



(10) 申请公布号 CN 117320709 A

(43) 申请公布日 2023.12.29

(21) 申请号 202280032414.5

(22) 申请日 2022.07.05

(30) 优先权数据

2021-113378 2021.07.08 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/026755 2022.07.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/282269 JA 2023.01.12

(71) 申请人 协和医药化工股份有限公司

地址 日本富山县

(72) 发明人 大岛悦男 朝长昌一郎 矶部贵弘

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限  
责任公司 11219

专利代理师 鲁雯雯 金龙河

(51) Int.Cl.

A61K 31/385 (2006.01)

权利要求书2页 说明书21页 附图4页

(54) 发明名称

帕金森病的预防或治疗药

(57) 摘要

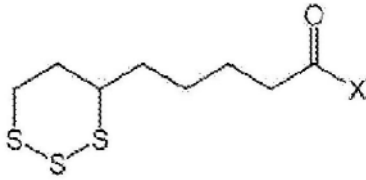
本发明公开了一种含有三硫化合物的帕金森病的预防或治疗药,其特征在于,其与用于多巴胺补充疗法的药物组合给药。

1. 一种含有三硫化物化合物的帕金森病的预防或治疗药,其特征在于,其与用于多巴胺补充疗法的药物组合给药,其中,

所述三硫化物化合物为:

谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐;

式(1)所示的化合物、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物,



(1)

式(1)中,X表示-OR<sup>1</sup>或-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,R<sup>1</sup>表示氢原子或碳原子数1~6的烷基,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地表示氢原子或碳原子数1~6的烷基,所述烷基可具有选自由氨基和羧基组成的组中的1个以上取代基;

泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐;或者

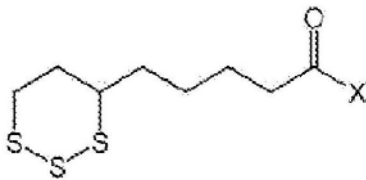
N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

2. 一种含有用于多巴胺补充疗法的药物的预防或治疗药,其特征在于,其与三硫化物化合物组合给药,其中,

所述三硫化物化合物为:

谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐;

式(1)所示的化合物、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物,



(1)

式(1)中,X表示-OR<sup>1</sup>或-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,R<sup>1</sup>表示氢原子或碳原子数1~6的烷基,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地表示氢原子或碳原子数1~6的烷基,所述烷基可具有选自由氨基和羧基组成的组中的1个以上取代基;

泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐;或者

N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

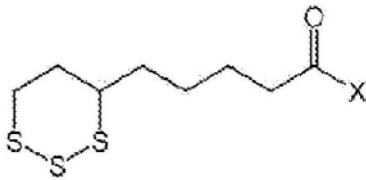
3. 根据权利要求1或2所述的预防或治疗药,其中,所述三硫化物化合物与所述用于多巴胺补充疗法的药物同时给药或分开给药。

4. 一种帕金森病的预防或治疗药,其含有三硫化物化合物和用于多巴胺补充疗法的药物,其中,

所述三硫化物化合物为:

谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐;

式(1)所示的化合物、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物,



(1)

式(1)中,X表示-OR<sup>1</sup>或-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,R<sup>1</sup>表示氢原子或碳原子数1~6的烷基,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地表示氢原子或碳原子数1~6的烷基,所述烷基可具有选自由氨基和羧基组成的组中的1个以上取代基;

泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐;或者

N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

5.根据权利要求1~4中任一项所述的预防或治疗药,其中,所述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

6.根据权利要求5所述的预防或治疗药,其中,所述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的氨基酸盐和谷胱甘肽三硫化物的碱金属盐组成的组中的至少1种。

7.根据权利要求5所述的预防或治疗药,其中,所述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的精氨酸盐和谷胱甘肽三硫化物的钠盐组成的组中的至少1种。

8.根据权利要求1~4中任一项所述的预防或治疗药,其中,所述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

9.根据权利要求1~4中任一项所述的预防或治疗药,其中,所述三硫化物化合物为泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

10.根据权利要求1~4中任一项所述的预防或治疗药,其中,所述三硫化物化合物为N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

11.根据权利要求1~10中任一项所述的预防或治疗药,其中,所述用于多巴胺补充疗法的药物包含选自由多巴胺前体、多巴脱羧酶抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、多巴胺游离促进剂和多巴胺激动剂组成的组中的至少1种。

## 帕金森病的预防或治疗药

### 技术领域

[0001] 本发明涉及帕金森病的预防或治疗药。

### 背景技术

[0002] 帕金森病是由于黑质多巴胺神经细胞被选择性地损伤而发病、以运动缓慢、震颤、肌肉僵直为主的运动症状作为前提的神经退行性疾病。帕金森病治疗的基本是多巴胺补充疗法。但是,存在为了得到治疗效果而需要逐渐增大所给药的药量、出现多巴胺补充疗法所带来的副作用之类治疗上的课题,期待开发出新的治疗药。

[0003] 近年来,报道了:细胞内的铁离子浓度失去平衡会导致细胞内的线粒体功能障碍和活性氧分子种的产生亢进,导致细胞功能异常(非专利文献1)。另外,铁死亡现象受到关注,所述铁死亡是指:当细胞内的氧化还原平衡失调时,铁离子参与的脂质氧化反应亢进,接着由于细胞膜功能丧失而导致细胞死亡。

[0004] 另一方面,感染症会使由其它疾病引起的健康障碍和社交障碍更加严重的可能性受到关注。对于帕金森病而言,也报道了如下可能性:患者感染新型冠状病毒(SARS-CoV-2)时,氧化应激的影响增强,使多巴胺表达神经的损伤加剧(非专利文献2)。

[0005] 据报道,帕金森病的病情形成和进展也与铁离子存在下会加速的氧化反应密切相关。有人指出,作为神经递质的多巴胺具有儿茶酚结构,原本具有容易被氧化的化学性质,但在铁离子存在下氧化会进一步加速。多巴胺氧化也是多巴胺不足的原因,而且在生物体内产生的多巴胺的氧化体发生聚合而形成不溶性的神经黑素,由此被指出与病情有关的可能性。另外,多巴胺氧化体会导致 $\alpha$ -突触核蛋白变性、其聚集体的形成,被指出与帕金森病的病情形成和恶化有关(非专利文献3)。

[0006] 谷胱甘肽三硫化物(GSSSG)之类的多硫化物类在生物体内会转化为谷胱甘肽过硫化物(GSSH)之类的活性硫分子种。活性硫分子种具有强力的抗氧化作用,被报道了具有抗老化等生理功能的可能性(例如非专利文献4、5)。另外,作为GSSSG的制造方法,已知专利文献1中记载的方法等。

[0007] 期望用于帕金森病的药剂被高效递送到脑内的黑质纹状体多巴胺神经,滴鼻给药能够避开所谓的首关代谢(first-pass metabolism)且能够将药剂直接送至脑内,因此作为可相对提高脑内浓度的给药方法受到关注(非专利文献6)。另一方面,滴鼻给药中可给药的药剂浓度是受限的,因此,如果也考虑减轻患者的服药上的负担,则期望用于滴鼻给药的药剂能够以溶液形式给药且无刺激性。例如,推测水溶性高、且不具有可离子化的官能团、或离子性呈中性的化合物为优选的药剂。

[0008] 现有技术文献

[0009] 专利文献

[0010] 专利文献1:国际公开第2018/117186号

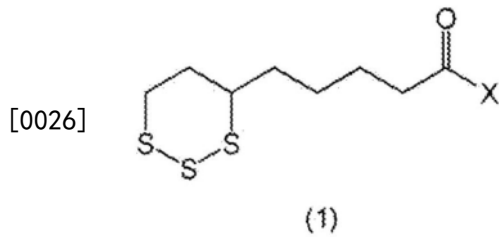
[0011] 专利文献2:国际公开第2022/045212号

[0012] 专利文献3:国际公开第2022/045052号

- [0013] 专利文献4:国际公开第2021/200487号
- [0014] 非专利文献
- [0015] 非专利文献1:Gille and Reichmann, "Iron-dependent functions of mitochondria--relation to neurodegeneration", J Neural Transm(Vienna), 2011, 118 (3):349-59.
- [0016] 非专利文献2:Smeyne et al., "COVID-19infection enhances susceptibility to oxidative-stress induced parkinsonism" Mov Disord. 2022May 17. doi:10.1002/mds.29116. Online ahead of print.
- [0017] 非专利文献3:Burbulla et al., "Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease", Science, 2017, 22; 357 (6357):1255-1261.
- [0018] 非专利文献4:Ida et al, "Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling", PNAS, 2014, 111 (21):7606-7611.
- [0019] 非专利文献5:Akaike et al, "CysteinyI-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics", Nat. Commun., 2017, 8(1):1177.
- [0020] 非专利文献6:Lao et al., "Intranasal and subcutaneous administration of dopamine D3 receptor agonists functionally restores nigrostriatal dopamine in MPTP-treated mice", Neurotox Res. 2013Nov; 24(4):523-31.

## 发明内容

- [0021] 发明所要解决的问题
- [0022] 抑制在铁离子存在下会加速的多巴胺氧化、由此抑制多巴胺不足的药物尚属未知。本发明人认为,如果将具有这种作用的化合物与多巴胺补充疗法组合,具有提高多巴胺补充疗法的治疗效果的可能性以及减少用于多巴胺补充疗法的药物的给药量的可能性,可通过减轻副作用等而改善患者的QOL。即,本发明的目的在于探索具有这种作用的化合物,并提供帕金森病的预防或治疗药。
- [0023] 用于解决问题的方法
- [0024] 本发明人发现,谷胱甘肽三硫化物、硫辛酸三硫化物、泛硫乙胺三硫化物和N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物抑制在铁离子存在下会加速的多巴胺的氧化反应,从而完成了本发明。本发明提供以下的[1]~[64]。
- [0025] [1]一种含有三硫化物化合物的帕金森病的预防或治疗药,其特征在于,其与用于多巴胺补充疗法的药物组合给药,其中,上述三硫化物化合物为:谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐;式(1)所示的化合物(以下也记作化合物(1))、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物;泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐;或者,N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。



[0027] [式中, X表示-OR<sup>1</sup>或-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>表示氢原子或碳原子数1~6的烷基, R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地表示氢原子或碳原子数1~6的烷基, 上述烷基可具有选自氨基和羧基组成的组中的1个以上取代基。]

[0028] [2]一种含有用于多巴胺补充疗法的药物的预防或治疗药, 其特征在于, 其与三硫化物化合物组合给药, 其中, 上述三硫化物化合物为: 谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐; 化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物; 泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐; 或者, N, N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0029] [3]根据[1]或[2]所述的预防或治疗药, 其中, 上述三硫化物化合物与上述用于多巴胺补充疗法的药物同时给药或分开给药。

[0030] [4]一种帕金森病的预防或治疗药, 其含有三硫化物化合物和用于多巴胺补充疗法的药物, 其中, 上述三硫化物化合物为: 谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐; 化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物; 泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐; 或者, N, N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0031] [5]根据[1]~[4]中任一项所述的预防或治疗药, 其中, 上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0032] [6]根据[5]所述的预防或治疗药, 其中, 上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的氨基酸盐和谷胱甘肽三硫化物的碱金属盐组成的组中的至少1种。

[0033] [7]根据[5]所述的预防或治疗药, 其中, 上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的精氨酸盐和谷胱甘肽三硫化物的钠盐组成的组中的至少1种。

[0034] [8]根据[1]~[4]中任一项所述的预防或治疗药, 其中, 上述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0035] [8-2]根据[1]~[4]中任一项所述的预防或治疗药, 其中, 上述三硫化物化合物为泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0036] [8-3]根据[1]~[4]中任一项所述的预防或治疗药, 其中, 上述三硫化物化合物为N, N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0037] [9]根据[1]~[8-4]中任一项所述的预防或治疗药, 其中, 上述用于多巴胺补充疗法的药物包含选自自由多巴胺前体、多巴脱羧酶抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、多巴胺游离促进剂和多巴胺激动剂组成的组中的至少1种。

[0038] [10]一种帕金森病的预防或治疗用试剂盒, 其包含含有三硫化物化合物的制剂和含有用于多巴胺补充疗法的药物的制剂, 其中, 上述三硫化物化合物为: 谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐; 化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物; 或

者,泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐;或者,N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0039] [11]根据[10]所述的试剂盒,其中,上述含有三硫化物化合物的制剂与上述含有用于多巴胺补充疗法的药物的制剂同时给药或分开给药。

[0040] [12]根据[10]或[11]所述的试剂盒,其中,上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0041] [13]根据[12]所述的试剂盒,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的氨基酸盐和谷胱甘肽三硫化物的碱金属盐组成的组中的至少1种。

[0042] [14]根据[12]所述的试剂盒,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的精氨酸盐和谷胱甘肽三硫化物的钠盐组成的组中的至少1种。

[0043] [15]根据[10]或[11]所述的试剂盒,其中,上述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0044] [15-2]根据[10]或[11]所述的试剂盒,其中,上述三硫化物化合物为泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0045] [15-3]根据[10]或[11]所述的试剂盒,其中,上述三硫化物化合物为N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0046] [16]根据[10]~[15-3]中任一项所述的试剂盒,其中,上述用于多巴胺补充疗法的药物包含选自由多巴胺前体、多巴脱羧酶抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、多巴胺游离促进剂和多巴胺激动剂组成的组中的至少1种。

[0047] [17]一种帕金森病的预防或治疗方法,其将三硫化物化合物和用于多巴胺补充疗法的药剂或其制剂学上可接受的盐给药于需要它们的患者,其中,上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐;化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物;泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐;或者,N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0048] [18]根据[17]所述的方法,其中,上述三硫化物化合物和用于多巴胺补充疗法的药物同时给药或分开给药。

[0049] [19]根据[17]或[18]所述的方法,其中,上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0050] [20]根据[19]所述的方法,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的氨基酸盐和谷胱甘肽三硫化物的碱金属盐组成的组中的至少1种。

[0051] [21]根据[19]所述的方法,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的精氨酸盐和谷胱甘肽三硫化物的钠盐组成的组中的至少1种。

[0052] [22]根据[17]或[18]所述的方法,其中,上述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0053] [22-2]根据[17]或[18]所述的方法,其中,上述三硫化物化合物为泛硫乙胺三硫

化物或其制剂学上可接受的盐。

[0054] [22-3]根据[17]或[18]所述的方法,其中,上述三硫化物化合物为N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0055] [23]根据[17]~[22-3]中任一项所述的方法,其中,上述用于多巴胺补充疗法的药物包含选自由多巴胺前体、多巴脱羧酶抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、多巴胺游离促进剂和多巴胺激动剂组成的组中的至少1种。

[0056] [24]一种用于在帕金森病的预防或治疗中使用的用于多巴胺补充疗法的药物,其特征在于,其与三硫化物化合物组合给药,其中,上述三硫化物化合物为:谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐;化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物;泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐;或者,N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0057] [25]根据[24]所述的使用的用于多巴胺补充疗法的药物,其中,上述三硫化物化合物与上述用于多巴胺补充疗法的药物同时给药或分开给药。

[0058] [26]根据[24]或[25]所述的使用的用于多巴胺补充疗法的药物,其中,上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0059] [27]根据[26]所述的使用的用于多巴胺补充疗法的药物,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的氨基酸盐和谷胱甘肽三硫化物的碱金属盐组成的组中的至少1种。

[0060] [28]根据[26]所述的使用的用于多巴胺补充疗法的药物,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的精氨酸盐和谷胱甘肽三硫化物的钠盐组成的组中的至少1种。

[0061] [29]根据[24]或[25]所述的使用的用于多巴胺补充疗法的药物,其中,上述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0062] [29-2]根据[24]或[25]所述的使用的用于多巴胺补充疗法的药物,其中,上述三硫化物化合物为泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0063] [29-3]根据[24]或[25]所述的使用的用于多巴胺补充疗法的药物,其中,上述三硫化物化合物为N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0064] [30]根据[24]~[29-3]中任一项所述的使用的用于多巴胺补充疗法的药物,其中,上述用于多巴胺补充疗法的药物包含选自由多巴胺前体、多巴脱羧酶抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、多巴胺游离促进剂和多巴胺激动剂组成的组中的至少1种。

[0065] [31]一种用于在帕金森病的预防或治疗中使用的三硫化物化合物,其特征在于,其与用于多巴胺补充疗法的药物组合给药,其中,上述三硫化物化合物为:谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐;化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物;泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐;或者,N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0066] [32]根据[31]所述的使用的三硫化物化合物,其中,上述含有三硫化物化合物的制剂与上述含有用于多巴胺补充疗法的药物的制剂同时给药或分开给药。

[0067] [33]根据[31]或[32]所述的使用的三硫化物化合物,其中,上述三硫化物化合物

为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0068] [34]根据[33]所述的使用的三硫化物化合物,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的氨基酸盐和谷胱甘肽三硫化物的碱金属盐组成的组中的至少1种。

[0069] [35]根据[33]所述的使用的三硫化物化合物,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的精氨酸盐和谷胱甘肽三硫化物的钠盐组成的组中的至少1种。

[0070] [36]根据[31]或[32]所述的使用的三硫化物化合物,其中,上述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0071] [36-2]根据[31]或[32]所述的使用的三硫化物化合物,其中,上述三硫化物化合物为泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0072] [36-3]根据[31]或[32]所述的使用的三硫化物化合物,其中,上述三硫化物化合物为N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0073] [37]根据[31]~[36-3]中任一项所述的使用的三硫化物化合物,其中,上述用于多巴胺补充疗法的药物包含选自由多巴胺前体、多巴脱羧酶抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、多巴胺游离促进剂和多巴胺激动剂组成的组中的至少1种。

[0074] [38]一种用于在帕金森病的预防或治疗中使用的、三硫化物化合物与用于多巴胺补充疗法的药物的组合,其中,上述三硫化物化合物为:谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐;化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物;泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐;或者,N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0075] [39]根据[38]所述的组合,其中,上述含有三硫化物化合物的制剂与上述含有用于多巴胺补充疗法的药物的制剂同时给药或分开给药。

[0076] [40]根据[38]或[39]所述的组合,其中,上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0077] [41]根据[40]所述的组合,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的氨基酸盐和谷胱甘肽三硫化物的碱金属盐组成的组中的至少1种。

[0078] [42]根据[40]所述的组合,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的精氨酸盐和谷胱甘肽三硫化物的钠盐组成的组中的至少1种。

[0079] [43]根据[38]或[39]所述的组合,其中,上述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0080] [43-2]根据[38]或[39]所述的组合,其中,上述三硫化物化合物为泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0081] [43-3]根据[38]或[39]所述的组合,其中,上述三硫化物化合物为N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0082] [44]根据[38]~[43-3]中任一项所述的组合,其中,上述用于多巴胺补充疗法的药物包含选自由多巴胺前体、多巴脱羧酶抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、单胺氧化

酶抑制剂、多巴胺游离促进剂和多巴胺激动剂组成的组中的至少1种。

[0083] [45]用于多巴胺补充疗法的药物在用于制造特征在于与三硫化物化合物组合给药的帕金森病的预防或治疗药中的应用,其中,上述三硫化物化合物为:谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐;化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物;泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐;或者,N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0084] [46]根据[45]所述的应用,其中,上述含有三硫化物化合物的制剂与上述含有用于多巴胺补充疗法的药物的制剂同时给药或分开给药。

[0085] [47]根据[45]或[46]所述的应用,其中,上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0086] [48]根据[47]所述的应用,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的氨基酸盐和谷胱甘肽三硫化物的碱金属盐组成的组中的至少1种。

[0087] [49]根据[47]所述的应用,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的精氨酸盐和谷胱甘肽三硫化物的钠盐组成的组中的至少1种。

[0088] [50]根据[45]或[46]所述的应用,其中,上述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0089] [50-2]根据[45]或[46]所述的应用,其中,上述三硫化物化合物为泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0090] [50-3]根据[45]或[46]所述的应用,其中,上述三硫化物化合物为N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0091] [51]根据[45]~[50-3]中任一项所述的应用,其中,上述用于多巴胺补充疗法的药物包含选自由多巴胺前体、多巴脱羧酶抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、多巴胺游离促进剂和多巴胺激动剂组成的组中的至少1种。

[0092] [52]三硫化物化合物在用于制造特征在于与用于多巴胺补充疗法的药物组合给药的帕金森病的预防或治疗药中的应用,其中,上述三硫化物化合物为:谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐;化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物;泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐;或者,N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0093] [53]根据[52]所述的应用,其中,上述含有三硫化物化合物的制剂与上述含有用于多巴胺补充疗法的药物的制剂同时给药或分开给药。

[0094] [54]根据[52]或[53]所述的应用,其中,上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0095] [55]根据[54]所述的应用,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的氨基酸盐和谷胱甘肽三硫化物的碱金属盐组成的组中的至少1种。

[0096] [56]根据[54]所述的应用,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的精氨酸盐和谷胱甘肽三硫化物的钠

盐组成的组中的至少1种。

[0097] [57]根据[52]或[53]所述的应用,其中,上述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0098] [57-2]根据[52]或[53]所述的应用,其中,上述三硫化物化合物为泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0099] [57-3]根据[52]或[53]所述的应用,其中,上述三硫化物化合物为N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0100] [58]根据[52]~[57-3]中任一项所述的应用,其中,上述用于多巴胺补充疗法的药物包含选自由多巴胺前体、多巴脱羧酶抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、多巴胺游离促进剂和多巴胺激动剂组成的组中的至少1种。

[0101] [59]用于多巴胺补充疗法的药物与三硫化物化合物的组合在用于制造帕金森病的预防或治疗药中的应用,其中,上述三硫化物化合物为:谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐;或者,化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物;泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐;或者,N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0102] [60]根据[59]所述的应用,其中,上述三硫化物化合物为谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0103] [61]根据[60]所述的应用,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的氨基酸盐和谷胱甘肽三硫化物的碱金属盐组成的组中的至少1种。

[0104] [62]根据[60]所述的应用,其中,上述谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐包含选自由谷胱甘肽三硫化物、谷胱甘肽三硫化物的精氨酸盐和谷胱甘肽三硫化物的钠盐组成的组中的至少1种。

[0105] [63]根据[59]所述的应用,其中,上述三硫化物化合物为硫辛酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0106] [63-2]根据[59]所述的应用,其中,上述三硫化物化合物为泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0107] [63-3]根据[59]所述的应用,其中,上述三硫化物化合物为N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。

[0108] [64]根据[59]~[63-3]中任一项所述的应用,其中,上述用于多巴胺补充疗法的药物包含选自由多巴胺前体、多巴脱羧酶抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、多巴胺游离促进剂和多巴胺激动剂组成的组中的至少1种。

[0109] 发明效果

[0110] 根据本发明,具有提高多巴胺补充疗法的治疗效果的可能性、以及减少用于多巴胺补充疗法的药物的给药量的可能性,能够通过减轻副作用等而改善患者的QOL。

## 附图说明

[0111] 图1为示出在铁离子存在下会加速的多巴胺氧化被谷胱甘肽三硫化物抑制的图。

[0112] 图2为示出在铁离子存在下会加速的多巴胺氧化被硫辛酸三硫化物抑制的图。

[0113] 图3为示出在铁离子存在下会加速的多巴胺氧化被泛硫乙胺三硫化物抑制的图。

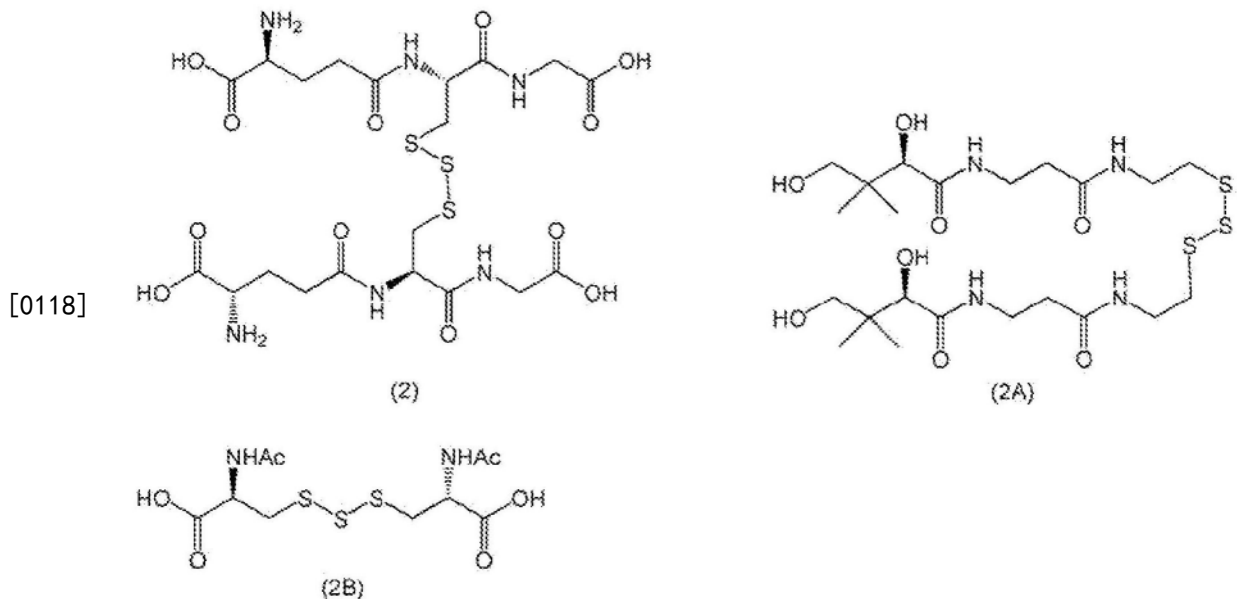
[0114] 图4为示出在铁离子存在下会加速的多巴胺氧化被N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物抑制的图。

### 具体实施方式

[0115] 以下,对本发明的内容进行详细说明,但是本发明不受以下实施方式限定。

[0116] 本发明的预防或治疗药以及预防或治疗方法可以对人进行给药或适用。

[0117] 本发明的预防或治疗药中使用的三硫化物化合物为:谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐;化合物(1)、其制剂学上可接受的盐或它们的环糊精包合物;泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐;或者,N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐。谷胱甘肽三硫化物由式(2)表示。泛硫乙胺三硫化物由式(2A)表示。N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物由式(2B)表示。



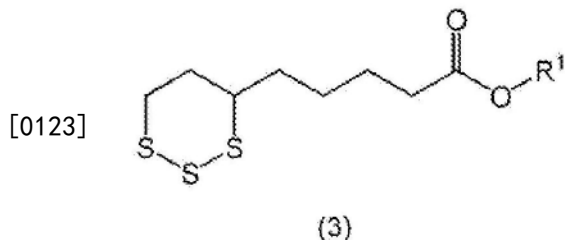
[0119] 本发明中,作为制剂学上可接受的盐,可列举例如:与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸的盐;与乙酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、硬脂酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸等有机酸的盐;与钠、钾等碱金属的盐;与钙、镁等碱土金属的盐;铵盐;与精氨酸等氨基酸的盐等。

[0120] 作为谷胱甘肽三硫化物和泛硫乙胺三硫化物的制剂学上可接受的盐,优选为氨基酸盐或碱金属盐,更优选为精氨酸盐或钠盐。作为化合物(1)的制剂学上可接受的盐,优选为与碱金属的盐,更优选为钠盐。

[0121] 谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐、化合物(1)或其制剂学上可接受的盐、泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐或N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐也可以存在多晶型,不限于任一晶型,可以为任一晶型的单一物,也可以为混合物。另外,谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐、化合物(1)或其制剂学上可接受的盐、泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐或N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐也包括非晶体。谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐、化合物(1)或其制剂学上可接受的盐、泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐或

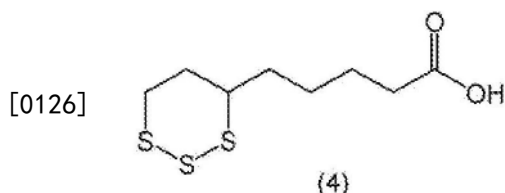
N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐包括无水物和溶剂化物(尤其是水合物)。谷胱甘肽三硫化物或其制剂学上可接受的盐、化合物(1)或其制剂学上可接受的盐、泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐或N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐可以为与氨基酸(例如精氨酸)的共晶。

[0122] 化合物(1)在一个实施方式中为式(3)所示的化合物,

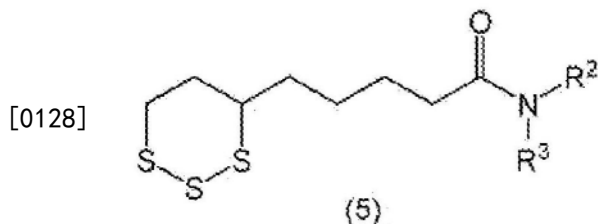


[0124] [式中,R<sup>1</sup>表示氢原子或碳原子数1~6的烷基。]

[0125] R<sup>1</sup>可以为例如氢原子、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基。优选R<sup>1</sup>为氢原子,这种情况下,式(3)所示的化合物为式(4)所示的硫辛酸三硫化物。

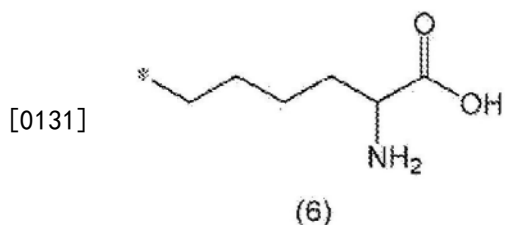


[0127] 化合物(1)在另一实施方式中为式(5)所示的化合物。

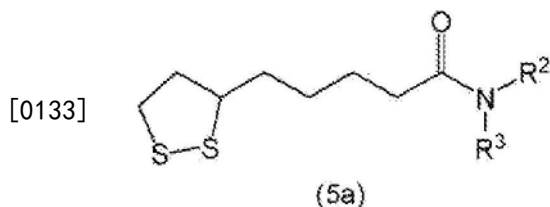


[0129] [式中,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地表示氢原子或碳原子数1~6的烷基,上述烷基可具有选自自由氨基和羧基组成的组中的1个以上取代基。]

[0130] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>可以为氢原子、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等烷基。这些烷基可以具有氨基和羧基中的一种或两种取代基。R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>例如可以为式(6)所示的基团(式中,\*表示连接键)。作为式(5)所示的化合物的具体例,可列举例如R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>均为氢原子的化合物、R<sup>2</sup>为氢原子且R<sup>3</sup>为式(6)所示的基团的化合物。



[0132] 式(5)所示的化合物可以通过使式(5a)所示的化合物被氧化剂氧化而得到亚砷化合物的步骤(步骤1)和使得到的亚砷化合物与硫源反应的步骤(步骤2)来制造。



[0134] [式中,  $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为氢原子或碳原子数1~6的烷基,上述烷基可具有选自氨基和羧基组成的组中的1个以上取代基。]

[0135] 上述制造方法可以在不分离亚砷化合物的情况下以一锅反应来进行步骤1和步骤2。

[0136] 关于步骤1中使用的溶剂,只要溶解式(5a)所示的化合物和氧化剂且不抑制氧化反应,就没有特别限定。作为这样的溶剂,可列举例如水、硫酸水溶液、乙醇水溶液和乙腈水溶液,优选为水。步骤1中使用的溶剂的量可以设为相对于式(5a)所示的化合物1g为1mL~500mL,优选为10mL~20mL。

[0137] 作为步骤1中使用的氧化剂,可列举过一硫酸氢钾(以Oxone(注册商标)等商品名进行销售)、过乙酸、过氧化氢和高碘酸钠。过氧化氢可以与催化剂量的甲基三氧化铈一起使用。从安全性和成本的观点出发,过一硫酸氢钾是优选的氧化剂。使用的氧化剂的量可以设为相对于式(5a)所示的化合物1当量为0.8当量~2.0当量,优选为1.0当量~1.3当量。

[0138] 步骤1的反应温度可以设为 $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $30^{\circ}\text{C}$ ,优选为 $-5^{\circ}\text{C}$ ~ $5^{\circ}\text{C}$ 。

[0139] 步骤1的反应时间可以设为5分钟~24小时,优选为0.5小时~2小时。

[0140] 关于步骤2中使用的溶剂,只要溶解亚砷化合物和硫源且不抑制此后的反应,就没有特别限定。作为这样的溶剂,可列举例如水、硫酸水溶液、乙醇水溶液和乙腈水溶液,优选为水。步骤2中使用的溶剂的量相对于亚砷化合物1g可以设为1mL~500mL,优选为10mL~20mL。

[0141] 作为步骤2中使用的硫源,可列举硫化钠、硫化钾、硫化氢钠、硫化氢钾和硫化氢。使用的硫源的量相对于亚砷化合物1当量可以设为0.5当量~4.0当量,优选为0.9当量~1.2当量。

[0142] 步骤2的反应温度可以设为 $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $30^{\circ}\text{C}$ ,优选为 $-5^{\circ}\text{C}$ ~ $25^{\circ}\text{C}$ 。

[0143] 步骤2的反应时间可以设为10分钟~2天,优选为0.5小时~2小时。

[0144] 以一锅法进行步骤1和步骤2时,作为反应溶剂,可列举例如水、硫酸水溶液、乙醇水溶液和乙腈水溶液,优选为水,溶剂的量相对于式(5a)所示的化合物1g可以设为1mL~500mL,优选为10mL~20mL。作为使用的氧化剂,可列举过一硫酸氢钾、过乙酸、过氧化氢(可以与催化剂量的甲基三氧化铈一起使用)和高碘酸钠,优选为过一硫酸氢钾,使用的氧化剂的量相对于式(5a)所示的化合物1当量可以设为0.8当量~2.0当量,优选为1.0当量~1.3当量。作为使用的硫源,可列举硫化钠、硫化钾、硫化氢钠、硫化氢钾和硫化氢,使用的硫源的量相对于式(5a)所示的化合物1当量可以设为0.5当量~4.0当量,优选为0.9当量~1.2当量。反应温度可以设为 $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $30^{\circ}\text{C}$ ,优选为 $-5^{\circ}\text{C}$ ~ $25^{\circ}\text{C}$ 。反应时间可以设为15分钟~2天,优选为1小时~4小时。

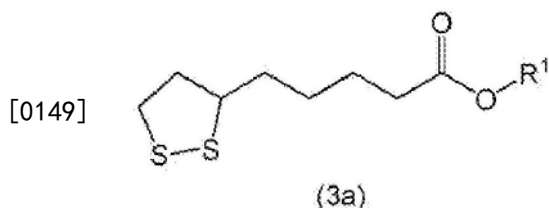
[0145] 除了步骤1和步骤2以外,可以根据需要包括保护羟基、羰基、氨基、羧基等官能团的步骤和使被保护的官能团脱保护的步骤。这些官能团的保护基团、保护/脱保护反应对于

本领域技术人员而言是周知的,可以参照“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”等选择适当的保护基团、保护/脱保护反应。

[0146] 式(5a)所示的化合物可以通过使硫辛酸与 $\text{NHR}^2\text{R}^3$ 缩合来制造。作为缩合反应的溶剂,可列举例如二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃,优选为四氢呋喃。溶剂的量可以设为相对于式(5a)所示的化合物1g为1mL~200mL、优选为3mL~35mL。作为使用的缩合剂,可列举例如1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC, 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide)及其盐、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)(可以使用N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)、1-羟基苯并三唑(HOBt)作为添加剂。)。使用的缩合剂的量可以设为相对于式(5a)所示的化合物1当量为0.8当量~2.0当量、优选为1.0当量~1.5当量。反应的温度可以设定为 $-10^\circ\text{C}$ ~ $40^\circ\text{C}$ ,优选为 $15^\circ\text{C}$ ~ $25^\circ\text{C}$ 。反应的时间可以设定为1小时~3天,优选为1小时~24小时。

[0147] 式(5)所示的化合物也可以通过使硫辛酸三硫化物与 $\text{NHR}^2\text{R}^3$ 进行缩合来制造。缩合的条件与上述相同。

[0148]  $\text{R}^1$ 为碳原子数1~6的烷基的式(3)所示的化合物可以通过使式(3a)所示的化合物被氧化剂氧化而得到亚砷化合物的步骤(步骤1)和使得到的亚砷化合物与硫源反应的步骤(步骤2)来制造。反应条件与上述相同。



[0150] [式中, $\text{R}^1$ 表示氢原子或碳原子数1~6的烷基。]

[0151] 式(3a)所示的化合物可以通过使硫辛酸与 $\text{R}^1\text{OH}$ 缩合来制造。与上述相同。

[0152]  $\text{R}^1$ 为碳原子数1~6的烷基的式(3)所示的化合物也可以通过使硫辛酸三硫化物与 $\text{R}^1\text{OH}$ 缩合来制造。缩合的条件与上述相同。

[0153] 环糊精可以为 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、 $\gamma$ -环糊精或它们的衍生物。在此,“衍生物”是指各环糊精所具有的至少1个羟基的氢原子被可具有取代基的烷基或糖取代的物质。环糊精衍生物可以使用例如甲基- $\alpha$ -环糊精、甲基- $\beta$ -环糊精、甲基- $\gamma$ -环糊精、二甲基- $\alpha$ -环糊精、二甲基- $\beta$ -环糊精、二甲基- $\gamma$ -环糊精、羟乙基- $\alpha$ -环糊精、羟乙基- $\beta$ -环糊精、羟乙基- $\gamma$ -环糊精、2-羟丙基- $\alpha$ -环糊精、2-羟丙基- $\beta$ -环糊精、2-羟丙基- $\gamma$ -环糊精、葡糖基- $\alpha$ -环糊精、葡糖基- $\beta$ -环糊精、葡糖基- $\gamma$ -环糊精、麦芽糖基- $\alpha$ -环糊精、麦芽糖基- $\beta$ -环糊精、麦芽糖基- $\gamma$ -环糊精、磺丁基醚- $\beta$ -环糊精等。

[0154] 环糊精包合物可以通过下述步骤来制造:使环糊精溶解于溶剂的步骤(步骤a);向得到的溶解液中添加化合物(1)或其制剂学上可接受的盐并进行搅拌的步骤(步骤b);以及,对搅拌后的液体进行过滤,用与步骤a中使用的溶剂相同的溶剂进行清洗,将滤液冷冻并进行冷冻干燥的步骤(步骤c)。需要说明的是,步骤c的过滤和清洗操作可省略。

[0155] 作为步骤a中使用的溶剂,优选为水。

[0156] 关于步骤a中使用的溶剂的量,相对于环糊精1g可以设为1~350ml,优选为1~80ml。

[0157] 步骤b中,环糊精相对于化合物(1)或其制剂学上可接受的盐的质量比可以设为2~20,优选为5~16.5。

[0158] 步骤b的搅拌温度可以设为20~50℃,可以为室温。

[0159] 步骤b的搅拌时间可以设为0.25~40小时,优选为2~35小时。

[0160] 步骤b中,可以在添加化合物(1)或其制剂学上可接受的盐之后且进行搅拌之前加入与步骤a中使用的溶剂相同的溶剂。此时,溶剂的量相对于环糊精1g可以设为0~30ml,优选为0~20ml。

[0161] 关于步骤c中使用的溶剂的量,相对于环糊精1g可以设为0~150ml,优选为0~20ml。

[0162] 步骤c的冷冻温度可以设为-30~-20℃,优选为-20℃。

[0163] 步骤c的冷冻时间可以设为10~50小时。

[0164] 步骤c的冷冻干燥可以设为以绝对压力计为20~100Pa、外温10~40℃、优选外温20℃来进行。

[0165] 步骤c的冷冻干燥期间可以设为1~5天。

[0166] 泛硫乙胺三硫化物或其制剂学上可接受的盐可以通过专利文献3中记载的方法来制造。

[0167] N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物或其制剂学上可接受的盐可以通过专利文献4中记载的方法来制造。

[0168] 关于用于多巴胺补充疗法的药物,可以参考例如日本神经学会主编“帕金森病诊疗指南2018”(医学书院)。用于多巴胺补充疗法的药物在一个实施方式中包含选自多巴胺前体、多巴脱羧酶抑制剂、儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂、单胺氧化酶(MAOB)抑制剂、多巴胺游离促进剂和多巴胺激动剂组成的组中的至少1种。作为多巴胺的前体,可列举例如左旋多巴(L-多巴)等。作为多巴脱羧酶抑制剂,可列举例如卡比多巴、苄丝肼等。作为COMT抑制剂,可列举例如恩他卡朋等。作为MAOB抑制剂,可列举例如沙芬酰胺、司来吉兰、雷沙吉兰等。作为多巴胺游离促进剂,可列举例如金刚烷胺等。作为多巴胺激动剂,例如卡麦角林、溴隐亭、培高利特、他利克索、普拉克索、罗匹尼罗、罗替戈汀、阿朴吗啡。这些药物可以为制剂学上可接受的盐的形态,这些药物或其制剂学上可接受的盐可以为晶体也可以为非晶体,可以为无水物也可以为溶剂化物(尤其是水合物)。

[0169] 作为用于多巴胺补充疗法的2种以上药物的组合的具体例,可列举多巴胺前体与多巴脱羧酶抑制剂的组合使用(例如左旋多巴与卡比多巴的组合使用、左旋多巴与苄丝肼的组合使用)、多巴胺前体、多巴脱羧酶抑制剂与COMT抑制剂的组合使用(例如左旋多巴、卡比多巴与恩他卡朋的组合使用)、多巴胺前体与多巴胺激动剂的组合使用(例如左旋多巴与他利克索的组合使用、左旋多巴与卡麦角林的组合使用、左旋多巴与罗匹尼罗的组合使用)、多巴胺前体与MAOB抑制剂的组合使用(例如左旋多巴与司来吉兰的组合使用)等。

[0170] 本发明中,“组合给药”或“组合使用”是指将有效成分组合而使用,包括(1)以含有用于多巴胺补充疗法的药物和三硫化物化合物的单一制剂形式给药的方式和(2)用于多巴胺补充疗法的药物和三硫化物化合物分别以单独的制剂形式同时给药或设置时间差地分开给药的方式。在(2)的情况下,可以先给药用于多巴胺补充疗法的药物,也可以先给药三硫化物化合物。另外,在(2)的情况下,可以设为以下方式中的任意一种:(i)将用于多巴胺

补充疗法的药物和三硫化物化合物分开制剂化,通过同一给药途径同时给药的方式;(ii)将用于多巴胺补充疗法的药物和三硫化物化合物分开制剂化,通过同一给药途径设置时间差地分开给药的方式;(iii)将用于多巴胺补充疗法的药物和三硫化物化合物分开制剂化,通过不同的给药途径(从同一患者的不同部位进行给药)同时给药的方式;(iv)将用于多巴胺补充疗法的药物和三硫化物化合物分开制剂化,通过不同的给药途径设置时间差地分开给药的方式。需要说明的是,在(i)的情况下,也可以在即将给药前将两制剂混合。

[0171] 换言之,本发明中的“组合给药”或“组合使用”也可以说是在患者的体内正在表现任意一种药剂的作用、效果的状态下给药另一种药剂的使用方式。即,本发明中,优选以用于多巴胺补充疗法的药剂和三硫化物化合物同时存在于患者的体内、例如血液中的方式进行给药的方式,优选在对患者给药一种药剂起24小时以内给药另一种药剂的方式。

[0172] 关于用于多巴胺补充疗法的药物的给药量(组合使用2种以上药物时,各药物的给药量),优选每1kg体重为1天0.1~50mg(0.1~50mg/kg/天),更优选为0.5~20mg/kg/天,进一步优选为1~10mg/kg/天。

[0173] 关于三硫化物化合物的给药量,优选每1kg体重为1天0.5~800mg(0.5~800mg/kg/天),更优选为1~400mg/kg/天,进一步优选为2~200mg/kg/天。

[0174] 优选用于多巴胺补充疗法的药物的给药量为0.1~50mg/kg/天且三硫化物化合物的给药量为0.5~800mg/kg/天,更优选用于多巴胺补充疗法的药物的给药量为0.5~20mg/kg/天且三硫化物化合物的给药量为1~400mg/kg/天,进一步优选用于多巴胺补充疗法的药物的给药量为1~10mg/kg/天且三硫化物化合物的给药量为2~200mg/kg/天。用于多巴胺补充疗法的药物和三硫化物化合物的给药量处于该范围时,认为对帕金森病发挥更高的预防效果,另外显示更高的治疗效果。而且,还可以期待进一步减轻副作用的效果。

[0175] 用于多巴胺补充疗法的药剂和三硫化物化合物的给药次数可以设为1天1~8次或1天1~4次。认为设为这样的给药次数时,患者的服药负担减轻,服药依从性提高。其结果是,可以期待本发明的预防或治疗效果以及副作用减轻效果进一步提高。在中止药剂的给药时,可以阶段性地减少药剂的用量。例如,可列举在一种药剂的停药期间给药另一种药剂的方法。

[0176] 本发明的帕金森病的预防或治疗药例如可以以片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、液剂或糖浆剂的形式经口给药,或者以滴鼻剂、注射剂、输液或栓剂的形式非经口给药。可以利用公知的制剂技术而制剂化成这些剂型。在固体剂的情况下,在制剂化时可以配合药理学上可接受的赋形剂,例如淀粉、乳糖、精制白糖、葡萄糖、结晶纤维素、羧基纤维素、羧甲基纤维素、羧乙基纤维素、磷酸钙、硬脂酸镁、阿拉伯胶等,可以根据需要配合润滑剂、结合剂、崩解剂、包衣剂、着色剂等。另外,在液剂的情况下,可以配合稳定剂、助溶剂、助悬剂、乳化剂、缓冲剂、保存剂等。

[0177] 实施例

[0178] 以下,列举实施例进一步详细地说明本发明,但是本发明不受这些例子限定。

[0179] 实施例1:在铁离子存在下会加速的多巴胺氧化的抑制试验

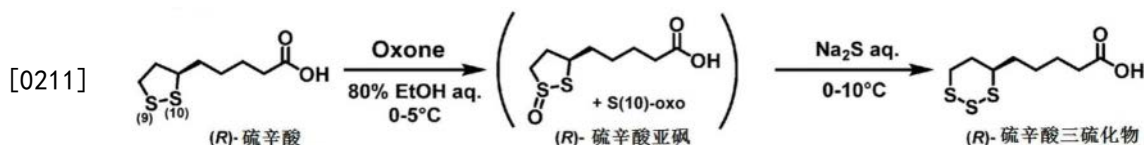
[0180] 试验中,使用多巴胺盐酸盐(DA·HCl)、作为 $\text{Fe}^{3+}$ 源的硝酸铁(III)九水合物( $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ )、作为氧化剂的双氧水、作为三硫化物化合物的谷胱甘肽三硫化物二水合物、硫酸三硫化物、泛硫乙胺三硫化物或 $\text{N,N}'$ -二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物。

- [0181] 各物质的制备方法如下所述。
- [0182] • 10mM DA • HCl水溶液:将DA • HCl溶解于纯化水而制备。
- [0183] • 20mM  $\text{Fe}^{3+}$ 溶液:将 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 溶解于5mmol/L  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 而制备。
- [0184] • 40mM谷胱甘肽三硫化物溶液:将谷胱甘肽三硫化物二水合物溶解于0.2mol/L磷酸缓冲液(pH=6.5)而制备。
- [0185] • 40mM硫辛酸三硫化物溶液:将硫辛酸三硫化物溶解于0.2mol/L磷酸缓冲液(pH=6.5)而制备。
- [0186] • 400mM泛硫乙胺三硫化物溶液:将泛硫乙胺三硫化物溶解于0.2mol/L磷酸缓冲液(pH=6.5)而制备。
- [0187] • 40mM N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物:将N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物溶解于0.2mol/L磷酸缓冲液(pH=6.5)而制备。
- [0188] 以各物质在反应液中达到以下浓度的方式,将事先制备的各物质的制备液(上述)和0.2M的磷酸缓冲液(pH=6.5)在50mL或5mL的试管内混合,制成20mL或2mL的反应液。
- [0189] 多巴胺:2mmol/L
- [0190]  $\text{Fe}^{3+}$ :2mmol/L
- [0191] 过氧化氢:1mol/L
- [0192] 谷胱甘肽三硫化物:3种浓度(5、10或20mmol/L)
- [0193] 硫辛酸三硫化物:2种浓度(10或20mmol/L)
- [0194] 泛硫乙胺三硫化物:3种浓度(100、150或200mmol/L)
- [0195] N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物:3种浓度(5、10或20mmol/L)
- [0196] 将反应液在25℃下以500rpm搅拌6~9小时。使用高效液相色谱(HPLC)对反应液中的多巴胺浓度进行定量。
- [0197] HPLC的条件如下。
- [0198] 检测器:紫外吸光光度计(测定波长:280nm)
- [0199] 柱:Inertsil ODS-2(4.6mm I.D. × 150mm, 5 $\mu\text{m}$ )
- [0200] 柱温:35℃附近的固定温度
- [0201] 流动相:向0.2mol/L磷酸氢二钠水溶液中加入0.2mol/L柠檬酸水溶液而调节为pH3.0。
- [0202] 流量:0.7mL/分钟
- [0203] 注入量:20 $\mu\text{L}$
- [0204] 面积测定范围:试样溶液注入后30分钟
- [0205] 试样溶液的制备:将反应液100 $\mu\text{L}$ 用水稀释10倍,作为试样溶液。
- [0206] 保留时间:多巴胺(DA)约7分钟
- [0207] 如图1所示,在 $\text{Fe}^{3+}$ 存在下多巴胺氧化会加速,多巴胺的浓度急剧降低。谷胱甘肽三硫化物抑制了 $\text{Fe}^{3+}$ 存在下的多巴胺氧化。同样地,如图2所示,硫辛酸三硫化物也抑制了 $\text{Fe}^{3+}$ 存在下的多巴胺氧化。同样地,如图3所示,泛硫乙胺三硫化物也抑制了 $\text{Fe}^{3+}$ 存在下的多巴胺氧化。同样地,如图4所示,N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物也抑制了 $\text{Fe}^{3+}$ 存在下的多巴胺氧化。
- [0208] 谷胱甘肽三硫化物、硫辛酸三硫化物、泛硫乙胺三硫化物和N,N'-二乙酰基-L-半

胱氨酸三硫化物由于能够有效抑制 $\text{Fe}^{3+}$ 存在下会加速的多巴胺氧化反应,因此通过与以往的多巴胺补充疗法组合使用,可以期待能够有效地应对以往的多巴胺补充疗法的课题,即症状无改善(剂末现象(wearing off))、药剂的效果突然消失(开关现象)、药剂的副作用(运动障碍等)等。

[0209] 参考例1

[0210] <(R)-硫辛酸三硫化物的制造>



[0212] 向200mL四颈烧瓶中加入(R)- $\alpha$ -硫辛酸24.38g(118.17mmol)、75%乙醇水溶液488mL(20.0v/w)。确认烧瓶的内容物已经溶解后,冷却到内温0°C。向其中分两次添加Oxone(注册商标)(41.40g、124.20mmol、1.05当量)后,反应约50分钟。滤去反应液中的不溶物后,用乙醇65mL(2.67v/w)清洗。在内温2~6°C下用约2.5小时向滤洗液中滴加 $\text{Na}_2\text{S}$ 水溶液(将 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  70.70g溶解于水569mL)400mL(206.93mmol、1.75当量)(滴加和反应中,使用3mol/L硫酸水溶液控制为pH6-7,总使用量为14mL)。在内温3°C、pH7下反应约50分钟后,滴加3mol/L硫酸水溶液41mL(1.7v/w),使其为pH1.3。然后,添加水320mL(13.1v/w)和乙酸乙酯320mL(13.1v/w),用乙酸乙酯萃取。将水层用乙酸乙酯160mL(6.6v/w)萃取4次,将有机层合并,在外温30°C下减压浓缩。向浓缩物中加入乙醇而进行溶解后,用ODS进行柱纯化。将级分在外温30°C下减压浓缩后,用油泵干燥,得到(R)-硫辛酸三硫化物10.69g(44.84mmol、收率38%、HPLC纯度99.7%、白色固体)。

[0213] <(R)-硫辛酰胺三硫化物的制造>



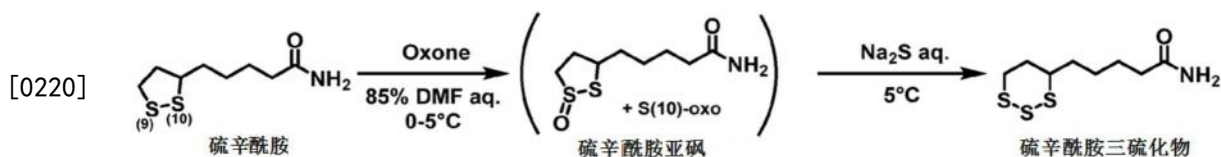
[0215] 向200mL四颈烧瓶中加入(R)-硫辛酸三硫化物2.00g(8.39mmol)、二氯甲烷65mL(32.5v/w)。确认烧瓶的内容物已溶解后,添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)2.07g(10.77mmol、1.28当量)和N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)1.42g(12.33mmol、1.47当量)。将烧瓶内的空气用氮气置换后,在室温下反应约8小时。然后,在室温下用5分钟滴加28%氨水2.28mL(33.74mmol、4.02当量),反应过夜。之后在室温下添加水60mL(30.0v/w)并分液后,将有机层用2.5%碳酸氢钠水溶液60mL(30.0v/w)清洗3次,再用水60mL(30.0v/w)清洗4次。之后,将清洗后的有机层在外温25°C下减压浓缩后,用油泵干燥,得到(R)-硫辛酰胺三硫化物1.93g(8.13mmol、收率97%、HPLC纯度99.6%、白色固体)。

[0216]  $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) = 5.36 (bs, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.22 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.74-1.42 (m, 6H) .

[0217] HR-ESI-TOF-MS:m/z 236.0238 ([M-H]<sup>-</sup>), calcd for  $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NOS}_3]$ -236.0243.

[0218] 参考例2

[0219] <硫辛酰胺三硫化物(外消旋体)的制造>



[0221] 向500mL四颈烧瓶中投入硫辛酰胺(外消旋体)1.00g(4.87mmol)、85%二甲基甲酰胺水溶液182mL(182.0v/w)。确认烧瓶的内容物已溶解后,冷却到内温4℃。向该烧瓶中,分3次每隔10分钟添加Oxone(注册商标)1.63g(4.89mmol、1.00当量),反应约1小时。在使用3mol/L硫酸水溶液将反应液的pH控制为5-11的同时,在内温5℃下分批投入硫化钠九水合物1.24g(5.16mmol、1.06当量),反应约1.5小时。添加水180mL(180.0v/w)和二氯甲烷50mL(50.0v/w),用二氯甲烷萃取后,将水层用二氯甲烷50mL(50.0v/w)萃取2次,将有机层合并,在外温30℃以下减压浓缩。在室温下用30分钟向浓缩残渣中滴加水80mL(80.0v/w)而使其结晶,将浆料液过滤后,用水50mL(50.0v/w)清洗。将湿晶在25℃下减压干燥,得到硫辛酰胺三硫化物(外消旋体)510mg(2.15mmol、收率44%、HPLC纯度92%、白色固体)。

[0222] <硫辛酰胺三硫化物的纯度试验(HPLC)>

[0223] 检测器:紫外吸光光度计(测定波长:220nm)

[0224] 柱:LiChrosorb RP-18(关东化学、4.0mmI.D.×250mm、5μm)

[0225] 柱温:40℃附近的固定温度

[0226] 流动相A:磷酸水溶液(pH3)

[0227] 流动相B:甲醇

[0228] 流动相的送液:按照下述方式改变流动相A和流动相B的混合比而进行浓度梯度控制。

[0229] [表1]

注入后时间 (分钟)	流动相 A (体积%)	流动相 B (体积%)
0~5	100	0
5~15	100→25	0→75
15~20	25	75
20~21	25→100	75→0
21~35	100	0

[0231] 流量:1mL/分钟

[0232] 注入量:10μL

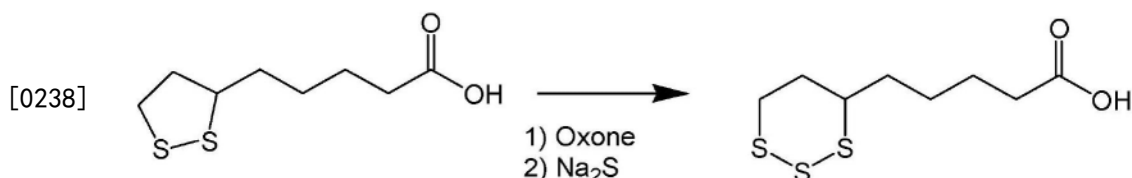
[0233] 面积测定范围:试样溶液注入后35分钟

[0234] 保留时间:硫辛酰胺亚砷(12~13分钟)、硫辛酰胺(约17分钟)、硫辛酰胺三硫化物(约19分钟)

[0235] 参考例3~9

[0236] 以下,“HP”为“羟基丙基”的缩写,“Me”为“甲基”的缩写,“Mal”为“麦芽糖基”的缩写。

[0237] <硫辛酸三硫化物的制造>



[0239] 将硫辛酸2.0g (9.02mmol)、75%乙醇水溶液40mL投入到反应容器中,冷却到内温0℃。向其中添加Oxone(注册商标)3.4g (10.20mmol),反应约2小时。将反应液中的无机盐滤出后,用乙醇7mL清洗。向滤液中添加硫化钠九水合物5.8g (24.1mmol),反应约1小时。向该反应液中滴加3mol/L硫酸水溶液7mL后,接着添加水20mL、乙酸乙酯(AcOEt)45mL,用AcOEt萃取。将水层用AcOEt 20mL萃取2次,将有机层合并,减压浓缩。向浓缩物中加入乙醇3mL而溶解后,将溶解液用ODS柱(YMC Dispo PackAT、流动相:乙腈水溶液)纯化,得到硫辛酸三硫化物0.7g (2.39mmol、HPLC纯度:100%)。

[0240] <硫辛酸三硫化物的CD包合物的制造>

[0241] 参考例3:硫辛酸三硫化物(外消旋体)的β-CD包合物

[0242] 向100mL茄形烧瓶中投入β-CD 1020.0mg (0.899mmol)、水80mL。确认烧瓶的内容物已溶解后,添加硫辛酸三硫化物99.8mg (0.419mmol),用水20mL清洗烧瓶内部并合并。在45℃下搅拌15分钟后,过滤,用水10mL清洗烧瓶内部和晶体。将得到的滤液在-20℃的冷冻库内冷冻23小时。在外温20℃下冷冻干燥约4.5天,得到包合物980.0mg(白色固体)。

[0243] 参考例4:硫辛酸三硫化物(外消旋体)的HP-β-CD包合物

[0244] 向50mL茄形烧瓶中投入HP-β-CD 1291.0mg、水16mL。确认烧瓶的内容物已溶解后,添加硫辛酸三硫化物100.0mg (0.419mmol)。在室温下搅拌约28小时后,过滤,用水10mL清洗烧瓶内部和晶体。将得到的滤液在-20℃的冷冻库内冷冻约2天。在外温20℃下冷冻干燥约2天,得到包合物1330.0mg(白色固体)。

[0245] 参考例5:(R)-硫辛酸三硫化物的HP-β-CD包合物

[0246] 向50mL茄形烧瓶中投入HP-β-CD 969.9mg、水10mL。确认烧瓶的内容物已溶解后,添加(R)-硫辛酸三硫化物100.3mg (0.421mmol),用水4mL清洗烧瓶内部并合并。在室温下搅拌约25小时后,过滤,用水12mL清洗烧瓶内部和晶体。将得到的滤液在-20℃的冷冻库内冷冻15小时。在外温20℃下冷冻干燥约2天,得到包合物1040.0mg(白色固体)。

[0247] 参考例6:硫辛酸三硫化物(外消旋体)的Me-β-CD包合物

[0248] 向50mL茄形烧瓶中投入Me-β-CD(数甲基化混合物)1616.0mg、水12mL。确认烧瓶的内容物已溶解后,添加硫辛酸三硫化物101.0mg (0.424mmol),用水4mL清洗烧瓶内部并合并。搅拌21小时后,过滤,用水12mL清洗烧瓶内部和晶体。将得到的滤液在-20℃的冷冻库内冷冻20小时。在外温20℃下冷冻干燥约4天,得到包合物1665.2mg(白色固体)。

[0249] 参考例7:(R)-硫辛酸三硫化物的Me-β-CD包合物

[0250] 向50mL茄形烧瓶中投入Me-β-CD(数甲基化混合物)1616.0mg、水16mL。确认烧瓶的内容物已溶解后,添加(R)-硫辛酸三硫化物99.9mg (0.420mmol),用水4mL清洗烧瓶内部并合并。在室温下搅拌6小时后,过滤,用水13mL清洗烧瓶内部和晶体。将得到的滤液在-20℃的冷冻库内冷冻28小时。在外温20℃下冷冻干燥约3天,得到包合物1610.9mg(白色固体)。

[0251] 参考例8:硫辛酸三硫化物(外消旋体)的Ma1-β-CD包合物

[0252] 向50mL茄形烧瓶中投入Ma1-β-CD 1224.2mg (0.839mmol)、水14mL。确认烧瓶的内

容器已溶解后,添加硫辛酸三硫化物100.4mg (0.421mmol),用水2mL清洗烧瓶内部并合并。在室温下搅拌31小时后,过滤,用水10mL清洗烧瓶内部和晶体。将得到的滤液在-20℃的冷冻库内冷冻22小时。在外温20℃下冷冻干燥约46小时,得到包合物1180.0mg (白色固体)。

[0253] 参考例9: (R)-硫辛酸三硫化物的Ma1-β-CD包接

[0254] 向50mL茄形烧瓶中投入Ma1-β-CD 1224.2mg (0.839mmol)、水10mL。确认烧瓶的内容物已溶解后,添加(R)-硫辛酸三硫化物100.1mg (0.420mmol),用水5mL清洗烧瓶内部并合并。在室温下搅拌4.5小时后,过滤,用水11mL清洗烧瓶内部和晶体。将得到的滤液在-20℃的冷冻库内冷冻24小时。在外温20℃下冷冻干燥约41小时,得到包合物1319.6mg (白色固体)。

[0255] 将参考例3~9中得到的包合物的收率和溶解度示于表2。

[0256] [表2]

实施例	硫辛酸三硫化物		β-CD		包合物(冷冻干燥品)			
	种类	溶解度 (g/L <sup>1)</sup> )	修饰	投料量 (w/w)	收率 (%) <sup>2)</sup>	含量(%)		溶解度 (g/L <sup>3)</sup> )
						实测	理论值	
3	外消旋体	0.1	无	10.2	84	8.6	8.9	0.77
4	外消旋体	0.1	HP	12.9	94	7.1	7.2	≥49
5	R体	0.3		9.7	99	9.6	9.4	≥65
6	外消旋体	0.1	Me	16.0	96	5.8	5.9	≥50
7	R体	0.3		16.2	99	6.1	5.8	≥41
8	外消旋体	0.1	Mal	12.2	88	7.5	7.6	≥45
9	R体	0.3			105	8.0	7.6	≥52

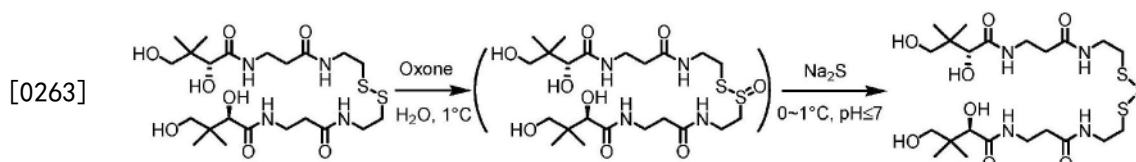
[0258] <sup>1)</sup>表示20℃下在水中的溶解度。

[0259] <sup>2)</sup>收率(%) = (收量 × 含量) / 理论收量 × 100

[0260] <sup>3)</sup>表示20℃下包合物中的硫辛酸三硫化物在水中的溶解度。

[0261] 在像“≥49g/L”那样进行记载的情况下,表示以49g/L溶解。

[0262] 参考例10:泛硫乙胺三硫化物的制造



[0264] 向1L四颈烧瓶中投入80%泛硫乙胺水溶液18.75g (27.04mmol、以泛硫乙胺计为15.00g)、水180mL (12.0v/w)后,冷却到内温1℃。向其中分4次每隔10分钟添加Oxone (注册商标) 10.34g (31.02mmol、1.15当量、以有效氧=4.8%来计算)后,用水8mL清洗烧瓶内部并合并,反应约3小时。在内温0~1℃下,用45分钟滴加0.67mol/L硫化钠水溶液45mL (29.98mmol、1.11当量),在滴加中使用3mol/L硫酸水溶液1.6mL而控制为pH7以下。在内温1℃、pH4下反应40分钟后,在内温1~5℃下添加乙醇500mL (33.3v/w),使无机盐析出后,在内温1~5℃下搅拌30分钟。滤出无机盐后,用乙醇50mL (3.3v/w)清洗,将滤液在外温23℃下减压浓缩而得到泛硫乙胺三硫化物的粗制品34g后,加入水6mL而溶解,制备柱原液40g (2.7w/w)。用ODS柱进行纯化,分取LC纯度为95%以上的级分。将级分在外温30℃下减压浓缩后,用油泵干燥,得到泛硫乙胺三硫化物9.57g (16.31mmol、收率60%、白色固体)。

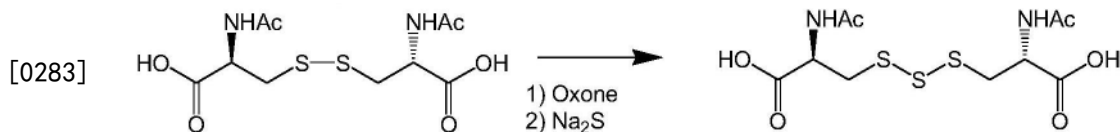
[0265] <sup>1</sup>HNMR: (D<sub>2</sub>O, 400MHz) δ (ppm) = 3.97 (s, 2H), 3.44-3.58 (m, 10H), 3.37 (d, J=11.4Hz, 2H), 3.04 (t, J=6.2Hz, 4H), 2.50 (t, J=6.2Hz, 4H), 0.91 (s, 6H), 0.87 (s, 6H)。

[0266] HR-ESI-TOF-MS: m/z 585.2086 ([M-H]<sup>-</sup>), calcd for [C<sub>22</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>3</sub>]<sup>-</sup> - 585.2092。

- [0267] <泛硫乙胺三硫化物的纯度试验>  
 [0268] 检测器:紫外吸光光度计(测定波长:220nm)  
 [0269] 柱:LiChrosorb RP-18(关东化学、4.0mm I.D.×250mm、5 $\mu$ m)  
 [0270] 柱温:40℃附近的固定温度  
 [0271] 流动相A:磷酸水溶液(pH3)  
 [0272] 流动相B:甲醇  
 [0273] 流动相的送液:按照下述方式改变流动相A和流动相B的混合比而进行浓度梯度控制。  
 [0274] [表3]

注入后时间 (分钟)	流动相 A (体积%)	流动相 B (体积%)
0~5	100	0
5~15	100→50	0→50
15~40	50	50
40~41	50→100	50→0
41~50	100	0

- [0275] [表3]  
 [0276] 流量:0.6mL/分钟  
 [0277] 注入量:5 $\mu$ L  
 [0278] 面积测定范围:试样溶液注入后40分钟  
 [0279] 保留时间:泛硫乙胺亚砷(约20分钟)、泛硫乙胺(约22分钟)、泛硫乙胺三硫化物(约23分钟)  
 [0280] 参考例11:泛硫乙胺三硫化物的滴鼻制剂(10%)  
 [0281] 将泛硫乙胺三硫化物(10质量%)、苄烷铵(0.01质量%)、羧基乙烯基聚合物(0.5质量%)、L-精氨酸(1质量%)、生理盐水(88.49质量%)在遮光下在真空搅拌装置内进行混合搅拌,在无菌环境下进行过滤灭菌处理,无菌填充于灭菌后的容器,由此制造含有泛硫乙胺三硫化物的滴鼻制剂。  
 [0282] 参考例12:N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物的制造

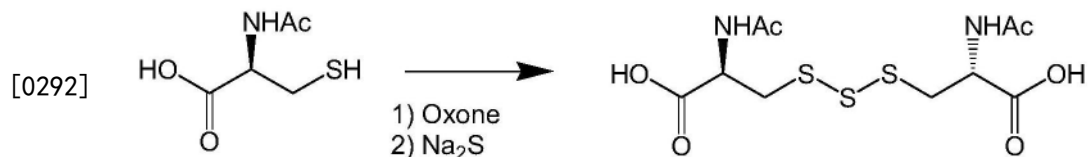


- [0284] 将N,N'-二乙酰基-L-胱氨酸1.0g(3.08mmol)、水10mL投入到反应容器中,冷却到内温1℃。向其中添加Oxone(注册商标)1.25g(3.72mmol),反应约3小时。接着滴加0.44mol/L硫化钠水溶液8.5mL(3.71mmol),反应约3小时。向反应液中添加乙腈33mL后,滤出无机盐,用乙腈5mL清洗。将该滤液用蒸发器减压浓缩,浓缩物用ODS柱(流动相:乙腈水溶液)进行纯化,得到N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物0.2g(0.56mmol)。  
 [0285] HPLC条件如下。  
 [0286] 检测器:紫外吸光光度计(测定波长:220nm)  
 [0287] 柱:LiChrosorb RP-18(关东化学、4.0×250mm、5 $\mu$ m)  
 [0288] 柱温:40℃附近的固定温度

[0289] 流动相:40% (v/v) 乙腈水溶液

[0290] 流量:0.5mL/分钟

[0291] 参考例13:N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物的制造



[0293] 将N-乙酰基-L-半胱氨酸1.0g (6.13mmol)、20%乙腈水溶液40mL投入到反应容器中,冷却到内温5℃。向其中添加Oxone(注册商标)3.4g (10.14mmol),反应约2.5小时。接着添加硫化钠九水合物1.5g (6.12mmol),反应约1小时。加入乙腈33mL后,滤出无机盐,用乙腈3mL清洗。将该滤液用蒸发器减压浓缩,浓缩物用ODS柱(流动相:乙腈水溶液)进行纯化,得到N,N'-二乙酰基-L-半胱氨酸三硫化物0.1g (0.28mmol)。

[0294] HPLC条件与参考例12中记载的条件相同。

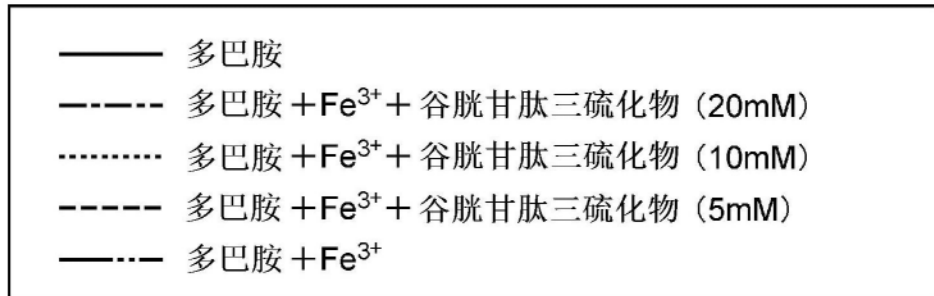
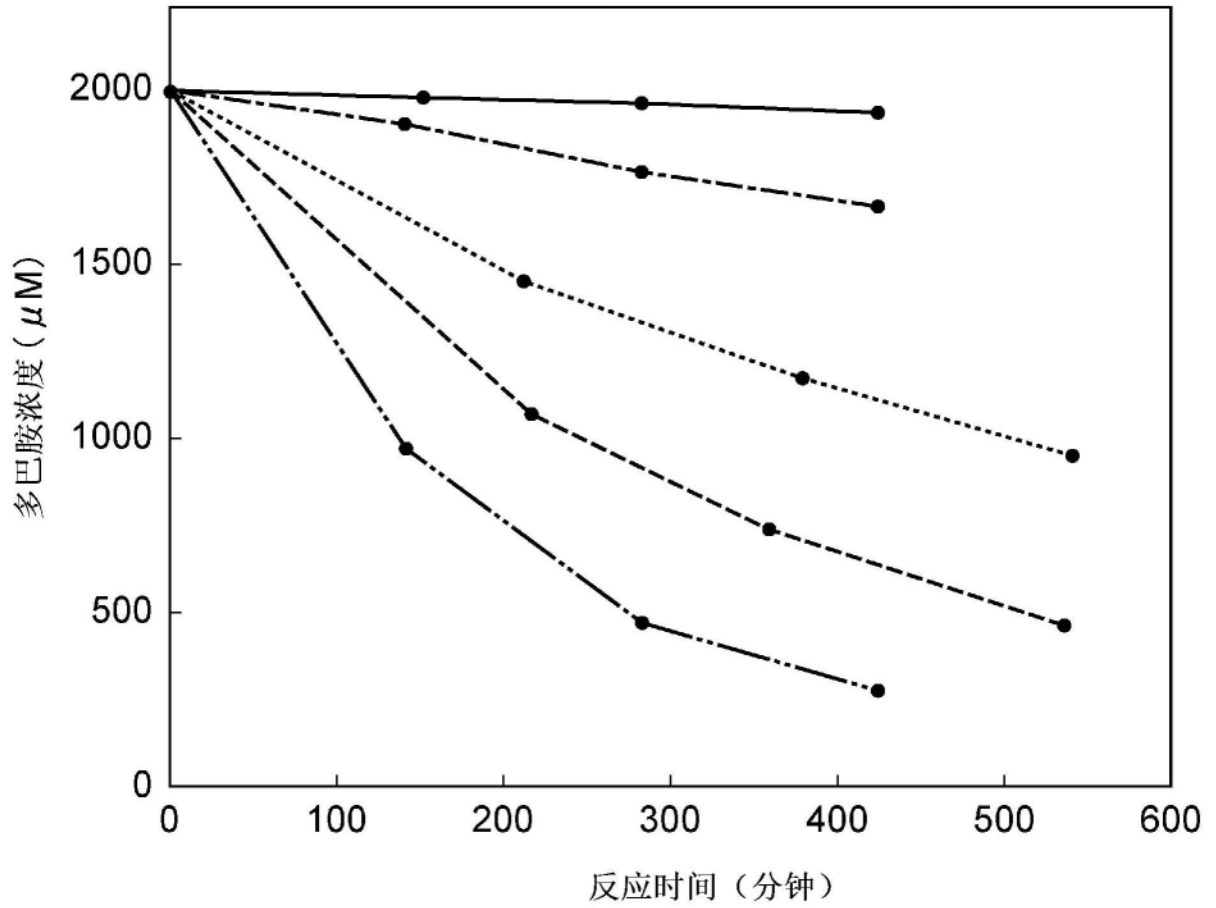


图1

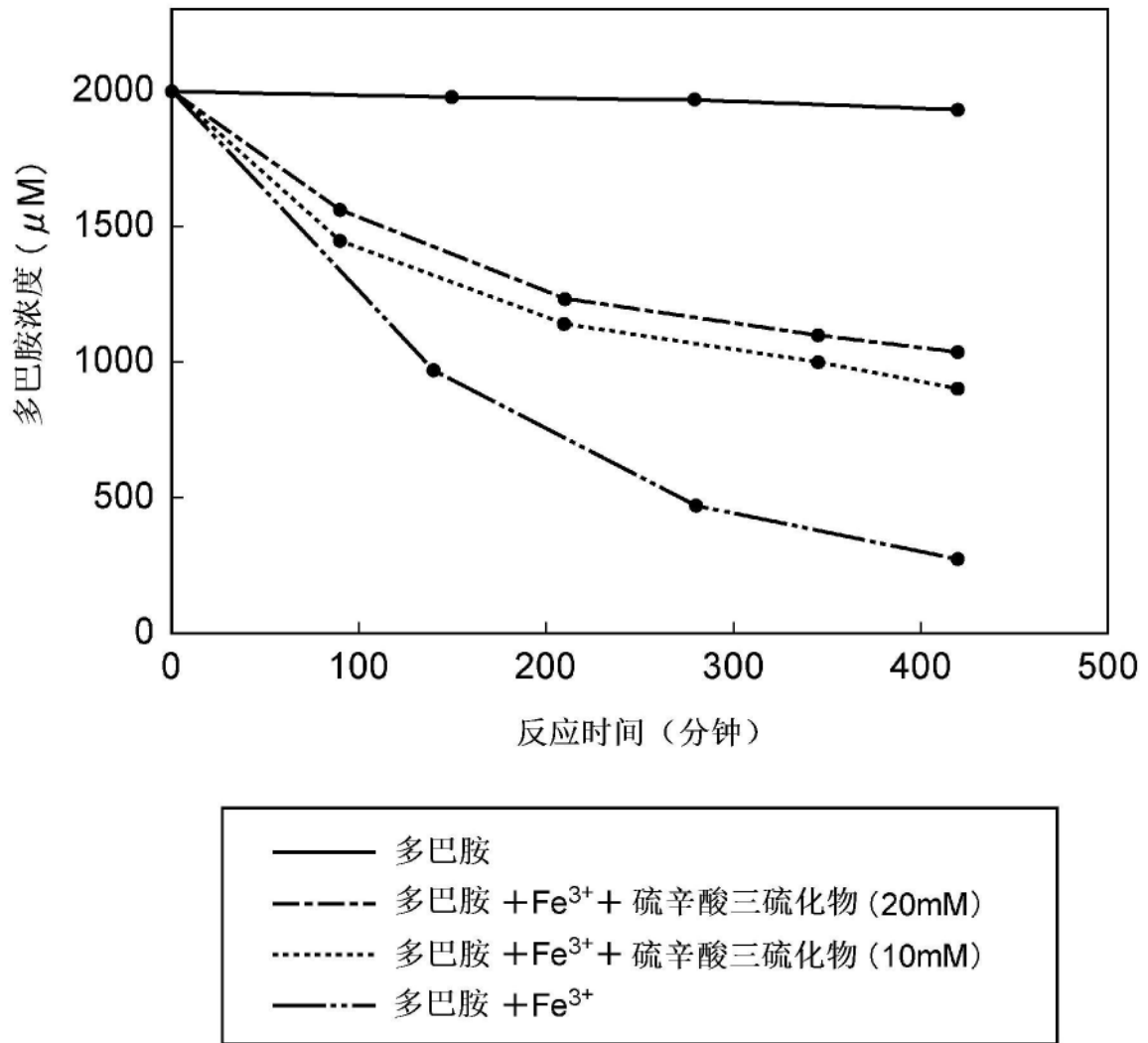


图2

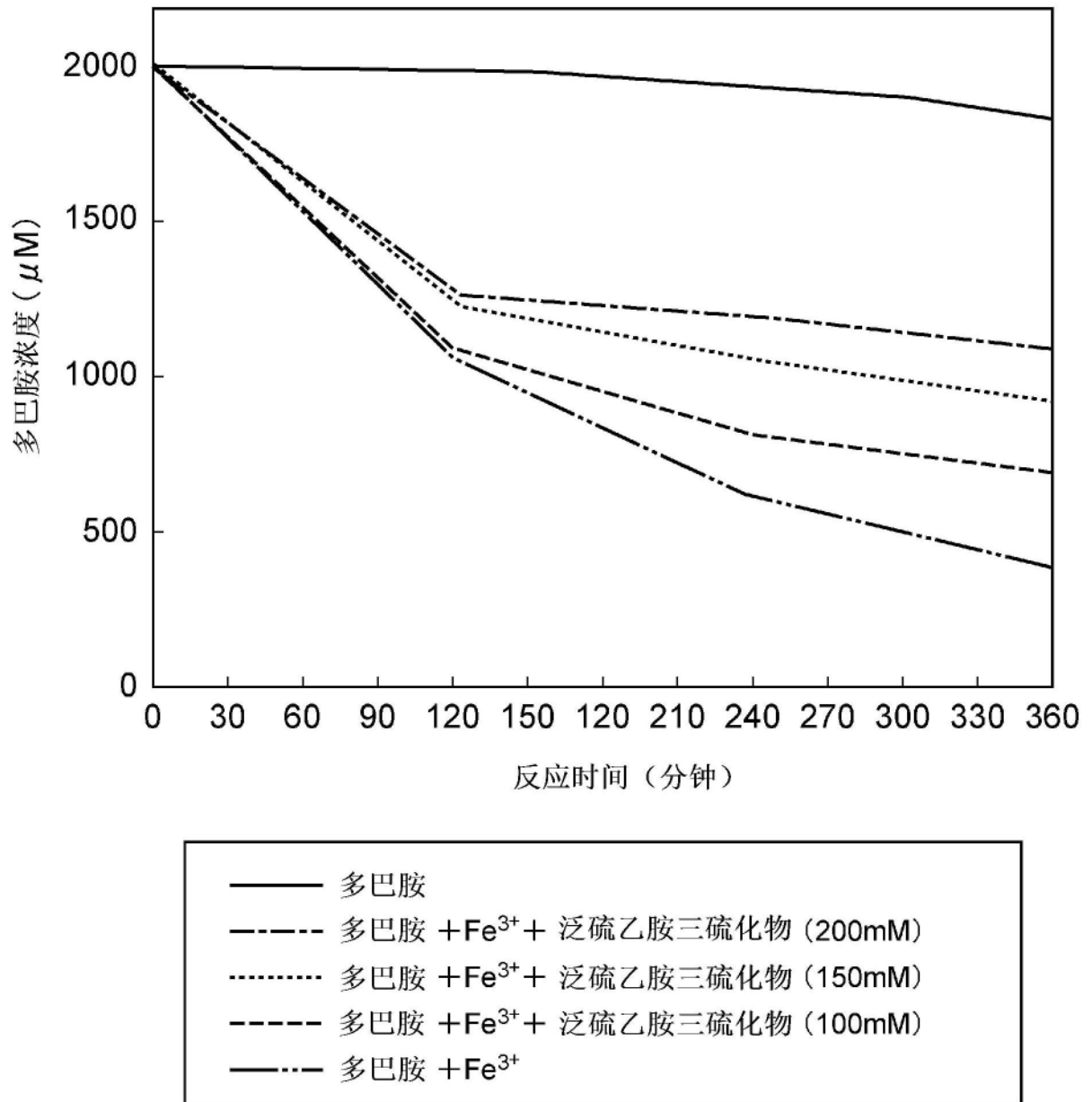


图3

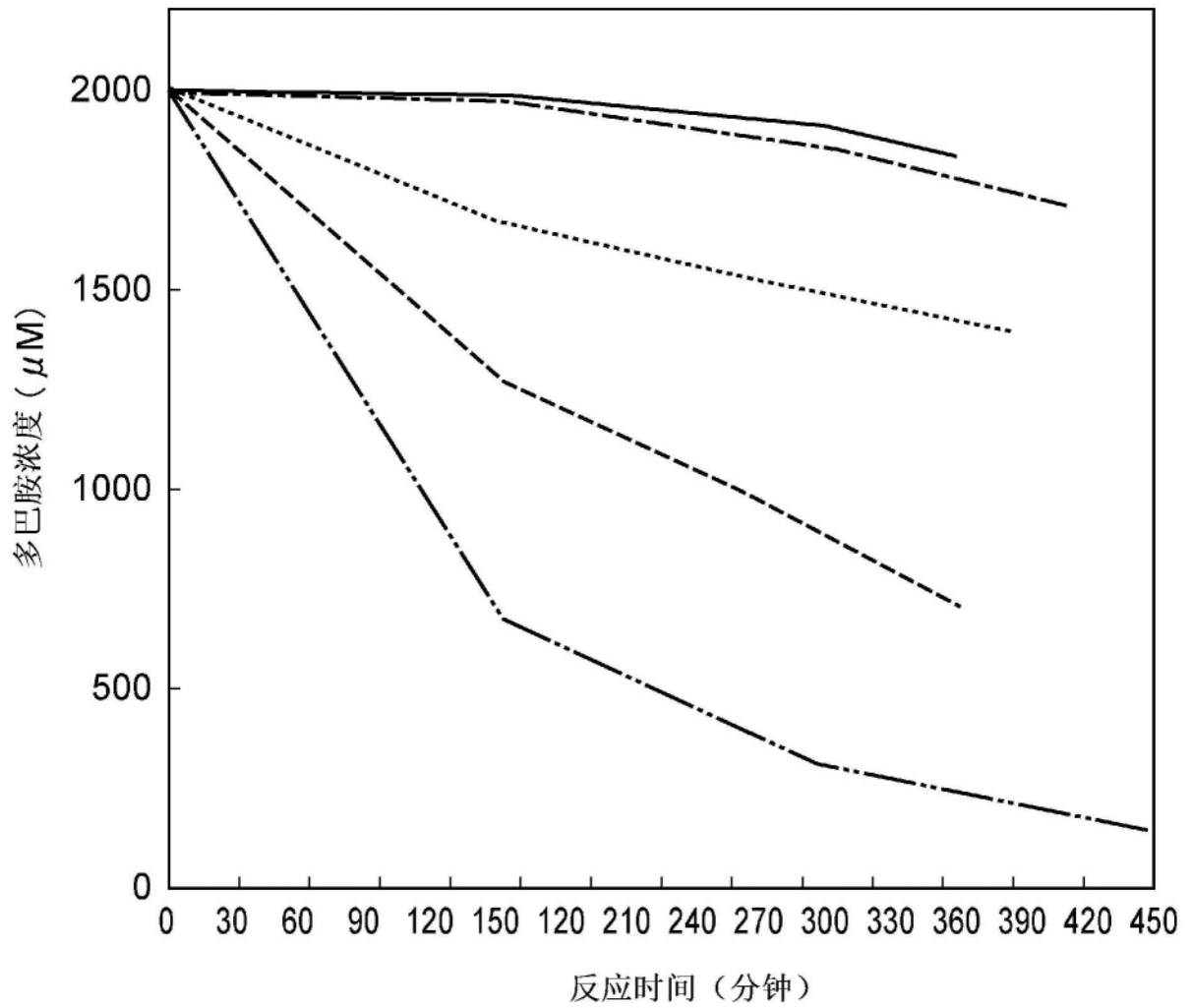


图4