

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5978136号
(P5978136)

(45) 発行日 平成28年8月24日(2016.8.24)

(24) 登録日 平成28年7月29日(2016.7.29)

(51) Int.Cl.

C07C 327/30 (2006.01)
C07D 241/08 (2006.01)

F 1

C07C 327/30
C07D 241/08

C S P

請求項の数 3 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2012-557158 (P2012-557158)
 (86) (22) 出願日 平成23年3月8日(2011.3.8)
 (65) 公表番号 特表2013-522207 (P2013-522207A)
 (43) 公表日 平成25年6月13日(2013.6.13)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2011/027476
 (87) 國際公開番号 WO2011/112535
 (87) 國際公開日 平成23年9月15日(2011.9.15)
 審査請求日 平成26年3月6日(2014.3.6)
 (31) 優先権主張番号 61/312,625
 (32) 優先日 平成22年3月10日(2010.3.10)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 512233260
 プロメンテイス・ファーマシューティカル
 ズ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、ウイスコンシン・532
 03、ミルウォーキー、ノース・プランキ
 ントン・アベニュー・826、スイート・
 400
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口國際特許事務所
 (72) 発明者 ウォルフ、マーク・エイ
 アメリカ合衆国、ニューヨーク・120
 53、デランソン、ステート・ハイウェイ
 ・30・7893

最終頁に続く

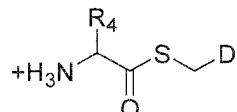
(54) 【発明の名称】プロピオン酸、プロピオン酸エステルおよび関連化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式II:

【化1】



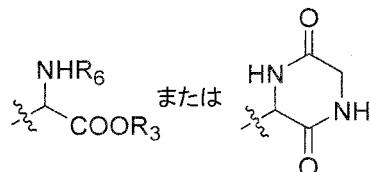
II

[式中、

D は、

【化2】

10

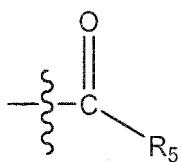


であり；

R₃ は、H および直鎖または分枝鎖 C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択され；R₄ は、直鎖または分枝鎖 C₁ - C₆ アルキルであり；

20

R₆ は、H および
【化 3】

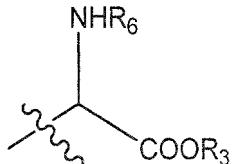


からなる群から選択され；並びに
R₅ は、直鎖または分枝鎖 C₁ - C₆ アルキルである]
の化合物または医薬的に許容されるこの塩。

10

【請求項 2】

D が、
【化 4】

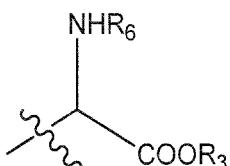


であり；R₄ がイソプロピルであり；R₆ がH であり；およびR₃ がH である、請求項
1 に記載の化合物。

20

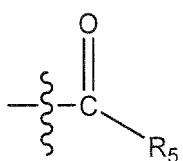
【請求項 3】

D が、
【化 5】



であり；R₄ がイソプロピルであり；R₆ が
【化 6】

30



であり；R₃ がC H₃ であり；およびR₅ がC H₃ である、請求項 1 に記載の化合物。
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規プロピオン酸、プロピオン酸エステルおよび関連化合物ならびに限定さ
れるものではないが、統合失調症および薬物依存症を含む中枢神経系（CNS）の疾患お
よび／または病態を含む疾患および／または病態の治療にこれらの化合物を使用する方法
に関する。

40

【背景技術】

【0002】

統合失調症は、世界人口の1%を苦しめる消耗性疾患である。統合失調症を治療するた
めの有効な投薬治療の開発は、根本となる病態生理学の特性決定の前進に依存する。クロ
ルプロマジンおよび他のフェノチアジンは、統合失調症の治療において有用な第1世代の
抗精神病薬（「定型抗精神病薬」と称される。）とみなされる。

【0003】

50

統合失調症は、グルタミン酸受容体へのシグナリングの縮小およびグルタチオンレベルの縮小を伴い得る。グルタチオンレベルの枯渇は、酸化的ストレスの増加ならびに시스チン-グルタミン酸アンチポーター活性、グルタミン酸神経伝達、シナプス連結および遺伝子発現の損傷を導き得、これらは全て統合失調症において観察される。さらに、시스チン-グルタミン酸アンチポーター活性の損傷および不完全なグルタミン酸神経伝達は、制御不能な薬物使用、即ち薬物依存症の問題に影響を与える。

【0004】

システインプロドラッグ、例えばN-アセチルシステイン（「NAC」）は、細胞外시스チンレベルを明らかに上昇させ、これにより急な시스チン濃度勾配を作出することにより시스チン-グルタミン酸交換を促進するために使用される。

10

【0005】

しかしながら、NACの代替物が必要とされている。NACは、薬物の利用を制限し、代謝副生物の蓄積に起因して副作用の可能性を潜在的に増加させる高用量の使用量を要求する甚大な初回通過代謝を受ける。本発明の化合物は、初回通過代謝の問題を実質的に回避し、従ってNACおよび他の従来のシステインプロドラッグと比較して効力の増加を示すように設計される。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、NACに伴う問題の発生率が低減される新規化合物が必要とされている。

20

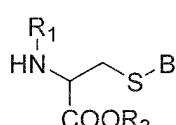
【課題を解決するための手段】

【0007】

一態様において、本発明は、式I：

【0008】

【化1】



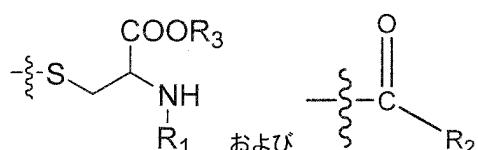
I

30

[式中、
Bは、

【0009】

【化2】



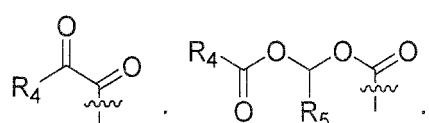
からなる群から選択され；

40

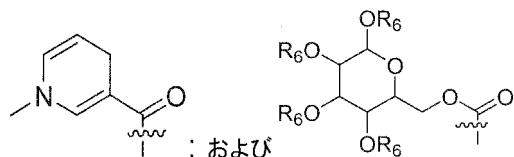
R₁は、

【0010】

【化3】



【化4】

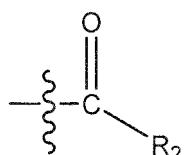


からなる群から選択され；

R₂は、直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルであり；R₃は、Hおよび直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルからなる群から選択され；R₄およびR₅は、独立して、直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルであり；ならびに 10
R₆は、Hまたは

【0011】

【化5】



である。】

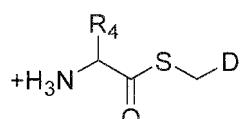
の化合物を対象とする。 20

【0012】

別の態様において、本発明は、式II：

【0013】

【化6】



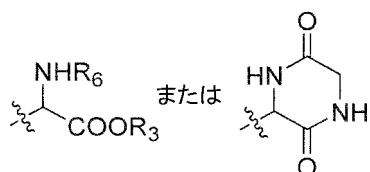
II

〔式中、

Dは、

【0014】

【化7】

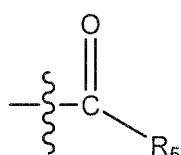


であり；

R₃は、Hおよび直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルからなる群から選択され； 40R₄は、直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルであり；R₆は、Hおよび

【0015】

【化8】



からなる群から選択され；ならびに

50

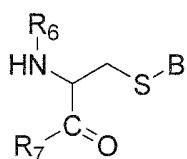
R₅ は、直鎖または分枝鎖C₁ - C₆ アルキルである。] の化合物を対象とする。

【0016】

別の態様において、本発明は、式III：

【0017】

【化9】



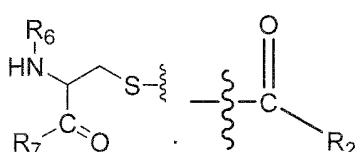
10

III

[式中、Bは、

【0018】

【化10】

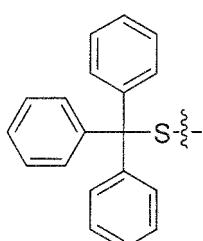


20

および

【0019】

【化11】



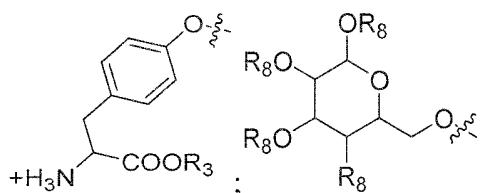
30

からなる群から選択され；

R₇は、

【0020】

【化12】



40

および-S-CH₂F

からなる群から選択され；

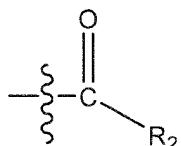
R₂は、直鎖または分枝鎖C₁ - C₆ アルキルであり；

R₃は、Hおよび直鎖または分枝鎖C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択され；ならびに

R₆およびR₈は、独立して、Hおよび

【0021】

【化13】



からなる群から選択される。]

の化合物を対象とする。

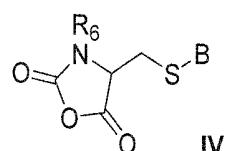
【0022】

さらに別の態様において、本発明は、式IV：

10

【0023】

【化14】



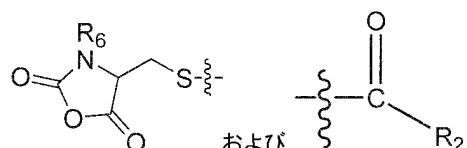
[式中、

Bは、

【0024】

20

【化15】



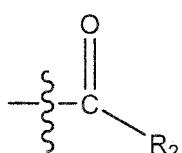
からなる群から選択され；

R₂は、直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルからなる群から選択され；ならびにR₆は、Hおよび

【0025】

30

【化16】



からなる群から選択される。]

の化合物を対象とする。

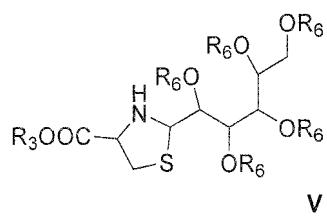
【0026】

さらに別の態様において、本発明は、式V：

40

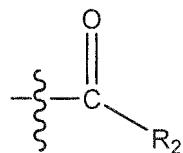
【0027】

【化17】

[式中、R₃は、Hおよび直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルからなる群から選択され；

50

R₆ は、H および
【0028】
【化18】



からなる群から選択され；ならびに

R₂ は、直鎖または分枝鎖C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される。】

10

の化合物を対象とする。

【0029】

本発明はまた、提供される化合物の医薬的に許容される塩を包含する。

【0030】

別の態様において、本発明は、治療有効量の式I - Vのいずれかの化合物または医薬的に許容されるこの塩を対象に投与することを含む、対象における疾患または病態を治療する方法を対象とする。好ましい対象への投与経路は、経口送達を介するものである。好ましくは、本発明の化合物により治療可能な疾患または病態は、中枢神経系（CNS）に関する。

【0031】

20

好ましい実施形態において、疾患は統合失調症である。

【0032】

別の態様において、本発明は、治療有効量の式I - Vのいずれかの化合物または医薬的に許容されるこの塩を対象に投与することを含む、対象における薬物渴望を治療する方法を提供する。好ましい対象への投与経路は、経口送達を介するものである。

【0033】

本発明は、式I - Vのいずれかの化合物または医薬的に許容されるこの塩を医薬的に許容される担体との組合せにおいて含有する医薬組成物をさらに包含する。

【0034】

30

対象における疾患または病態の治療のためのこのような医薬組成物（代替的に「医薬品」と称される。）を配合／製造する方法も、本発明の範囲内である。

【発明を実施するための形態】

【0035】

特に記載のない限り、以下の定義を使用する。

【0036】

本明細書において使用される用語「低級アルキル基」は、1から6個の炭素原子を有する直鎖、分枝鎖または環式アルキル基を示す。これらのアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ネオペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、3-ヘキシル基、2-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基およびシクロヘキシル基が挙げられる。これらのアルキル基において、メチル基、エチル基などが好ましい。

40

【0037】

本明細書において使用される用語「アリール基」は、5から12個の炭素原子から構成される単環式または二環式芳香族置換基、例えばフェニル基、インデニル基、ナフチル基およびフルオレニル基を示す。これらのアリール基において、フェニル基が好ましい。アリール基は、置換されていてよい。用語「アリールチオ基」は、5から12個の炭素原子から構成され、チオ部分をさらに含む単環式または二環式芳香族置換基を示す。

【0038】

50

用語「アルコキシ基」は、酸素に結合しているアルキル（炭素および水素鎖）基、従つて：R-Oを指す。

【0039】

用語「アリールオキシ基」は、酸素に結合しているアリール基、従つて：Ar-Oを指す。

【0040】

本明細書において使用される用語「アシル基」は、ホルミル基、1から6個の炭素原子を有する直鎖、分枝鎖もしくは環式アルキル基を有するアシル基、1から6個の炭素原子を有する直鎖、分枝鎖もしくは環式アルケニル基を有するアシル基、1から6個の炭素原子を有する直鎖、分枝鎖もしくは環式アルキニル基を有するアシル基または置換されていてよいアリール基を有するアシル基、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基、ベンゾイル基およびナフトイル基を示す。複素環を有するアシル基、例えばフラニルカルボニル基、チエニルカルボニル基、イソオキサゾリルカルボニル基およびチアゾリルカルボニル基を使用することもできる。

【0041】

一般に、特に記載のない限り、本明細書に言及される化学基はいずれも、場合により置換されていてよい。

【0042】

用語「プロドラッグ」は、開裂可能な基を有し、生理学的条件下でインビボにおいて医薬的に活性な化合物となる、本発明の化合物のモノマーおよびダイマーを含む化合物を指す。

【0043】

用語「ダイマー」は、本明細書に記載の2個の同一のプロドラッグまたは保護システィンアナログのジスルフィド結合により形成される化学物質を指す。

【0044】

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

【0045】

用語「糖」は、任意の単糖または二糖を指し、具体的には、限定されるものではないが、糖の酸エステルが挙げられる。例えば、糖は糖環の任意の炭素においてOAc基により置換されていてよい。

【0046】

用語「治療有効量」は、疾患または障害を治療するために対象に投与される場合に、このような疾患または障害のための治療に影響を及ぼすのに十分な化合物の量を意味する。

「治療有効量」は、化合物、疾患または障害およびこの重症度ならびに治療すべき対象の年齢、体重などに応じて変動し得る。

【0047】

任意の疾患もしくは障害を「治療する」または任意の疾患もしくは障害の「治療」という用語は、一実施形態において、疾患または障害を改善（即ち、疾患の進行またはこの臨床症状の少なくとも1種を停止または軽減）することを指す。別の実施形態において、「治療する」または「治療」は、対象により認識することができない少なくとも1種の物理的パラメータを改善することを指す。さらに別の実施形態において、「治療する」または「治療」は、疾患または障害を、物理的に（例えば、認識可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば、物理的パラメータの安定化）のいずれかまたはこの両方で調節することを指す。さらに別の実施形態において、「治療する」または「治療」は、疾患もしくは障害の発症を遅延させることまたはさらには疾患もしくは障害を予防することを指す。

【0048】

一態様において、本発明は、式I：

10

20

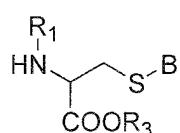
30

40

50

【0049】

【化19】



I

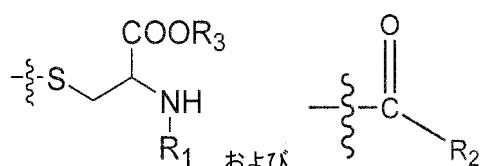
[式中、

Bは、

10

【0050】

【化20】



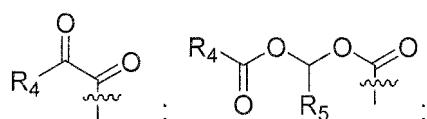
からなる群から選択され；

R₁は、

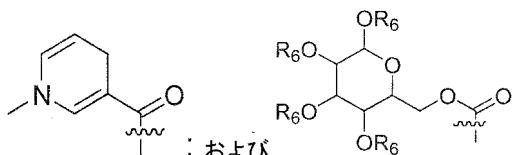
【0051】

20

【化21】



【化22】



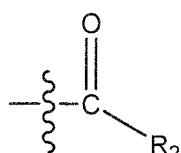
30

からなる群から選択され；

R₂は、直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルであり；R₃は、Hおよび直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルからなる群から選択され；R₄およびR₅は、独立して、直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルであり；ならびにR₆は、Hまたは

【0052】

【化23】



40

である。]

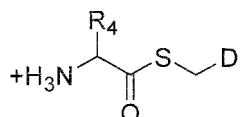
の化合物を対象とする。

【0053】

別の態様において、本発明は、式II：

【0054】

【化24】



II

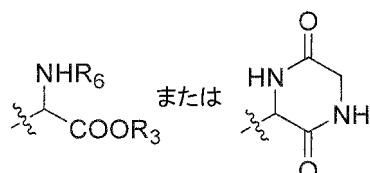
〔式中、

Dは、

【0055】

【化25】

10



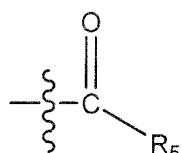
であり；

R₃は、Hおよび直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルからなる群から選択され；R₄は、直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルであり；R₆は、Hおよび

20

【0056】

【化26】



からなる群から選択され；ならびに

R₅は、直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルである。】

30

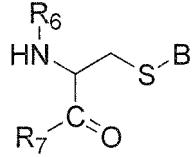
の化合物を対象とする。

【0057】

別の態様において、本発明は、式III：

【0058】

【化27】



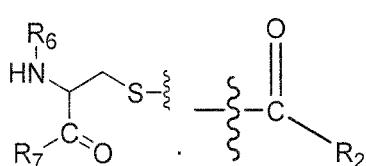
III

40

〔式中、Bは、

【0059】

【化28】

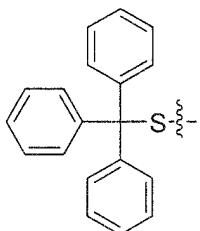


および

【0060】

50

【化 2 9】



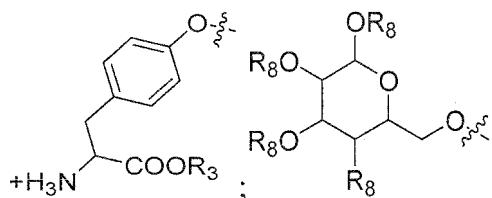
からなる群から選択され；

 R_7 は、

10

【0061】

【化 3 0】

および - S - C H ₂ F

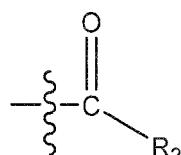
からなる群から選択され；

20

 R_2 は、直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルであり； R_3 は、H および直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；ならびに R_6 および R_8 は、独立して、H および

【0062】

【化 3 1】



30

からなる群から選択される。】

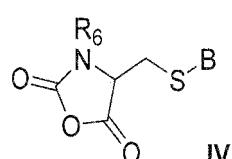
の化合物を対象とする。

【0063】

さらに別の態様において、本発明は、式 IV：

【0064】

【化 3 2】



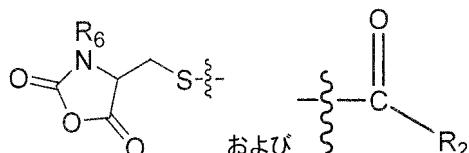
40

[式中、

B は、

【0065】

【化33】



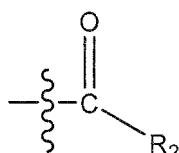
からなる群から選択され；

R₂は、直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルからなる群から選択され；ならびにR₆は、Hおよび

【0066】

10

【化34】



からなる群から選択される。】

の化合物を対象とする。

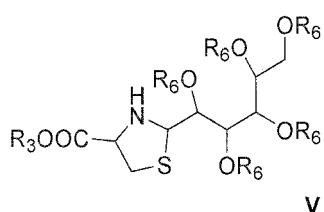
【0067】

20

さらに別の態様において、本発明は、式V：

【0068】

【化35】

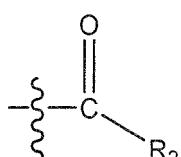
[式中、R₃は、Hおよび直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルからなる群から選択され；

30

R₆は、Hおよび

【0069】

【化36】



からなる群から選択され；ならびに

R₂は、直鎖または分枝鎖C₁-C₆アルキルからなる群から選択される。】

40

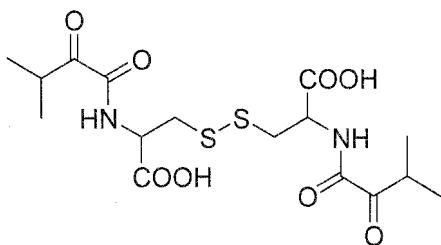
の化合物を対象とする。

【0070】

目下好ましい化合物としては、以下の化合物が挙げられる：

【0071】

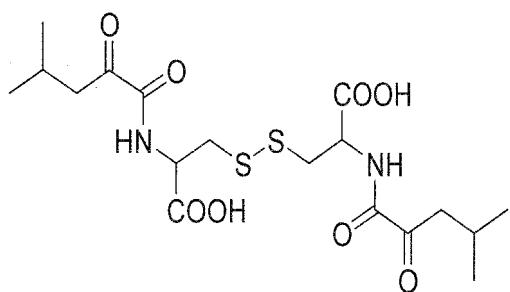
【化37】



3 - [2 - カルボキシ - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - ブチリルアミノ) - エチルジスルファニル] - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - ブチリルアミノ) - プロピオン酸 ; 10

【0072】

【化38】

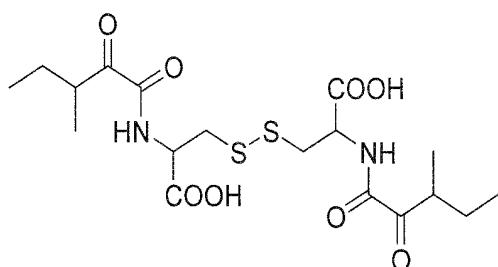


20

3 - [2 - カルボキシ - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソ - ペンタノイルアミノ) - エチルジスルファニル] - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソ - ペンタノイルアミノ) - プロピオニン酸 ;

【0073】

【化39】

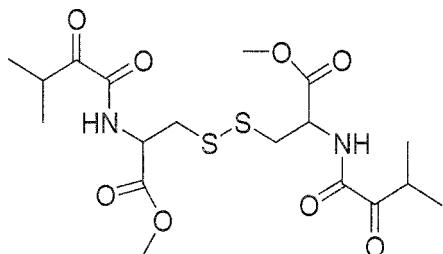


30

3 - [2 - カルボキシ - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - ペンタノイルアミノ) - エチルジスルファニル] - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - ペンタノイルアミノ) - プロピオニン酸 ;

【0074】

【化40】

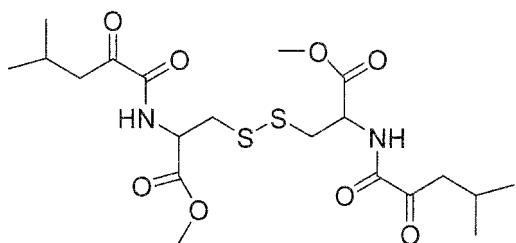


40

3 - [2 - メトキシカルボニル - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - ブチリルアミノ) - エチルジスルファニル] - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - ブチリルアミノ) - プロピオニン酸メチルエステル ;

【0075】

【化41】

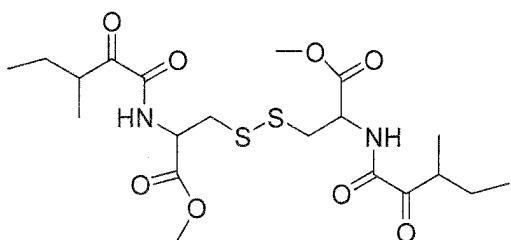


3 - [2 - メトキシカルボニル - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソ - ペンタノイルアミノ) - エチルジスルファニル] - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソ - ペンタノイルアミノ) - プロピオン酸メチルエステル ;

10

【0076】

【化42】

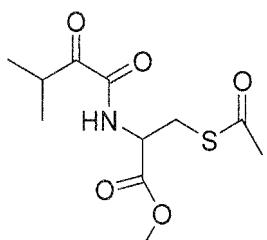


20

3 - [2 - メトキシカルボニル - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - ペンタノイルアミノ) - エチルジスルファニル] - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - ペンタノイルアミノ) - プロピオン酸メチルエステル ;

【0077】

【化43】

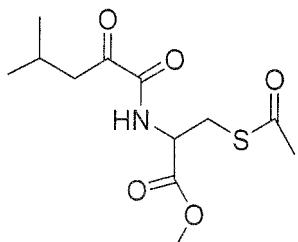


30

3 - アセチルスルファンール - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - ブチリルアミノ) - プロピオン酸メチルエステル ;

【0078】

【化44】

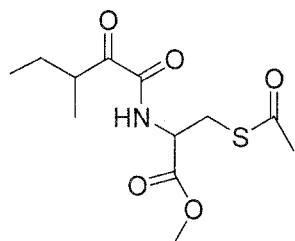


40

3 - アセチルスルファンール - 2 - (4 - メチル - 2 - オキソ - ペンタノイルアミノ) - プロピオン酸メチルエステル ;

【0079】

【化45】

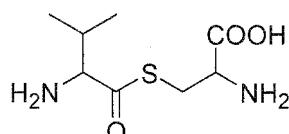


3 - アセチルスルファニル - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - ペンタノイルアミノ) -
プロピオン酸メチルエステル ;

10

【0080】

【化46】

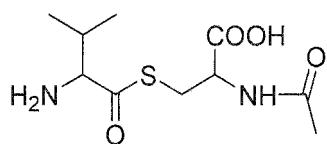


2 - アミノ - 3 - (2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルスルファニル) - プロピオン酸
;

【0081】

20

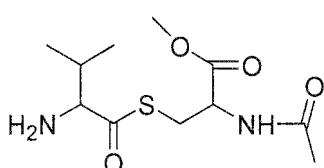
【化47】



2 - アセチルアミノ - 3 - (2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルスルファニル) - プロ
ピオン酸 ;

【0082】

【化48】

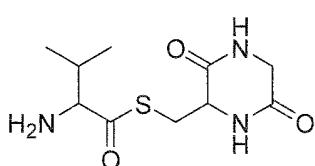


2 - アセチルアミノ - 3 - (2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルスルファニル) - プロ
ピオン酸メチルエ斯特ル ;

30

【0083】

【化49】

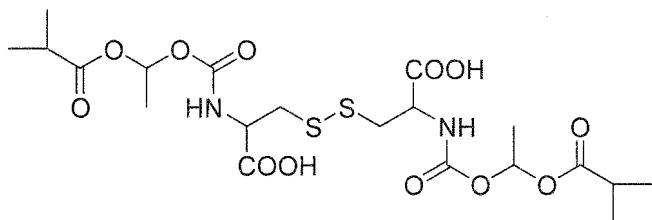


2 - アミノ - 3 - メチル - チオ酷酸 S - (3 , 6 - ジオキソ - ピペラジン - 2 - イルメ
チル) エ斯特ル ;

40

【0084】

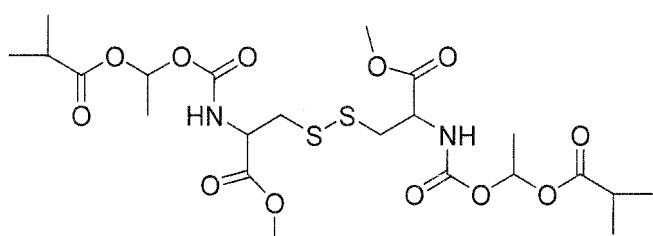
【化 5 0】



3 - [2 - カルボキシ - 2 - (1 - イソブチリルオキシ - エトキシカルボニルアミノ) - エチルジスルファニル] - 2 - (1 - イソブチリルオキシ - エトキシカルボニルアミノ) - プロピオン酸 :

[0 0 8 5]

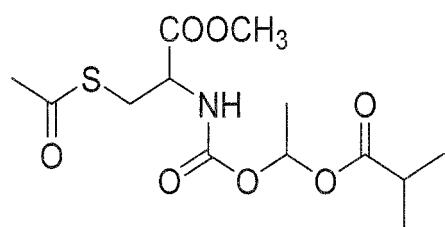
【化 5 1】



2 - (1 - イソブチリルオキシ - エトキシカルボニルアミノ) - 3 - [2 - (1 - イソブチリルオキシ - エトキシカルボニルアミノ) - 2 - メトキシカルボニル - エチルジスルファニル] - プロピオン酸メチルエステル；

[0 0 8 6]

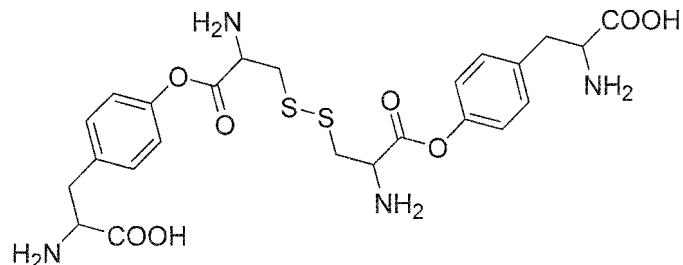
【化 5.2】



3 - アセチルスルファニル - 2 - (1 - イソブチリルオキシ - エトキシカルボニルアミノ) - プロピオン酸メチルエステル；

[0 0 8 7]

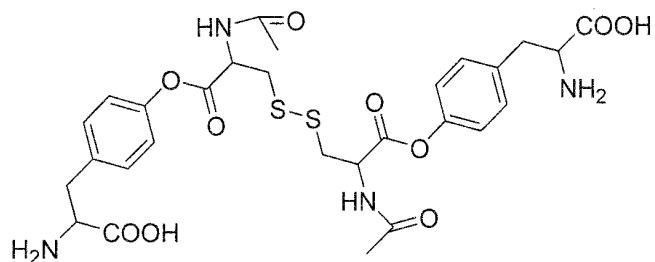
【化 5 3】



2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - アミノ - 3 - { 2 - アミノ - 2 - [4 - (2 - アミノ - 2 - カルボキシ - エチル) - フェノキシカルボニル] - エチルジスルファニル } - プロピオニルオキシ) - フェニル] - プロピオン酸；

[0 0 8 8]

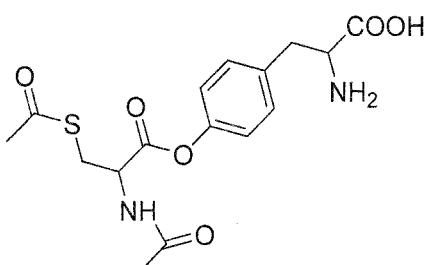
【化 5 4】



3 - [4 - (2 - アセチルアミノ - 3 - { 2 - アセチルアミノ - 2 - [4 - (2 - アミノ - 2 - カルボキシ - エチル) - フェノキシカルボニル] - エチルジスルファニル } - プロピオニルオキシ) - フェニル] - 2 - アミノ - プロピオン酸 ; 10

【0089】

【化 5 5】

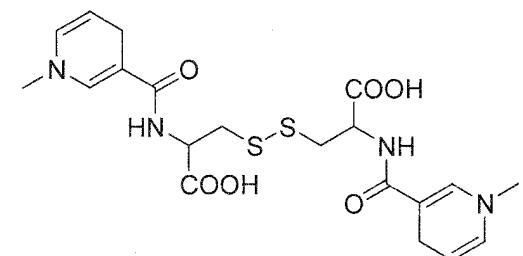


20

3 - [4 - (2 - アセチルアミノ - 3 - アセチルスルファニル - プロピオニルオキシ) - フェニル] - 2 - アミノ - プロピオン酸 ;

【0090】

【化 5 6】

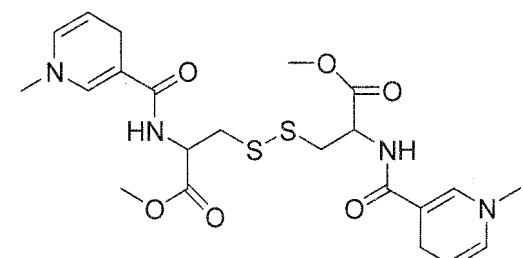


30

3 - { 2 - カルボキシ - 2 - [(1 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - エチルジスルファニル } - 2 - [(1 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸 ;

【0091】

【化 5 7】



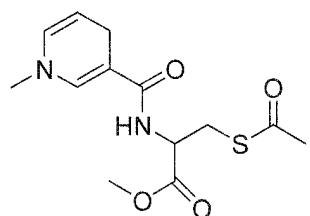
40

3 - { 2 - メトキシカルボニル - 2 - [(1 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - エチルジスルファニル } - 2 - [(1 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸メチルエステル ;

【0092】

50

【化 5 8】

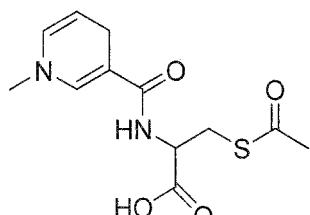


3 - アセチルスルファニル - 2 - [(1 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸メチルエステル ;

【0093】

10

【化 5 9】

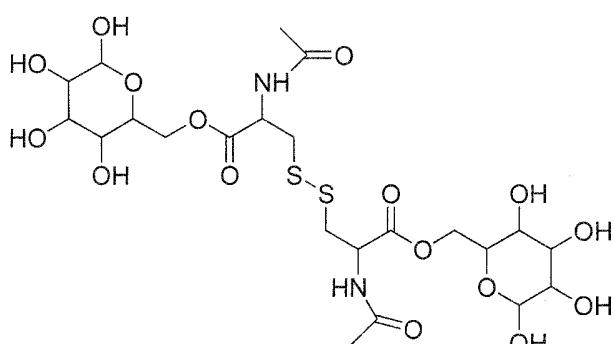


3 - アセチルスルファニル - 2 - [(1 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸 ;

【0094】

20

【化 6 0】

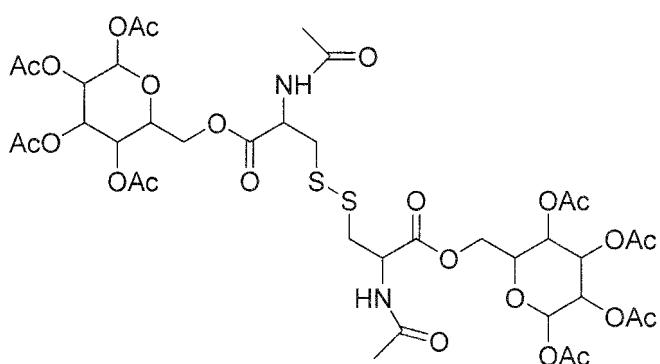


30

2 - アセチルアミノ - 3 - [2 - アセチルアミノ - 2 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメトキシカルボニル) - エチルジスルファニル] - プロピオン酸 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチルエステル ;

【0095】

【化 6 1】



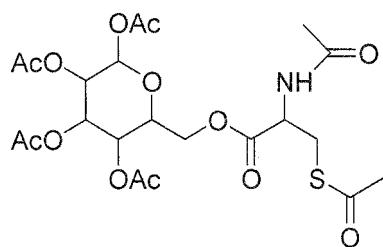
40

2 - アセチルアミノ - 3 - [2 - アセチルアミノ - 2 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラアセトキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメトキシカルボニル) - エチルジスルファニル] - プロピオン酸 3 , 4 , 5 , 6 - テトラアセトキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチルエステル ;

50

【0096】

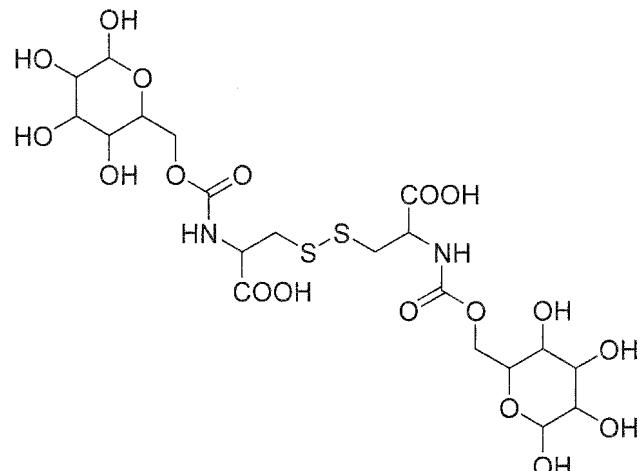
【化62】



2 - アセチルアミノ - 3 - アセチルスルファニル - プロピオン酸 3 , 4 , 5 , 6 - テト
ラアセトキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチルエステル ; 10

【0097】

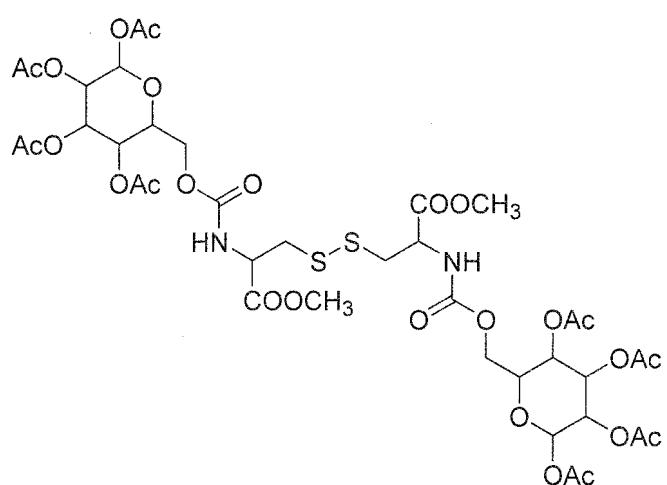
【化63】



3 - [2 - カルボキシ - 2 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロキシ - テトラヒドロ - ピ
ラン - 2 - イルメトキシカルボニルアミノ) - エチルジスルファニル] - 2 - (3 , 4 ,
5 , 6 - テトラヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメトキシカルボニルアミノ
) - プロピオン酸 ; 30

【0098】

【化64】



3 - [2 - メトキシカルボニル - 2 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラアセトキシ - テトラヒ
ドロ - ピラン - 2 - イルメトキシカルボニルアミノ) - エチルジスルファニル] - 2 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラアセトキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメトキシカルボニ
ルアミノ) - プロピオン酸メチルエステル ;

【0099】

10

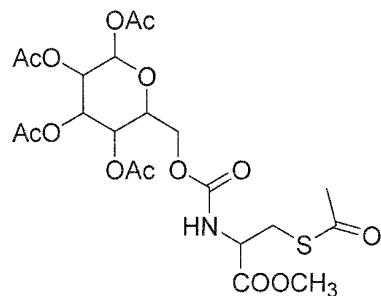
20

30

40

50

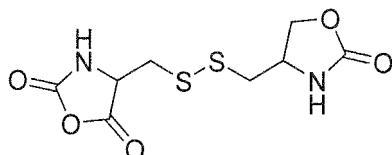
【化 6 5】



3 - アセチルスルファニル - 2 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラアセトキシ - テトラヒドロ
- ピラン - 2 - イルメトキシカルボニルアミノ) - プロピオン酸メチルエステル ; 10

【0100】

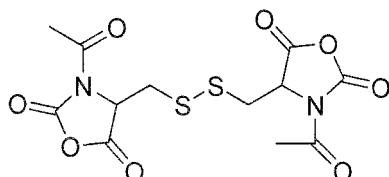
【化 6 6】



4 , 4 ' - ジスルファンジイルビス (メチレン) ジオキサゾリジン - 2 , 5 - ジオン ;
【0101】

20

【化 6 7】

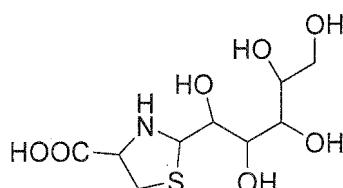


4 , 4 ' - ジスルファンジイルビス (メチレン) ビス (3 - アセチルオキサゾリジン -
2 , 5 - ジオン) ;

【0102】

30

【化 6 8】

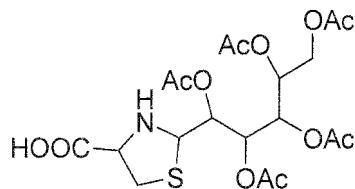


2 - (1 , 2 , 3 , 4 , 5 - ペンタヒドロキシ - ペンチル) - チアゾリジン - 4 - カル
ボン酸 ;

【0103】

40

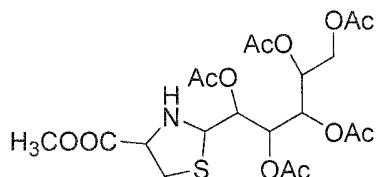
【化 6 9】



2 - (1 , 2 , 3 , 4 , 5 - ペンタアセトキシ - ペンチル) - チアゾリジン - 4 - カル
ボン酸 ;

【0104】

【化70】

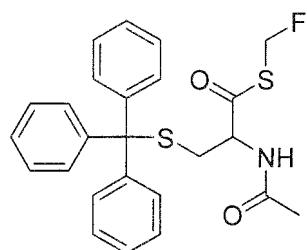


2 - (1 , 2 , 3 , 4 , 5 - ペンタアセトキシ - ペンチル) - チアゾリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

【0105】

10

【化71】

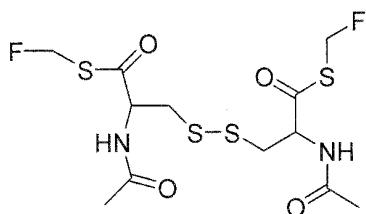


2 - アセチルアミノ - 3 - トリチルスルファニル - チオプロピオン酸 S - フルオロメチルエステル ;

20

【0106】

【化72】

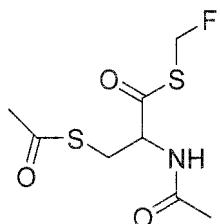


2 - アセチルアミノ - 3 - (2 - アセチルアミノ - 2 - フルオロメチルスルファニルカルボニル - エチルジスルファニル) - チオプロピオン酸 S - フルオロメチルエステル ; および

30

【0107】

【化73】



40

2 - アセチルアミノ - 3 - アセチルスルファニル - チオプロピオン酸 S - フルオロメチルエステル。

【0108】

本発明の一一定の化合物は、異なる異性体（例えば、エナンチオマーおよびジアステレオマー）形態で存在し得る。本発明は、純粹形態とラセミ混合物を含む混合物の両方の全てのこののような異性体を企図する。エノール形態も含まれる。

【0109】

本発明の化合物は、未溶媒和および水和形態、例えば半水和物を含む溶媒和形態で存在し得る。一般に、医薬的に許容される溶媒、例えば水、エタノールなどとの溶媒和形態は

50

、本発明の目的について未溶媒和形態と等価である。

【0110】

本発明の一定の化合物は、医薬的に許容される塩、例えば酸付加塩も形成する。例えば、窒素原子は酸との塩を形成し得る。塩形成に好適な酸の例は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸および当業者に周知の他の無機カルボン酸である。塩は、遊離塩基形態を十分量の所望の酸と接触させて慣用の様式で塩を生成することにより調製される。遊離塩基形態は、塩を好適な希水性塩基溶液、例えば希水性水酸化物炭酸カリウム(hydroxide potassium carbonate)、アンモニアおよび重炭酸ナトリウムにより処理することにより再生することができる。遊離塩基形態は、これらのそれぞれの塩形態とは、一定の物理的特性、例えば極性溶媒中の溶解度がいくぶん異なるが、酸塩は、本発明の目的についてこれらのそれぞれの遊離塩基形態と等価である。(例えば、参照により本明細書に組み込まれるS.M.Berge, et al., 'Pharmaceutical Salts', J. Pharm. Sci., 66: 1-19 (1977) 参照。)

本明細書において使用される用語「組成物」は、規定量の規定成分を含む生成物および規定量の規定成分の組合せから直接的または間接的に得られる任意の生成物を包含するものとする。

【0111】

本発明の化合物は、無機酸または有機酸から誘導される医薬的に許容される塩の形態で使用することができる。語句「医薬的に許容される塩」は、適切な医学的判断の範囲内での過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを示さずにヒトおよび下等動物の組織との接触における使用に好適であり、妥当なベネフィット/リスク比に相応の塩を意味する。医薬的に許容される塩は、当分野において周知である。例えば、S.M.Berge et al.は、医薬的に許容される塩をJ. Pharmaceutical Science, 1977, 66: 1以下に詳細に記載している。塩は、本発明の化合物の最終単離および精製の間に現場で(in situ)、または遊離塩基官能基を好適な有機酸と反応させることにより別個に調製することができる。代表的な酸付加塩としては、限定されるものではないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩(イソチオン酸塩)、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルミトレイン酸塩、ベクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩が挙げられる。また、塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチル；硫酸ジアルキル、例えば硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル；長鎖ハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリストルおよびステアリル；ハロゲン化アリールアルキル、例えば臭化ベンジルおよびフェネチルなどのような薬剤により第4級化することができる。水溶性もしくは油溶性または分散性生成物ができる酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸のような無機酸ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸のような有機酸が挙げられる。

【0112】

塩基付加塩は、カルボン酸含有部分を好適な塩基、例えば医薬的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩と、またはアンモニアもしくは有機第1級、第2級もしくは第3級アミンと反応させることにより、本発明の化合物の最終単離および精製の間に現場で調製することができる。医薬的に許容される塩としては、限定されるもの

ではないが、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩などをベースとするカチオンならびにとりわけアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、ジエチルアンモニウムおよびエチルアンモニウムを含む非毒性第4級アンモニアおよびアミンカチオンが挙げられる。塩基付加塩の配合に有用な他の代表的な有機アミンとしては、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジンなどが挙げられる。

【0113】

本発明の化合物の局所投与のための剤形としては、散剤、噴霧剤、軟膏剤および吸入剤が挙げられる。活性化合物は、医薬的に許容される担体および要求され得る任意の必要とされる保存剤、緩衝剤または噴射剤と滅菌条件下で混合される。眼科用配合物、眼軟膏剤、散剤および液剤も、本発明の範囲内のものと企図される。10

【0114】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、特定の患者、組成物および投与方式について所望の治療応答を達成するのに有効な(1種以上の)活性化合物の量を得るように変えることができる。選択される投与量レベルは、特定化合物の活性、投与経路、治療中の病態の重症度ならびに治療中の患者の状態および既往歴に依存する。しかしながら、所望の治療効果を達成するのに要求される用量よりも低いレベルにおいて化合物の用量を開始することおよび所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることは当技術分野の範囲内である。20

【0115】

治療有効量の本発明の化合物の1種は、上記または他の治療における使用される場合、純粋形態で、またはこのような形態が存在する場合、医薬的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグ形態で用いることができる。または、本化合物は、対象となる化合物を1種以上の医薬的に許容される賦形剤との組合せにおいて含有する医薬組成物として投与することができる。

【0116】

語句「治療有効量」の本発明の化合物は、障害を任意の医学的治療に適用可能な妥当なペネフィット/リスク比において治療するのに十分量の化合物を意味する。しかしながら、本発明の化合物および組成物の全1日使用量は、担当医により適切な医学的判断の範囲内で決定されることが理解される。任意の特定の患者についての規定の治療有効用量レベルは、治療中の障害および障害の重症度；用いられる規定化合物の活性；用いられる規定組成物；患者の年齢、体重、全身健康状態、性別および食事；投与時間、投与経路ならびに用いられる規定化合物の排泄速度；治療期間；用いられる規定化合物と組み合わせて、または同時に使用される薬物；ならびに医学分野において周知の同様の要因を含む種々の要因に依存する。例えば、所望の治療効果を達成するのに要求される用量よりも低いレベルにおいて化合物の用量を開始することおよび所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることは当技術分野の範囲内である。30

【0117】

ヒトまたは下等動物に投与される本発明の化合物の全1日用量は、約0.0001から約1000mg/kg/日の範囲であり得る。経口投与の目的のため、より好ましい用量は、約0.001から約5mg/kg/日の範囲内であり得る。所望により、有効な1日用量を、投与の目的のために複数用量に分割することができ；結果的に、単回用量組成物は1日用量を構成するこのような量またはこの約数となる量を含有することができる。40

【0118】

本発明はまた、1種以上の非毒性の医薬的に許容される担体と一緒に配合された本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、固体または液体形態における経口投与、非経口注射または直腸投与のために特別に配合することができる。

【0119】

50

20

30

40

50

本発明の医薬組成物は、ヒトまたは他の哺乳動物に、経口、直腸、非経口、大槽内、腔内、経皮（例えば、貼付剤を使用する。）、経粘膜、舌下、経肺、腹腔内、局所（散剤、軟膏剤または滴剤によるもの）、バッカル投与または経口もしくは経鼻噴霧剤として投与することができる。本明細書において使用される用語「非経口」は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下および関節内注射および注入を含む投与方式を指す。

【0120】

別の態様において、本発明は、本発明の構成成分および生理学的に認容される希釈剤を含む医薬組成物を提供する。本発明は、とりわけ非経口注射、鼻腔内送達、固体もしくは液体形態における経口投与、直腸または局所投与のための、1種以上の非毒性の生理学的に認容され、または許容される、本明細書において集合的に希釈剤と称される希釈剤、担体、補助剤またはビヒクルと一緒に組成物に配合された上記の1種以上の化合物を含む。
10

【0121】

非経口注射に好適な組成物は、生理学的に許容される滅菌水性もしくは非水性液剤、分散液剤、懸濁液剤または乳濁液剤および滅菌注射液剤もしくは分散液剤への再構成のための滅菌粉末を含むことができる。好適な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（プロピレンギリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど）、植物油（例えばオリーブ油）、注射用有機エステル、例えばオレイン酸エチルおよびこれらの好適な混合物が挙げられる。

【0122】

これらの組成物は、補助剤、例えば保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散化剤を含有することもできる。微生物の作用の防止は、種々の抗菌および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などにより確保することができる。等張化剤、例えば糖、塩化ナトリウムなどを含めることが望ましいこともある。注射用医薬形態の吸収の延長は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によりもたらすことができる。
20

【0123】

懸濁液剤は、活性化合物に加え、懸濁化剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカントまたはこれらの物質の混合物などを含有することができる。
30

【0124】

注射用デポー形態は、生分解性ポリマー、例えばポリラクチド - ポリグリコリド中の薬物のマイクロカプセル封入マトリックスを形成することにより作製される。薬物とポリマーとの比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用配合物は、薬物を体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルション中に捕捉することによっても調製される。

【0125】

注射用配合物は、例えば、細菌保持フィルタに通する過により、または滅菌水もしくは他の滅菌注射媒体に使用直前に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を取り込むことにより滅菌することができる。
40

【0126】

経口投与のための固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が挙げられる。このような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも1種の不活性な医薬的に許容される賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムならびに / または a) 充填剤もしくは增量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸； b) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシア； c) 保湿剤、例えばグリセロール； d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、一定のケイ酸塩および炭酸ナトリウム； e)
50

溶解遅延剤、例えばパラフィン；f) 吸収促進剤、例えば第4級アンモニウム化合物；g) 湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール；h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土ならびにi) 潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物と混合することができる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含むこともできる。

【0127】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用する軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤中で充填剤として用いることもできる。

10

【0128】

錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体剤形は、コーティングおよびシェル、例えば腸溶性コーティングおよび医薬配合分野において周知の他のコーティングを用いて調製することができる。これらの剤形は、乳白剤を場合により含有することができ、これらが(1種以上の)活性成分を単独で、または優先的に胃腸管のある部分において、場合により遅延様式で放出するような組成のものもあり得る。使用することができる包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

【0129】

活性化合物は、適切な場合、上記賦形剤の1種以上とともにマイクロカプセル封入形態中に存在することもできる。

20

【0130】

経口投与のための液体剤形としては、医薬的に許容される乳濁液剤、液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。液体剤形は、活性化合物に加え、当分野において一般に使用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(特に綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにこれらの混合物などを含有することができる。

30

【0131】

経口組成物は、不活性希釈剤の他、補助剤、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤および着香剤を含むこともできる。

【0132】

直腸または膣投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、室温において固体であるが体温において液体であり、従って直腸または膣腔内で融解し、活性化合物を放出する好適な非刺激性賦形剤または担体、例えばココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスと混合することにより調製することができる坐剤である。

【0133】

本発明の組成物は、リポソームの形態で投与することもできる。当分野において公知のとおり、リポソームは、一般に、リン脂質または他の脂質物質から誘導される。リポソームは、水性媒体中で分散される単層または多層水和液晶により形成される。リポソームを形成することができる任意の非毒性の生理学的に許容され、代謝可能な脂質を使用することができる。リポソーム形態中の本組成物は、本発明の化合物に加え、安定剤、保存剤、賦形剤などを含有することができる。好ましい脂質は、別個にまたは一緒に使用される天然および合成リン脂質ならびにホスファチジルコリン(レシチン)である。

40

【0134】

リポソームを形成する方法は、当分野において公知である。例えば、Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33以

50

下を参照。

【0135】

別の態様において、本発明は、治療有効量の式I-Vのいずれかの化合物または医薬的に許容されるこの塩を対象に投与することを含む、対象における疾患または病態を治療する方法を対象とする。対象への好ましい投与経路は、経口送達を介するものである。

【0136】

好ましくは、本発明の化合物により治療可能な疾患または病態は、中枢神経系(CNS)に関する。好ましい実施形態において、疾患は統合失調症である。

【0137】

しかしながら、提供される化合物を使用し、グルタチオンレベルおよび／もしくはグルタミン酸シグナリングおよび／もしくは酸化的ストレスの縮小ならびに／またはシスチン-グルタミン酸アンチポーター活性、グルタミン酸神経伝達、シナプス連結および遺伝子発現の損傷を伴う他の疾患または病態を治療することができることは当技術分野の範囲内である。10

【0138】

一般に、本発明は、任意の規定の疾患または病態の治療に限定されるものではなく、機序が本発明の化合物により影響を受け得る任意の疾患または病態の治療を包含する。

【0139】

別の態様において、本発明は、治療有効量の式I-Vのいずれかの化合物または医薬的に許容されるこの塩を対象に投与することを含む、対象における薬物渴望を治療する方法を提供する。好ましい対象への投与経路は、経口送達を介するものである。20

【0140】

本発明は、式I-Vのいずれかの化合物または医薬的に許容されるこの塩を医薬的に許容される担体との組合せにおいて含有する医薬組成物をさらに包含する。

【0141】

対象における疾患または病態の治療のためのこのような医薬組成物(代替的に「医薬品」と称される。)を配合／製造する方法も、本発明の範囲内である。

【0142】

本発明のより明確な理解のために、詳細を以下に提供する。これらの詳細は単に説明にすぎず、いかなる場合でも本発明の範囲を限定するものと解すべきではない。実際、本明細書に示され、記載される改変に加え、本発明の種々の改変は、以下の実施例および上記詳細な説明から当業者には明らかになる。このような改変も、添付の特許請求の範囲の範囲内に収まるものとする。30

【実施例】

【0143】

例示的合成方針を、本発明によるシステインおよびシスチンプロドラッグを生じさせるスキーム1-11に概説する。

【0144】

特に記載のない限り、スキーム1-11に記載の化合物の全てのR、R'などの置換基は、記載され、特許請求される化合物の置換基に対応する。40

【0145】

さらに、スキーム1-11に記載の化合物の一部が正または負の電荷を有することができる一方、本発明の範囲内である対応する中性の電荷を有する化合物に到達することは当技術分野の範囲内である。

【0146】

実際の合成を実施したという表現はなされない；これというのも、記載のスキームは予想上のものであるからである。しかし、当業者は、部分的には、提供されるスキーム1-11に基づき特許請求される化合物の合成法を認識すると考えられる。

【0147】

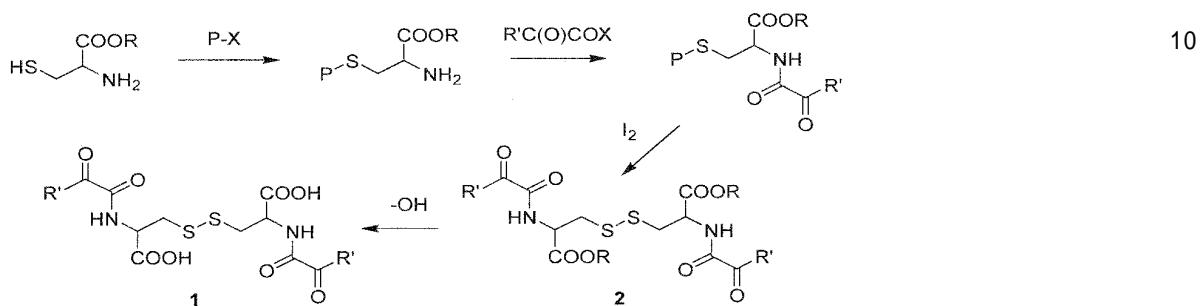
h P E P T 1 基質

構造 1 の化合物は、ヒトオリゴペプチド - 1 (h P E P T 1) トランスポーターにより媒介される取り込みの促進による取り込みの改善を実証する。インビボでのプロドラッグの変換は、シスチンのレベルを上昇させ中枢神経系 (C N S) におけるシスチン - グルタミン酸交換を促進する。構造 1 の化合物は、スキーム 1 に示すとおり調製することができる：

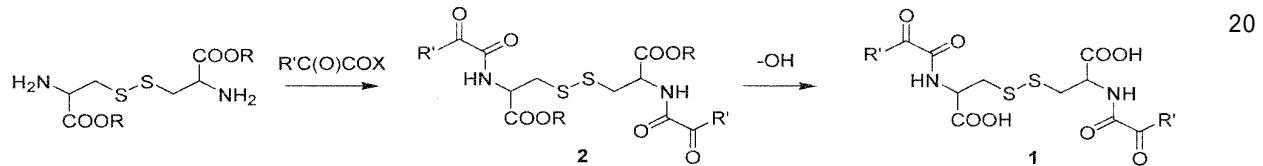
【 0 1 4 8 】

【 化 7 4 】

スキーム 1A.



スキーム 1B.



【 0 1 4 9 】

スキーム 1 A に示すとおり、O - 保護されたシスティン誘導体、例えば L - システィンメチルエステルなどを、例えば塩化トリチルなどを使用し、場合により塩基、例えばトリエチルアミンなどの存在下で、溶媒、例えばジメチルホルムアミド (D M F) またはテトラヒドロフラン (T H F) 中などで S - 保護することができる。

【 0 1 5 0 】

次いで、この中間体を、脂肪族 a - ケト酸、優先的には 2 - オキソ吉草酸、2 - オキソ - 4 - メチル吉草酸、2 - オキソ - 3 - メチル吉草酸などにより、活性剤、例えば水溶性カルボジイミド (W S C) または N , N ' - ジシクロヘキシリカルボジイミド / ヒドロキシベンゾトリシアゾール (D C C / H O B T) などの存在下で、溶媒、例えば D M F または T H F 中などで N - アシル化することができる。付随するジスルフィド形成による酸化的脱保護を、例えばヨウ素による処理により達成して保護シスチン誘導体を生じさせる。例えばアルコール性溶媒中の水性水酸化ナトリウムによるエステル基の加水分解により、標的化合物 1 を生成する。

【 0 1 5 1 】

または、スキーム 1 B に示すとおり、これらの転換の順序を変更することができる。O - 保護されたシスチン誘導体、例えば L - シスチンジメチルエステルから開始し、この物質を脂肪族 a - ケト酸、優先的には、2 - オキソ吉草酸、2 - オキソ - 4 - メチル吉草酸、2 - オキソ - 3 - メチル吉草酸などにより、活性剤、例えば W S C または D C C / H O B T などの存在下で、溶媒、例えば D M F または T H F 中などで N - アシル化することができる。例えばアルコール性溶媒中の水性水酸化ナトリウムによるエステル基の加水分解により、標的化合物 1 を生成する。

【 0 1 5 2 】

構造 2 の中間体エステルは、シスチンプロドラッグとしても機能して上昇したレベルのシスチンを C N S に送達することができる。上記方針を用いて上昇したレベルのモノマー・システィンまたは対応するプロドラッグを C N S に送達することもできる。従って、スキ

30

40

50

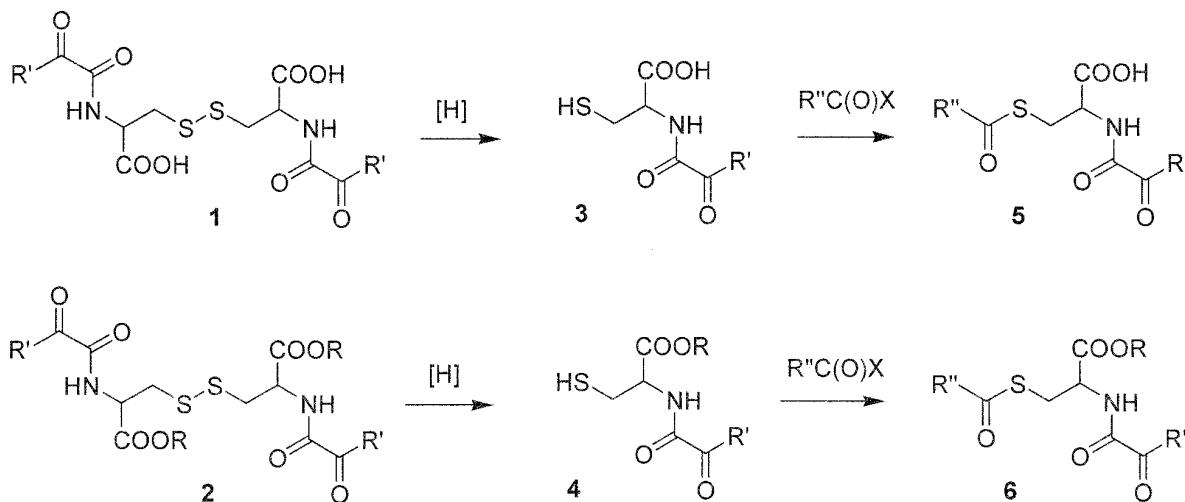
ーム 2 に記載のとおり、化合物 1 または 2 は、例えば金属、例えば亜鉛もしくはスズなどを使用し、溶媒、例えば水もしくはメタノール中などで、酸の存在下で；または還元剤、例えばナトリウムボロヒドリドなどを使用し、溶媒、例えば THF もしくはエタノール中などで還元的に開裂させて標的化合物 3 および 4 を生じさせることができる。次いで、これらの化合物を、例えば酸塩化物、例えば塩化アセチルまたは酸無水物、例えば無水酢酸などを使用し、塩基、例えば水酸化ナトリウムまたは重炭酸ナトリウムなどの存在下で、溶媒、例えば水またはエタノール中などで場合により S - アシル化して標的化合物 5 および 6 を生じさせることができる。

【0153】

【化75】

スキーム 2.

10



20

【0154】

一定のエステル、特に小分子脂肪族アミノ酸、例えばバリンのエステルも、hP E P T 1 トランスポーターとの相互作用による取り込みの向上を実証する。

【0155】

30

スキーム 3 A に記載のとおり、S - アシル化されたシステイン誘導体、例えば化合物 7 は、N - 保護されたシスチン誘導体（例えばジアセチル L - シスチンまたはジ - N - Boc - L - シスチンまたはジ - N - アリルオキシカルボニル - L - シスチンなど）から出発し、例えば DCC / HOB T または WSC / N - ヒドロキシスクシンイミド（WSC / NH S）などにより活性化させた、好適に保護された脂肪族アミノ酸、例えば Boc - L - バリンまたはアリルオキシカルボニル - L - ロイシンなどにより、場合により塩基、例えばトリエチルアミンまたは重炭酸ナトリウムなどの存在下で、溶媒、例えば水またはエタノールまたは THF または DMF 中などで S - アシル化によることにより調製することができる。

【0156】

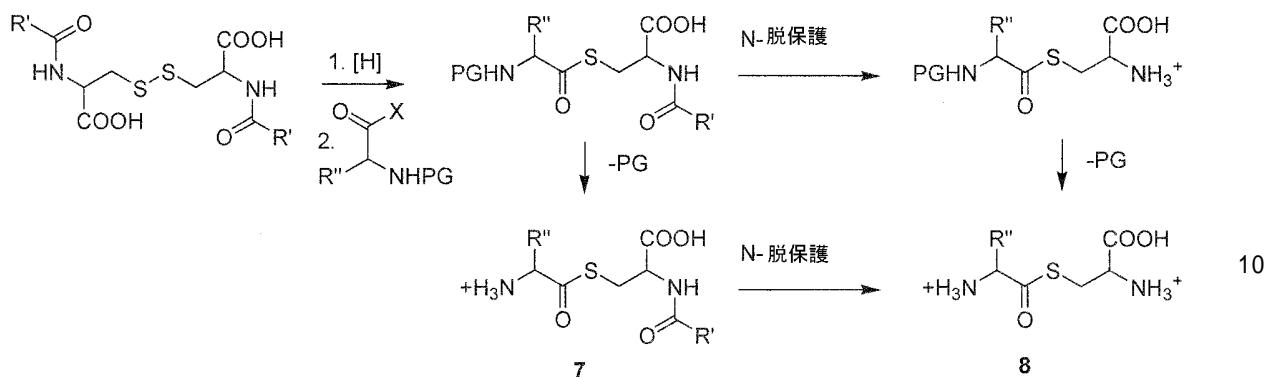
40

保護基（PG）の除去、例えばトリフルオロ酢酸（TFA）を使用する tert - プチルオキシカルボニル（Boc）の除去またはパラジウムもしくはニッケルなどを使用するアリルオキシカルボニル（Alioc）の除去により、化合物 7 を提供する。上記のシステイン窒素上の直交保護基の除去により、化合物 8 を生じさせる。または、これらの保護基の除去の順序を逆にして異なる経路を介して化合物 8 を生じさせることができる。または、両方の保護基は同一であり得、このことは完全な脱保護により单一工程で化合物 8 に到達することを可能とする。全ての場合において、生成物をアンモニウム塩として単離して S - > N アシル転移の可能性を回避することが重要である。

【0157】

【化76】

スキーム 3A.



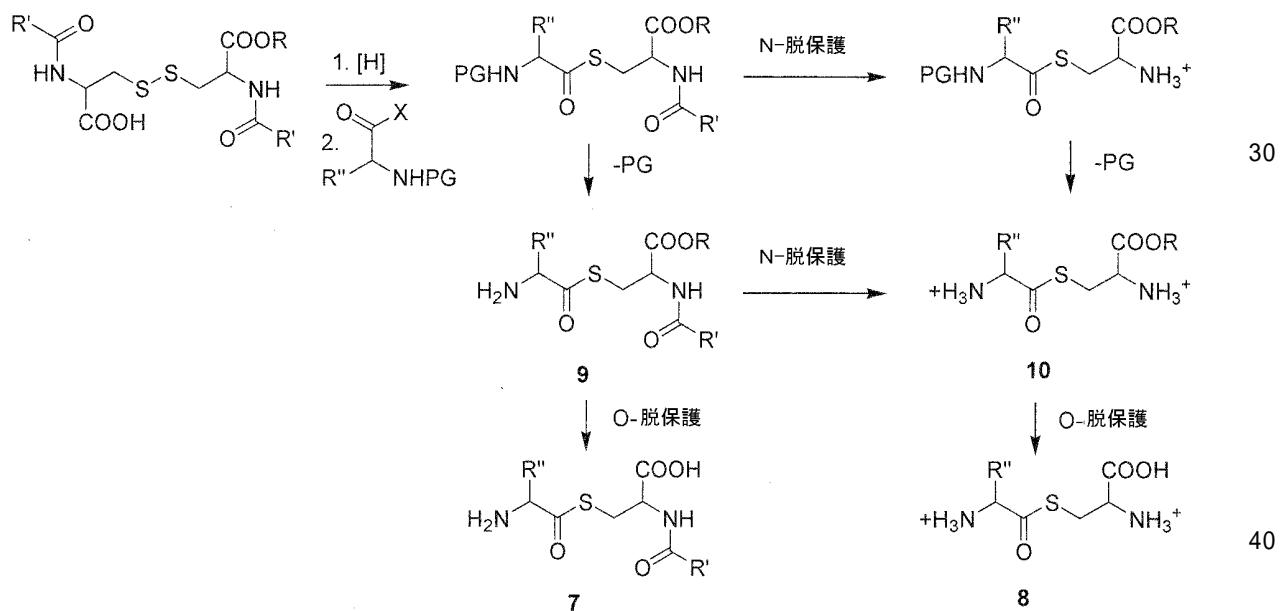
【0158】

スキーム 3B に実証するとおり、S - アミノアシル誘導体 7 および 8 のエステルプロドラッグ形態を調製することもできる。全ての手順は上記のとおりであり、但し出発材料は目下のところ N - 保護されたシスチンエステル、例えばジ - N - B o c - L - シスチンメチルエステルまたはジ - N - A 1 1 o c - L - シスチン t e r t - プチルエステルなどである。化合物 7 および 8 の合成のための代替方針において、化合物 9 および 10 を、好適なエステル基の開裂、例えばパラジウムまたはニッケルを使用するアリルエステルの除去を介して変換することができる。

【0159】

【化77】

スキーム 3B.



【0160】

スキーム 3C は、システインの代替的なプロドラッグ形態、例えば c y s - g l y ジケトピペラジンを S - アミノアシル化して h P E P T 1 のための基質を生成することもできるることを実証する。N - 保護されたグリシンの活性化形態、例えば B o c - グリシン - N H S などによる L - シスチンジメチルエステルの N - アシル化により、対応するグリシンアミドを生じさせる。好適な条件下での N - 保護基の除去、例えば T F A による B o c 基の除去に続き、例えば重炭酸ナトリウムによる中和後の塩基性条件下での生成物の任意選択の加温により、対応するシスチニビス - ジケトピペラジン 11a を生じさせる。

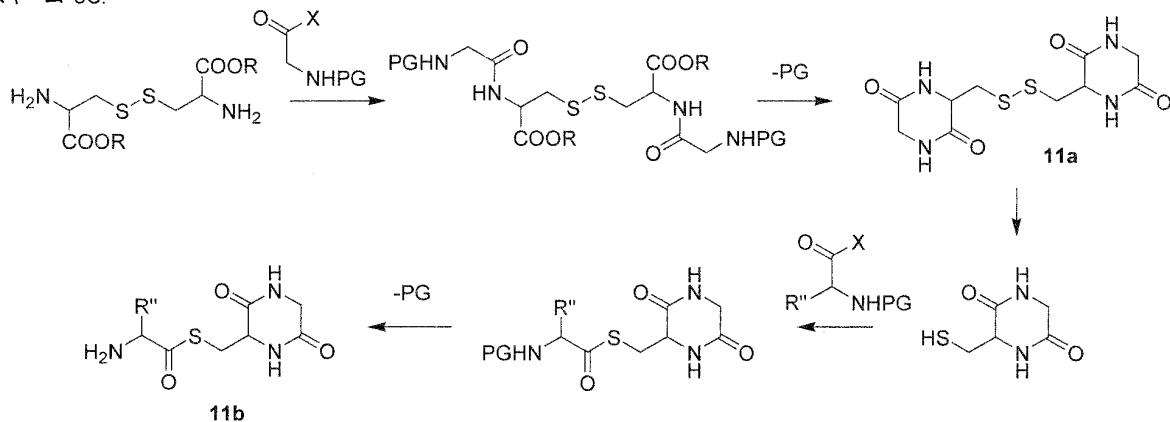
【0161】

対応するシステイン S - アシル化プロドラッグを調製するため、11a を、例えば金属、例えば亜鉛もしくはスズなどを使用し、溶媒、例えば水もしくはメタノール中などで、酸の存在下で；または還元剤、例えばナトリウムボロヒドリドなどを使用し、溶媒、例えば T H F もしくはエタノール中などで還元的に開裂させ、次いで、例えば酸塩化物、例えば塩化アセチルまたは酸無水物、例えば無水酢酸などを使用し、塩基、例えば水酸化ナトリウムまたは重炭酸ナトリウムなどの存在下で、溶媒、例えば水またはエタノール中などで S - アシル化して標的化合物 11b を生じさせる。

【0162】

【化78】

スキーム 3C.



10

20

【0163】

アシルオキシアルキルカルバマートプロドラッグ

アシルオキシアルキルカルバマートプロドラッグは、即時のインビボ変換を受けながら薬物取り込みを改善することができる。このタイプの化合物 12、13、14 および 15 の調製をスキーム 4 に記載する。

【0164】

スキーム 1 に記載のとおり調製した好適に S - 保護されたシステインエステルを、活性化アシルオキシ - アルコキシカルボナート、例えばアセトキシエチル - オキシカルボニル p - ニトロフェニルカルボナートなどと、溶媒、例えば水または T H F もしくは D M F 中などで、塩基、例えば重炭酸ナトリウムまたはトリエチルアミンなどの存在下で反応させて対応するアシルオキシアルキルカルバマートを生じさせる。例えば、ヨウ素をエタノール中などで使用する硫黄の酸化的脱保護により、対応するジスルフィド 13 を提供する。穏やかな条件下で好適に保護されたエステルの除去、例えばパラジウムもしくはニッケルによるアリルエステルの除去または希酸による p - メトキシフェニルエステルの除去により、対応する二酸 12 を提供する。例えば金属、例えば亜鉛もしくはスズなどを使用し、溶媒、例えば水もしくはメタノール中などで、酸の存在下で；または還元剤、例えばナトリウムボロヒドリドなどを使用し、溶媒、例えば T H F もしくはエタノール中などで 12 を還元的開裂することにより遊離チオールを生成し、次いでこのチオールを、例えば酸塩化物、例えば塩化アセチルまたは酸無水物、例えば無水酢酸などを使用し、塩基、例えば水酸化ナトリウムまたは重炭酸ナトリウムなどの存在下で、溶媒、例えば水またはエタノール中などで S - アシル化して標的化合物 14 を生じさせることができる。

30

40

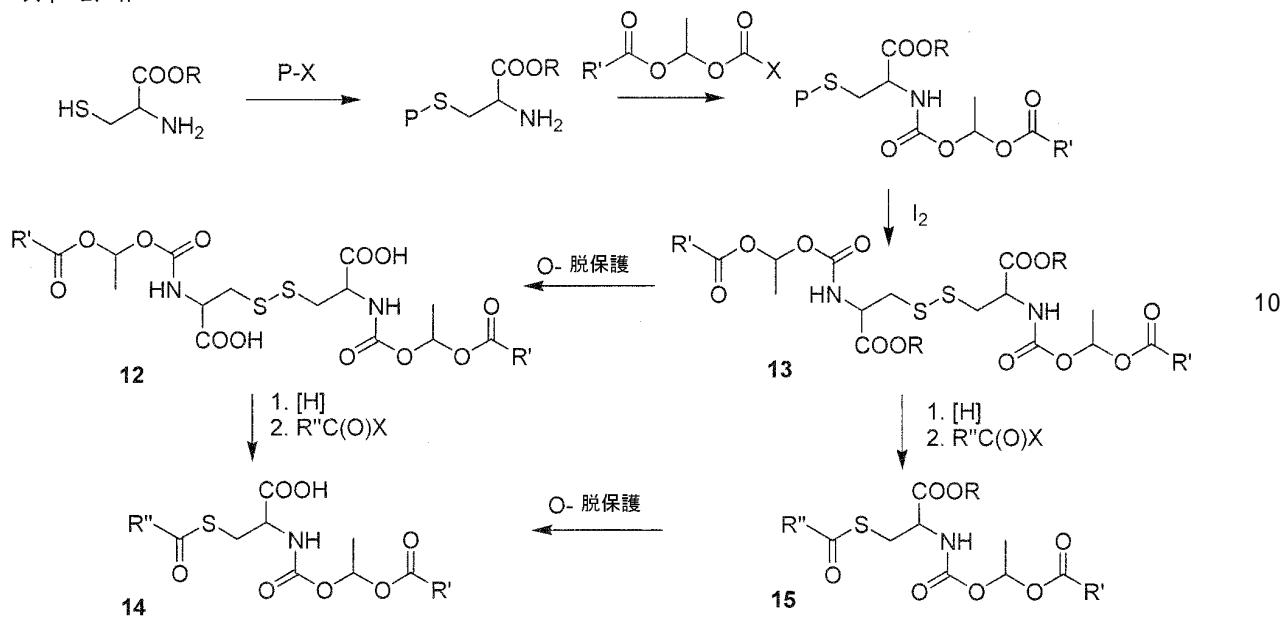
【0165】

または、O - 脱保護および S - 開裂 / アシル化工程の順序を逆にすることができる、この場合、中間体は化合物 15 である。

【0166】

【化79】

スキーム4.



【0167】

栄養物質トランスポーター基質

20

システインのCNSレベルは、高容量型栄養物質トランスポーターを利用する（換言すると、アミノ酸および／または糖輸送系を利用する）化合物の使用を介して増加させることもできる。例えば、システインまたはシスチンのL-チロシルエステル、例えば16、17、18または19を以下のスキーム5に記載のとおり調製することができる。

【0168】

ジ-N-保護シスチン、例えばジ-N-Boc-L-シスチンなどを、例えばDCC/HOBtまたはWSC/NHSなどにより活性化させ、好適に保護されたL-チロシン、例えばN-Boc-L-チロシン-メチルエステルなどとカップリングさせる。チロシン上の保護基の除去により16を提供する。化合物16は、システイン部分上の適合性直交N-保護基の除去（例えば、TFAによるBoc基の除去またはパラジウムもしくはニッケルによるAllo基の除去）により場合によりさらに処理して生成物18を生じさせることができる。

30

【0169】

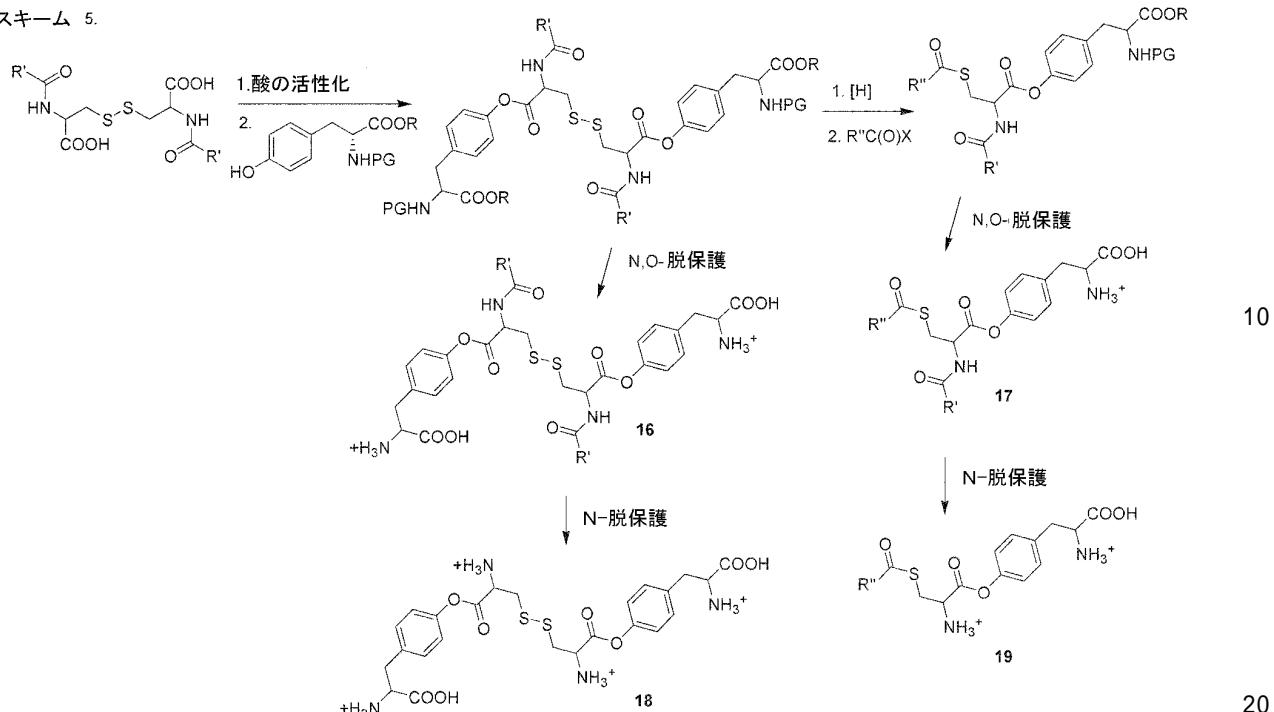
対応するS-アシルシステイン誘導体を作製するため、チロシンカップリング生成物を、例えば金属、例えば亜鉛もしくはスズなどを使用し、溶媒、例えば水もしくはメタノール中などで、酸の存在下で；または還元剤、例えばナトリウムボロヒドリドなどを使用し、溶媒、例えばTHFもしくはエタノール中などで還元的に開裂させ、次いで、例えば酸塩化物、例えば塩化アセチルまたは酸無水物、例えば無水酢酸などを使用し、塩基、例えば水酸化ナトリウムまたは重炭酸ナトリウムなどの存在下で、溶媒、例えば水またはエタノール中などでS-アシル化する。チロシン上の保護基の除去により標的化合物17を生じさせる。化合物17は、システイン部分上の適合性直交N-保護基の除去（例えば、TFAによるBoc基の除去またはパラジウムもしくはニッケルによるAllo基の除去）により場合によりさらに処理して生成物19を生じさせることができる。

40

【0170】

【化 8 0】

スキーム 5.



【0171】

脳内のシステイン / シスチンレベルは、ジヒドロピリジン / ピリジニウム酸化還元トランスポーターを介して脳内に活性的に輸送されるプロドラッグによる処理を介して上昇させることもできる。

【0172】

プロドラッグ、例えば化合物 20、21、22 および 23 は、スキーム 6 の手順に従って調製することができる。従って、溶媒、例えばメタノール中などでピリジン窒素をヨウ化メチルと反応させ、次いで得られたピリジニウム塩を亜ジチオナトリウムにより、溶媒、例えば水中で還元し、水性水酸化ナトリウムなどを使用してエステル基を加水分解することを介してメチルニコチナートから調製した N - メチルジヒドロニコチン酸を、シスチンエステル、例えば L - シスチンジメチルエステルと、活性剤、例えば DCC により溶媒、例えば THF またはピリジン中などでカップリングさせてアミド 21 を生じさせる。

【0173】

例えば、水性水酸化ナトリウムによる化合物 21 のエステル基の加水分解により、二酸 20 を生じさせる。場合により、化合物 20 のジスルフィド結合を、例えば金属、例えば亜鉛もしくはスズなどを使用し、溶媒、例えば水もしくはメタノール中などで、酸の存在下で；または還元剤、例えばナトリウムボロヒドリドなどを使用し、溶媒、例えば THF もしくはエタノール中などで開裂させ、次いで、例えば酸塩化物、例えば塩化アセチルまたは酸無水物、例えば無水酢酸などを使用し、塩基、例えば水酸化ナトリウムまたは重炭酸ナトリウムなどの存在下で、溶媒、例えば水またはエタノール中などで S - アシル化して標的化合物 22 を生じさせることができる。

【0174】

または、エステル加水分解およびジスルフィド還元 / アシル化の順序を逆にすことができ、この場合、中間体は化合物 23 である。酸素を、ジヒドロピリジン基を含有する基質が関与する反応から排除することが重要である。

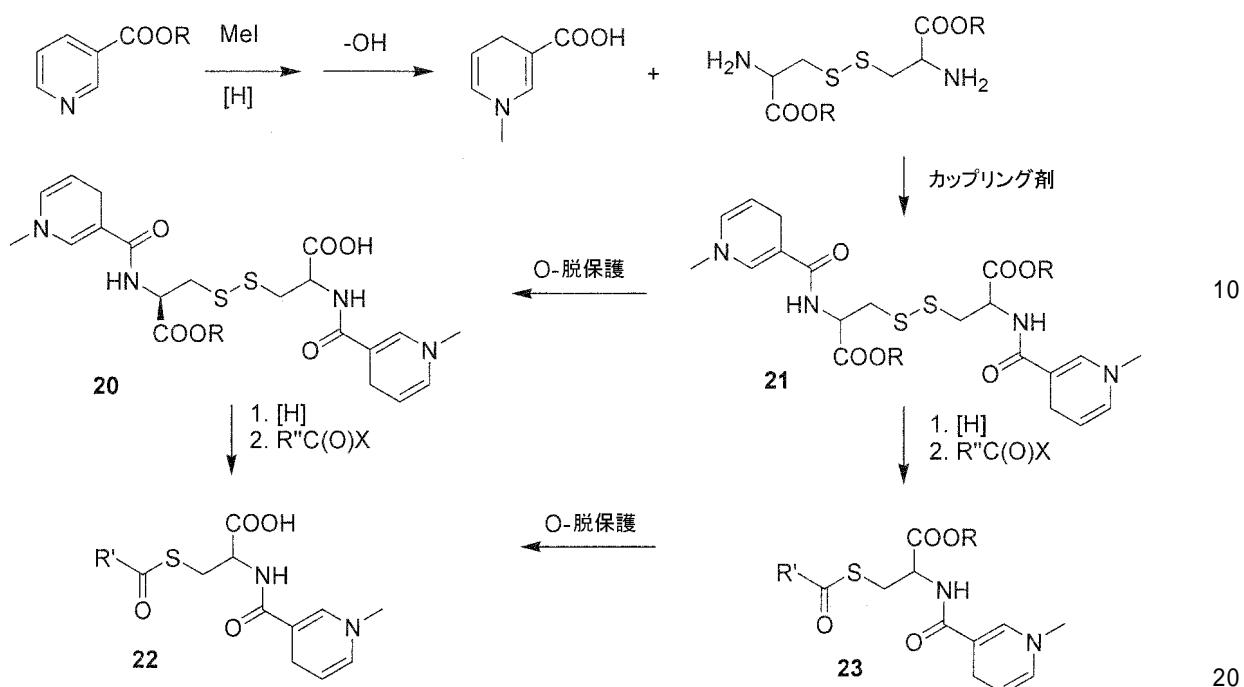
【0175】

30

40

【化 8 1】

スキーム 6.



【0176】

グルコーストランスポーター、例えばGLUT-1を使用して脳内の薬物レベルを増加させることもできる。化合物、例えば24、25、26および27を、グルコースのC-6に結合しているプロドラッグを記載するスキーム7に例示のとおり調製することができる。

【0177】

代替的に保護されたグルコース誘導体を出発材料として用いる同様の手順を用いてグルコース担体上の他の部位に結合しているプロドラッグを調製することができる。好適にN-保護されたシスチン誘導体、例えばジ-N-Boc-L-シスチンを、例えばDCC/HOBtまたはWSC/NHSなどを使用して活性化させ、好適に保護されたグルコース誘導体、例えばテトラ-O-アセチル-D-グルコースなどと、場合によりアシリル化触媒、例えば4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)の存在下でカップリングさせる。例えば、水性水酸化ナトリウムを使用する、溶媒、例えばエタノール中のO-アセチル基の加水分解によるグルコース上の保護基の除去により、標的化合物24を生じさせ、この化合物を例えばTFAを使用するBoc基の除去により場合によりN-脱保護して標的化合物26を生じさせることができる。

【0178】

または、化合物24のジスルフィド結合を、例えば金属、例えば亜鉛もしくはスズなどを使用し、溶媒、例えば水もしくはメタノール中などで、酸の存在下で；または還元剤、例えばナトリウムボロヒドリドなどを使用し、溶媒、例えばTHFもしくはエタノール中などで開裂させ、次いで、例えば酸塩化物、例えば塩化アセチルまたは酸無水物、例えば無水酢酸などを使用し、塩基、例えば水酸化ナトリウムまたは重炭酸ナトリウムなどの存在下で、溶媒、例えば水またはエタノール中などでS-アシリル化して標的化合物25を生じさせることができる。例えば、TFAを使用するBoc基の除去による25のN-脱保護により、標的化合物27を生じさせる。

【0179】

または、適切な保護基をプロドラッグとして糖ヒドロキシル上で保持することができる。例えば、上記手順において、PGがアセチルである場合、第1の保護基工程を除外することができ、このことはグルコース上のヒドロキシル基がO-アセチル化されている24、25、26および27のアナログをもたらす。

30

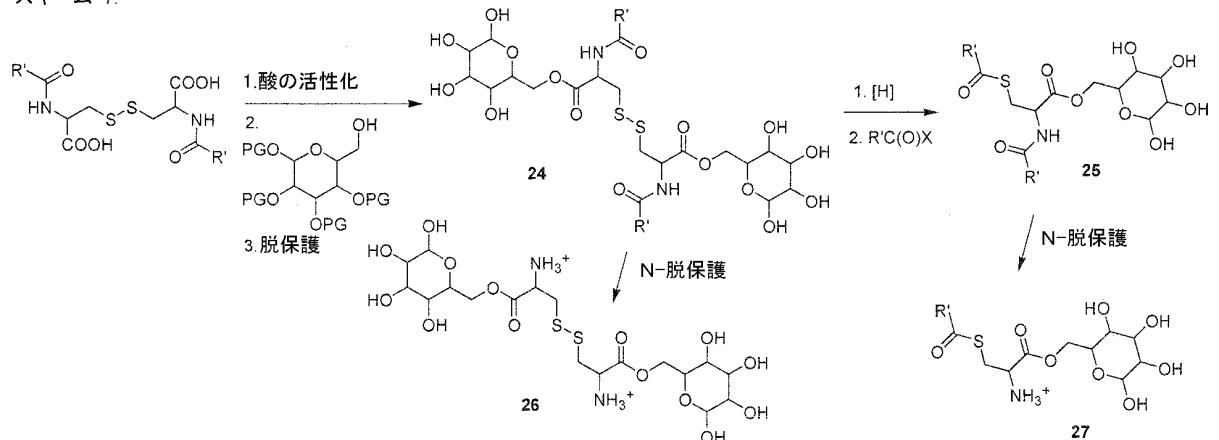
40

50

【0180】

【化82】

スキーム7.



10

【0181】

または、グルコース担体分子を、スキーム8に示すとおりカルバマート結合を介してシステイン／シスチンのアミン基に付着させることができる。従って、好適に保護されたグルコース誘導体を、例えばカルボニル-ジイミダゾール(CDI)またはトリホスゲンなどによる処理により、溶媒、例えばTHFまたはDMF中などで活性化カルボナートに変換させ、次いでシスチンエステル、例えばL-シスチンメチルエステルなどと反応させる。

20

【0182】

得られた生成物28は、例えば水性水酸化ナトリウムにより、溶媒、例えばメタノールまたはエタノール中などでO-脱保護して対応する二酸30を生じさせることができる。例えば金属、例えば亜鉛もしくはスズなどを使用し、溶媒、例えば水もしくはメタノール中などで、酸の存在下で；または還元剤、例えばナトリウムボロヒドリドなどを使用し、溶媒、例えばTHFもしくはエタノール中などで化合物30を還元的開裂することにより遊離チオールを生成し、次いでこのチオールを、例えば酸塩化物、例えば塩化アセチルまたは酸無水物、例えば無水酢酸などを使用し、塩基、例えば水酸化ナトリウムまたは重炭酸ナトリウムなどの存在下で、溶媒、例えば水またはエタノール中などでS-アシル化して標的化合物31を生じさせることができる。

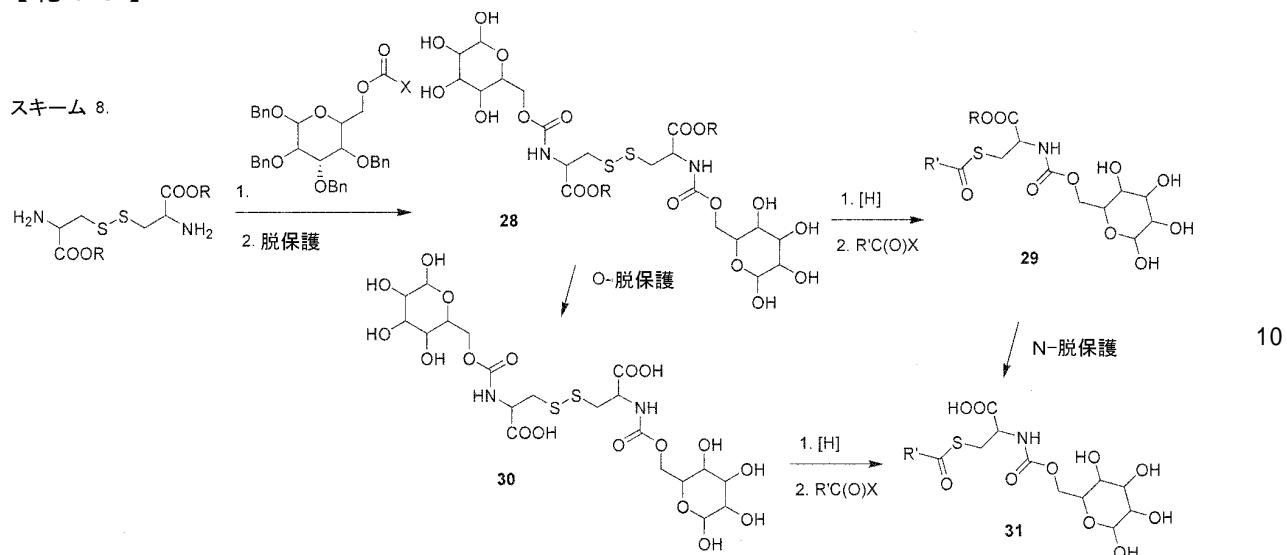
30

【0183】

または、O-脱保護およびS-開裂／アシル化工程の順序を逆にすることができる、この場合、中間体は化合物29である。

【0184】

【化 8 3】



【0185】

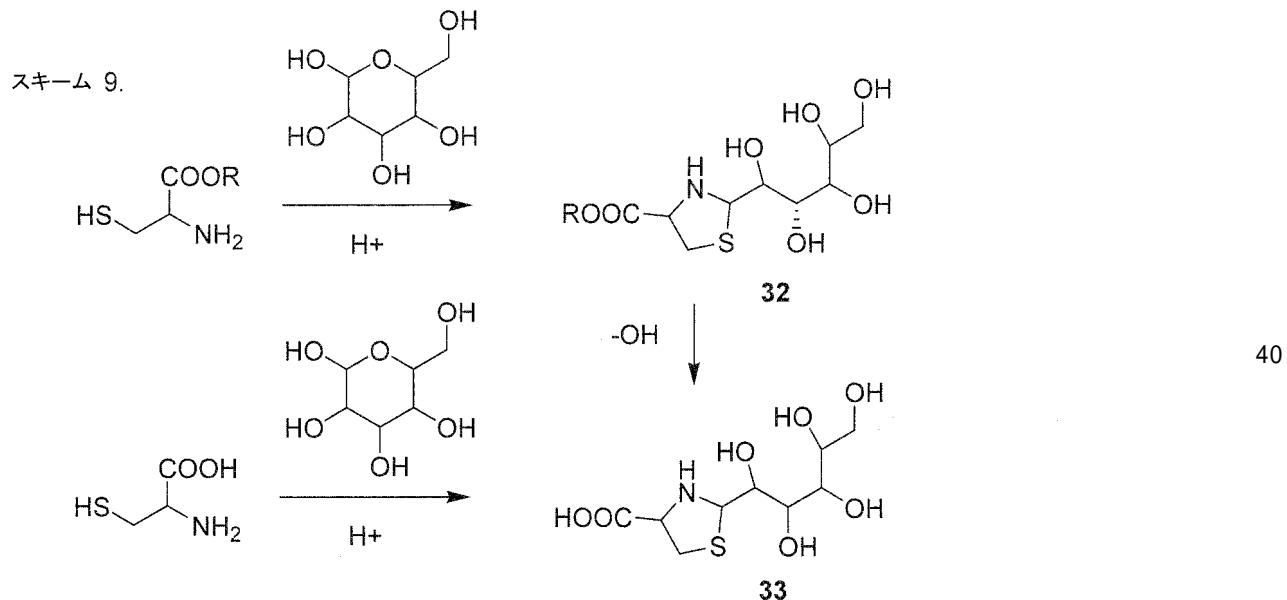
さらに、チアゾリジン形成を、システインを炭水化物担体に結合させる（シスチンを介さない）代替的アプローチとして使用することができる。化合物、例えば32および33を以下のスキーム9に記載のとおり調製することができる。L-システインまたは保護形態、例えばL-システインメチルエステルなどをグルコースと、酸触媒、例えば水性HC1またはパラ-トルエンスルホン酸（p-TsOH）もしくはカンファースルホン酸（CSA）などの存在下で、溶媒、例えばエタノール中などで合わせることにより、所望の誘導体32または33を提供する。

【0186】

または、エステル32を、例えば塩基、例えば水酸化ナトリウムなどを使用し、溶媒、例えばエタノールもしくはメタノールもしくは水中などで、またはこれらを含む溶媒混合物中などで加水分解してチアゾリジン酸33を生じさせることができる。

【0187】

【化 8 4】



【0188】

他のプロドラッグ

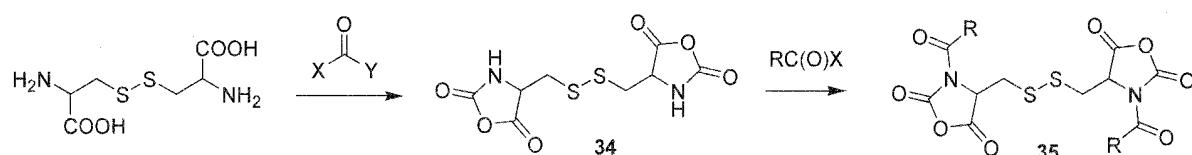
環式カルバマートプロドラッグ、例えば34および35も、シスチンの全身レベルを増加させることができる。代表的な化合物は、スキーム10に記載のプロトコルに従って調

製することができる。活性化カルボナート、例えばC D Iまたはトリホスゲンまたはp - ニトロフェニルクロロホルマートなどによる、溶媒、例えばT H FまたはD M F中などのシスチンの処理により、環式カルバマート3 4を提供する。化合物3 4は、活性化された酸、例えば酸塩化物または無水酢酸などにより、塩基、例えばトリエチルアミンまたはピリジンなどの存在下で、場合によりアシル化触媒、例えばD M A Pなどの存在下で場合によりN - アシル化して化合物3 5を生じさせることができる。

【0189】

【化85】

スキーム10.



10

【0190】

ハロアルキルチオエステルも、インビボで親薬物に効率的に変換しながら吸収を改善するプロドラッグとして作用することが示された。化合物3 6および3 7は、スキーム1 1に記載の手順を使用して調製することができる。

【0191】

シスチンプロドラッグ3 6は、S - 保護されたN - アシルシステイン誘導体から出発し、C D Iなどにより活性化させ、チオール送達試薬、例えばハイドロサルファイトナトリウムなどと、溶媒、例えば水もしくはT H F中など、またはこれらの溶媒の混合物中で反応させて調製することができる。

20

【0192】

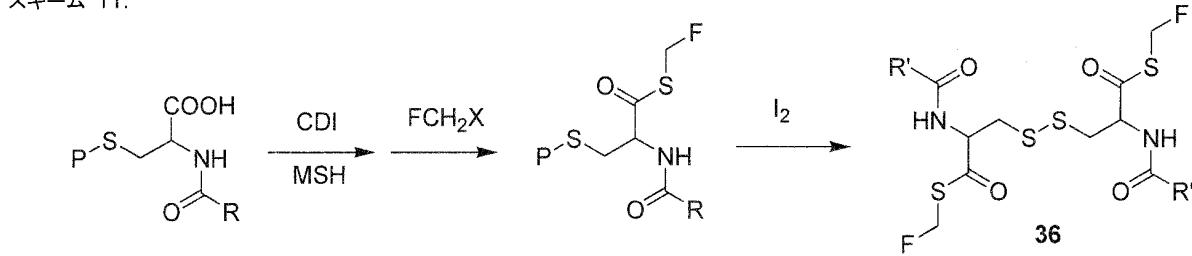
中間体チオール酸を、例えばプロモフルオロメタンまたはクロロフルオロメタンなどにより、溶媒、例えばT H Fまたはメタノールまたは水中などで、場合により活性剤、例えばヨウ化ナトリウムの存在下でS - アルキル化する。得られたチオエステルを酸化的に脱保護して化合物3 6を生じさせる。対応するシステインアナログ3 7は、N - アシル、S - アシルシステイン誘導体から、上記と同様の活性化 / チオール化 / アルキル化方針を介して調製する。

30

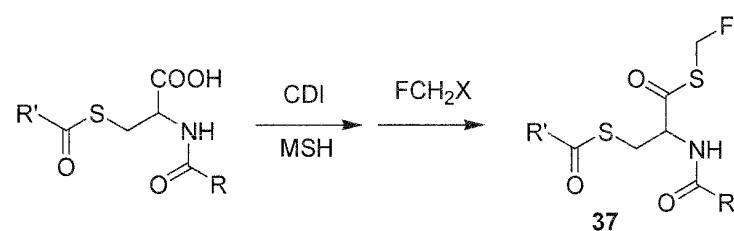
【0193】

【化86】

スキーム11.



40



フロントページの続き

(72)発明者 バーンズ, キース・デイー

アメリカ合衆国、ニューヨーク・12148、レックスフォード、アップルウッド・ドライブ・
3

審査官 井上 千弥子

(56)参考文献 國際公開第03/000643 (WO, A1)

特表2005-501060 (JP, A)

Archives of Biochemistry and Biophysics, Vol.143, No.2, p.485-492 (1971).

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 B

C 07 C

C 07 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)