施例21] L-シスチンの準安定過飽和溶液の調製および結晶化阻害アッセイ

L-シスチン過飽和溶液の調製のために、L-シスチンが完全に溶解するまで、70 mgのL-シスチンを100 mLのミリポア水(~3 mM)に120 で30分間還流下で溶解した。次いで、過飽和溶液を、油浴温度が40 に達するまで攪拌しながらゆっくりと冷却させるのに実験室の雰囲気に応じて約70分かかった。L-シスチン濃度を決定するために、全ての試験化合物を水に溶解して10 mMストック溶液を形成した。5  $\mu\text{L}$ の各溶液を495  $\mu\text{L}$ のL-シスチン過飽和溶液に添加した。混合物を25 で72時間放置した。インキュベーションの終わりに、混合物を13,000 rpmで5分間遠心分離し、上清を濃度測定のために10倍に希釈した。標準曲線を構築するために、L-シスチン(2.1 mg)を0.1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液(9 mL)に溶解して、ストック溶液として1 mM溶液を形成した。次に、50  $\mu\text{L}$ のL-シスチンストック溶液を、0.1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (33.3  $\mu\text{L}$ )溶液で0.6 mMに希釈し、ミリポア水75、200、450および950  $\mu\text{L}$ をそれぞれ使用して0.4、0.2、0.1、0.05 mM溶液に希釈した。

#### 【0251】

L-シスチン濃度判定のための蛍光アッセイ

10  $\mu\text{L}$ の各L-シスチン溶液または試験化合物の希釈混合物、0.1 Mリン酸二ナトリウム溶液(1:9)中のDTT溶液(12.5 mM)100  $\mu\text{L}$ を室温で10分間混合した後、ヨード酢酸(100 mM)10  $\mu\text{L}$ を添加し、室温でさらに15分間インキュベーションを続けた。次いで、これに続いて、20  $\mu\text{L}$ のOPA(メタノール中100 mM)/NBC(メタノール中100 mM)(1:1)を添加した。誘導体化を3分間進行させた後、3  $\times$  40  $\mu\text{L}$ の混合物を384ウェルプレートに入れ、Ex 355 nm / Em 460 nmで読み取った。標準曲線を、実験の各セットについて繰り返し、そして各サンプル中のL-シスチンの濃度を計算するために使用した。

#### 【0252】

L-シスチン濃度判定のためのシアン化物-ニトロプルシド比色定量法

3  $\times$  40  $\mu\text{L}$ の各L-シスチン溶液または試験化合物の希釈混合物を96ウェルプレート(黒色、透明な底部)に入れた。PBS(pH = 7.4)中のシアン化カリウム(30% w/v)水溶液(1:7)80  $\mu\text{L}$ を各ウェルに添加し、次にプレートを550 rpmで25分間振盪したままにした。自動ディスペンサーを用いてニトロプルシドナトリウム水溶液(20% w/v)10  $\mu\text{L}$ を各ウェルに添加し、次いでプレートを直ちに1500 rpmで20秒間遠心分離した。次に、Victor 3Vプレートリーダーを用いて530 nmでUV吸光度を測定した。標準曲線を各プレートについて繰り返し、各サン

10

20

30

40

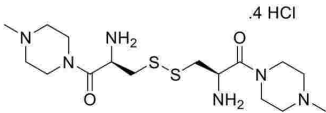
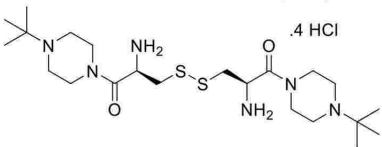
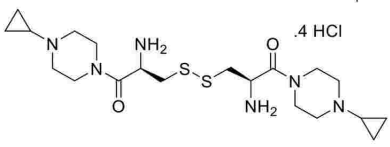
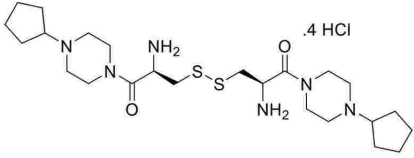
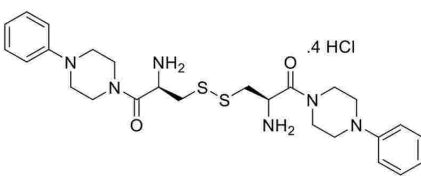
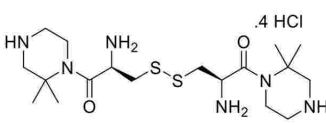
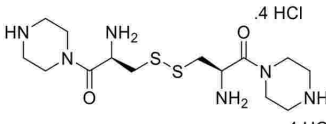
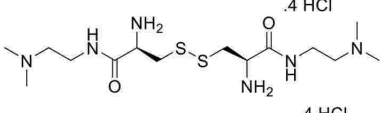
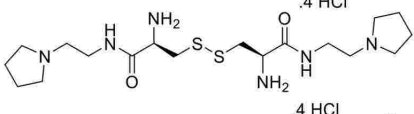
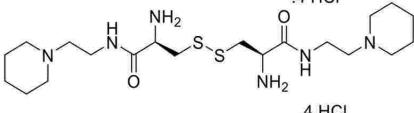
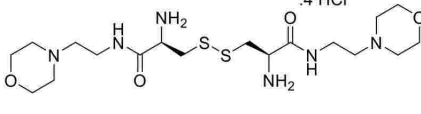
50

プル中の L - シスチンの濃度を計算するために使用した。

【 0 2 5 3 】

【 表 1 - 1 】

表1. L-シスチンの水溶性

Comp ID	構造	EC <sub>50</sub> (nM)	比 <sup>a</sup>
1	LH708 	42.8 ± 0.7	1.00
2	LH1729 	32.0 ± 2.5	1.34
3	LH1730 	68.8 ± 4.1	0.62
4	LH1731 	39.5 ± 1.3	1.08
5	LH1732 	500.3 ± 26.5	0.09
6	LH1733 	108.0 ± 3.1	0.40
7	LH1726 	52.6 ± 0.8	0.81
8	LH1734 	163.4 ± 10.8	0.26
9	LH1735 	116.4 ± 6.1	0.37
10	LH1737 	142.7 ± 9.8	0.30
11	LH1738 	79.7 ± 7.7	0.54

【 0 2 5 4 】

10

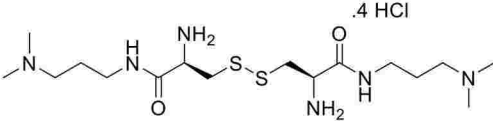
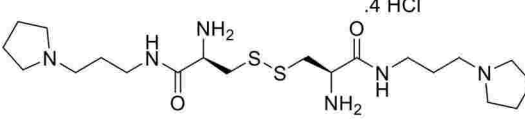
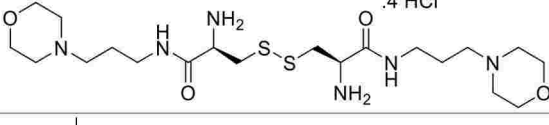
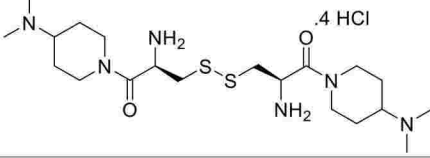
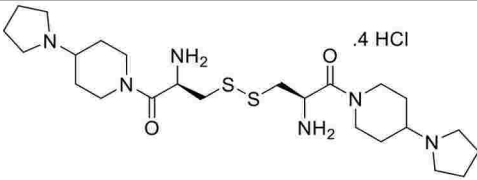
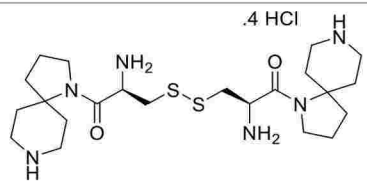
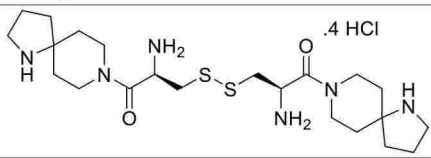
20

30

40

50

【表 1 - 2】

12	LH1739		114.3 ± 9.4	0.37	
13	LH1740		163.3 ± 12.5	0.26	
14	LH1741		160.2 ± 10.6	0.27	10
15	LH1751		51.2 ± 3.7	0.84	
16	LH1752		36.5 ± 1.6	1.17	20
17	LH1754		120.2 ± 13.0	0.36	
18	LH1753		25.1 ± 2.4	1.70	

a比率は、対照L-シスチンジメチルエステル(CDME)に対する効力の向上を指す。

30

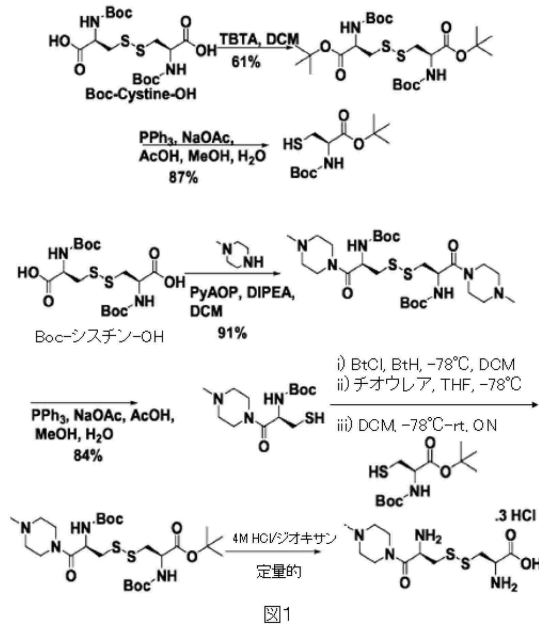
## 【 0 2 5 5 】

本明細書に記載されるファイバーは、特に示され記載されたものに限定されないことが、当業者によって理解されるであろう。むしろ、ファイバーの範囲は、以下の特許請求の範囲によって定義される。さらに、上記の説明は、実施形態の例示的な例を代表するものにすぎないことを理解されたい。記載は、あらゆる可能なバリエーションを網羅しているわけではない。代替の実施形態は、ファイバーの特定の部分について提示されていなくてもよく、説明された部分の異なる組み合わせから生じてもよく、または他の説明されていない代替の実施形態が部分について利用可能であってもよく、これらの代替の実施形態の放棄と見なされるべきではない。これらの記載されていない実施形態の多くは、以下の特許請求の範囲の文字通りの範囲内であり、他は同等であることが理解されるであろう。

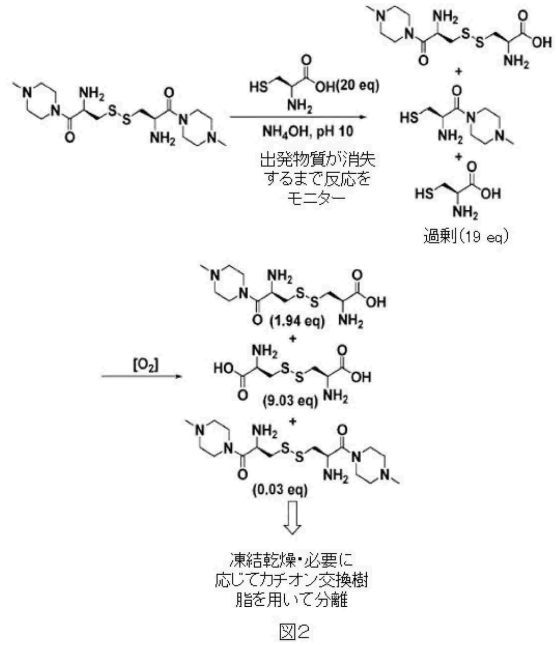
40

【 図 面 】

【 図 1 】



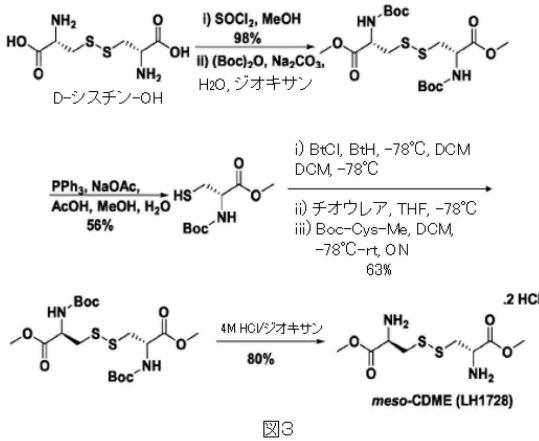
【 図 2 】



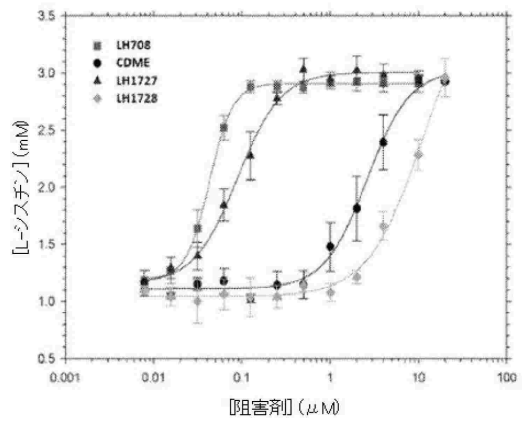
10

20

【 図 3 】



【 図 4 】



30

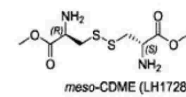
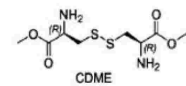


図4

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

A 6 1 K	31/433 (2006.01)	A 6 1 K	31/433	
A 6 1 K	31/438 (2006.01)	A 6 1 K	31/438	
A 6 1 K	31/4453 (2006.01)	A 6 1 K	31/4453	
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/495 (2006.01)	A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K	31/5375 (2006.01)	A 6 1 K	31/5375	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	13/04 (2006.01)	A 6 1 P	13/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 C	323/60 (2006.01)	C 0 7 C	323/60	
C 0 7 D	211/58 (2006.01)	C 0 7 D	211/58	
C 0 7 D	241/04 (2006.01)	C 0 7 D	241/04	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1

7 4 6 8

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表 2 0 0 5 - 5 2 9 9 5 9 ( J P , A )  
 米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 1 8 7 5 4 6 ( U S , A 1 )

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D  
 C 0 7 C  
 A 6 1 K  
 A 6 1 P  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )