

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-501013

(P2005-501013A)

(43) 公表日 平成17年1月13日(2005.1.13)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07C 237/12	C O 7 C 237/12	4 C O 2 3
A61K 31/197	A 6 1 K 31/197	4 C O 3 1
A61K 31/198	A 6 1 K 31/198	4 C O 3 3
A61K 31/275	A 6 1 K 31/275	4 C O 5 4
A61K 31/381	A 6 1 K 31/381	4 C O 5 5
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 193 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-503171 (P2003-503171)	(71) 出願人	503455444
(86) (22) 出願日	平成14年6月11日 (2002.6.11)		ゼノポート, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年12月11日 (2003.12.11)		アメリカ合衆国カリフォルニア州9505
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/018493		1-0703, サンタ・クララ, セントラ
(87) 国際公開番号	W02002/100344		ル・エクスプレスウェイ 3410
(87) 国際公開日	平成14年12月19日 (2002.12.19)	(74) 代理人	100099623
(31) 優先権主張番号	60/297, 732		弁理士 奥山 尚一
(32) 優先日	平成13年6月11日 (2001.6.11)	(74) 代理人	100096769
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 有原 幸一
(31) 優先権主張番号	60/364, 619	(74) 代理人	100107319
(32) 優先日	平成14年3月18日 (2002.3.18)		弁理士 松島 鉄男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ギャロップ, マーク・エイ
			アメリカ合衆国カリフォルニア州9402
			2, ロス・アルトス, オレンジ・アヴェニ
			ュー 511
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 GABA類似体の全身濃度が持続するアミノ酸コンジュゲート

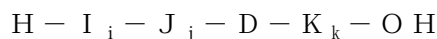
(57) 【要約】

本発明は、動物に投与した後にGABA類似体の全身濃度が持続する化合物に関する。本発明は、そのような化合物を含む医薬組成物、およびそのような化合物を使用する方法にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :



(I)

(式中 :

Hは水素であり、

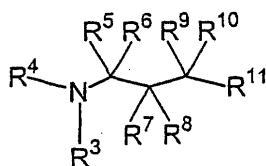
Iは $-[NR^{50} - (CR^{51}R^{52})_a - (CR^{53}R^{54})_b - C(O)]-$ であり、Jは $-[NR^{55} - (CR^{56}R^{57})_c - (CR^{58}R^{59})_d - C(O)]-$ であり、Kは $-[NR^{60} - (CR^{61}R^{62})_e - (CR^{63}R^{64})_f - C(O)]-$ であり、

a、b、c、d、e、およびfは独立して0または1であり、但し、aおよびbの少なくとも1つは1であり、cおよびdの少なくとも1つは1であり、eおよびfの少なくとも1つは1であり、

i、j、およびkは独立して0または1であり、但し、i、j、およびkの少なくとも1つは1であり、

Dは、以下の構造 :

【化 1】



(式中、

R³は、GABA類似体から誘導される前記部分をJ_jに結合する共有結合であり、

R⁴は水素であるか、あるいはR⁴およびR⁹とこれらが結合する原子とがいっしょに、アゼチジン環、置換アゼチジン環、ピロリジン環、または置換ピロリジン環を形成し、

R⁵およびR⁶は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、

R⁷およびR⁸は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択されるか、あるいはR⁷およびR⁸とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R⁹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、

R¹⁰は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、

R¹¹はC(O)R¹²であり、式中のR¹²は、GABA類似体から誘導される前記部分をK_kに結合する共有結合である。)

を有するGABA類似体から誘導される部分であり、

R⁵⁰は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいはR⁵⁰およびR⁵¹とこれらが結合する原子とがいっしょに複素環を形成し、

R⁵¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいはR⁵¹およびR⁵²とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成するか、あるいはR⁵¹およびR⁵³とこれらが結合する原子とがいっしょにシクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、ま

R⁶³は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいはR⁶³およびR⁶⁴とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シク 50

ロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R^{64} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールである)の化合物を含み、

kが0の場合、IおよびJはいずれも、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、またはフェニルグリシンからは誘導されず、

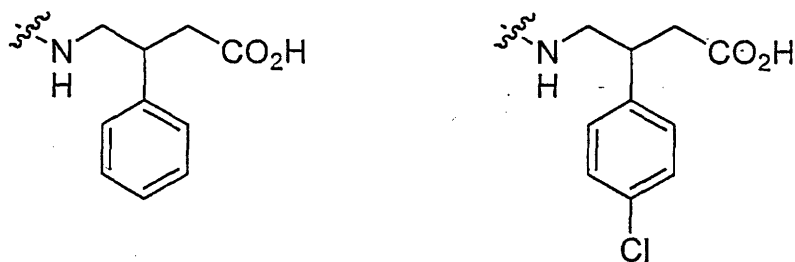
R^5 、 R^6 、 R^9 、および R^{10} のそれぞれが水素である場合、 R^7 および R^8 はいずれも、水

10

素でもメチルでもなく、

さらに、Dが以下の部分

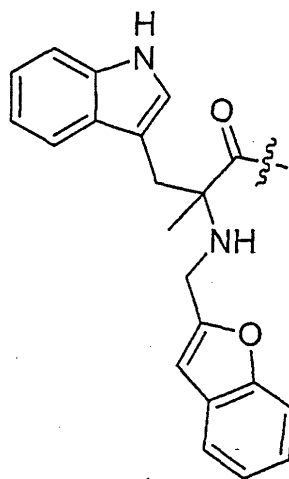
【化2】



20

のいずれかである場合、IおよびJはいずれも、 $H_2NCH_2C(O)-$ 、 $H_2NCH(C H_3)C(O)-$ 、 $NH_2CH_2CH_2C(O)-$ 、および

【化3】



30

からなる群より選択されることはない、GABA類似体誘導体、およびそれらの医薬的に許容可能な塩、水和物、および溶媒和物。

40

【請求項2】

iおよびkが0であり、jが1である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

kが0であり、iおよびjが1である請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

iが0であり、jおよびkが1である請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

aおよびcが1であり、bおよびdが0である請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

I、J、およびKが天然アミノ酸から誘導されない請求項1に記載の化合物。

50

【請求項 7】

I、J、およびKの少なくとも1つが、O-ホスホセリンおよびO-ホスホチロシンからなる群から誘導される請求項1に記載の化合物。

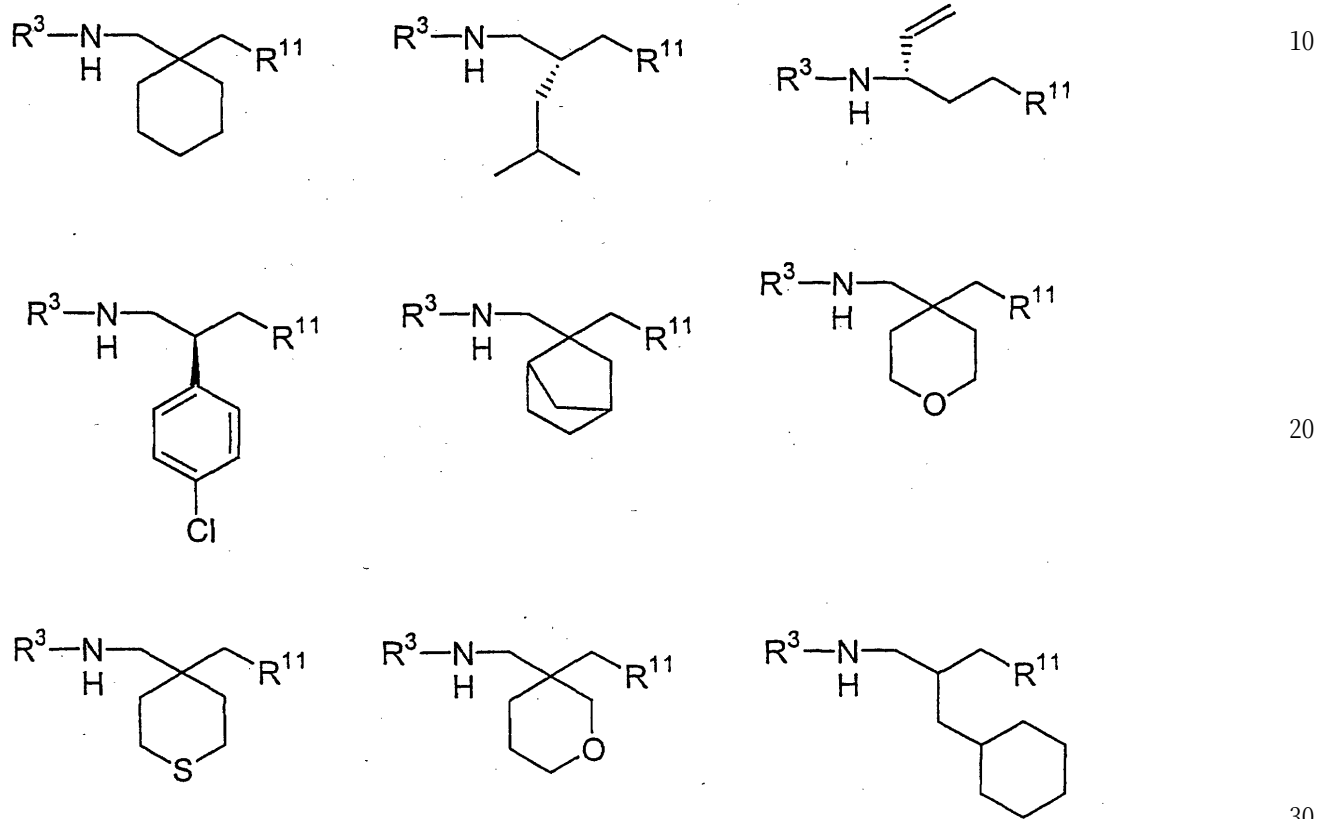
【請求項 8】

i および k が 0 であり、j が 1 である請求項 5 に記載の化合物。

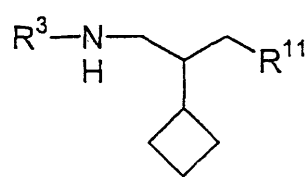
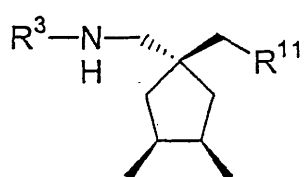
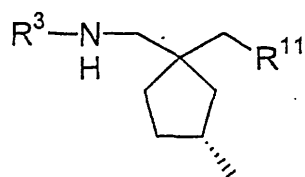
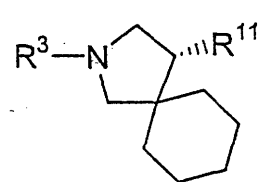
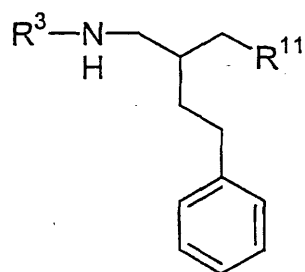
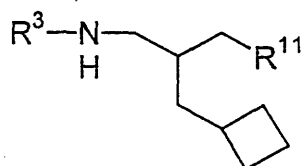
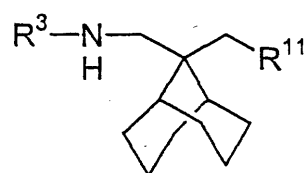
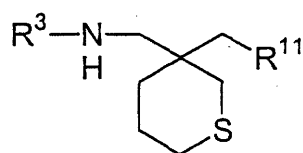
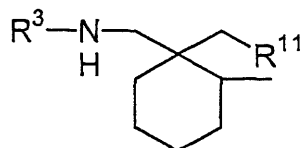
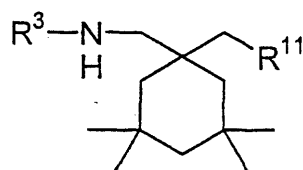
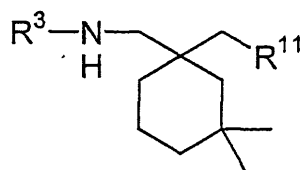
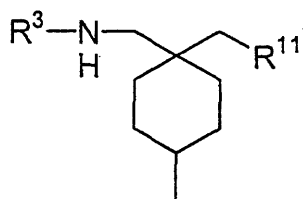
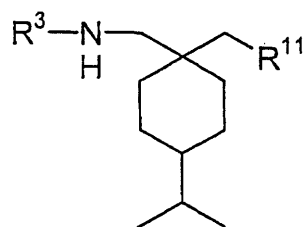
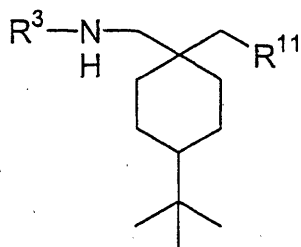
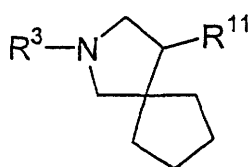
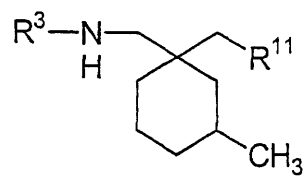
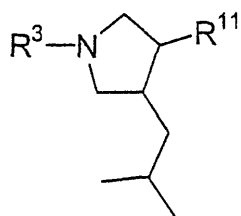
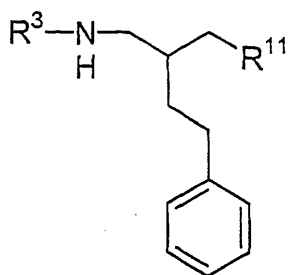
【請求項 9】

D が以下の G A B A 類似体部分：

【化 4 A】



【化 4 B】



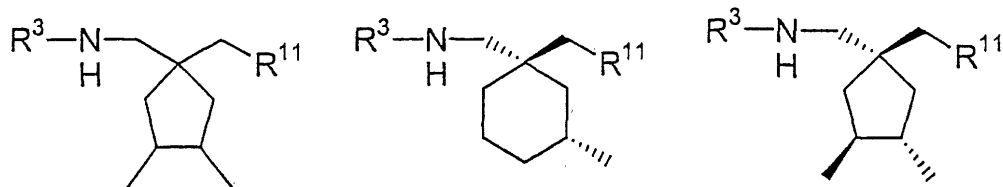
10

20

30

40

【化 4 C】



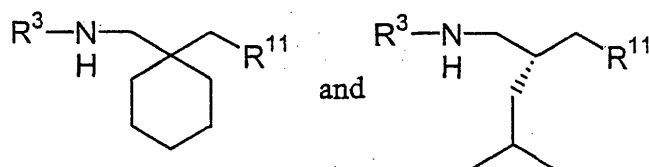
からなる群より選択される部分である請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

10

D が以下の G A B A 類似体部分：

【化 5】



からなる群より選択される部分である請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項 11】

i および k が 0 であり、j が 1 であり、c が 1 であり、および d が 0 である請求項 9 の化合物。

【請求項 12】

R⁵⁵ が水素であり、

R⁵⁷ が水素であり、および

R⁵⁶ が、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される請求項 11 の化合物。

30

【請求項 13】

R⁵⁶ が、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される請求項 12 の化合物。

【請求項 14】

R⁵⁷ が水素であり、および

R⁵⁵ および R⁵⁶ とこれらが結合する原子とがいっしょに複素環または置換複素環を形成する請求項 11 の化合物。

【請求項 15】

R⁵⁵ および R⁵⁶ とこれらが結合する原子とがいっしょにアゼチジン環、4-置換ピロリジン環、ピペリジン環、または置換ピペリジン環を形成する請求項 14 の化合物。

40

【請求項 16】

R⁵⁵ が水素であり、および

R⁵⁶ および R⁵⁷ とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成する請求項 11 の化合物。

【請求項 17】

R⁵⁶ および R⁵⁷ とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、置換シクロペンチル環、シクロヘキシル環、置換シクロヘキシル環、ピペリジニル環、または置換ピペリジニル環を形成する請求項 16 の化合物。

【請求項 18】

R⁵⁶ が置換アルキルである請求項 12 の化合物。

50

【請求項 19】

R⁵⁶が、アリアルアルキル、置換アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、および置換ヘテロアリアルアルキルからなる群より選択される請求項18の化合物。

【請求項 20】

R⁵⁶が、置換ベンジル、s-ナフチルメチル、置換s-ナフチルメチル、t-ピリジルメチル、置換t-ピリジルメチル、t-キノリルメチル、置換t-キノリルメチル、u-フラニルメチル、置換u-フラニルメチル、u-ベンゾフラニルメチル、置換u-ベンゾフラニルメチル、u-チエニルメチル、置換u-チエニルメチル、u-ベンゾチエニルメチル、置換u-ベンゾチエニルメチル、u-ピロリルメチル、置換u-ピロリルメチル、置換u-インドリルメチル、u-ピラジニルメチル、置換u-ピラジニルメチル、置換v-イミダゾリルメチル、v-オキサゾリルメチル、置換v-オキサゾリルメチル、v-チアゾリルメチル、および置換v-チアゾリルメチルからなる群より選択され、

10

sは1または2であり、

tは2、3、または4であり、

uは2または3であり、および

vは2、4、または5である請求項19の化合物。

【請求項 21】

R⁵⁶が、2-メチルフェニルメチル、3-メチルフェニルメチル、4-メチルフェニルメチル、2-メトキシフェニルメチル、3-メトキシフェニルメチル、4-メトキシフェニルメチル、2-トリフルオロメチルフェニルメチル、3-トリフルオロメチルフェニルメチル、4-トリフルオロメチルフェニルメチル、2-シアノフェニルメチル、3-シアノフェニルメチル、4-シアノフェニルメチル、2-フルオロフェニルメチル、3-フルオロフェニルメチル、4-フルオロフェニルメチル、2-クロロフェニルメチル、3-クロロフェニルメチル、4-クロロフェニルメチル、2-ブロモフェニルメチル、3-ブロモフェニルメチル、4-ブロモフェニルメチル、2-ヨードフェニルメチル、3-ヨードフェニルメチル、4-ヨードフェニルメチル、2,3-ジフルオロフェニルメチル、2,4-ジフルオロフェニルメチル、2,5-ジフルオロフェニルメチル、2,6-ジフルオロフェニルメチル、3,4-ジフルオロフェニルメチル、3,5-ジフルオロフェニルメチル、2,3-ジクロロフェニルメチル、2,4-ジクロロフェニルメチル、2,5-ジクロロフェニルメチル、2,6-ジクロロフェニルメチル、3,4-ジクロロフェニルメチル、3,5-ジクロロフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-キノリルメチル、3-キノリルメチル、4-キノリルメチル、2-フラニルメチル、3-フラニルメチル、3-ベンゾフラニルメチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、3-ベンゾチエニルメチル、5-ヒドロキシインドール-3-イルメチル、5-アルコキシインドール-3-イルメチル、5-アシルオキシインドール-3-イルメチル、2-オキサゾリルメチル、4-オキサゾリルメチル、2-チアゾリルメチル、および4-チアゾリルメチルからなる群より選択される請求項20の化合物。

20

30

【請求項 22】

R⁵⁶が、 $-(CH_2)_n C(O)X R^{13}$ および $-CH_2[4-C_6H_4-OC(O)R^{15}]$ からなる群より選択され、式中、

40

nは1または2であり、

XはOまたはNR¹⁴であり、

R¹³およびR¹⁴は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、および置換ヘテロアリアルからなる群より選択されるか、あるいはR¹³およびR¹⁴とこれらが結合する原子とがいっしょに複素環または置換複素環を形成し、および

R¹⁵は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシク

50

リル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニルオキシ、置換アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、置換アルキニルオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、および置換ヘテロアリールオキシからなる群より選択され、

但し、XがOである場合、R¹³は水素ではなく、XがNR¹⁴である場合、R¹³およびR¹⁴はいずれも水素ではない請求項18の化合物。

【請求項23】

L-1-ナフチルアラニン-ギャバペンチン、L-2-ナフチルアラニン-ギャバペンチン、L-2-キノイルアラニン-ギャバペンチン、L-(2-キノイルアラニンN-オキシド)-ギャバペンチン、L-2-ピリジルアラニン-ギャバペンチン、L-3-ピリジルアラニン-ギャバペンチン、L-(4-ピリジルアラニンN-オキシド)-ギャバペンチン、L-2-チエニルアラニン-ギャバペンチン、L-3-チエニルアラニン-ギャバペンチン、L-3-ベンゾチエニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-チアゾリルアラニン-ギャバペンチン、L-2-メチルフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-メチルフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-2-トリフルオロメチルフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-3-トリフルオロメチルフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-トリフルオロメチルフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-2-フルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-3-フルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-フルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-2-クロロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-3-クロロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-クロロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-ブromoフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-ヨードフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-2-メトキシフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-メトキシフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-エトキシフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-3-シアノフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-シアノフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-3,4-ジフルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-3,5-ジフルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン、D,L-2,4-ジフルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン、D,L-2,6-ジフルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-2,4-ジクロロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-3,4-ジクロロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-ピペコリル-ギャバペンチン、L-tert-ブチルグリシン-ギャバペンチン、L-2,3-ジアミノプロピオニル-ギャバペンチン、L-ノルバリン-ギャバペンチン、L-ペニシルアミン-ギャバペンチン、1-アミノシクロプロパン-1-カルボニル-ギャバペンチン、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボニル-ギャバペンチン、L-ホモフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(ピロリジニル)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(ブチルアミド)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(2-メトキシエチルアミド)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(ピペリジニル)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(3-メチルブチルアミド)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(シクロヘキシルアミド)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(4-アミドメチルピリジン)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(3-アミドメチルピリジン)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(ヘプチルアミド)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(3,4-ジメトキシフェネチルアミド)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(O-シクロヘキシルエステル)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(O-ベンジルエステル)-ギャバペンチン、L-チロシン-(O-2,6-ジメチルベンゾイル)-ギャバペンチン、L-チロシン-(O-2,6-ジメトキシベンゾイル)-ギャバペンチン、およびL-チロシン-(O-2-ブromoベンジルオキシカルボニル)-ギャバペンチンからなる群より選択される化合物を含むGABA類似体誘導体。

【請求項24】

10

20

30

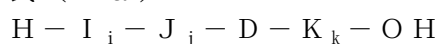
40

50

L-1-ナフチルアラニン-プレギャバリン、L-2-ナフチルアラニン-プレギャバリン、L-2-キノイルアラニン-プレギャバリン、L-(2-キノイルアラニンN-オキシド)-プレギャバリン、L-2-ピリジルアラニン-プレギャバリン、L-3-ピリジルアラニン-プレギャバリン、L-(4-ピリジルアラニンN-オキシド)-プレギャバリン、L-2-チエニルアラニン-プレギャバリン、L-3-チエニルアラニン-プレギャバリン、L-3-ベンゾチエニルアラニン-プレギャバリン、L-4-チアゾリルアラニン-プレギャバリン、L-2-メチルフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-メチルフェニルアラニン-プレギャバリン、L-2-トリフルオロメチルフェニルアラニン-プレギャバリン、L-3-トリフルオロメチルフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-トリフルオロメチルフェニルアラニン-プレギャバリン、L-2-フルオロフェニルアラニン-プレギャバリン、L-3-フルオロフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-フルオロフェニルアラニン-プレギャバリン、L-2-クロロフェニルアラニン-プレギャバリン、L-3-クロロフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-クロロフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-ブromoフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-ヨードフェニルアラニン-プレギャバリン、L-2-メトキシフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-メトキシフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-エトキシフェニルアラニン-プレギャバリン、L-3-シアノフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-シアノフェニルアラニン-プレギャバリン、L-3, 4-ジフルオロフェニルアラニン-プレギャバリン、L-3, 5-ジフルオロフェニルアラニン-プレギャバリン、D, L-2, 4-ジフルオロフェニルアラニン-プレギャバリン、D, L-2, 6-ジフルオロフェニルアラニン-プレギャバリン、L-2, 4-ジクロロフェニルアラニン-プレギャバリン、L-3, 4-ジクロロフェニルアラニン-プレギャバリン、L-ピペコリル-プレギャバリン、L-tert-ブチルグリシン-プレギャバリン、L-2, 3-ジアミノプロピオニル-プレギャバリン、L-ノルバリン-プレギャバリン、L-ペニシルアミン-プレギャバリン、1-アミノシクロプロパン-1-カルボニル-プレギャバリン、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボニル-プレギャバリン、L-ホモフェニルアラニン-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(ピロリジニル)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(ブチルアミド)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(2-メトキシエチルアミド)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(ピペリジニル)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(3-メチルブチルアミド)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(シクロヘキシルアミド)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(4-アミドメチルピリジン)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(3-アミドメチルピリジン)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(ヘブチルアミド)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(3, 4-ジメトキシフェネチルアミド)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(O-シクロヘキシルエステル)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(O-ベンジルエステル)-プレギャバリン、L-チロシン-(O-2, 6-ジメチルベンゾイル)-プレギャバリン、L-チロシン-(O-2, 6-ジメトキシベンゾイル)-プレギャバリン、L-チロシン-(O-2-メチルベンゾイル)-プレギャバリン、およびL-チロシン-(O-2-ブromoベンジルオキシカルボニル)-プレギャバリンからなる群より選択される化合物を含むGABA類似体誘導体。

【請求項25】

式(Ia)：



(Ia)

(式中：

Hは水素であり、

Iは $-\left[\text{NR}^{50}-\left(\text{CR}^{51}\text{R}^{52} \right)_a-\left(\text{CR}^{53}\text{R}^{54} \right)_b-\text{C}(\text{O}) \right]-$ であり、

Jは $-\left[\text{NR}^{55}-\left(\text{CR}^{56}\text{R}^{57} \right)_c-\left(\text{CR}^{58}\text{R}^{59} \right)_d-\text{C}(\text{O}) \right]-$ であり、

Kは $-\left[\text{NR}^{60}-\left(\text{CR}^{61}\text{R}^{62} \right)_e-\left(\text{CR}^{63}\text{R}^{64} \right)_f-\text{C}(\text{O}) \right]-$ であり、

10

20

30

40

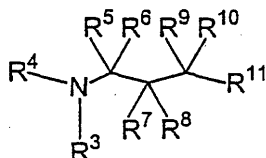
50

a、b、c、d、e、および f は独立して 0 または 1 であり、但し、a および b の少なくとも 1 つは 1 であり、c および d の少なくとも 1 つは 1 であり、および e および f の少なくとも 1 つは 1 であり、

i、j、および k は独立して 0 または 1 であり、但し、i、j、および k の少なくとも 1 つは 1 であり、

D は、以下の構造：

【化 6】



10

を有する GABA 類似体から誘導される部分であり、
式中、

R³ は、GABA 類似体から誘導される前記部分を J_j と結合させる共有結合であり、
R⁴ は水素であるか、あるいは R⁴ および R⁹ とこれらが結合する原子とがいっしょに、アゼチジン環、置換アゼチジン環、ピロリジン環、または置換ピロリジン環を形成し、
R⁵ および R⁶ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、

20

R⁷ および R⁸ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択されるか、あるいは R⁷ および R⁸ とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R⁹ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、

R¹⁰ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、

R¹¹ は C(O)R¹² であり、式中の R¹² は、GABA 類似体から誘導される前記部分を K_k と結合させる共有結合であり、

30

R⁵⁰ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R⁵⁰ および R⁵¹ とこれらが結合する原子とがいっしょに複素環を形成し、

R⁵¹ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R⁵¹ および R⁵² とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成するか、あるいは R⁵¹ および R⁵³ とこれらが結合する原子とがいっしょにシクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

40

R⁵² は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールであり、

R⁵³ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R⁵³ および R⁵⁴ とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R⁵⁴ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置

50

換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールであり、 R^{55} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{55} および R^{56} とこれらが結合する原子とがいっしょに複素環を形成し、

R^{56} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{56} および R^{57} とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成するか、あるいは R^{56} および R^{58} とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R^{57} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールであり、

R^{58} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{58} および R^{59} とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R^{59} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールであり、

R^{60} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{60} および R^{61} とこれらが結合する原子とがいっしょに複素環を形成し、

R^{61} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{61} および R^{62} とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成するか、あるいは R^{61} および R^{63} とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R^{62} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールであり、

R^{63} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{63} および R^{64} とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R^{64} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールである)の化合物を含むGABA類似体誘導体、

およびそれらの医薬的に許容可能な塩、水和物、および溶媒和物であって、

タンパク質濃度0.5mg/mLでCaco-2細胞ホモジネートのS9分画を加えて、5μMの濃度で30℃においてインビトロでインキュベートした場合に、式(Ia)の化合物は、少なくとも1時間の半減期を有し、

kが0の場合、IおよびJはいずれも、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラ

10

20

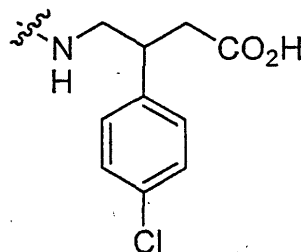
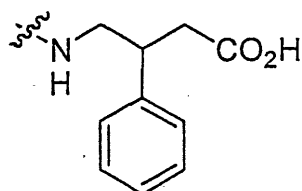
30

40

50

ギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、またはフェニルグリシンからは誘導されず、 R^5 、 R^6 、 R^9 、および R^{10} のそれぞれが水素である場合、 R^7 および R^8 はいずれも、水素でもメチルでもなく、さらに、Dが以下の部分

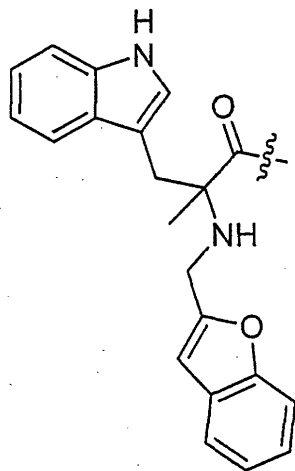
【化 7】



10

のいずれかである場合、IおよびJはいずれも、 $H_2NCH_2C(O)-$ 、 $H_2NCH(C H_3)C(O)-$ 、 $NH_2CH_2CH_2C(O)-$ 、および

【化 8】



20

30

からなる群より選択されることはない、GABA類似体誘導体、およびそれらの医薬的に許容可能な塩、水和物、および溶媒和物。

【請求項 26】

ある用量のGABA類似体を、治療を必要とする患者に経口投与することによって、前記患者の血漿中でGABA類似体が治療有効レベルとなる請求項1または請求項25の化合物であって、前記患者の前記血漿中の前記GABA類似体の経時的な濃度から、前記血漿中の前記GABA類似体の経時的な濃度曲線が得られる場合、前記GABA類似体自体を経口投与した後に達成される比例関係と比較すると、投与したGABA類似体の前記用量に対する比例関係が実質的により高くなる前記曲線の下面積(AUC)を前記曲線が有する請求項1または請求項25の化合物。

40

【請求項 27】

ある用量のGABA類似体を、治療を必要とする患者に経口投与することによって、前記患者の血漿中でGABA類似体が治療有効レベルとなる請求項1または請求項25の化合物であって、前記患者の前記血漿中の前記GABA類似体の経時的な濃度から、前記血漿中の前記GABA類似体の経時的な濃度曲線が得られる場合、前記GABA類似体自体を経口投与した後に達成される比例関係と比較すると、投与したGABA類似体の前記用量に対する比例関係が実質的により高くなる最高血漿濃度(C_{max})を前記曲線が有する請求項1または請求項25の化合物。

50

【請求項 28】

インビボにおいて十分な速度で代謝してGABA類似体を生成する請求項1または請求項25の化合物であって、ラットに結腸投与した場合、前記GABA類似体自体の等モルの用量を結腸投与した場合に達成される血漿中の前記GABA類似体の C_{max} の、少なくとも200%の血漿中の前記GABA類似体の C_{max} が達成される請求項1または請求項25の化合物。

【請求項 29】

インビボにおいて十分な速度で代謝してGABA類似体を生成する請求項1または請求項25の化合物であって、ラットに結腸投与した場合、前記GABA類似体自体の等モルの用量を結腸投与した場合に達成される血漿中の前記GABA類似体の C_{max} の、少なくとも1000%の血漿中の前記GABA類似体の C_{max} が達成される請求項1または請求項25の化合物。

10

【請求項 30】

インビボにおいて十分な速度で代謝してGABA類似体を生成する請求項1または請求項25の化合物であって、ラットに結腸投与した場合、前記GABA類似体自体の等モルの用量を結腸投与した場合に達成される血漿中の前記GABA類似体のAUCの、少なくとも200%の血漿中の前記GABA類似体のAUCが達成される請求項1または請求項25の化合物。

【請求項 31】

インビボにおいて十分な速度で代謝してGABA類似体を生成する請求項1または請求項25の化合物であって、ラットに結腸投与した場合、前記GABA類似体自体の等モルの用量を結腸投与した場合に達成される血漿中の前記GABA類似体のAUCの、少なくとも500%の血漿中の前記GABA類似体のAUCが達成される請求項1または請求項25の化合物。

20

【請求項 32】

患者のてんかん、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動低下、頭蓋疾患、神経変性疾患、パニック、疼痛、炎症性疾患、不眠、胃腸疾患、またはエタノール離脱症候群を治療または予防する方法であって、そのような治療を必要とする患者に治療有効量の請求項1に記載の化合物を投与するステップを含む方法。

【請求項 33】

患者の神経因性疼痛、筋性疼痛、または骨格性疼痛を治療または予防する方法であって、そのような治療を必要とする患者に治療有効量の請求項1に記載の化合物を投与するステップを含む方法。

30

【請求項 34】

治療有効量の請求項1に記載の化合物と、医薬的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 35】

患者のてんかん、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動低下、頭蓋疾患、神経変性疾患、パニック、疼痛、炎症性疾患、不眠、胃腸疾患、またはエタノール離脱症候群を治療または予防する方法であって、そのような治療を必要とする患者に請求項34に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。

40

【請求項 36】

患者の神経因性疼痛、筋性疼痛、または骨格性疼痛を治療または予防する方法であって、そのような治療を必要とする患者に請求項34に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。

【請求項 37】

GABA類似体誘導体の経口剤形であって、請求項1の化合物を含む徐放性経口剤形を含み、前記剤形は患者への経口送達に適合しており、該剤形が、経口投与後に一定期間にわたって前記患者の腸管腔に化合物を徐々に放出することにさらに適合している経口剤形。

50

【請求項 38】

前記期間が少なくとも約 6 時間である請求項 37 の剤形。

【請求項 39】

前記期間が少なくとも約 8 時間である請求項 37 の剤形。

【請求項 40】

前記期間が少なくとも約 12 時間である請求項 37 の剤形。

【請求項 41】

前記剤形が、0～2 時間で前記化合物の 0～20%を放出し、2～12 時間で前記化合物の 20～50%を放出し、3～20 時間で前記化合物の 50～85%を放出し、5～18 時間で前記化合物の 75%を超える量を放出する請求項 37 の剤形。

10

【請求項 42】

前記剤形が浸透圧性剤形を含む請求項 37 の剤形。

【請求項 43】

前記剤形が化合物放出性ポリマーを含む請求項 37 の剤形。

【請求項 44】

前記剤形が化合物放出性脂質を含む請求項 37 の剤形。

【請求項 45】

前記剤形が化合物放出性ワックスを含む請求項 37 の剤形。

【請求項 46】

前記剤形が小型持続放出性丸剤を含む請求項 37 の剤形。

20

【請求項 47】

前記剤形が化合物放出性ビーズを含む請求項 37 の剤形。

【請求項 48】

治療を必要とする患者の体内で GABA 類似体の持続放出を実現する方法であって、治療有効量の請求項 1 の化合物を含有する徐放性剤形を前記患者に経口投与するステップを含む方法。

【請求項 49】

前記徐放性剤形が医薬的に許容可能な担体をさらに含有する請求項 48 の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、動物に投与した後に GABA 類似体の全身濃度が持続する化合物に関する。本発明は、そのような化合物を含む医薬組成物、およびそのような化合物を使用する方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

全身循環による薬物の急速なクリアランスは、治療および／または予防化合物を効率的に臨床使用するためには大きな問題となる。複数の要因が、投与後に達成される薬物の全身濃度に影響を与えうるが（たとえば、薬物の溶解性、溶解速度、初回通過代謝、p-グリオブリンおよび関連の外向きフラックス機序、肝／腎排泄など）、急速な全身クリアランスは、多くの化合物への、全身性曝露が最適に及ばない特に大きな理由となっている。急速な全身クリアランスのために、治療効果または予防効果を得るために大量の薬物を投与することが必要となりうる。しかし、このような薬物の大量投与は、薬物曝露のばらつきがより大きくなったり、副作用がより起こりやすくなったり、患者の薬物服用遵守が低下したりする場合がある。最低有効濃度を超える全身薬物量を維持するために、頻繁な薬物投与が必要となることもある。この問題は、有害な作用を最小限にしながら連続的な治療または予防効果を得るための明確な濃度範囲に維持する必要がある薬物（たとえば、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗痙攣薬、抗凝血剤など）の場合に特に顕著である。

40

【0003】

急速なクリアランスを有する薬物の全身性曝露を延長するための従来の方法は、腸管腔内

50

において薬物を遅延または持続放出する製剤またはデバイスを使用する方法である。これらの方法は当分野で公知であり、通常、薬物が放出されるときに、このような製剤が最も存在しやすい大腸から十分に薬物が吸収されることが必要である。従来の持続放出方法を適用できる薬物は、経口的に腸から吸収される必要があり、通常は、腸上皮細胞の先端の膜 (apical membrane) および側底膜を通過する受動拡散によってこの上皮性関門を横断する。腸管腔から体循環への受動的取り込みに好都合な分子の生理学的特徴としては、低分子量 (たとえば $< 500 \text{ Da}$)、適切な溶解性、および疎水性と親水性のバランス (一般に $\log P$ が $1.5 \sim 4.0$) が挙げられる (ナビア (Navia) およびチャトゥベディ (Chaturvedi), P. R. ドラッグ・ディスカバリー・トゥデイ (Drug Discovery Today) 1996, 1, 179-189)。

10

【0004】

極性または親水性の化合物は、細胞膜を構成する脂質二重層をこのような化合物が通過するためには実質的にエネルギー的に不利であるため、動物の腸管からはあまり吸収されないことが多い。アミノ酸、ジペプチドおよびトリペプチド、単糖類、ヌクレオシド、ならびに水溶性ビタミンなどの、動物の摂取した食料の消化によって得られる多くの栄養素は、動物の生存のために摂取が必要な極性化合物である。これらの物質の場合、腸管上皮の先端の膜を通過して溶質分子が能動輸送される特殊な機序が存在する。この輸送は、濃度勾配を降るイオンの共輸送によって活性化されることが多い。溶質輸送タンパク質は一般に、単一サブユニットで膜を複数回通過するポリペプチドであり、基質と結合することによって配座が変化すると考えられており、それによって膜を通過して基質が移動する。

20

【0005】

過去10～15年間で、多数の経口投与薬物はこれらの輸送タンパク質の一部によって基質として認識され、この能動輸送がこれらの分子の経口吸収の大きな理由となりうることが分かった (ツジ (Tsuji) およびタマイ (Tamai), Pharm. Res. 1996, 13, 963-977)。ほとんどの場合、これらの薬物のトランスポーター基質の性質は遡及的分析による予期せぬ発見であったが、原則的に、意識的な設計によって薬物の良好な腸内浸透性が実現され、栄養輸送系によって取り込まれることが分かっている。小腸で能動的吸収される薬物は、上皮細胞膜を通過する受動拡散が起こらない場合が多く、該薬物が大きすぎるために、腸細胞の間に存在するタイトジャンクションを通過することができない。このような薬物としては、アミノ酸、ジペプチド、糖類、ヌクレオシドなどと構造的に関連のある多くの化合物が挙げられる (たとえば、多くのセファロスポリン、ACE阻害剤、AZTなど)。

30

【0006】

ガンマ (「 γ 」) -アミノ酪酸 (「GABA」) は、動物の中枢神経系の主要な抑制性伝達物質の1つである。GABAは血流から脳に効果的に輸送されることはない (すなわち、GABAは血液脳関門を効果的に通過しない)。したがって、脳内に見られる実質的にすべてのGABAは脳細胞によって産生される (GABAは、ピリドキサルリン酸によるグルタミン酸の脱炭酸によって生合成される)。

【0007】

GABAは特異的な膜タンパク質 (すなわち、GABA受容体) と結合することによって神経の興奮を抑制し、これによってイオンチャネルが開かれる。イオンチャネルから塩化物イオンが入ると、受容細胞の過分極が起こり、これによって他の細胞への神経インパルスの伝達が防止される。少量のGABAが、てんかん性発作、運動障害 (たとえば、多発性硬化症、動作時振戦、遅発性ジスキネジー)、パニック、不安、うつ病、アルコール依存症、および躁行動に罹患した患者で確認されている。

40

【0008】

多数の通常病状および／または通常内科的疾患でGABA量が少ないことから、GABA類似体の調製への関心が高まっており、これらの類似体はGABAと比較すると医薬としての性質が優れている (たとえば、血液脳関門を通過する能力)。したがって、注目すべき医薬活性を有する多数のGABA類似体が当分野で合成されている (たとえば、サトジ

50

ンガー (S a t z i n g e r) らの米国特許第 4, 0 2 4, 1 7 5 号、シルバーマン (S i l v e r m a n) らの米国特許第 5, 5 6 3, 1 7 5 号、ホーウェル (H o r w e l l) らの米国特許第 6, 0 2 0, 3 7 0 号、シルバーマンらの米国特許第 6, 0 2 8, 2 1 4 号、ホーウェルらの米国特許第 6, 1 0 3, 9 3 2 号、シルバーマンらの米国特許第 6, 1 1 7, 9 0 6 号、シルバーマンらの国際出願 W O 9 2 / 0 9 5 6 0 号、シルバーマンらの国際出願 W O 9 3 / 2 3 3 8 3 号、ホーウェルらの国際出願 W O 9 7 / 2 9 1 0 1 号、ホーウェルらの国際出願 W O 9 7 / 3 3 8 5 8 号、ホーウェルらの国際出願 W O 9 7 / 3 3 8 5 9 号、ブライアンス (B r y a n s) らの国際出願 W O 9 8 / 1 7 6 2 7 号、グリエッタ (G u g l i e t t a) らの国際出願 W O 9 9 / 0 8 6 7 1 号、ブライアンスらの国際出願 W O 9 9 / 2 1 8 2 4 号、ブライアンスらの国際出願 W O 9 9 / 3 1 0 5 7 号、ベリオッティ (B e l l i o t t i) らの国際出願 W O 9 9 / 3 1 0 7 4 号、ブライアンスらの国際出願 W O 9 9 / 3 1 0 7 5 号、ブライアンスらの国際出願 W O 9 9 / 6 1 4 2 4 号、ブライアンスらの国際出願 W O 0 0 / 1 5 6 1 1 号、ブライアンスの国際出願 W O 0 0 / 3 1 0 2 0 号、ブライアンスらの国際出願 W O 0 0 / 5 0 0 2 7 号、およびブライアンスらの国際出願 W O 0 2 / 0 0 2 0 9 号を参照されたい)。

10

【0009】

医薬的に重要な G A B A 類似体としては、たとえば、ギャバペンチン (gabapentin)、プレギャバリン (pregabalin)、ビギャバトリン (vigabatrin)、およびバクロフェン (baclofen) が挙げられる。ギャバペンチンは、血液脳関門を通過することができる親油性 G A B A 類似体であり、1994 年からてんかんの臨床治療に使用されている。ギャバペンチンも、慢性疼痛状態 (たとえば、神経因性疼痛、筋性疼痛、および骨格性疼痛)、精神疾患 (たとえば、パニック、不安、うつ病、アルコール依存症、および躁行動)、運動障害 (たとえば、多発性硬化症、動作時振戦、遅発性ジスキネジー) などに有用な治療効果が見られる可能性がある (マグヌス (Magnus), *Epilepsia*, 1999, 40: S66-S72)。現在、ギャバペンチンは、神経因性疼痛の臨床管理にも使用されている。ギャバペンチンよりも疼痛およびてんかんの前臨床モデルで高い効力を有するプレギャバリンは、現在第三段階の臨床試験が行われている。

20

【0010】

急速な全身クリアランスは、ギャバペンチンを含めた多くの G A B A 類似体で重大な問題であり、このため、体循環中の治療的または予防的濃度を維持するために頻繁に投薬する必要がある (ブライアンスら, *Med. Res. Rev.*, 1999, 19, 149-177)。たとえば、用量 300~600mg のギャバペンチンを 1 日 3 回投与する投与計画が、抗痙攣治療に通常使用される。神経因性疼痛状態の治療にはより高い用量 (分割量で 1800~3600mg/日) が通常使用される。

30

【0011】

徐放性製剤は、急速な全身クリアランスの問題の従来の解決方法であり、当業者には周知である (たとえば、「レミントン製薬科学」(Remington's Pharmaceutical Sciences), フィラデルフィア・カレッジ・オブ・ファーマシー・アンド・サイエンス (Philadelphia College of Pharmacy and Science), 第 17 版, 1985 年を参照されたい)。浸透圧性送達システムも、持続性薬物送達方法として理解されている (たとえば、フェルマ (Verma) ら, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26: 695-708 を参照されたい)。ギャバペンチンやプレギャバリンを含めた多くの G A B A 類似体は、大腸からは吸収されない。むしろ、これらの化合物は、大型中性アミノ酸トランスポーター (「LNAA」) によって通常小腸で吸収される (ジェジク (Jezyk) ら, *Pharm. Res.*, 1999, 16, 519-526)。従来の剤形では消化管の吸収領域付近を急速に通過するので、徐放性経口剤形技術を G A B A 類似体に好都合に使用することの妨げとなっている。したがって、これらの化合物の急速な全身クリアランスに応じて増加する投薬回数を最小限にするために、G A B A 類似体の効率的な徐放性形態が非常に必要とされている。

40

【0012】

ギャバペンチンを含む一部のGABA類似体の別の欠点は、用量に比例した経口バイオアベイラビリティが不足していることである（ラドロビク（Radulovic）ら、Drug Metab. Dispos. 1995, 23, 441-448、ジダル（Gidal）ら、Epilepsy Res. 2000, 40, 123-127、「承認のためのギャバペンチンの補足基準」（Gabapentin Supplementary Basis for Approval）、ワーナー・ランバート（Warner-Lambert, Inc.）を参照されたい）。大型中性アミノ酸輸送系は基質容量が制限されており、小腸の上部に局在化しているので、薬物が血流に取り込まれる能力を制限する吸収範囲が生じるため、動物によるギャバペンチンの吸収は飽和状態となる。したがって、ヒトの場合、ギャバペンチンの経口バイオアベイラビリティは、用量300mgにおける約60%から、用量1600mgにおける約35%まで低下する。このため、投与された薬物の利用が不十分となるだけでなく、特にてんかんおよび神経因性疼痛の治療に有効なより高い用量の場合に、患者体内の薬物濃度が予測できず大きく変動することになる（ジダルら、Epilepsy Res. 1998, 31, 91-99）。したがって、GABA類似体を、治療を必要とする患者に経口投与することによって、前記患者の血漿中でGABA類似体が治療有効レベルとなり、前記患者の前記血漿中の前記GABA類似体の経時的な濃度から、前記血漿中の前記GABA類似体の経時的な濃度曲線が得られる場合、前記GABA類似体自体を経口投与した後に達成される比例関係と比較すると、前記曲線が、投与したGABA類似体の前記用量に対する比例関係が実質的により高くなる前記曲線の下での面積（AUC）を有するギャバペンチンおよびその他のGABA類似体の誘導体が必要とされている。GABA類似体を、治療を必要とする患者に経口投与することによって、患者の血漿中でGABA類似体が治療有効レベルとなり、前記患者の前記血漿中の前記GABA類似体の経時的な濃度から、前記血漿中の前記GABA類似体の経時的な濃度曲線が得られる場合、前記GABA類似体自体を経口投与した後に達成される比例関係と比較すると、投与したGABA類似体の前記用量に対する比例関係が実質的により高くなる最高血漿濃度（ C_{max} ）を前記曲線が有するギャバペンチンおよびその他のGABA類似体の誘導体も必要とされている。

10

20

【0013】

急速な全身クリアランスを有する薬物の持続送達が可能となる1つの経路は、プロトン共役型ペプチド輸送系である（レイバック（Leibach）およびガナパシー（Ganapathy）、Ann. Rev. Nutr. 1996, 16, 99-119）。これらのトランスポーターは、2個または3個のアミノ酸からなる小型のインタクトペプチドの細胞による取り込みを媒介し、腸および腎臓で主に発見されている。小さなペプチドを受動拡散ではあまり吸収しない腸では、これらのトランスポーターは効率的な吸収のための媒介体として機能する。腎臓でのトランスポーターは、糸球体ろ過液からジペプチドおよびトリペプチドを能動的に再吸収し、それによって循環中の半減期が延長される。

30

【0014】

2種類のプロトン共役型ペプチドトランスポーターがすでにクローン化されキャラクタリゼーションされており、それらはPEPT1およびPEPT2である。PEPT1は、主に腸で見られる低親和性で高容量のトランスポーターである。ヒトPEPT1は、708個のアミノ酸からなり、推定で12箇所の膜通過領域を有する。対照的にPEPT2は、大部分が腎臓で見られる高親和性で低容量のトランスポーターである。これは729個のアミノ酸からなり、ヒト腸PEPT1と50%が同一である。

40

【0015】

PEPT1およびPEPT2の研究から、これらのトランスポーターによって、ある治療に有効な化合物の吸収および再吸収が起こることが分かった。そのような化合物としては、生物活性ペプチド（たとえば、レニン阻害剤）および両性イオン性抗生物質の両方が挙げられる。これらの観察に基づいて、研究者は、ペプチドトランスポーターをサイトゾルペプチドと併用することで、ペプチドプロドラッグの形態である薬物を全身に送達するこ

50

とができると提案している（ツジおよびタマイ，Pharm. Res，1996，13，963-977）。たとえば、 α -メチルドーパ、L- α -メチルドーパ-Ph_e、およびL- α -メチルドーパ-Pr_oなどのジペプチド類似体は、 α -メチルドーパ単独よりも腸でより効率的に吸収される。腸の膜を通過すると、これらのジペプチドはサイトゾルのペプチダーゼによって加水分解されて α -mメチルドーパを放出する。

【0016】

ギャロップ（Gallop）らは、トランスポーターのmRNA発現プロファイリングの研究から、ラットおよびヒトのPEPTの発現は、結腸を含む腸の長さにわたって広がっていることを示した（米国特許出願第60/351，808号、2002年1月24日出願）。ギャロップらは、PEPTトランスポーターの基材への長時間の曝露は、製剤が大腸を通過して移動する間に徐々に放出される徐放性剤形にそのような化合物を処方することによって実現可能であることを示唆している。 10

【0017】

ギャバペンチンおよびその他のGABA類似体薬物のペプチドプロドラッグ誘導体は、ブライアンスらによって考慮されている（国際出願WO01/90052号、英国特許出願GB2，362，646号、欧州特許出願EP1，178，034号を参照されたい）。これらの研究者らは、アミノ基が特に α -アミノアシル部分またはジペプチド部分でブロックされるギャバペンチン誘導体を開示している。より詳細には、これらのペプチドプロドラッグ誘導体を含む α -アミノ酸は、20種類の天然にコードされる α -アミノ酸とフェニルグリシンとである。 20

【0018】

ギャバペンチンおよびその他のGABA類似体薬物のプロドラッグ誘導体も、ギャロップらによって開示されている（同時継続中の国際出願WO02/28881号、WO02/28883号、WO02/28411号、およびWO02/32376号を参照されたい）。これらに開示される化合物は、GABA類似体の胆汁酸コンジュゲートであり、回腸の胆汁酸トランスポーターと相互作用することによって腸粘膜を通過して能動的に輸送されるように設計されている。さらにこれらのコンジュゲートは、腸肝再循環が起こって、元のGABA類似体を体循環にゆっくりと放出するように設計される。ギャバペンチンおよびその他のGABA類似体薬物の別のプロドラッグ誘導体が、ギャロップらによって開示されている（同時係属中の国際出願WO02/42414号を参照されたい）。この特許に開示される化合物は、GABA類似体の α -アミノアシルおよび β -アミノアシルコンジュゲートであり、腸で発現されるペプチドトランスポーターと相互作用することによって腸粘膜を通して能動的に吸収されるように設計されている。 30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

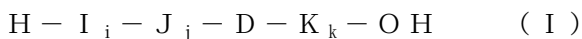
【0019】

本発明は、PEPT1およびPEPT2オリゴペプチドトランスポーターを使用して、動物に投与される薬物の全身濃度を持続させることができるという驚くべき発見に関する。したがって、本発明によって、従来は実現しなかった、GABA類似体の治療的または予防的な全身血中濃度の持続が可能となる。本発明は、GABA類似体のプロドラッグ、およびGABA類似体のプロドラッグの組成物を提供することと、GABA類似体のプロドラッグの製造方法とによって、公知のGABA類似体の欠点に対処する。本発明は、通常の疾患および／または障害を治療または予防するための、GABA類似体のプロドラッグの使用法、およびGABA類似体のプロドラッグの組成物の使用法も提供する。本発明のプロドラッグは、哺乳動物の消化管で発現されるペプチドトランスポーター（PEPT1および／またはPEPT2）に対する基質である。本発明は、ペプチドトランスポーターの基質であるGABA類似体のプロドラッグを含有する徐放性製剤、ならびにGABA類似体による治療を必要とする患者を治療するために必要な投薬回数を最小限にするそのような製剤の使用も提供する。 40

【課題を解決するための手段】

【0020】

したがって一態様では、本発明は、式（I）：



（式中：

Hは水素であり、

Iは $-[NR^{50} - (CR^{51}R^{52})_a - (CR^{53}R^{54})_b - C(O)]-$ であり、

Jは $-[NR^{55} - (CR^{56}R^{57})_c - (CR^{58}R^{59})_d - C(O)]-$ であり、

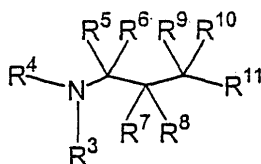
Kは $-[NR^{60} - (CR^{61}R^{62})_e - (CR^{63}R^{64})_f - C(O)]-$ であり、

a、b、c、d、e、およびfは独立して0または1であり、但し、aおよびbの少なくとも1つは1であり、cおよびdの少なくとも1つは1であり、eおよびfの少なくとも1つは1であり、

i、j、およびkは独立して0または1であり、但し、i、j、およびkの少なくとも1つは1であり、

Dは、以下の構造：

【化1】



20

（ 式中、

R^3 は、GABA類似体部分を J_j と結合させる共有結合であり、

R^4 は水素であるか、あるいは R^4 および R^9 とこれらが結合する原子とがいっしょに、アゼチジン環、置換アゼチジン環、ピロリジン環、または置換ピロリジン環を形成し、

R^5 および R^6 は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、

R^7 および R^8 は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択されるか、あるいは R^7 および R^8 とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R^9 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、

R^{10} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、

R^{11} は $C(O)R^{12}$ であり、式中の R^{12} は、前記GABA類似体部分を K_k と結合させる共有結合である。)を有するGABA類似体から誘導される部分であり、

R^{50} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{50} および R^{51} とこれらが結合する原子とがいっしょに複素環を形成し、

R^{51} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{51} および R^{52} とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成するか、あるいは R^{51} および R^{53} とこれらが結合する原子とがいっしょにシクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R^{52} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシク

50

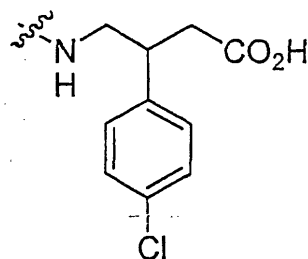
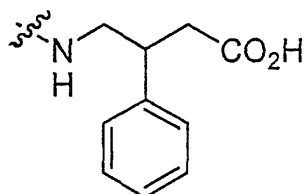
リル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールである)の化合物、

およびそれらの医薬的に許容可能な塩、水和物、および溶媒和物であって、
kが0の場合、IおよびJはいずれも、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、またはフェニルグリシンからは誘導されず、
 R^5 、 R^6 、 R^9 、および R^{10} のそれぞれが水素である場合、 R^7 および R^8 はいずれも、水素でもメチルでもなく、

さらに、Dが以下の部分

10

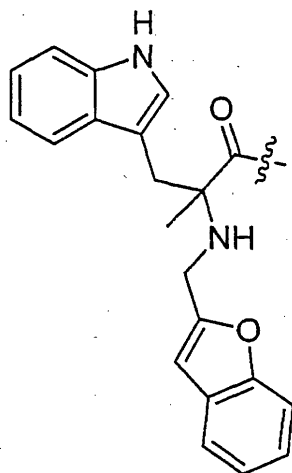
【化2】



20

のいずれかである場合、IおよびJはいずれも、 $H_2NCH_2C(O)-$ 、 $H_2NCH(C H_3)C(O)-$ 、 $NH_2CH_2CH_2C(O)-$ 、および

【化3】



30

からなる群より選択されることはない、化合物、およびそれらの医薬的に許容可能な塩、水和物、および溶媒和物に関する。

【0021】

40

好ましい実施形態では、式(I)の化合物は十分に安定であり、実施例6でより詳細に説明するようにCaco-2ホモジネートを加えてインビトロで1時間インキュベートした後で前記化合物の50%未満が代謝される。

【0022】

別の態様では、本発明は、治療有効量の式(I)の化合物と、医薬的に許容可能な担体とを含む医薬生成物に関する。本発明の医薬組成物は、患者のてんかん、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動低下、頭蓋疾患、神経変性疾患、パニック、疼痛(特に神経因性疼痛、筋性疼痛、または骨格性疼痛)、炎症性疾患、不眠、胃腸疾患、またはエタノール離脱症候群の治療または予防のために使用してよい。

【0023】

50

別の態様では、本発明は、治療有効量の式（I）の化合物と、任意選択的に医薬的に許容可能な担体とを含む徐放性経口剤形に関する。

【0024】

別の態様では、本発明は、患者のてんかん、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動低下、頭蓋疾患、神経変性疾患、パニック、疼痛（特に神経因性疼痛、筋性疼痛、または骨格性疼痛）、炎症性疾患、不眠、胃腸疾患、またはエタノール離脱症候群を治療または予防する方法に関する。この方法は、そのような治療を必要とする患者に、治療有効量の式（I）の化合物を、任意選択的に医薬的に許容可能な担体とともに投与することを含む。

【0025】

別の態様では、本発明は、治療を必要とする患者の体内でGABA類似体を持続放出させる方法に関する。この方法は、治療有効量の式（I）の化合物と、任意選択的に医薬的に許容可能な担体とを含有する徐放性剤形を患者に経口投与することを含む。 10

【0026】

さらに別の態様では、本発明は、患者体内でGABA類似体の改善された用量比例曝露を実現する方法に関し、前記方法は、患者に治療有効量の式（I）の化合物と、任意選択的に医薬的に許容可能な担体とを経口投与することを含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

本発明は、動物に投与した後で、GABA類似体またはそれらの活性代謝物の全身濃度を持続させる化合物に関する。本発明は、上記化合物を使用する方法、およびそのような方法で 20
使用される医薬組成物にも関する。しかしながら、本発明をより詳細に説明する前に、以下の用語について最初に定義する。

【0028】

〔定義〕

本明細書で使用される場合、用語「動物」は、哺乳類や鳥類などのさまざまな種類を意味し、たとえば、ヒト、ウシ、ヒツジ、ウマ、イヌ、ネコ、シチメンチョウ、ニワトリなどが含まれる。好ましくは、動物は哺乳動物であり、さらにより好ましくはヒトである。

【0029】

「動物に投与する」とは、好適な経路で式（I）の化合物を動物に送達することを意味する。好適な経路としては、たとえば、経口、直腸、皮下、静脈内、筋肉内、および鼻腔内 30
が挙げられる。好ましくは、本発明の化合物は動物に経口投与される。

【0030】

「経口送達」および「経口投与」は、経口形態、好ましくは医薬的に許容可能な希釈剤中で動物に投与される化合物、組成物および／または剤形を意味する。経口送達としては、本発明の化合物、組成物および／または剤形の摂取、ならびに化合物および組成物の経口 40
強制供給（gavage）が挙げられる。

【0031】

「PEPT1オリゴペプチドトランスポーター」は、腸などのある組織でペプチドを吸収するタンパク質のタイプを意味する。このトランスポーターは、文献に説明および特性が記載されている。このトランスポーターについて検討するなら、アジビ（Adibi）， 40
S. A.， Gastroenterology 1997， 113， 332-340、およびレイバック（Leibach）ら， Ann. Rev. Nutr. 1996， 16， 99-119を参照されたい。

【0032】

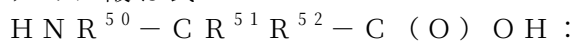
「PEPT2オリゴペプチドトランスポーター」は、腎臓などのある組織でペプチドを吸収するタンパク質のタイプを意味する。このトランスポーターは、文献に説明および特性が記載されている。このトランスポーターについて検討するなら、ディーク（Dieck）， 50
S. T. ら， GLIA 1999， 25， 10-20、レイバックら， Ann. Rev. Nutr. 1996， 16， 99-119、およびウォン（Wong）ら， Am. J. Physiol. 1998， 275， C967-C975を参照されたい。

【0033】

「PEPT1またはPEPT2のいずれかのオリゴペプチドトランスポーターで輸送された」は、そのトランスポーターを発現する細胞の膜を通過して分子が移動することを意味する。この移動はトランスポーターとの相互作用を介して起こり、 H^+ イオンが膜を通過して共輸送されることで活性化される。

【0034】

「アミノ酸」は、 α -アミノ酸および β -アミノ酸のみを指すことを意図している。 α -アミノ酸は式：



の分子であり、

式中、

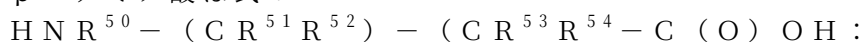
R^{50} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{50} および R^{51} とこれらが結合する原子とがいっしょに複素環を形成し、

R^{51} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{51} および R^{52} とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R^{52} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールである。

【0035】

β -アミノ酸は式：



の分子であり、

式中、

R^{50} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{50} および R^{51} とこれらが結合する原子とがいっしょに複素環を形成し、

R^{51} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{51} および R^{52} とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成するか、あるいは R^{51} および R^{53} とこれらが結合する原子とがいっしょにシクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R^{52} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールであり、

R^{53} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{53} および R^{54} とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R^{54} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールである。

【0036】

「天然アミノ酸」は、タンパク質の主成分であるあらゆる α -アミノ酸を意味する。これ

10

20

30

40

50

らのアミノ酸は、生細胞で合成されるし、食品の必須成分としても得られる。このようなアミノ酸としては、たとえば、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、およびバリンが挙げられる。

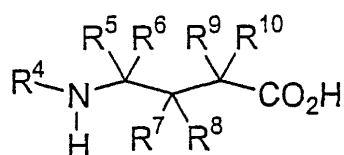
【0037】

「ある化合物から誘導された (Derived from a compound)」とは、そのような化合物と構造的に関連する部分を意味する。この部分の構造は、1つまたは2つの場所を除けばもとの化合物と同じである。これらの場所で、ヘテロ原子と結合する水素原子、またはカルボン酸基のヒドロキシル部分が共有結合と置換され、この結合が別の部分を結合させる位置として機能する。「 α -アミノ酸から誘導された」は、結合位置がアミノ酸の末端 α -アミノ基または末端 α -酸基のいずれかであることを特に意味する。たとえば、部分 $\text{HCH}_2\text{C}(\text{O})-$ はグリシンから誘導される。この部分において、アミノ基上の両方の水素原子、およびカルボキシル基のヒドロキシル部分は、共有結合で置換されている。

【0038】

「GABA類似体」は、以下の構造：

【化4】



の化合物を意味し、
式中、

R^4 は水素であるか、あるいは R^4 および R^9 とこれらが結合する原子とがいっしょに、アゼチジン環、置換アゼチジン環、ピロリジン環、または置換ピロリジン環を形成し、
 R^5 および R^6 は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、

R^7 および R^8 は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択されるか、あるいは R^7 および R^8 とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R^9 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、および

R^{10} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される。

【0039】

「薬物の活性代謝物」は、治療または予防効果を有する、薬物のインビボでの修飾 (modification) 生成物を意味する。

【0040】

「治療的または予防的な血中濃度」は、治療する動物の疾患の治療、または発症の予防、または疾患の重篤度の軽減を実施するために十分な濃度の薬物またはその活性代謝物に、十分な時間にわたって全身が曝露することを意味する。

【0041】

「持続放出」とは、従来の薬物の即時放出製剤の投与によって達成される期間よりも長期間 (通常は少なくとも6時間) にわたって体循環中に薬物またはその活性代謝物が放出されることを意味する。

【0042】

10

20

30

40

50

「結合」とは、共有結合の形成を意味する。

【0043】

「能動輸送または能動輸送機序」は、a) エネルギー媒介過程に依存して直接的または間接的に（すなわち、ATPの加水分解やイオン勾配などによって作用する）発生する、またはb) 特殊な輸送タンパク質との相互作用によって媒介される拡散の促進によって生じる、またはc) 変調された溶質チャネルを通過して起こる、細胞膜を通過する分子の動きを意味する。

【0044】

「アミノ保護基」または「アミノブロッキング基」は、1つ以上のアミノ基に結合すると、これらのアミノ基で生じる反応を妨害するあらゆる基を意味し、保護基は従来の化学的

10

【0045】

工程で除去してアミノ基を回復させることができる。特定の除去可能なブロッキング基は重要ではなく、好ましいアミノブロッキング基としては、単なる例であるが、*t*-ブトキシカルボニル（*t*-BOC）、ベンジルオキシカルボニル（CBZ）などが挙げられる。

20

【0046】

「AUC」は、0から無限大まで外挿した血漿中薬物濃度対時間曲線の下での面積である。

【0047】

「 C_{max} 」は、薬物の血管外投与後に血漿中に見られる最高薬物濃度である。

【0048】

「プロドラッグ」は、体内で変化して活性薬物を放出することが要求される薬物分子誘導体を意味する。プロドラッグは多くの場合（必要ではないが）、もとの薬物に変化するまでは薬理学的に不活性である。通常、プロドラッグは、他の場合には薬物の臨床的有用性が制限される元の薬物に関連する医薬上および／または薬物動態学上の問題を克服するように設計される。

30

【0049】

「プロ部分」は、薬物分子中の官能基をマスクするために使用すると、薬物がプロドラッグに変わる保護基の形態を意味する。通常、プロ部分は、インビボの酵素的または非酵素的的手段によって分解する結合によって薬物と結合する。理想的にはプロ部分は、プロドラッグから分解されると体内から迅速に除去される。

【0050】

「用量比例性薬物曝露（dose-proportional drug exposure）」または「用量比例性」は、（i）経時的な動物の血漿中の薬物濃度（治療と関連がある濃度）によって、経時的な血漿中の薬物濃度曲線が得られ、その曲線は曲線の下での面積（AUC）を有し、これは投与される薬物の用量と実質的に比例するか、または（ii）経時的な動物の血漿中の薬物濃度（治療と関連がある濃度）によって、経時的な血漿中の薬物濃度曲線が得られ、その曲線は最高血漿濃度（ C_{max} ）を有し、この濃度は投与されるGABA類似体の用量と実質的に比例するかのいずれかの状況を意味する。

40

【0051】

「アルキル」は、好ましくは1～20個の炭素原子、およびより好ましくは1～6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。この用語は、メチル、*t*-ブチル、*n*-ヘプチル、オクチル、ドデシルなどの基によって例示される。

【0052】

50

「置換アルキル」は、好ましくは1～20個の炭素原子を有するアルキル基であって、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2-NRR$ (式中、Rは水素またはアルキルである)、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換複素環、式中、Rは水素またはアルキルであり、モノーおよびジ-アルキルアミノ、モノーおよびジ- (置換アルキル) アミノ、モノーおよびジ-アリールアミノ、モノーおよびジ-置換アリールアミノ、モノーおよびジ-ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-複素環アミノ、モノーおよびジ-置換複素環アミノ、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択される、異なる置換基を有する非対称二置換アミン、ならびにBoc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされたアミノ基を有する置換アルキル基、あるいは、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -複素環、 $-SO_2$ -置換複素環、および $-SO_2NRR$ (式中、Rは水素またはアルキルである) で置換されたアルキル基/置換アルキル基からなる群より選択される1～5個の置換基を有するアルキル基を意味する。

10

20

30

40

【0053】

「アルコキシ」は「アルキル-O-」基を意味し、たとえば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシなどが挙げられる。

【0054】

「置換アルコキシ」は、「置換アルキル-O-」基を意味する。

【0055】

「アシル」は、 $H-C(O)-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、置換アルキル- $C(O)-$ 、アルケニル- $C(O)-$ 、置換アルケニル- $C(O)-$ 、アルキニル- $C(O)-$ 、置換アルキニル- $C(O)-$ 、シクロアルキル- $C(O)-$ 、置換シクロアルキル- $C(O)-$

50

、アリアルール-C(O)-、置換アリアルール-C(O)-、ヘテロアリアルール-C(O)-、置換ヘテロアリアルール-C(O)-、複素環-C(O)-、および置換複素環-C(O)-の基を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリアルール、置換アリアルール、ヘテロアリアルール、置換ヘテロアリアルール、複素環、および置換複素環は本明細書で定義されている。

【0056】

「アシルアミノ」は、-C(O)NRR基を意味し、式中、各Rは独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリアルール、置換アリアルール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリアルール、置換ヘテロアリアルール、複素環、置換複素環からなる群より選択され、各Rと窒素原子が結合したものが複素環または置換複素環を形成し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリアルール、置換アリアルール、ヘテロアリアルール、置換ヘテロアリアルール、複素環および置換複素環は本明細書で定義される。

10

【0057】

「チオカルボニルアミノ」は、-C(S)NRR基を意味し、式中、各Rは独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリアルール、置換アリアルール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリアルール、置換ヘテロアリアルール、複素環、置換複素環からなる群より選択され、各Rと窒素原子が結合したものが複素環または置換複素環を形成し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリアルール、置換アリアルール、ヘテロアリアルール、置換ヘテロアリアルール、複素環および置換複素環は本明細書で定義される。

20

【0058】

「アシルオキシ」は、以下の官能基、アルキル-C(O)O-、置換アルキル-C(O)O-、アルケニル-C(O)O-、置換アルケニル-C(O)O-、アルキニル-C(O)O-、置換アルキニル-C(O)O-、アリアルール-C(O)O-、置換アリアルール-C(O)O-、シクロアルキル-C(O)O-、置換シクロアルキル-C(O)O-、ヘテロアリアルール-C(O)O-、置換ヘテロアリアルール-C(O)O-、複素環-C(O)O-、および置換複素環-C(O)O-を意味し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリアルール、置換アリアルール、ヘテロアリアルール、置換ヘテロアリアルール、複素環および置換複素環は本明細書で定義される。

30

【0059】

「アルケニル」は、好ましくは2～20個の炭素原子、およびより好ましくは2～6個の炭素原子を有し、少なくとも1箇所、好ましくは1～2箇所のアルケニル不飽和を有するアルケニル基を意味する。

【0060】

「置換アルケニル」は、1～5個の置換基を有するアルケニル基を意味し、置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリアルール、置換アリアルール、アリアルールオキシ、置換アリアルールオキシ、アリアルールオキシアリアルール、置換アリアルールオキシアリアルール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリアルール、カルボキシル置換アリアルール、カルボキシルヘテロアリアルール、カルボキシル置換ヘテロアリアルール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリアルール、置換チオアリアルール、チオシ

40

50

クロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2-NRR$ (式中、Rは水素またはアルキルである)、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換複素環 (式中、Rは水素またはアルキルである)、モノーおよびジ-アルキルアミノ、モノーおよびジ- (置換アルキル) アミノ、モノーおよびジ-アリールアミノ、モノーおよびジ-置換アリールアミノ、モノーおよびジ-ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-複素環アミノ、モノーおよびジ-置換複素環アミノ、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択される、異なる置換基を有する非対称二置換アミン、ならびに Boc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされたアミノ基を有する置換アルケニル基、または、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -複素環、 $-SO_2$ -置換複素環、および $-SO_2NRR$ (式中、Rは水素またはアルキルである) で置換されたアルケニル基／置換アルケニル基からなる群より選択される。

【0061】

「アルケニルオキシ」は、 $-O$ -アルケニル基を意味する。

【0062】

「置換アルケニルオキシ」は $-O$ -置換アルケニルオキシ基を意味する。

【0063】

「アルキニル」は、好ましくは 2～20 個の炭素原子、およびより好ましくは 3～6 個の炭素原子を有し、および少なくとも 1 箇所、好ましくは 1～2 箇所のアルキニル不飽和を有するアルキニル基を意味する。

【0064】

「置換アルキニル」は、1～5 個の置換基を有するアルキニル基を意味し、置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル-シクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複

素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換複素環、 $-\text{OSO}_2$ -NR R (式中、Rは水素またはアルキルである)、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換複素環 (式中、Rは水素またはアルキルである)、モノーおよびジ-アルキルアミノ、モノーおよびジ- (置換アルキル) アミノ、モノーおよびジ-アリールアミノ、モノーおよびジ-置換アリールアミノ、モノーおよびジ-ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-複素環アミノ、モノーおよびジ-置換複素環アミノ、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択される、異なる置換基を有する非対称二置換アミン、ならびに Boc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされたアミノ基を有する置換アルキニル基、あるいは、 $-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルキル、 $-\text{SO}_2$ -アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -アリール、 $-\text{SO}_2$ -置換アリール、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -複素環、 $-\text{SO}_2$ -置換複素環、および $-\text{SO}_2$ NR R (式中、Rは水素またはアルキルである) で置換されたアルキニル基/置換アルキニル基からなる群より選択される。

【0065】

「アルキレン」は、好ましくは1~20個の炭素原子、およびより好ましくは1~6個の炭素原子を有する二価のアルキレン基を意味する。この用語は、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、プロピレン異性体 (たとえば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) などの基で例示される。

【0066】

「置換アルキレン」は、1~5個の置換基を有するアルキレン基を意味し、置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル-シクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換複素環、

$\text{O})_2$ －置換複素環、 $-\text{OSO}_2-\text{NR R}$ （式中、Rは水素またはアルキルである）、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －アルキル、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －置換アルキル、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －アリール、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －置換アリール、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －ヘテロアリール、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －置換ヘテロアリール、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －複素環、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －置換複素環、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －NR－アルキル、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －NR－置換アルキル、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －NR－アリール、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －NR－置換アリール、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －NR－ヘテロアリール、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －NR－置換ヘテロアリール、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －NR－複素環、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －NR－置換複素環（式中、Rは水素またはアルキルである）、モノーおよびジ－アルキルアミノ、モノーおよびジ－（置換アルキル）アミノ、モノーおよびジ－アリールアミノ、モノーおよびジ－置換アリールアミノ、モノーおよびジ－ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ－置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ－複素環アミノ、モノーおよびジ－置換複素環アミノ、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択される、異なる置換基を有する非対称二置換アミン、ならびにB o c、C b z、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされたアミノ基を有する置換アルケニル基、あるいは、 $-\text{SO}_2$ －アルキル、 $-\text{SO}_2$ －置換アルキル、 $-\text{SO}_2$ －アルケニル、 $-\text{SO}_2$ －置換アルケニル、 $-\text{SO}_2$ －シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ －置換シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ －アリール、 $-\text{SO}_2$ －置換アリール、 $-\text{SO}_2$ －ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ －置換ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ －複素環、 $-\text{SO}_2$ －置換複素環、および $-\text{SO}_2\text{NR R}$ （式中、Rは水素またはアルキルである）で置換されたアルケニル基／置換アルケニル基からなる群より選択される。

10

20

【0067】

「アルケニレン」は、2～20個の炭素原子、およびより好ましくは1～6個の炭素原子を有し、および1～2箇所のアルケニル不飽和を有する二価のアルケニレン基を意味する。この用語は、エテニレン（ $-\text{CH}=\text{CH}-$ ）、プロペニレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ）などの基で例示される。

【0068】

「置換アルケニレン」は、1～5個の置換基を有するアルケニレン基を意味し、置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル－シクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ －アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ －置換アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ －アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ －置換アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ －ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ －置換ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ －複素環、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ －置換複素環、 $-\text{OSO}_2-\text{NR R}$ （式中、Rは水素またはアルキルである）、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －アルキル、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －置換アルキル、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －アリール、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －置換アリール、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －ヘテロアリール、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －置換ヘテロアリール、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －複素環、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －置換複素環、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －NR－アルキル、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －NR－置換アルキル、 $-\text{NR S}(\text{O})_2$ －NR

30

40

50

S(O)₂-NR-アリール、-NRS(O)₂-NR-置換アリール、-NRS(O)₂-NR-ヘテロアリール、-NRS(O)₂-NR-置換ヘテロアリール、-NRS(O)₂-NR-複素環、-NRS(O)₂-NR-置換複素環（式中、Rは水素またはアルキルである）、モノーおよびジールキルアミノ、モノーおよびジ（置換アルキル）アミノ、モノーおよびジールアミノ、モノーおよびジ置換アリールアミノ、モノーおよびジヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ複素環アミノ、モノーおよびジ置換複素環アミノ、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択される、異なる置換基を有する非対称二置換アミン、ならびにBoc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされたアミノ基を有する置換アルケニル基、あるいは、-SO₂-アルキル、-SO₂-置換アルキル、-SO₂-アルケニル、-SO₂-置換アルケニル、-SO₂-シクロアルキル、-SO₂-置換シクロアルキル、-SO₂-アリール、-SO₂-置換アリール、-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂-置換ヘテロアリール、-SO₂-複素環、-SO₂-置換複素環、および-SO₂NR₂（式中、Rは水素またはアルキルである）で置換されたアルケニル基／置換アルケニル基からなる群より選択される。

10

【0069】

「アルキニレン」は、好ましくは2～20個の炭素原子、およびより好ましくは1～6個の炭素原子を有し、および1～2箇所のアルキニル不飽和を有する二価のアルキニレン基である。この用語は、エチニレン、プロピニレンなどの基で例示される。

20

【0070】

「置換アルキニレン」は、1～5個の置換基を有するアルキニレン基を意味し、置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル-シクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、-OS(O)₂-アルキル、-OS(O)₂-置換アルキル、-OS(O)₂-アリール、-OS(O)₂-置換アリール、-OS(O)₂-ヘテロアリール、-OS(O)₂-置換ヘテロアリール、-OS(O)₂-複素環、-OS(O)₂-置換複素環、-OSO₂-NR₂（式中、Rは水素またはアルキルである）、-NRS(O)₂-アルキル、-NRS(O)₂-置換アルキル、-NRS(O)₂-アリール、-NRS(O)₂-置換アリール、-NRS(O)₂-ヘテロアリール、-NRS(O)₂-置換ヘテロアリール、-NRS(O)₂-複素環、-NRS(O)₂-置換複素環、-NRS(O)₂-NR-アルキル、-NRS(O)₂-NR-置換アルキル、-NRS(O)₂-NR-アリール、-NRS(O)₂-NR-置換アリール、-NRS(O)₂-NR-ヘテロアリール、-NRS(O)₂-NR-置換ヘテロアリール、-NRS(O)₂-NR-複素環、-NRS(O)₂-NR-置換複素環（式中、Rは水素またはアルキルである）、モノーおよびジールキルアミノ、モノーおよびジ（置換アルキル）アミノ、モノーおよびジールアミノ、モノーおよびジ置換アリールアミノ、モノーおよびジヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよび

30

40

50

びジ-複素環アミノ、モノ-およびジ-置換複素環アミノ、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択される、異なる置換基を有する非対称二置換アミノ、ならびに B o c、C b z、ホルミルなどの通常のブロック基でブロックされたアミノ基を有する置換アルケニル基、あるいは、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -複素環、 $-SO_2$ -置換複素環、および $-SO_2NRR$ (式中、R は水素またはアルキルである) で置換されたアルケニル基/置換アルケニル基からなる群より選択される。

10

【0071】

「アミジノ」は以下の官能基、 $H_2NC(=NH)-$ を意味し、用語「アルキルアミジノ」1~3個のアルキル基を有する化合物を意味する(たとえば、アルキル $HNC(=NH)-$)。

【0072】

「チオアミジノ」は以下の官能基、 $RSC(=NH)-$ を意味し、式中、R は水素またはアルキルである。

【0073】

「アミノアシル」は、以下の官能基、 $-NRC(O)$ アルキル、 $-NRC(O)$ 置換アルキル、 $-NRC(O)$ シクロアルキル、 $-NRC(O)$ 置換シクロアルキル、 $-NRC(O)$ アルケニル、 $-NRC(O)$ 置換アルケニル、 $-NRC(O)$ アルキニル、 $-NRC(O)$ 置換アルキニル、 $-NRC(O)$ アリール、 $-NRC(O)$ 置換アリール、 $-NRC(O)$ ヘテロアリール、 $-NRC(O)$ 置換ヘテロアリール、 $-NRC(O)$ 複素環、および $-NRC(O)$ 置換複素環 (式中、R は水素またはアルキルである) を意味し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環は本明細書で定義される。

20

【0074】

「アミノカルボニルオキシ」は、以下の官能基、 $-NRC(O)O$ -アルキル、 $-NRC(O)O$ -置換アルキル、 $-NRC(O)O$ -アルケニル、 $-NRC(O)O$ -置換アルケニル、 $-NRC(O)O$ -アルキニル、 $-NRC(O)O$ -置換アルキニル、 $-NRC(O)O$ -シクロアルキル、 $-NRC(O)O$ -置換シクロアルキル、 $-NRC(O)O$ -アリール、 $-NRC(O)O$ -置換アリール、 $-NRC(O)O$ -ヘテロアリール、 $-NRC(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-NRC(O)O$ -複素環、および $-NRC(O)O$ -置換複素環 (式中、R は水素またはアルキルである) を意味し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環は本明細書で定義される。

30

【0075】

「オキシカルボニルアミノ」は、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NRR$ 、 $-OC(O)NR$ -アルキル、 $-OC(O)NR$ -置換アルキル、 $-OC(O)NR$ -アルケニル、 $-OC(O)NR$ -置換アルケニル、 $-OC(O)NR$ -アルキニル、 $-OC(O)NR$ -置換アルキニル、 $-OC(O)NR$ -シクロアルキル、 $-OC(O)NR$ -置換シクロアルキル、 $-OC(O)NR$ -アリール、 $-OC(O)NR$ -置換アリール、 $-OC(O)NR$ -ヘテロアリール、 $-OC(O)NR$ -置換ヘテロアリール、 $-OC(O)NR$ -複素環、および $-OC(O)NR$ -置換複素環 (式中、R は水素またはアルキルであるか、あるいは各 R と窒素原子が結合したものが、複素環、または置換複素環を形成する) を意味し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義される。

40

50

【0076】

「オキシチオカルボニルアミノ」は、以下の官能基、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NRR}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$ -アルキル、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$ -置換アルキル、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$ -アルケニル、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$ -置換アルケニル、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$ -アルキニル、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$ -置換アルキニル、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$ -シクロアルキル、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$ -置換シクロアルキル、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$ -アリール、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$ -置換アリール、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$ -ヘテロアリール、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$ -複素環、および $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$ -置換複素環（式中、Rは水素またはアルキルであるか、あるいは各Rと窒素原子が結合したものが、複素環、または置換複素環を形成する）を意味し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義される。

10

【0077】

「アミノカルボニルアミノ」は、以下の官能基、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NRR}$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -アルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -置換アルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -アルケニル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -置換アルケニル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -アルキニル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -置換アルキニル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -アリール、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -置換アリール、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -シクロアルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -置換シクロアルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -ヘテロアリール、および $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -複素環、および $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -置換複素環（式中、各Rは独立して水素またはアルキルであるか、あるいは各Rと窒素原子が結合したものが、複素環、または置換複素環を形成し、さらにアミノ基の1つはBoc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされる）を意味し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義される。

20

【0078】

「アミノチオカルボニルアミノ」は、以下の官能基、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NRR}$ 、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}$ -アルキル、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}$ -置換アルキル、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}$ -アルケニル、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}$ -置換アルケニル、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}$ -アルキニル、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}$ -置換アルキニル、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}$ -アリール、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}$ -置換アリール、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}$ -シクロアルキル、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}$ -置換シクロアルキル、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}$ -ヘテロアリール、および $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}$ -複素環、および $-\text{NRC}(\text{S})\text{NR}$ -置換複素環（式中、各Rは独立して水素またはアルキルであるか、あるいは各Rと窒素原子が結合したものが、複素環、または置換複素環を形成し、さらにアミノ基の1つはBoc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされる）を意味し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書で定義される。

30

40

【0079】

「アリール」または「Ar」は、6～14炭素原子の一価の不飽和芳香族炭素環基を意味し、1つの環（たとえばフェニル）または複数の縮合環（たとえば、ナフチルまたはアントリル）を有し、縮合環は芳香族であってもなくてもよい（たとえば、2-ベンゾキサゾリノン、2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン-7イル、など）。好ましいアリールとしてはフェニルおよびナフチルが挙げられる。

【0080】

「置換アリール」は、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換ア

50

ルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、カルボキシルアミド、シアノ、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオ複素環、置換チオ複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-S(O)_2$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -置換アルキル、 $-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -置換シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -アルケニル、 $-S(O)_2$ -置換アルケニル、 $-S(O)_2$ -アリール、 $-S(O)_2$ -置換アリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -複素環、 $-S(O)_2$ -置換複素環、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2-NRR$ (式中、Rは水素またはアルキルである)、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換複素環 (式中、Rは水素またはアルキルである)、モノーおよびジールキルアミノ、モノーおよびジール (置換アルキル) アミノ、モノーおよびジールアリールアミノ、モノーおよびジール置換アリールアミノ、モノーおよびジールヘテロアリールアミノ、モノーおよびジール置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジール複素環アミノ、モノーおよびジール置換複素環アミノ、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択される、異なる置換基を有する非対称二置換アミン、ならびに Boc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされた置換アリール上のアミノ基、または SO_2NRR (Rは水素またはアルキルである) からなる群より選択される 1～3 個の置換基で置換されたアリール基を意味する。

【0081】

「アリーレン」は、6～14 個の炭素原子の二価の不飽和芳香族炭素環基を意味し、1つの環 (たとえば、フェニレン) または複数の縮合環 (たとえば、ナフタレンまたはアントラセン) を有し、縮合環は芳香族であってもなくてもよい。好ましいアリーレンとしては、フェニレンおよびナフチレンが挙げられる。

【0082】

置換アリーレンは、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シク

ロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルーシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、カルボキシルアミド、シアノ、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオ複素環、置換チオ複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-S(O)_2$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -置換アルキル、 $-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -置換シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -アルケニル、 $-S(O)_2$ -置換アルケニル、 $-S(O)_2$ -アリール、 $-S(O)_2$ -置換アリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -複素環、 $-S(O)_2$ -置換複素環、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2$ -NR R (式中、Rは水素またはアルキルである)、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2$ -NR-アルキル、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -NR-アリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-複素環、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換複素環 (式中、Rは水素またはアルキルである)、モノーおよびジ-アルキルアミノ、モノーおよびジ- (置換アルキル) アミノ、モノーおよびジ-アリールアミノ、モノーおよびジ-置換アリールアミノ、モノーおよびジ-ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-複素環アミノ、モノーおよびジ-置換複素環アミノ、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択される、異なる置換基を有する非対称二置換アミン、ならびに Boc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされた置換アリール上のアミノ基、または SO_2NRR (Rは水素またはアルキルである) からなる群より選択される 1～3 個の置換基で置換されたアリーレン基を意味する。

【0083】

「アリールオキシ」は、以下の官能基、アリールーOーを意味し、たとえば、フェノキシ、ナフトキシが挙げられる。

【0084】

「置換アリールオキシ」は、以下の官能基、置換アリールーOーを意味する。

【0085】

「アリールオキシアリール」は以下の官能基、 $-アリールーOーアリール$ を意味する。

【0086】

「置換アリールオキシアリール」は、1～3 個の置換基でアリール環の一方または両方が置換されたアリールオキシアリール基を意味し、置換基は、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリ

10

20

30

40

50

ールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、カルボキシルアミド、シアノ、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオ複素環、置換チオ複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-S(O)_2$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -置換アルキル、 $-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -置換シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -アルケニル、 $-S(O)_2$ -置換アルケニル、 $-S(O)_2$ -アリール、 $-S(O)_2$ -置換アリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -複素環、 $-S(O)_2$ -置換複素環、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2-NRR$ (式中、Rは水素またはアルキルである)、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換複素環 (式中、Rは水素またはアルキルである)、モノーおよびジールキルアミノ、モノーおよびジ (置換アルキル) アミノ、モノーおよびジアリールアミノ、モノーおよびジ置換アリールアミノ、モノーおよびジヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ複素環アミノ、モノーおよびジ置換複素環アミノ、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択される、異なる置換基を有する非対称二置換アミン、ならびに Boc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされた置換アリール上のアミノ基、または SO_2NRR (式中、Rは水素またはアルキルである) からなる群より選択される。

【0087】

「シクロアルキル」は、1つの環を有する3～10個の炭素原子の環状アルキル基を意味し、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどが挙げられる。この定義は、ビシクロ[2.2.1]ヘプタンやビシクロ[3.3.1]ノナンなどの架橋した基も含む。

【0088】

「シクロアルキルオキシ」は $-O-$ シクロアルキルを意味する。

【0089】

「シクロアルケニル」は、1つの環を有する3～10個の炭素原子の環状アルケニル基を意味する。

【0090】

「シクロアルケニルオキシ」は $-O-$ シクロアルケニルを意味する。

【0091】

「置換シクロアルキル」および「置換シクロアルケニル」は、1～5個の置換基を有する

好ましくは 3 ～ 10 個の炭素原子のシクロアルキル基またはシクロアルケニル基を意味し、置換基は、オキソ (=O)、チオキソ (=S)、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アルコキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2$ -NR R (式中、R は水素またはアルキルである)、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2$ -NR-アルキル、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -NR-アリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-複素環、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換複素環 (式中、R は水素またはアルキルである)、モノーおよびジ-アルキルアミノ、モノーおよびジ- (置換アルキル) アミノ、モノーおよびジ-アリールアミノ、モノーおよびジ-置換アリールアミノ、モノーおよびジ-ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-複素環アミノ、モノーおよびジ-置換複素環アミノ、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択される、異なる置換基を有する非対称二置換アミン、ならびに Boc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロック基でブロックされたアミノ基を有する置換アルキニル基、あるいは、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -複素環、 $-SO_2$ -置換複素環、および $-SO_2$ NR R (式中、R は水素またはアルキルである) で置換されたアルキニル基／置換アルキニル基からなる群より選択される。

10

20

30

40

【0092】

「置換シクロアルキルオキシ」および「置換シクロアルケニルオキシは、 $-O-$ 置換シクロアルキル、および $-O-$ 置換シクロアルケニルオキシをそれぞれ意味する。

【0093】

「シクロアルキレン」は、1つの環を有する 3 ～ 10 個の炭素原子の二価の環状アルキレン基を意味し、たとえば、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロオクチレンなどが挙げられる。

【0094】

「シクロアルケニレン」は、1つの環を有する 3 ～ 10 個の炭素原子の二価の環状アルケニレン基を意味する。

50

【0095】

「置換シクロアルキレン」および「置換シクロアルケニレン」は、1～5個の置換基を有する好ましくは3～8個の炭素原子のシクロアルキレン基またはシクロアルケニレン基を意味し、置換基は、オキシ(=O)、チオキシ(=S)、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2$ -NR R (式中、Rは水素またはアルキルである)、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2$ -NR-アルキル、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -NR-アリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-複素環、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換複素環 (式中、Rは水素またはアルキルである)、モノーおよびジアルキルアミノ、モノーおよびジ(置換アルキル)アミノ、モノーおよびジアリールアミノ、モノーおよびジ置換アリールアミノ、モノーおよびジヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ複素環アミノ、モノーおよびジ置換複素環アミノ、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択される、異なる置換基を有する非対称二置換アミン、ならびにBoc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされたアミノ基を有する置換アルキニル基、あるいは、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -複素環、 $-SO_2$ -置換複素環、および $-SO_2$ -NR R (式中、Rは水素またはアルキルである)で置換されたアルキニル基／置換アルキニル基からなる群より選択される。

【0096】

「シクロアルコキシ」は、以下の官能基、 $-O$ -シクロアルキルを意味する。

【0097】

「置換シクロアルコキシ基」は、以下の官能基、 $-O$ -置換シクロアルキルを意味する。

【0098】

「グアニジノ」は、以下の官能基、 $-NRC(=NR)NR R$ 、 $-NRC(=NR)NR$ -アルキル、 $-NRC(=NR)NR$ -置換アルキル、 $-NRC(=NR)NR$ -アルケニル、 $-NRC(=NR)NR$ -置換アルケニル、 $-NRC(=NR)NR$ -アルキニル

、 $-NRC(=NR)NR$ -置換アルキニル、 $-NRC(=NR)NR$ -アリール、 $-NRC(=NR)NR$ -置換アリール、 $-NRC(=NR)NR$ -シクロアルキル、 $-NRC(=NR)NR$ -置換ヘテロアリール、 $-NRC(=NR)NR$ -複素環、および $-NRC(=NR)NR$ -置換複素環を意味し、式中、各Rは独立して水素、およびアルキルであり、アミノ基の1つはBoc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされ、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環は本明細書で定義される。

【0099】

10

「N、N-ジメチルカルバミルオキシ」は、以下の官能基、 $-OC(O)N(CH_3)_2$ を意味する。

【0100】

「グアニジノスルホン」は、以下の官能基、 $-NRC(=NR)NRSO_2$ -アルキル、 $-NRC(=NR)NRSO_2$ -置換アルキル、 $-NRC(=NR)NRSO_2$ -アルケニル、 $-NRC(=NR)NRSO_2$ -置換アルケニル、 $-NRC(=NR)NRSO_2$ -アルキニル、 $-NRC(=NR)NRSO_2$ -置換アルキニル、 $-NRC(=NR)NRSO_2$ -アリール、 $-NRC(=NR)NRSO_2$ -置換アリール、 $-NRC(=NR)NRSO_2$ -シクロアルキル、 $-NRC(=NR)NRSO_2$ -置換シクロアルキル、 $-NRC(=NR)NRSO_2$ -ヘテロアリール、および $-NRC(=NR)NRSO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRC(=NR)NRSO_2$ -複素環、および $-NRC(=NR)NRSO_2$ -置換複素環を意味し、式中の各Rは独立して、水素、およびアルキルであり、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環は本明細書で定義される。

20

【0101】

「ハロ」または「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味し、好ましくはクロロまたはブロモのいずれかである。

【0102】

「ヘテロアリール」は、2～10個の炭素原子と、酸素、窒素、および硫黄からなる群より選択される1～4個のヘテロ原子を環内に有する芳香族炭素環基を意味する。このようなヘテロアリール基は、単環（たとえば、ピリジルまたはフリル）、または複数の縮合環（たとえば、インドリジニルまたはベンゾチエニル）を有してよい。好ましいヘテロアリールとしては、ピリジル、ピロリル、インドリル、およびフリルが挙げられる。

30

【0103】

「置換ヘテロアリール」は、1～3個の置換基で置換されたヘテロアリール基を意味し、置換基は、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、カルボキシルアミド、シアノ、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオ複素環、置換チオ複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換

40

50

ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-S(O)_2$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -置換アルキル、 $-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -置換シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -アルケニル、 $-S(O)_2$ -置換アルケニル、 $-S(O)_2$ -アリール、 $-S(O)_2$ -置換アリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -複素環、 $-S(O)_2$ -置換複素環、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2-NRR$ （式中、Rは水素またはアルキルである）、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換複素環（式中、Rは水素またはアルキルである）、モノーおよびジ-アルキルアミノ、モノーおよびジ-（置換アルキル）アミノ、モノーおよびジ-アリールアミノ、モノーおよびジ-置換アリールアミノ、モノーおよびジ-ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-複素環アミノ、モノーおよびジ-置換複素環アミノ、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択される、異なる置換基を有する非対称二置換アミン、ならびに Boc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされた置換アリール上のアミノ基、または $-SO_2NRR$ （式中、Rは水素またはアルキルである）からなる群より選択される。

【0104】

「ヘテロアリーレン」は、2～10個の炭素原子と、酸素、窒素、および硫黄からなる群より選択される1～4個のヘテロ原子を環内に有する二価の芳香族炭素環基を意味する。このようなヘテロアリーレン基は、単環（たとえば、ピリジレンまたはフリレン）、または複数の縮合環（たとえば、インドリジリニレンまたはベンゾチエニレン）を有してよい。好ましいヘテロアリーレンとしては、ピリジレン、ピロリレン、インドリレン、およびフリレンが挙げられる。

【0105】

「置換ヘテロアリーレン」は1～3個の置換基で置換されたヘテロアリーレンを意味し、置換基は、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、カルボキシルアミド、シアノ、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオ複素環、置換チオ複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロア

リールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリル
 オキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-S(O)_2$ -アルキ
 ル、 $-S(O)_2$ -置換アルキル、 $-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -置換シ
 クロアルキル、 $-S(O)_2$ -アルケニル、 $-S(O)_2$ -置換アルケニル、 $-S(O)_2$
 -アリール、 $-S(O)_2$ -置換アリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2$
 -置換ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -複素環、 $-S(O)_2$ -置換複素環、 $-OS(O)$
 $_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$
 -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール
 、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2-NRR$ (式中、R
 は水素またはアルキルである)、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アル
 キル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)$
 $_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環
 、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$
 - NR -置換アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置
 換アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換ヘ
 テロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換複素環 (式
 中、Rは水素またはアルキルである)、モノーおよびジ-アルキルアミノ、モノーおよ
 びジ- (置換アルキル) アミノ、モノーおよびジ-アリールアミノ、モノーおよびジ-置
 換アリールアミノ、モノーおよびジ-ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-置換ヘテ
 ロアリールアミノ、モノーおよびジ-複素環アミノ、モノーおよびジ-置換複素環アミノ
 、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘ
 テロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択され
 る、異なる置換基を有する非対称二置換アミン、ならびに Boc、Cbz、ホルミルなど
 の通常のプロテクト基でブロックされた置換アリール上のアミノ基、または $-SO_2N$
 RR (式中、Rは水素またはアルキルである) からなる群より選択される。

【0106】

「ヘテロアリールオキシ」は以下の官能基、 $-O$ -ヘテロアリールを意味し、「置換ヘテ
 ロアリールオキシ」は以下の官能基、 $-O$ -置換ヘテロアリール基を意味する。

【0107】

「複素環」または「複素環式」は、1～10個の炭素原子と窒素、硫黄、または酸素から
 なる群より選択される1～4個のヘテロ原子を環内に有する単環または複数の縮合環を有
 する飽和または不飽和基を意味し、縮合環系の場合、1つ以上の環はアリールまたはヘテ
 ロアリールであってよい。

【0108】

「置換複素環」は、オキソ(=O)、チオオキソ(=S)、アルコキシ、置換アルコキシ、
 アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アル
 キルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカル
 ボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置
 換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、
 ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置
 換アルキル、カルボキシル-シクロアルキル、カルボニル置換シクロアルキル、カルボキ
 シルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル
 置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、
 置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換
 チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロ
 アルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環
 、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換
 シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、 $-C(O)O$ -
 アリール、 $-C(O)O$ -置換アリール、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオ
 キシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-OS(O)_2$ -アルキ

ル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2-NRR$ (式中、Rは水素またはアルキルである)、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換複素環 (式中、Rは水素またはアルキルである)、モノーおよびジ-アルキルアミノ、モノーおよびジ- (置換アルキル) アミノ、モノーおよびジ-アリールアミノ、モノーおよびジ-置換アリールアミノ、モノーおよびジ-ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-複素環アミノ、モノーおよびジ-置換複素環アミノ、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択される、異なる置換基を有する非対称二置換アミン、ならびに Boc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされたアミノ基を有する置換アルキニル基、あるいは、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -複素環、 $-SO_2$ -置換複素環、および $-SO_2NRR$ (式中、Rは水素またはアルキルである) で置換されたアルキニル基/置換アルキニル基からなる群より選択される 1~3 個の置換基で置換された複素環基を意味する。

【0109】

複素環およびヘテロアリの例としては、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル (チアモルホリニルとも呼ばれる)、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0110】

「ヘテロシクレン」は、1~10個の炭素原子と窒素、硫黄、または酸素からなる群より選択される 1~4個のヘテロ原子を環内に有する単環または複数の縮合環を有する二価の飽和または不飽和基を意味し、縮合環系の場合、1つ以上の環はアリールまたはヘテロアリールであってよい。

【0111】

「置換ヘテロシクレン」はオキソ (=O)、チオキソ (=S)、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル-シクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、

カルボキシアルキル、カルボキシ置換アルキル、カルボキシヘテロアルキル、カルボキシ置換ヘテロアルキル、カルボキシ複素環、カルボキシ置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアルキル、置換チオヘテロアルキル、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、 $-C(O)O$ -アリール、 $-C(O)O$ -置換アリール、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2-NRR$ (式中、Rは水素またはアルキルである)、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換複素環 (式中、Rは水素またはアルキルである)、モノーおよびジ-アルキルアミノ、モノーおよびジ- (置換アルキル) アミノ、モノーおよびジ-アリールアミノ、モノーおよびジ-置換アリールアミノ、モノーおよびジ-ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-複素環アミノ、モノーおよびジ-置換複素環アミノ、非対称二置換アミンであって、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より選択される、異なる置換基を有する非対称二置換アミン、ならびにBoc、Cbz、ホルミルなどの通常のブロッキング基でブロックされたアミノ基を有する置換アルキニル基、あるいは、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -複素環、 $-SO_2$ -置換複素環、および $-SO_2NRR$ (式中、Rは水素またはアルキルである) で置換されたアルキニル基/置換アルキニル基からなる群より選択される1~3個の置換基で置換されたヘテロシクレン基を意味する。

【0112】

「ヘテロシクリルオキシ」は以下の官能基、 $-O$ -複素環を意味し、「置換ヘテロシクリルオキシ」は $-O$ -置換複素環基を意味する。

【0113】

「チオール」は以下の官能基、 $-SH$ を意味する。

【0114】

「チオアルキル」は以下の官能基、 $-S$ -アルキルを意味する。

【0115】

「置換チオアルキル」は以下の官能基、 $-S$ -置換アルキルを意味する。

【0116】

「チオシクロアルキル」は以下の官能基、 $-S$ -シクロアルキルを意味する。

【0117】

「置換チオシクロアルキル」は以下の官能基、 $-S$ -置換シクロアルキルを意味する。

【0118】

「チオアリール」は以下の官能基、 $-S$ -アリールを意味し、「置換チオアリール」は $-S$ -置換アリール基を意味する。

【0119】

10

20

30

40

50

「チオヘテロアリール」は以下の官能基、 $-S-$ ヘテロアリールを意味し、「置換チオヘテロアリール」は以下の官能基、 $-S-$ 置換ヘテロアリールを意味する。

【0120】

「チオ複素環」は以下の官能基、 $-S-$ 複素環を意味し、「置換チオ複素環」は以下の官能基、 $-S-$ 置換複素環を意味する。

【0121】

「アミノ」は以下の官能基、 $-NH_2$ を意味する。

【0122】

「置換アミノ」は以下の官能基、 $-NR'R''$ を意味し、式中、 R' および R'' は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環であるか、あるいは式中 R' および R'' とこれらの結合する(pendent)窒素原子とがいっしょに複素環を形成する。

10

【0123】

「医薬的に許容可能な塩」は、式(I)の化合物の医薬的に許容可能な塩を意味し、これらの塩は当分野で公知の種々の有機および無機のカウンターイオンに由来し、このようなものの例を挙げると、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどが挙げられ、この分子が塩基性官能基を含有する場合、有機または無機酸の塩、たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシレート、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などが挙げられる。

20

【0124】

「医薬的に許容可能な担体」は、医薬組成物の調製に有用な担体であって、一般安全で、非毒性であり、生物学的またはその他で望ましくないものではない担体を意味し、獣医学での使用およびヒトの医薬での使用に許容される担体が挙げられる。本明細書および請求項で使用される場合、「医薬的に許容可能な担体」1種類の担体、および2種類以上の担体の両方を含む。

【0125】

疾患の「治療」は、

(1) 疾患の予防、すなわち、疾患の可能性のある哺乳動物の疾患の臨床症状を進行させないこと、または徴候がみられない疾患にかかりにくくすること、

30

(2) 疾患の抑制、すなわち疾患またはその臨床症状の進行を阻止するまたは軽減すること、または

(3) 疾患の緩和、すなわち、疾患またはその臨床症状を軽減すること、を含んでいる。

【0126】

「治療有効量」は、疾患の治療のために哺乳動物に投与した場合、その疾患の治療に十分効果的である化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患、その重篤度、治療する動物の年齢、体重などに依存して変動する。

【0127】

[効用]

40

本明細書に記載される化合物および方法は、元の薬物自体を投与した場合と比較して、GABA類似体またはその活性代謝物が持続的に放出される。たとえば本発明の化合物および/または組成物は、てんかん、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動低下、頭蓋疾患、神経変性疾患、パニック、疼痛（特に、神経因性疼痛、筋性疼痛、および骨格性疼痛）、炎症性疾患（すなわち関節炎）、不眠、胃腸障害、またはエタノール離脱症候群に罹患している患者、好ましくはヒトに投与される。さらに、ある実施形態では、本発明の化合物および/または組成物は、種々の疾患または障害に対する予防的措置として患者、好ましくはヒトに投与される。したがって、本発明の化合物および/または組成物は、てんかん、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動低下、頭蓋疾患、神経変性疾患、パニック、疼痛（特に神経性疼痛、筋性疼痛、および骨格性疼痛）、炎症性疾患（すなわち関節炎）

50

、不眠、胃腸疾患、およびエタノール離脱症候群の素因がある患者に対する予防的措置として投与してもよい。したがって、本発明の化合物および／または組成物を使用して、ある疾患または障害を予防し、同時に他の疾患を治療してもよい（たとえば精神病を予防しながら胃腸疾患を治療する、神経性疼痛を予防しながらエタノール離脱症候群を治療する）。

【0128】

てんかん、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動低下、頭蓋疾患、神経変性疾患、パニック、疼痛（特に神経因性疼痛、筋性疼痛、および骨格性疼痛）、炎症性疾患（すなわち、関節炎）、不眠、胃腸疾患、およびエタノール離脱症候群の治療における本発明の化合物および／または組成物の適性は、当分野で公知の方法で測定することができる。（たとえば、サトジンガー（Satzinger）らの米国特許第4,024,175号、サトジンガーらの米国特許第4,087,544号、ウッドラフ（Woodruff）の米国特許第5,084,479号、シルバーマンらの米国特許第5,563,175号、シン（Singh）の米国特許第6,001,876号、ホーウェルらの米国特許第6,020,370号、シルバーマンらの米国特許第6,028,214号、ホーウェルらの米国特許第6,103,932号、シルバーマンらの米国特許第6,117,906号、シルバーマンの国際出願WO92/09560号、シルバーマンらの国際出願WO93/23383号、ホーウェルらの国際出願WO97/29101号、ホーウェルらの国際出願WO97/33858号、ホーウェルらの国際出願WO97/33859号、ブライアンスらの国際出願WO98/17627号、グリエッタ（Guglietta）らの国際出願WO99/08671号、ブライアンスらの国際出願WO99/21824号、ブライアンスらの国際出願WO99/31057号、マグナスミラー（Magnus-Miller）らの国際出願WO99/37296号、ブライアンスらの国際出願WO99/31075号、ブライアンスらの国際出願WO99/61424号、パンデ（Pande）の国際出願WO00/23067号、ブライアンスの国際出願WO00/31020号、ブライアンスらの国際出願WO00/50027号、およびブライアンスらの国際出願WO02/00209号を参照されたい）。本発明の化合物および／または組成物を、てんかん、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動低下、頭蓋疾患、神経変性疾患、パニック、疼痛（特に、神経因性疼痛、筋性疼痛、および骨格性疼痛）、炎症性疾患（すなわち、関節炎）、不眠、胃腸疾患、およびエタノール離脱症候群の治療に使用するための手順は、当分野で公知である（前述の参考文献を参照されたい）。したがって、分析する当業者の能力があり、本発明の化合物および／または組成物を、てんかん、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動低下、頭蓋疾患、神経変性疾患、パニック、疼痛（特に、神経因性疼痛、筋性疼痛、および骨格性疼痛）、炎症性疾患（すなわち、関節炎）、不眠、胃腸疾患、およびエタノール離脱症候群の治療に使用すれば十分である。

【0129】

本発明に記載のアミノ酸を結合させた薬物のすべては、米国仮出願第60/297,472号、米国仮出願第60/249,804号、および米国仮出願第60/297,594号（対応するPCT出願WO02/28881号、WO02/28883号、およびWO02/32376号も合わせて）にすでに開示されているように胆汁酸と結合させるための中間体として使用することができ、アミノ酸の結合を介してGABA類似体を胆汁酸と結合させることができる。米国仮出願第60/297,654号（PCT出願WO02/28882と対応）は、アミノ酸の結合を介してL-ドーパ類似体を胆汁酸と結合させている。これらすべての出願は、それらの記載内容全体を、引用することにより本明細書の一部をなすものとする。

【0130】

〔好ましい実施形態〕

本発明は、従来実現できなかった、GABA類似体の治療的または予防的全身血中濃度の持続を容易にする。

【0131】

10

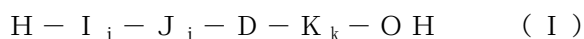
20

30

40

50

したがって、化合物の一態様では、本発明は、式 (I) :



(式中 :

Hは水素であり、

Iは $- [NR^{50} - (CR^{51}R^{52})_a - (CR^{53}R^{54})_b - C(O)] -$ であり、

Jは $- [NR^{55} - (CR^{56}R^{57})_c - (CR^{58}R^{59})_d - C(O)] -$ であり、

Kは $- [NR^{60} - (CR^{61}R^{62})_e - (CR^{63}R^{64})_f - C(O)] -$ であり、

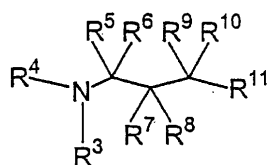
a、b、c、d、e、および f は独立して 0 または 1 であり、但し、a および b の少なくとも 1 つは 1 であり、c および d の少なくとも 1 つは 1 であり、e および f の少なくとも 1 つは 1 であり、

10

i、j、および k は独立して 0 または 1 であり、但し、i、j、および k の少なくとも 1 つは 1 であり、

Dは、以下の構造 :

【化 5】



20

(式中、

R^3 は、GABA類似体部分を J_j と結合させる共有結合であり、

R^4 は水素であるか、あるいは R^4 および R^9 とこれらが結合する原子とがいっしょに、アゼチジン環、置換アゼチジン環、ピロリジン環、または置換ピロリジン環を形成し、

R^5 および R^6 は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、

R^7 および R^8 は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択されるか、あるいは R^7 および R^8 とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

30

R^9 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、

R^{10} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、

R^{11} は $C(O)R^{12}$ であり、式中の R^{12} は、前記 GABA類似体部分を K_k と結合させる共有結合である。) を有する GABA類似体から誘導される部分であり、

R^{50} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{50} および R^{51} とこれらが結合する原子とがいっしょに複素環を形成し、

40

R^{51} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであるか、あるいは R^{51} および R^{52} とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成するか、あるいは R^{51} および R^{53} とこれらが結合する原子とがいっしょにシクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成し、

R^{52} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールであり、

50

10

10

10

10

20

20

20

30

30

40

40

50

化合物、

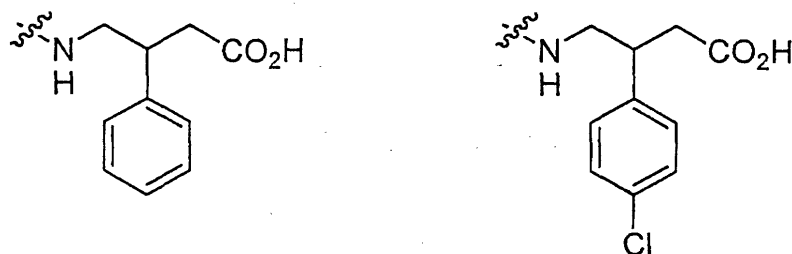
およびそれらの医薬的に許容可能な塩、水和物、および溶媒和物であって、

kが0の場合、IおよびJはいずれも、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、またはフェニルグリシンからは誘導されず、

R^5 、 R^6 、 R^9 、および R^{10} のそれぞれが水素である場合、 R^7 および R^8 はいずれも、水素でもメチルでもなく、

さらに、Dが以下の部分

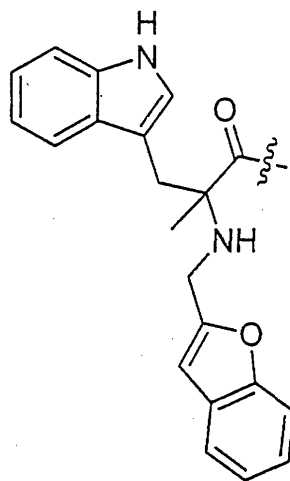
【化6】



10

のいずれかである場合、IおよびJはいずれも、 $H_2NCH_2C(O)-$ 、 $H_2NCH(C H_3)C(O)-$ 、 $NH_2CH_2CH_2C(O)-$ 、および

【化7】



30

からなる群より選択されることはない、化合物、およびそれらの医薬的に許容可能な塩、水和物、および溶媒和物に関する。

【0132】

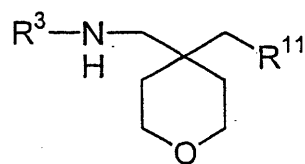
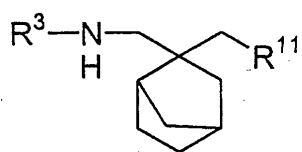
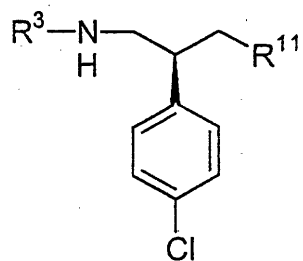
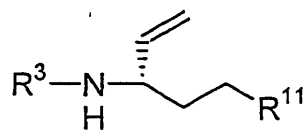
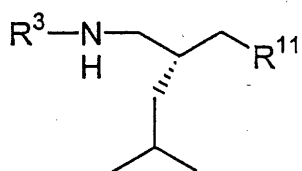
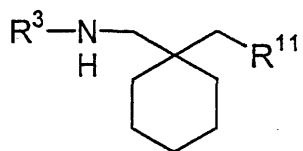
好ましくは、式(I)の化合物中、kは0であり、jは1である。

【0133】

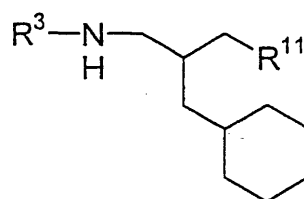
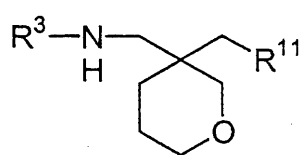
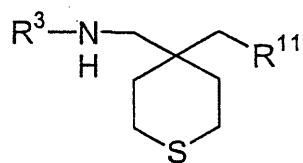
好ましくは、式(I)の化合物中のDは、以下のGABA類似体部分：

【化8A】

40

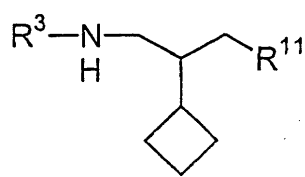
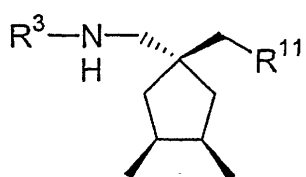
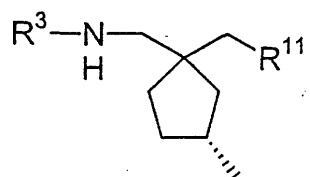
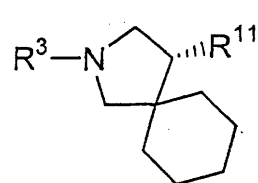
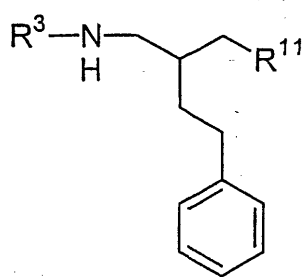
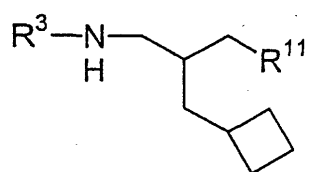
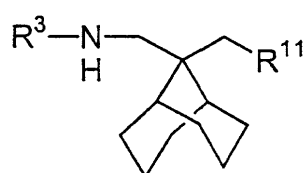
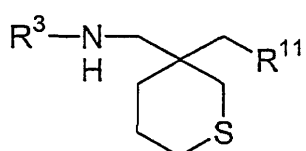
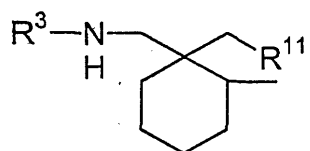
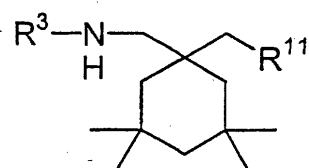
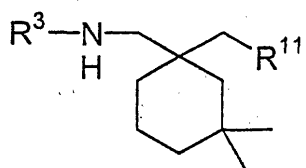
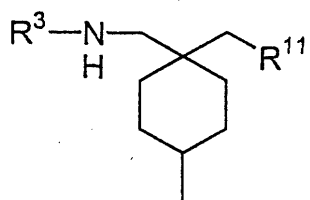
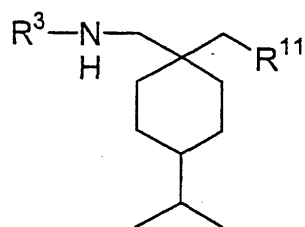
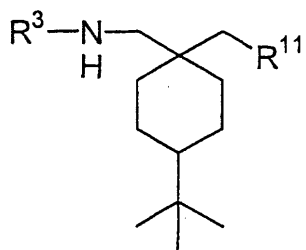
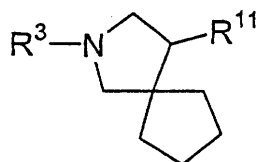
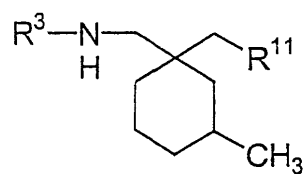
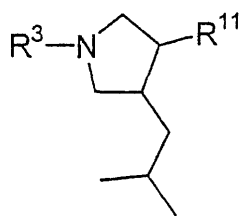
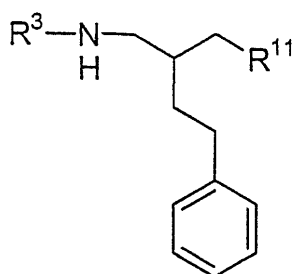


10



20

【化 8 B】

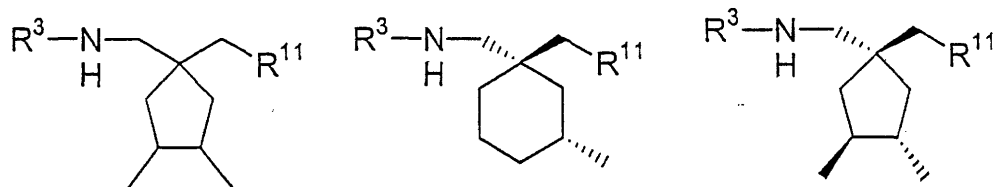


10

20

30

40



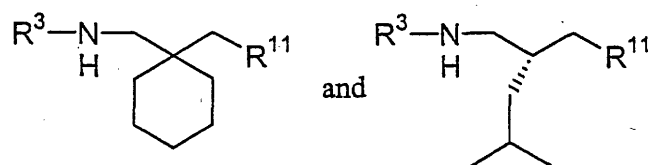
からなる群より選択される部分である。

【0134】

より好ましくは、式 (I) の化合物中の D は、以下の GABA 類似体部分：

10

【化9】



からなる群より選択される部分である。

【0135】

好ましくは、式 (I) の化合物において、a および c は 1 であり、b および d は 0 である 20

【0136】

好ましくは、式 (I) の化合物において、i および k は 0 であり、j は 1 である。

【0137】

好ましくは、式 (I) の化合物において、k は 0 であり、i および j は 1 である。

【0138】

好ましくは、式 (I) の化合物において、i および j は 0 であり、k は 1 である。

【0139】

好ましくは、式 (I) の化合物において、i は 0 であり、j および k は 1 である。

【0140】

30

好ましくは、式 (I) の化合物において、I、J、および K は天然アミノ酸からは誘導されない。

【0141】

好ましくは、式 (I) の化合物において、I、J、および K の少なくとも 1 つは、O-ホスホセリンおよび O-ホスホチロシンを含む群から誘導される。

【0142】

より好ましくは、式 (I) の化合物において、i および k は 0 であり、j は 1 であり、c は 1 であり、d は 0 である。

【0143】

好ましくは、式 (I) の化合物において、i および k が 0 であり、j が 1 であり、c が 1 であり、d が 0 である場合には、 R^{55} が水素であり、 R^{57} が水素であり、 R^{56} が、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される。より好ましくは、 R^{56} は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される。 40

【0144】

好ましくは、式 (I) の化合物において、i および k は 0 であり、j は 1 であり、c は 1 であり、d は 0 であり、 R^{57} が水素である場合には、 R^{55} および R^{56} とこれらが結合する原子とがいっしょに複素環または置換複素環を形成する。より好ましくは、 R^{55} および R 50

⁵⁶とこれらが結合する原子とがいっしょに、アゼチジン環、4-置換ピロリジン環、ピペリジン環、または置換ピペリジン環を形成する。

【0145】

好ましくは、式(I)の化合物において、iおよびkが0であり、jが1であり、cが1であり、dが0であり、R⁵⁵が水素である場合には、R⁵⁶およびR⁵⁷とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロアルキル環、置換シクロアルキル環、複素環、または置換複素環を形成する。より好ましくは、R⁵⁶およびR⁵⁷とこれらが結合する原子とがいっしょに、シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、置換シクロペンチル環、シクロヘキシル環、置換シクロヘキシル環、ピペリジニル環、または置換ピペリジニル環を形成する。

10

【0146】

式(I)の化合物の一実施形態では、iおよびkが0であり、jが1であり、cが1であり、dが0であり、R⁵⁵が水素であり、R⁵⁷が水素であり、R⁵⁶が置換アルキルである場合には、好ましくは、R⁵⁶は、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。より好ましくは、R⁵⁶が、置換ベンジル、s-ナフチルメチル、置換s-ナフチルメチル、t-ピリジルメチル、置換t-ピリジルメチル、t-キノリルメチル、置換t-キノリルメチル、u-フラニルメチル、置換u-フラニルメチル、u-ベンゾフラニルメチル、置換u-ベンゾフラニルメチル、u-チエニルメチル、置換u-チエニルメチル、u-ベンゾチエニルメチル、置換u-ベンゾチエニルメチル、u-ピロリルメチル、置換u-ピロリルメチル、置換u-インドリルメチル、u-ピラジニルメチル、置換u-ピラジニルメチル、置換v-イミダゾリルメチル、v-オキサゾリルメチル、置換v-オキサゾリルメチル、v-チアゾリルメチル、および置換v-チアゾリルメチルからなる群より選択され、sは1または2であり、tは2、3、または4であり、uは2または3であり、vは2、4、または5である。さらにより好ましくは、R⁵⁶が、2-メチルフェニルメチル、3-メチルフェニルメチル、4-メチルフェニルメチル、2-メトキシフェニルメチル、3-メトキシフェニルメチル、4-メトキシフェニルメチル、2-トリフルオロメチルフェニルメチル、3-トリフルオロメチルフェニルメチル、4-トリフルオロメチルフェニルメチル、2-シアノフェニルメチル、3-シアノフェニルメチル、4-シアノフェニルメチル、2-フルオロフェニルメチル、3-フルオロフェニルメチル、4-フルオロフェニルメチル、2-クロロフェニルメチル、3-クロロフェニルメチル、4-クロロフェニルメチル、2-ブロモフェニルメチル、3-ブロモフェニルメチル、4-ブロモフェニルメチル、2-ヨードフェニルメチル、3-ヨードフェニルメチル、4-ヨードフェニルメチル、2,3-ジフルオロフェニルメチル、2,4-ジフルオロフェニルメチル、2,5-ジフルオロフェニルメチル、2,6-ジフルオロフェニルメチル、3,4-ジフルオロフェニルメチル、3,5-ジフルオロフェニルメチル、2,3-ジクロロフェニルメチル、2,4-ジクロロフェニルメチル、2,5-ジクロロフェニルメチル、2,6-ジクロロフェニルメチル、3,4-ジクロロフェニルメチル、3,5-ジクロロフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-キノリルメチル、3-キノリルメチル、4-キノリルメチル、2-フラニルメチル、3-フラニルメチル、3-ベンゾフラニルメチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、3-ベンゾチエニルメチル、5-ヒドロキシインドール-3-イルメチル、5-アルコキシインドール-3-イルメチル、5-アシルオキシインドール-3-イルメチル、2-オキサゾリルメチル、4-オキサゾリルメチル、2-チアゾリルメチル、および4-チアゾリルメチルからなる群より選択される。

20

30

40

【0147】

式(I)の化合物の別の実施形態では、iおよびkが0であり、jが1であり、cが1であり、dが0であり、R⁵⁵が水素であり、R⁵⁷が水素であり、R⁵⁶が置換アルキルである場合には、好ましくはR⁵⁶が、-(CH₂)_nC(O)XR¹³および-CH₂[4-C₆H₄-OC(O)R¹⁵]からなる群より選択され、

50

式中、

nは1または2であり、

XはOまたはN R¹⁴であり、

R¹³およびR¹⁴は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択されるか、あるいはR¹³およびR¹⁴とこれらが結合する原子とがいっしょに複素環または置換複素環を形成し、

R¹⁵は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニルオキシ、置換アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、置換アルキニルオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、および置換ヘテロアリールオキシからなる群より選択され、

但し、XがOである場合、R¹³は水素ではなく、XがN R¹⁴である場合、R¹³およびR¹⁴はどちらも水素ではない。

【0148】

好ましい式(I)の化合物は、L-1-ナフチルアラニン-ギャバペンチン、L-2-ナフチルアラニン-ギャバペンチン、L-2-キノイルアラニン-ギャバペンチン、L-(2-キノイルアラニンN-オキシド)-ギャバペンチン、L-2-ピリジルアラニン-ギャバペンチン、L-3-ピリジルアラニン-ギャバペンチン、L-(4-ピリジルアラニンN-オキシド)-ギャバペンチン、L-2-チエニルアラニン-ギャバペンチン、L-3-チエニルアラニン-ギャバペンチン、L-3-ベンゾチエニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-チアゾリルアラニン-ギャバペンチン、L-2-メチルフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-メチルフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-2-トリフルオロメチルフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-3-トリフルオロメチルフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-トリフルオロメチルフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-2-フルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-3-フルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-フルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-2-クロロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-3-クロロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-クロロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-ブromoフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-ヨードフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-2-メトキシフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-メトキシフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-エトキシフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-3-シアノフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-4-シアノフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-3, 4-ジフルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-3, 5-ジフルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン、D, L-2, 4-ジフルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン、D, L-2, 6-ジフルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-2, 4-ジクロロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-3, 4-ジクロロフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-ピペコリル-ギャバペンチン、L-tert-ブチルグリシン-ギャバペンチン、L-2, 3-ジアミノプロピオニル-ギャバペンチン、L-ノルバリン-ギャバペンチン、L-ベニシルアミン-ギャバペンチン、1-アミノシクロプロパン-1-カルボニル-ギャバペンチン、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボニル-ギャバペンチン、L-ホモフェニルアラニン-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(ピロリジニル)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(ブチルアミド)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(2-メトキシエチルアミド)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(ピペリジニル)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(3-メチルブチルアミド)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(シクロヘキシルアミド)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(4-アミドメチルピリジン)-ギャバ

10

20

30

40

50

ペンチン、L-アスパルチル-β-(3-アミドメチルピリジン)-ギャバペンチン、L-
 アスパルチル-β-(ヘプチアルアミド)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-
 (3, 4-ジメトキシフェネチルアミド)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(
 O-シクロヘキシルエステル)-ギャバペンチン、L-アスパルチル-β-(O-ベンジ
 ルエステル)-ギャバペンチン、L-チロシン-(O-2, 6-ジメチルベンゾイル)-
 ギャバペンチン、L-チロシン-(O-2, 6-ジメトキシベンゾイル)-ギャバペンチ
 ン、L-チロシン-(O-2-メチルベンゾイル)-ギャバペンチン、L-チロシン-(
 O-2-プロモベンジルオキシカルボニル)-ギャバペンチン、L-1-ナフチルアラニ
 ン-プレギャバリン、L-2-ナフチルアラニン-プレギャバリン、L-2-キノイルア
 ラニン-プレギャバリン、L-(2-キノイルアラニンN-オキシド)-プレギャバリン 10
 、L-2-ピリジルアラニン-プレギャバリン、L-3-ピリジルアラニン-プレギャバ
 リン、L-(4-ピリジルアラニンN-オキシド)-プレギャバリン、L-2-チエニル
 アラニン-プレギャバリン、L-3-チエニルアラニン-プレギャバリン、L-3-ベン
 ズチエニルアラニン-プレギャバリン、L-4-チアゾリルアラニン-プレギャバリン、
 L-2-メチルフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-メチルフェニルアラニン-
 プレギャバリン、L-2-トリフルオロメチルフェニルアラニン-プレギャバリン、L-
 3-トリフルオロメチルフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-トリフルオロメチ
 ルフェニルアラニン-プレギャバリン、L-2-フルオロフェニルアラニン-プレギャバ
 リン、L-3-フルオロフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-フルオロフェニル
 アラニン-プレギャバリン、L-2-クロロフェニルアラニン-プレギャバリン、L-3 20
 -クロロフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-クロロフェニルアラニン-プレギ
 ャバリン、L-4-プロモフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-ヨードフェニル
 アラニン-プレギャバリン、L-2-メトキシフェニルアラニン-プレギャバリン、L-
 4-メトキシフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-エトキシフェニルアラニン-
 プレギャバリン、L-3-シアノフェニルアラニン-プレギャバリン、L-4-シアノフ
 ェニルアラニン-プレギャバリン、L-3, 4-ジフルオロフェニルアラニン-プレギャ
 バリン、L-3, 5-ジフルオロフェニルアラニン-プレギャバリン、D, L-2, 4-
 ジフルオロフェニルアラニン-プレギャバリン、D, L-2, 6-ジフルオロフェニルア
 ラニン-プレギャバリン、L-2, 4-ジクロロフェニルアラニン-プレギャバリン、L
 -3, 4-ジクロロフェニルアラニン-プレギャバリン、L-ピペコリル-プレギャバリ 30
 ン、L-tert-ブチルグリシン-プレギャバリン、L-2, 3-ジアミノプロピオニ
 ル-プレギャバリン、L-ノルバリン-プレギャバリン、L-ペニシルアミン-プレギャ
 バリン、1-アミノシクロプロパン-1-カルボニル-プレギャバリン、1-アミノシク
 ロヘキサン-1-カルボニル-プレギャバリン、L-ホモフェニルアラニン-プレギャバ
 リン、L-アスパルチル-β-(ピロリジニル)-プレギャバリン、L-アスパルチル-
 β-(ブチルアミド)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(2-メトキシエチル
 アミド)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(ピペリジニル)-プレギャバリン
 、L-アスパルチル-β-(3-メチルブチルアミド)-プレギャバリン、L-アスパル
 チル-β-(シクロヘキシルアミド)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(4-
 アミドメチルピリジン)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(3-アミドメチル 40
 ピリジン)-プレギャバリン、L-アスパルチル-β-(ヘプチルアミド)-プレギャバ
 リン、L-アスパルチル-β-(3, 4-ジメトキシフェネチルアミド)-プレギャバリ
 ン、L-アスパルチル-β-(O-シクロヘキシルエステル)-プレギャバリン、L-ア
 スパルチル-β-(O-ベンジルエステル)-プレギャバリン、L-チロシン-(O-2
 , 6-ジメチルベンゾイル)-プレギャバリン、L-チロシン-(O-2, 6-ジメトキシ
 ベンゾイル)-プレギャバリン、L-チロシン-(O-2-メチルベンゾイル)-プレ
 ギャバリン、およびL-チロシン-(O-2-プロモベンジルオキシカルボニル)-プレ
 ギャバリンからなる群より選択される化合物である。

【0149】

これらの化合物は、ヒトおよびラットの両方のペプチドトランスポーターPEPT1およ 50

び P E P T 2 の基質として機能する。さらに、実験の項で詳細に説明するが、インビトロ代謝の研究から、これらの化合物はそれぞれギャバペンチンまたはプレギャバリンのプロドラッグとして機能し、組織抽出物または胃液または血漿から単離された酵素を加えてインキュベートした後に、部分的または完全に親薬物に転化することが示された。

【0150】

好ましい実施形態では、式 (I) の化合物は十分に安定であり、実施例 6 でより詳細に説明するように C a c o - 2 ホモジネートを加えてインビトロで 1 時間インキュベートした後で前記化合物の 50 % 未満が代謝される。

【0151】

好ましい式 (I) の化合物は、G A B A 類似体のプロドラッグであり、腸ペプチドトランスporter と相互作用することによって哺乳動物の消化管から吸収される。これらの G A B A 類似体プロドラッグは体循環中にインタクトのまま吸収される腸管腔では十分に安定であり、G A B A 類似体に効率的に転化されると特に好ましい。P E P T 輸送経路は、G A B A 類似体によって通常使用される大型中性アミノ酸輸送系よりも、飽和に対する影響を受けにくい（高基質投与量で）ので、これによって、元の G A B A 類似体自体の経口投与によって達成されうるよりも、優れた用量比例性薬物曝露を実現する方法が得られる。

【0152】

好ましい一実施形態では、式 (I) の化合物を、治療を必要とする患者に経口投与することによって、前記患者の血漿中で G A B A 類似体が治療有効レベルとなり、記患者の前記血漿中の前記 G A B A 類似体の経時的な濃度から、前記血漿中の前記 G A B A 類似体の経時的な濃度曲線が得られる場合、前記 G A B A 類似体自体を経口投与した後に達成される比例関係と比較すると、投与した G A B A 類似体の前記用量に対する比例関係が実質的により高くなる前記曲線の下面積 (AUC) を前記曲線が有する。別の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物を、治療を必要とする患者に経口投与することによって、患者の血漿中で G A B A 類似体が治療有効レベルとなり、前記患者の前記血漿中の前記 G A B A 類似体の経時的な濃度から、前記血漿中の前記 G A B A 類似体の経時的な濃度曲線が得られる場合、前記 G A B A 類似体自体を経口投与した後に達成される比例関係と比較すると、投与した G A B A 類似体の前記用量に対する比例関係が実質的により高くなる最高血漿濃度 (C_{max}) を前記曲線が有する。

【0153】

ペプチドトランスporter P E P T 1 の基質である G A B A 類似体のプロドラッグは、徐放性経口剤形の製剤の候補である。好ましい式 (I) の化合物は、哺乳動物の結腸から吸収される G A B A 類似体のプロドラッグである。これらのプロドラッグを結腸投与した後、G A B A 類似体の最高血漿濃度、ならびに G A B A 類似体血漿濃度対時間の曲線の下面積は、G A B A 類似体自体を結腸投与して得られた結果よりも有意に大きかった（3 倍を超える）。

【0154】

特に好ましい式 (I) の化合物は、L - 2 - チエニルアラニン - ギャバペンチン、L - 4 - メチルフェニルアラニン - ギャバペンチン、L - 4 - トリフルオロメチルフェニルアラニン - ギャバペンチン、L - 2 - フルオロフェニルアラニン - ギャバペンチン、L - 4 - フルオロフェニルアラニン - ギャバペンチン、L - 2 - クロロフェニルアラニン - ギャバペンチン、L - 4 - クロロフェニルアラニン - ギャバペンチン、L - 4 - ブロモフェニルアラニン - ギャバペンチン、L - 4 - ヨードフェニルアラニン - ギャバペンチン、L - 4 - メトキシフェニルアラニン - ギャバペンチン、L - 4 - エトキシフェニルアラニン - ギャバペンチン、L - 4 - シアノフェニルアラニン - ギャバペンチン、L - 3, 4 - ジフルオロフェニルアラニン - ギャバペンチン、D, L - 2, 4 - ジフルオロフェニルアラニン - ギャバペンチン、D, L - 2, 6 - ジフルオロフェニルアラニン - ギャバペンチン、L - 2, 4 - ジクロロフェニルアラニン - ギャバペンチン、および L - 3, 4 - ジクロロフェニルアラニン - ギャバペンチンからなる群より選択される化合物である。

【0155】

一態様では、本発明は、治療有効量の式（I）の化合物と、医薬的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物は、患者のてんかん、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動低下、頭蓋疾患、神経変性疾患、パニック、疼痛（特に、神経因性疼痛、筋性疼痛、または骨格性疼痛）、炎症性疾患、不眠、胃腸疾患、またはエタノール離脱症候群の治療または予防に使用してよい。

【0156】

別の態様では、本発明は、治療有効量の式（I）の化合物と、任意選択的に医薬的に許容可能な担体とを含む徐放性経口剤形に関する。一実施形態では、本発明の剤形は、浸透圧性剤形を含む。別の実施形態では、本発明の剤形は、プロドラッグ放出性ポリマーを含む。別の実施形態では、本発明の剤形は、プロドラッグ放出性脂質を含む。別の実施形態では、本発明の剤形は、プロドラッグ放出性ワックスを含む。別の実施形態では、本発明の剤形は、小型持続放出性丸剤を含む。さらに別の実施形態では、本発明の剤形は、プロドラッグ放出性ビーズを含む。好ましくは、本発明のプロドラッグは、本発明の剤形から少なくとも約6時間にわたって放出され、より好ましくは少なくとも約8時間に渡って放出され、最も好ましくは少なくとも約12時間にわたって放出される。さらに、本発明の剤形は好ましくは、プロドラッグの0～20%を0～2時間で放出し、プロドラッグの20～50%を2～12時間で放出し、プロドラッグの50～85%を3～20時間で放出し、プロドラッグの75%を超える量を5～18時間で放出する。

10

【0157】

別の態様では、本発明は、患者のてんかん、うつ病、不安、精神病、失神発作、運動低下、頭蓋疾患、神経変性疾患、パニック、疼痛（特に、神経因性疼痛、筋性疼痛、または骨格性疼痛）、炎症性疾患、不眠、胃腸疾患、またはエタノール離脱症候群を治療または防止する方法に関する。この方法は、そのような治療を必要とする患者に、治療有効量の式（I）の化合物を、任意選択的に医薬的に許容可能な賦形剤とともに投与することを含む。

20

【0158】

別の実施態様では、本発明は、治療を必要とする患者の体内でGABA類似体の持続放出を実現する方法に関する。この方法は、治療有効量の式（I）の化合物と、任意選択的に医薬的に許容可能な賦形剤とを含有する徐放性剤形を患者に経口投与することを含む。

【0159】

さらに別の態様では、本発明は、患者の体内でGABA類似体の改良された用量比例性曝露を実現する方法に関し、前記方法は、治療有効量の式（I）の化合物と、任意選択的に医薬的に許容可能な賦形剤とを患者に経口投与することを含む。

30

【0160】

〔化合物の調製〕

本発明の化合物は、図1～3に示す方法を含む種々の方法によって調製することができ、それらの実施例を以下に示す。

【0161】

これらの化合物の調製に使用した出発物質および試薬は、アルドリッチ・ケミカル（Aldrich Chemical Co.）（米国ウィスコンシン州ミルウォーキー（Milwaukee, Wisconsin））、バッケム（Bachem）（米国カリフォルニア州トランス（Torrance, California））、エムカーケミ（Emka-Chemie）、またはシグマ（Sigma）（米国ミズーリ州セントルイス（St. Louis, Missouri））などの供給元から容易に入手可能であり、フィーザー・アンド・フィーザーズ・リエージェント・フォー・オーガニック・シンセシス（Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis）1～15巻（ジョン・ワイリー・アンド・サンズ（John Wiley and Sons），1991年）、ロッド炭素化合物の化学（Rodd's Chemistry of Carbon Compounds），1～5巻、および補遺（エルゼビア・サイエンス・パブリッシャーズ（Elsevier Science P

40

50

ublishers), 1989年)、有機反応(Organic Reactions), 1~40巻(ジョン・ワイリー・アンド・サンズ, 1991年)、マーチ最新有機化学(March's Advanced Organic Chemistry), (ジョン・ワイリー・アンド・サンズ, 第4版)、ラロック総合有機変換(Larock's Comprehensive Organic Transformations)(VCHパブリッシャーズ(VCH Publishers Inc.), 1989年)などの参考文献に記載される手順に従って、当業者に公知の方法によって調製される。これらの図式は、本発明の化合物を合成可能な一部の方法を単に示しているだけであって、これらの図式の種々の修正を行うことができ、本明細書の開示を参照すれば当業者には理解できるであろう。

10

【0162】

出発物質および反応中間体は、必要であれば、ろ過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどが挙げられるが、これらには限定されない従来技術を使用して、単離および精製を行ってよい。このような材料は、物理定数、およびスペクトルデータなどの従来手段を使用してキャラクタリゼーションを行ってよい。

【0163】

[医薬製剤]

医薬として使用される場合、通常、式(I)の化合物は医薬組成物の形態で投与される。これらの化合物は、経口、直腸、皮下、静脈内、筋肉内、および鼻腔内などの種々の経路で投与することができる。これらの化合物および組成物の経口投与が特に好ましい。このような組成物は、製薬分野で周知の方法で調製され、少なくとも1種類の活性化合物を含む。

20

【0164】

本発明は、有効成分として、前述の1種類以上の式(I)の化合物を医薬的に許容可能な担体とともに含有する医薬組成物も包含する。本発明の組成物が製造される場合、通常は有効成分が賦形剤と混合されるか、賦形剤で希釈されるか、あるいはカプセル、小袋、紙、またはその他の容器などの形態であってよい担体内部に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、この賦形剤は、有効成分の媒体、単体、または媒体として作用する固体、半固体、または液体の材料であってよい。したがって、本発明の組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、小袋、カシュ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、溶液、シロップ、エアロゾル(固体として、または液体媒体中)、たとえば最高10重量%の活性化合物を含有する軟膏、軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射剤、および滅菌充填粉末の形態であってよい。

30

【0165】

製剤を調製する場合、他の成分と合わせる前に、活性化合物を粉碎して適切な粒径にする必要が生じる場合がある。活性化合物が実質的に不溶性の場合、通常は200メッシュ未満の粒径に粉碎される。活性化合物が実質的に水溶性である場合は、製剤中で実質的に均一に分散するように粒径が調整されるのが一般的であり、たとえば約40メッシュに調整される。

【0166】

適切な賦形剤の例の一部としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカントゴム、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。本発明の製剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などの潤滑剤、湿潤剤、乳化および懸濁剤、ヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存剤、甘味剤、および着香料をさらに含むことができる。本発明の組成物は、当分野で公知の手順を使用することによって、患者に投与した後で有効成分を急速放出、持続放出、または遅延放出するように製剤することができる。

40

【0167】

50

本発明の組成物は単位剤形に製剤することが望ましく、各用量は約0.1mg～約5000mg、より一般的には約10mg～約2000mgの有効成分を含有する。用語「単位剤形」とは、ヒト被験者または他の動物の単位用量として好適な物理的に分離した単位を意味し、各単位は所望の治療効果が得られると計算された所定量の有効物質とともに好適な医薬賦形剤を含有する。

【0168】

本発明の活性化合物は、広範囲の投与量で効果的であり、医薬上有効な量で一般に投与される。しかし、実際に投与される化合物の量は治療すべき症状、選択した投与経路、実際に投与される化合物、個々の患者の年齢、体重、応答、患者の症状の重篤度などを含む関連する状況を考慮して医師によって決定されることは理解されたい。

10

【0169】

錠剤などの固体組成物を調製する場合、主要な有効成分を医薬賦形剤と混合して、本発明の化合物の均一混合物を含有する固体予備製剤を形成する。これらの予備製剤が均一であると述べる場合、有効成分が組成物全体に均等に分指していることを意味し、そのため組成物を錠剤、丸剤、およびカプセルなどの効果が等しい単位剤形に容易に分割することができる。この固体予備予備製剤は、本発明の有効成分をたとえば0.1mg～約2g含有する上記種類の単位剤形に分割される。

【0170】

本発明の錠剤または丸剤は、作用が延長されるような、コーティングまたはその他の配合を剤形に施してもよい。たとえば、錠剤または丸剤は、内部投薬成分と外部投薬成分とを含んでよく、後者が前者を包み込む形態となる。これらの2種類の成分は、胃での分解には抵抗し、内部成分をインタクトのまま十二指腸に通過させる、または遅れて放出させる機能を果たす腸溶性層によって分離してよい。このような腸溶性層またはコーティングには種々の材料を使用してよく、そのような材料としては、多数の高分子酸、ならびに高分子酸と、セラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの材料との混合物が挙げられる。

20

【0171】

本発明の新規化合物を混入してよい経口投与または注射用の液体形態としては、適宜シロップで風味を付けた水溶液、水性または油性の懸濁液、および綿実油、ゴマ油、ヤシ油、またはラッカセイ油などの食用油で風味付けした乳剤、ならびにエリキシル剤や同様の医薬媒体が挙げられる。

30

【0172】

吸入または吹き付けのための組成物としては、医薬的に許容可能な水性または有機性溶媒またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、ならびに粉末が挙げられる。これらの液体または固体の組成物は、前述の好適な医薬的に許容可能な賦形剤を含んでよい。好ましくは、これらの組成物は、局所的または全身的な効果を得るために、口または鼻の呼吸経路によって投与される。好ましくは医薬的に許容可能な溶媒中の組成物は、不活性気体を使用することによって霧状にしてよい。霧状の溶液は、霧化装置から直接吸い込む場合もあるし、フェースマスク、テント、または間欠的陽圧呼吸装置に霧化装置が取り付けられる場合もある。溶液、懸濁液、または粉末の組成物は、適切な方法で製剤を送達する装置から、好ましくは経口または経鼻で投与することができる。

40

【0173】

本発明の化合物、および／または1種類以上の本発明の化合物を含む本発明の組成物は、好ましくは経口投与される。特に好ましい実施形態では、本発明の化合物は、持続放出システム、好ましくは経口持続放出システムから送達されうる。経口投与用の徐放性剤形について、以下により詳細に説明する。

【0174】

[本発明の徐放性経口剤形]

本発明は、経口投与によってプロドッグを持続放出するように適合させることができる多数の異なる剤形で実施することができる。

50

【0175】

本発明の一実施形態では、本発明の剤形は、長時間にわたって溶解または拡散によりプロドラッグを放出するビーズを含み、好ましくは少なくとも6時間にわたって、より好ましくは少なくとも8時間にわたって、最も好ましくは少なくとも12時間にわたって放出する。本発明のプロドラッグ放出性ビーズは、プロドラッグと、任意の滑沢剤、酸化防止剤、および緩衝剤などの医薬的に許容可能な賦形剤とを含む中心組成物、すなわちコアを含んでよい。これらのビーズは、直径約1～2mmの調合薬剤であってもよい。個々のビーズは、たとえば最高プロドラッグ約40mgの用量などのプロドラッグの用量を含んでよい。一実施形態では、ビーズは、消化管からの排出を促進するために架橋していない材料で構成される。ビーズは、持続放出特性を有する放出速度調整ポリマーでコーティングしてよい。 10

【0176】

徐放性ビーズは、治療に有効なプロドラッグ投与のための錠剤に製剤することができる。たとえばアクリル樹脂などで複数のビーズをコーティングし、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの賦形剤と混合して直接圧縮することによって、ビーズから母剤の錠剤を製造することができる。ビーズの製造は、当分野で開示されており（ルー（Lu），Int. J. Pharm.，1994，112，117-124、レミントン製薬科学（Pharmaceutical Sciences by Remington），第14版，1626～1628ページ（1970年）、フィンチャー（Fincher），J. Pharm. Sci. 1968，57，1825-1835、および米国特許第4，083，949号明細書）、錠剤の製造も開示されている（レミントン製薬科学（Pharmaceutical Sciences, by Remington），第17版，90章，1603～1625ページ（1985年））。 20

【0177】

別の実施形態では、経口徐放性ポンプを使用してもよい（前述のランガー（Langer）、セフトン（Sefton），1987，CRC Crit Ref Biomed Eng. 14：201、ソーデック（Sauddek）ら，1989，N. Engl. J Med. 321：574を参照されたい）。 30

【0178】

別の実施形態では、ポリマー材料を使用することができる（「制御放出の医薬への応用」（Medical Applications of Controlled Release），ランガー（Langer）およびワイズ（Wise）（編著），CRCプレス（CRC Press.），フロリダ州ボカラートン（Boca Raton, Florida）（1974）、「制御された薬物のバイオアベイラビリティ、医薬品の設計および性能」（Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance），スモーレン（Smolen）およびボール（Ball）（編著），ワイリー（Wiley），ニューヨーク（1984）、レンジャー（Ranger）およびペパス（Peppas），1983，J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23：61を参照されたい。さらに、レビー（Levy）ら，1985，Science 228：190、デュリング（During）ら，1989，Ann. Neurol. 25：351、ハワード（Howard）ら，1989，J. Neurosurg. 71：105も参照されたい）。好ましい実施形態では、経口徐放性放出にポリマー材料が使用される。好ましいポリマーとしては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびヒドロキシエチルセルロースが挙げられる（最も好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである）。その他の好ましいセルロースエーテルは文献に記載されている（アルダーマン（Alderman），Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.，1984，5（3）1-9）。薬物の放出に影響を与える要因は当業者に公知であり、当分野の文献に記載されている（バンバ（Bamba）ら，Int. J. Pharm.，1979，2，3 40 50

07)。

【0179】

別の実施形態では、腸溶性コーティングされた製剤を経口徐放性投与に使用してよい。好ましいコーティング材料としては、pHに依存する溶解性を有するポリマー（すなわち、pHで制御される放出）、膨潤、溶解、または腐食の速度が遅いかpHに依存しているかであるポリマー（すなわち、時間で制御される放出）、酵素によって分解するポリマー（すなわち、酵素で制御される放出）、および圧力の増加によって破壊される堅い層を形成するポリマー（すなわち、圧力で制御される放出）が挙げられる。

【0180】

さらに別の実施形態では、経口徐放性投与に薬物放出性脂質マトリックスを使用することが10
できる。特に好ましい例では、ファラー（F a r a h）らの米国特許第6, 375, 987号およびジョアキム（J o a c h i m）ら米国特許第6, 379, 700号に開示されるように、プロドラッグの固体微粒子が、脂質の薄い制御放出層（たとえば、ベヘングリセリルおよび／またはパルミトステアリン酸グリセリル）でコーティングされる。脂質でコーティングされた粒子は、任意選択的に圧縮して錠剤に成型することができる。徐放性経口投与に好適な別の制御放出脂質系マトリックス材料としては、ルサン（R o u s s i n）らの米国特許第6, 171, 615号に開示されるようにポリグリコール化グリセリドが挙げられる。

【0181】

さらに別の実施形態では、プロドラッグ放出性ワックスを、経口徐放性投与に使用することが20
できる。好適な持続プロドラッグ放出性ワックスの例は、カイン（C a i n）らの米国特許第3, 402, 240号（カルナウバワックス、カンデディラ（c a n d e d i l l a）ワックス、エスパルトワックス、およびオーリクリーワックス）、シュトーリン（S h t o h r y n）らの米国特許第4, 820, 523号（水素化植物油、蜜蝋、カラヌバ（c a r a n u b a）ワックス、パラフィン、カンドリリア（c a n d e l i l l i a））、オゾケライト、およびそれらの混合物）、およびウォルターズ（W a l t e r s）の米国特許第4, 421, 736号（パラフィンワックスとカスターワックスの混合物）に開示されている。

【0182】

さらに別の実施形態では、経口徐放性投与に浸透圧性送達システムが使用される（フェル30
マ（V e r m a）ら, D r u g D e v . I n d . P h a r m . , 2000, 26:695-708）。好ましい実施形態では、アルザ・コーポレーション（A l z a C o r p o r a t i o n）（カリフォルニア州マウンテンビュー（M o u n t a i n V i e w , C A）製造のOROSaシステムが、経口徐放性送達装置に使用される（シーウェス（T h e e u w e s）ら米国特許第3, 845, 770号、シーウェスら米国特許第3, 916, 899号））。

【0183】

さらに別の実施形態では、制御放出システムを、GABA類似体のプロドラッグの対象部分の近傍のみに配置することができ、そのため全身の用量の一部しか必要としない（たと30
えば、グッドソン（G o o d s o n）の「制御放出の医薬への応用」（M e d i c a l A p p l i c a t i o n s o f C o n t r o l l e d R e l e a s e）, 前出, 第2巻, 115~138ページ（1984）を参照されたい）。ランガー（L a n g e r）, 1990, S c i e n c e 249:1527-1533で検討されているその他の制御放出系を使用してもよい。

【0184】

本発明の別の実施形態では、本発明の剤形は、ポリマー基質上にコーティングされたGABA類似体のプロドラッグを含む。このポリマーは、腐食性または非腐食性のポリマーであってよい。コーティングされた基質は、2層ポリマー薬物剤形が得られるようにそれ自体の上に折り重ねてもよい。たとえば、GABA類似体のプロドラッグは、ポリペプチド、40
コラーゲン、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリオルトエステル、ポリアセチル、50

またはポリオルトカーボネートなどのポリマー上にコーティングして、コーティングされたポリマーをそれ自体の上に折り重ねて2層剤形を得ることができる。使用中には、生物腐食性剤形は、制御された速度で腐食して、持続した放出期間にわたってプロドラッグを供給する。代表的な生分解性ポリマーとしては、生分解性のポリ（アミド）、ポリ（アミノ酸）、ポリ（エステル）、ポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、ポリ（炭水化物）、ポリ（オルトエステル）、ポリ（オルトカーボネート）、ポリ（アセチル）、ポリ（無水物）、成体分解性ポリ（デヒドロピラン）、およびポリ（ジオキシノン）からなる群より選択されるポリマーが挙げられ、これらは当分野で公知である（ロソフ（R o s o f f）, 「薬物の制御放出」（C o n t r o l l e d R e l e a s e o f D r u g s）, 第2章, 53～95ページ（1989）、ならびに米国特許第3, 811, 444号、第3, 962, 414号、第4, 066, 747号、第4, 070, 347号、第4, 079, 038号、および第4, 093, 709号）。

10

20

30

【0185】

本発明の別の実施形態では、本発明の剤形は、ポリマーに装填されたプロドラッグを含み、ポリマーの拡散や、孔隙からの流れや、ポリマーマトリックスの破壊によってプロドラッグが放出される。この薬物送達ポリマー剤形は、ポリマー中またはポリマー上で均一に10mg～2500mgの濃度を有する。この剤形は、用量送達を開始する少なくとも1つの露出面を含む。非露出面が存在する場合、その面には、プロドラッグの通路に対して非浸透性の医薬的に許容可能な材料でコーティングされる。この剤形は、当分野で公知の手順によって製造することができる。剤形を得るための例では、ポリエチレングリコールなどの医薬的に許容可能な担体を、既知の用量のプロドラッグと、37℃などの高温で混合し、この混合物をオクタノエートなどの架橋剤を含有するシラスティック（silastic）医薬グレードエラストマーに加え、型で成型を行うことを含む。任意の連続する層ごとにこのステップが繰り返される。この系を1時間静置すると、剤形が得られる。この剤形を製造するための代表的なポリマーとしては、オレフィン、およびビニルポリマー、付加ポリマー、縮合ポリマー、炭水化物ポリマー、およびシリコンポリマーからなる群より選択されるポリマーが挙げられ、たとえば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ酢酸ビニル、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸イソブチル、ポリアルギネート、ポリアミド、およびポリシリコンが挙げられる。これらのポリマー、およびその製造手順は当分野で公知である（コールマン（C o l e m a n）ら, P o l y m e r s 1990, 31, 1187-1231、レールディンク（R o e r d i n k）ら, ドラッグ・キャリア・システムズ（D r u g C a r r i e r S y s t e m s）1989, 9, 57-101、レオン（L e o n g）ら, A d v . D r u g D e l i v e r y R e v . 1987, 1, 199-233；ロフ（R o f f）ら, コモンポリマー便覧（H a n d b o o k o f C o m m o n P o l y m e r s）1971, CRCプレス（C R C P r e s s）, 米国特許第3, 992, 518号）。

40

50

50

【0186】

本発明の別の実施形態では、本発明の剤形は、複数の小さな丸剤を含む。この小さな徐放性丸剤によって、多数の個々の用量が得られ、種々の時間用量が得られるので、24時間もの長時間にわたる徐放性プロドラッグ送達特性が実現される。このマトリックスは、多糖類、寒天、アガロース、天然ゴム、アルギン酸ナトリウムなどのアルカリアルギネート、カラゲナン、フコイダン、ファーセララン、ラミナラン、H y p n e a、アラビアゴム、ガッチゴム、カラヤゴム、トラガカントゴム、ローカストビーンガム、ペクチン、アミロペクチン、ゼラチン、および親水性コロイドからなる群より選択される親水性ポリマーを含む。この親水性マトリックスは、複数の4～50個の小型の丸剤を含み、小型の丸剤のそれぞれは10ng、0.5mg、1mg、1.2mg、1.4mg、1.6mg、5.0mgなどの用量を含む。小型の丸剤は、プロドラッグの制御放出のための0.001～10mmの厚さの、放出速度を制御する障壁を含む。代表的な障壁形成材料としては、グリセリルトリスチアレート、グリセリルモノスチアレート、グリセリルジパルミテート、グリセリル라우レート、グリセリルジデセノエート、およびグリセリルトリデノエート

からなる群から選択されるトリグリセリルエステルが挙げられる。その他の障壁形成材料としては、ポリ酢酸ビニル、フタレート、メチルセルロースフタレート、および微孔質オレフィンが挙げられる。小型の丸剤の製造手順は、米国特許第4, 434, 153号、第4, 721, 613号、第4, 853, 229号、第2, 996, 431号、第3, 139, 383号、および第4, 752, 470に開示されている。

【0187】

本発明の別の実施形態では、本発明の剤形は浸透圧性剤形を含み、この剤形は、プロドラッグを含む治療組成物を取り囲む半透性障壁を含む。患者体内で使用されると、均一組成物を含む浸透圧性剤形は、半透性障壁の両側の濃度勾配に応答して、半透性障壁を通して剤形内に流体を吸い込む。剤形中の治療組成物に浸透エネルギーが発生し、それによって、24時間（場合によっては30時間）までの長時間にわたって、投与される治療組成物が剤形の外側に出て、制御され持続したプロドラッグ放出が行われる。これらの送達の基礎によると、即時放出製剤の急激な送達特性とは対照的に、実質的に0次の送達特性を得ることができる。

10

【0188】

本発明の別の実施形態によると、本発明の剤形は、別の浸透圧性剤形を含み、前記剤形は、区画周囲の障壁であって、流体の通過に対しては透過性であるが前記区画内に存在するプロドラッグの通過に対しては不浸透性である半透性ポリマー組成物を含む障壁と、前記区画内のプロドラッグ含有層組成物と、前記区画内のヒドロゲル押出層組成物であって、流体を吸い込んで吸収して膨張し前記プロドラッグ組成物層を前記剤形から押し出す浸透圧性配合物を含むヒドロゲル押出層組成物と、前記プロドラッグ組成物を放出するための前記障壁内にある少なくとも1つの通路とを含む。この方法では、半透性障壁の透過性と半透性障壁の両側での浸透圧によって決定される流体吸収速度で半透性膜を通過した流体を吸収し、それによって押出層が膨張し、その結果、剤形から出口を通してプロドラッグが長時間（最長24時間、場合によっては30時間）にわたって患者に送達される。ヒドロゲル層組成物は、重量平均分子量1, 000, 000のポリエチレンオキシド、分子量2, 000, 000のポリエチレンオキシド、分子量4, 000, 000のポリエチレンオキシド、分子量5, 000, 000のポリエチレンオキシド、分子量7, 000, 000のポリエチレンオキシド、および重量平均分子量1, 000, 000～8, 000, 000のポリプロピレンオキシドからなる群より選択される1, 000, 000～8, 000, 000のポリアルキレンオキシドからなる群より選択されるヒドロゲルなどのヒドロゲル10mg～1000mg、またはカルボキシメチルセルロースナトリウムまたはカルボキシメチルセルロースカリウムなどの重量平均分子量10, 000～6, 000, 000のアルカリカルボキシメチルセルロース10mg～1000mgを含んでよい。ヒドロゲル膨張層は、重量平均分子量7, 500～4, 500, 000のヒドロキシアルキルセルロース（たとえば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシブチルセルロース、またはヒドロキシペンチルセルロース）0.0mg～350mg（本発明の製造では0.1mg～250mg）と、塩化ナトリウム、塩化カリウム、カリウム酸性リン酸塩、酒石酸、クエン酸、ラフィノース、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、尿素、イノシトール、スクロース、グルコース、およびソルビトールからなる群より選択される浸透圧剤1mg～50mgと、酸化第二鉄などの着色剤0～5mgと、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、およびヒドロプロピルブチルセルロースからなる群より選択される数平均分子量9, 000～225, 000のヒドロキシプロピルアルキルセルロース0mg～30mg（本発明の製造では0.1mg～30mg）と、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシキノン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ヒドロキシコマリン（hydroxycomarin）、ブチル化ヒドロキシトルエン、セファラム（cephalum）、没食子酸エチル、没食子酸プロピル、没食子酸オクチル、没食子酸ラウリル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、トリヒドロキシブチロフェノン、ジメチルフェノール、ジブチルフェノール、ビタミンE、レシチン、およびエタノールアミンからなる群より選択される酸化防止剤0. 30

20

30

40

50

0.0 ~ 1.5 mg と、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸マグネシウム、パルミチン酸カルシウム、スベリン酸ナトリウム、ラウリン酸カリウム、脂肪酸塩、脂環式酸の塩、芳香族酸の塩、ステアリン酸、オレイン酸、パルミチン酸、脂肪酸、脂環式酸、または芳香族酸の塩と脂肪酸、脂環式酸、または芳香族酸との混合物からなる群より選択される滑沢剤 0.0 mg ~ 7 mg とを含む。

【0189】

本発明の浸透圧性剤形では、半透性障壁は、流体の通過に対しては透過性であり、プロドラッグの通過に対しては不浸透性である組成物を含む。この障壁は非毒性であり、セルロースアシレート、セルロースジアシレート、セルローストリアシレート、酢酸セルロース、二酢酸セルロース、および三酢酸セルロースからなる群より選択されるポリマーを含む。この障壁は 75 重量% ~ 100 重量% のセルロース系障壁形成ポリマーを含むか、あるいは障壁はさらに、0.01 重量% ~ 80 重量% のポリエチレングリコール、または 1 重量% ~ 25 重量% の、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのヒドロキシプロピルアルキルセルロースからなる群より選択されるセルロースエーテルを含むことができる。障壁を構成するすべての成分の全重量% が 100 重量% となる。内部の区画は、プロドラッグ含有組成物単独を含むか、あるいは膨張性ヒドロゲル組成物と層状の位置にある。区画内の膨張性ヒドロゲル組成物は、半透性障壁を通過する流体を吸収することによって寸法が大きくなり、それによってヒドロゲルが膨張し、区画内の空間を占有し、それによって組成物が剤形から押し出される。この剤形が機能して長時間にわたってプロドラッグが患者に放出される間、治療層および膨張性層は互いに作用し合う。この剤形は、剤形外部を内部区画と接続する障壁内の通路を含む。本発明による浸透圧作用による剤形は、最長約 24 時間までの時間にわたって 0 次の放出速度で剤形からプロドラッグを患者に送達する。

10

20

【0190】

本明細書で使用される「通路」という表現は、剤形の区画からプロドラッグを定量放出するのに好適な手段および方法を含む。出口手段は、オリフィス、ボア、アパーチャ、孔、多孔質要素、中空線維、毛細管、チャネル、多孔質上層、またはプロドラッグの放出を浸透圧により制御する多孔質要素などの少なくとも 1 つの通路を含む。通路は、使用される流体環境で腐食したり障壁から浸出したりする材料を含み、それによって制御放出形状の少なくとも 1 つの経路が形成される。1 つまたは複数の通路を形成するための代表的な材料としては、障壁内部の浸出性ポリ(グリコール)酸またはポリ(乳)酸ポリマー、ゼラチン状フィラメント、ポリ(ビニルアルコール)、浸出性多糖類、塩、および酸化物が挙げられる。1 つ以上の多孔質通路は、ソルビトールなどの浸出性化合物を障壁から浸出させることによって形成することができる。通路は、剤形からプロドラッグを定量放出するための円形、三角形、正方形、および楕円形などの制御放出形状を有する。本発明の剤形は、障壁の 1 つまたは 2 つ以上の表面上で間隔を開けて 1 つ以上の通路を有するように構成することができる。「流体環境」という表現は、消化管などのヒト患者体内などの水性流体または体液を意味する。通路および通路を形成するための装置は、米国特許第 3,845,770 号、第 3,916,899 号、第 4,063,064 号、第 4,088,864 号、および第 4,816,263 に開示されている。浸出によって形成される通路は、米国特許第 4,200,098 号、および第 4,285,987 号に開示されている。

30

40

【0191】

使用される徐放性経口剤形の特定の形態とは無関係に、本発明のプロドラッグは、好ましくは少なくとも約 6 時間にわたって、より好ましくは少なくとも約 8 時間にわたって、最も好ましくは少なくとも約 12 時間にわたって剤形を放出する。さらに、本発明の剤形は好ましくは、0 ~ 2 時間でプロドラッグの 0 ~ 20 % を放出し、2 ~ 12 時間でプロドラッグの 20 ~ 50 % を放出し、3 ~ 20 時間でプロドラッグの 50 ~ 85 % を放出し、5 ~ 18 時間でプロドラッグの 75 % を超える量を放出する。さらに本発明の徐放性経口剤形によって、患者の血漿中の GABA 類似体の濃度が経時で得られ、その曲線は、投与した GABA 類似体のプロドラッグの用量に比例する曲線下の面積 (AUC) を有し、さら

50

に最高濃度 C_{max} も有する。本発明の C_{max} は、即時放出経口剤形からの同じ用量のプロドラッグが投与されて得られる C_{max} の 75% 未満であり、好ましくは 60% 未満であり、本発明の AUC は、即時放出経口剤形からの同じ用量のプロドラッグが投与されて得られる AUC と実質的に同じである。

【0192】

好ましくは、本発明の剤形は、1日に2回（より好ましくは1日に1回）投与される。以下の合成および生物学的な実施例は、本発明を説明するために提示しており、本発明の範囲を限定するために構成されたのでは決してない。他に明記市内限り、すべての温度は摂氏温度である。

【0193】

[実施例]

以下の実施例では、以下の略語は以下の意味を有する。略語が定義されていない場合、その略語は一般的に許容されている意味を有する。

A t m = 気圧

B o c = t e r t - ブチルオキシカルボニル

C b z = カルボベンジルオキシ

C P M = 1 分間当たりのカウント数

D C C = ジシクロヘキシルカルボジイミド

D M A P = 4 - N , N - ジメチルアミノピリジン

D M F = N , N - ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

F m o c = 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル

g = グラム

h = 時間

H B S S = ハンクス緩衝生理食塩水

H B T U = O - ベンゾトリアゾリルテトラ - N - メチルーウロニウムヘキサフルオロホスフェート

L = リットル

L C / M S = 液体クロマトグラフィー / 質量分析分光法

M = モル濃度

m i n = 分

m L = ミリリットル

m m o l = ミリモル

N A D P H = ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸

N H S = N - ヒドロキシスクシンイミド

T H F = テトラヒドロフラン

T F A = トリフルオロ酢酸

T M S = トリメチルシリル

μ L = マイクロリットル

μ M = マイクロモル濃度

v / v = 体積 / 体積

【0194】

[実験方法]

【実施例1】

【0195】

[アミノアシルーギャバペンチン誘導体の調製 - 方法1]

40 mL のバイアルに、N - B o c - 保護アミノ酸 (5 mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.24 g、6 mmol)、N - ヒドロキシスクシンイミド (0.7 g、6 mmol)、およびアセトニトリル (20 mL) を加えた。その反応混合物を 22 ~ 25 °C で 4 時間振盪した。沈殿したジシクロヘキシル尿素をろ過により取り除いた。そのろ

10

20

30

40

50

液に、塩酸ギャバペンチン（1.04 g、6 mmol）および水酸化ナトリウム（0.4 g、10 mmol）の水溶液（30 mL）を加えた。この反応混合物を22～25℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、0.5 Mのクエン酸水溶液（100 mL×2回）および水（100 mL×2回）で洗浄した。その有機相を分離し、乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し、減圧濃縮した。その残留物をトリフルオロ酢酸（40 mL）に溶解し、22～25℃で2時間静置した。その溶剤を減圧下で除去した。残留物を水（4 mL）に溶解し、0.25 μmのナイロン製メンブレンフィルターでろ過して、分取HPLCで精製した（フェノメネックス（Phenomenex）250×21.2 mm, 5 μm LUNA C18カラム、5分間は水100%、続いて0.05% TFAを含有する0～60%アセトニトリル水溶液を20分間、流速20 mL/min）。純粋な分画を1つに合わせて、その溶媒を減圧除去して、生成物（1）（通常70～90%）を白色固体として得た。

10

【0196】

上記方法に従って、以下の化合物を調製した。

β-アラニン-ギャバペンチン（1a）：MS（ESI）m/z 241.23（M-H⁻）、243.26（M+H⁺）。

α-アミノイソブチル-ギャバペンチン（1b）：MS（ESI）m/z 255.26（M-H⁻）、257.28（M+H⁺）。

D-アラニン-ギャバペンチン（1c）：MS（ESI）m/z 241.24（M-H⁻）、243.27（M+H⁺）。

20

N-メチル-グリシン-ギャバペンチン（1d）：MS（ESI）m/z 241.24（M-H⁻）、243.28（M+H⁺）。

N-メチル-L-バリン-ギャバペンチン（1e）：MS（ESI）m/z 283.42（M-H⁻）、285.34（M+H⁺）。

N-メチル-L-セリン-ギャバペンチン（1f）：MS（ESI）m/z 271.38（M-H⁻）、273.41（M+H⁺）。

N-メチル-L-アラニン-ギャバペンチン（1g）：MS（ESI）m/z 255.29（M-H⁻）、257.29（M+H⁺）。

L-ピペコリル-ギャバペンチン（1h）；MS（ESI）m/z 281.23（M-H⁻）、283.15（M+H⁺）。

30

L-tert-ブチルグリシン-ギャバペンチン（1i）：MS（ESI）m/z 283.42（M-H⁻）、285.2（M+H⁺）。

L-2,3-ジアミノプロピオニル-ギャバペンチン（1j）：MS（ESI）m/z 256.3（M-H⁻）、258.3（M+H⁺）。

L-ノルバリン-ギャバペンチン（1k）：MS（ESI）m/z 269.2（M-H⁻）、271.24（M+H⁺）。

L-1-ナフチルアラニン-ギャバペンチン（1l）：MS（ESI）m/z 367.2（M-H⁻）、369.21（M+H⁺）。

L-2-ナフチルアラニン-ギャバペンチン（1m）：MS（ESI）m/z 367.23（M-H⁻）、369.3（M+H⁺）。

40

L-2-キノイルアラニン-ギャバペンチン（1n）：MS（ESI）m/z 368.18（M-H⁻）、370.28（M+H⁺）。

L-（2-キノイルアラニンN-オキシド）-ギャバペンチン（1o）：MS（ESI）m/z 384.25（M-H⁻）、386.87（M+H⁺）。

L-2-ピリジルアラニン-ギャバペンチン（1p）：MS（ESI）m/z 318.23（M-H⁻）、320.2（M+H⁺）。

L-3-ピリジルアラニン-ギャバペンチン（1q）：MS（ESI）m/z 318.21（M-H⁻）、320.15（M+H⁺）。

L-（4-ピリジルアラニンN-オキシド）-ギャバペンチン（1r）：MS（ESI）m/z 334.24（M-H⁻）、336.24（M+H⁺）。

50

- L-2-チエニルアラニン-ギャバペンチン (1 s) : MS (ESI) m/z 323. 24 (M-H⁻)。
- L-3-チエニルアラニン-ギャバペンチン (1 t) : MS (ESI) m/z 323. 24 (M-H⁻)、325. 37 (M+H⁺)。
- L-3-ベンゾチエニルアラニン-ギャバペンチン (1 u) : MS (ESI) m/z 373. 26 (M-H⁻)。
- L-4-チアゾリルアラニン-ギャバペンチン (1 v) : MS (ESI) m/z 324. 25 (M-H⁻)。
- L-2-メチルフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 w) : MS (ESI) m/z 331. 28 (M-H⁻)、333. 6 (M+H⁺)。
- L-4-メチルフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 x) : MS (ESI) m/z 331. 3 (M-H⁻)。
- L-2-トリフルオロメチルフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 y) : MS (ESI) m/z 385. 28 (M-H⁻)、387. 61 (M+H⁺)。
- L-3-トリフルオロメチルフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 z) : MS (ESI) m/z 385. 23 (M-H⁻)、387. 63 (M+H⁺)。
- L-4-トリフルオロメチルフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a a) : MS (ESI) m/z 385. 26 (M-H⁻)。
- L-2-フルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a b) : MS (ESI) m/z 335. 2 (M-H⁻)、337. 19 (M+H⁺)。
- L-3-フルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a c) : MS (ESI) m/z 335. 19 (M-H⁻)、337. 15 (M+H⁺)。
- L-4-フルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a d) : MS (ESI) m/z 335. 16 (M-H⁻)、337. 21 (M+H⁺)。
- L-2-クロロフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a e) : MS (ESI) m/z 351. 14 (M-H⁻)、353. 1 (M+H⁺)。
- L-3-クロロフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a f) : MS (ESI) m/z 351. 16 (M-H⁻)、353. 08 (M+H⁺)。
- L-4-クロロフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a g) : MS (ESI) m/z 351. 15 (M-H⁻)、353. 1 (M+H⁺)。
- L-4-ブロモフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a h) : MS (ESI) m/z 395. 06、397. 05 (M-H⁻)、397. 02、399. 01 (M+H⁺)。
- L-4-ヨードフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a i) : MS (ESI) m/z 443. 01 (M-H⁻)、445. 16 (M+H⁺)。
- L-2-メトキシフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a j) : MS (ESI) m/z 347. 21 (M-H⁻)。
- L-4-メトキシフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a k) : MS (ESI) m/z 347. 39 (M-H⁻)、349. 92 (M+H⁺)。
- L-3-シアノフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a l) : MS (ESI) m/z 342. 18 (M-H⁻)、344. 19 (M+H⁺)。
- L-4-シアノフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a m) : MS (ESI) m/z 342. 2 (M-H⁻)、344. 09 (M+H⁺)。
- L-3, 4-ジフルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a n) : MS (ESI) m/z 353. 12 (M-H⁻)、355. 08 (M+H⁺)。
- L-3, 5-ジフルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a o) : MS (ESI) m/z 353. 17 (M-H⁻)、355. 18 (M+H⁺)。
- D, L-2, 4-ジフルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a p) : MS (ESI) m/z 353. 14 (M-H⁻)。
- D, L-2, 6-ジフルオロフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a q) : MS (ESI) m/z 353. 18 (M-H⁻)、355. 32 (M+H⁺)。

10

20

30

40

50

L-2, 4-ジクロロフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a r) : MS (ESI) m/z 385. 26、387. 03 ($M-H^-$)、387. 47、389. 08 ($M+H^+$)

L-3, 4-ジクロロフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a s) : MS (ESI) m/z 385. 1、387. 03 ($M-H^-$)、387. 07、388. 99 ($M+H^+$)。

L-ペニシラミン-ギャバペンチン (1 a t) : MS (ESI) m/z 301. 18 ($M-H^-$)、303. 14 ($M+H^+$)。

1-アミノシクロプロパン-1-カルボニル-ギャバペンチン (1 a u) : MS (ESI) m/z 253. 23 ($M-H^-$)、255. 2 ($M+H^+$)。

1-アミノシクロヘキサン-1-カルボニル-ギャバペンチン (1 a v) : MS (ESI) m/z 295. 24 ($M-H^-$)、297. 25 ($M+H^+$)。 10

L-ホモフェニルアラニン-ギャバペンチン (1 a w) : MS (ESI) m/z 331. 15 ($M-H^-$)。

L-セリン-ギャバペンチン (1 a x) : MS (ESI) m/z 257. 11 ($M-H^-$)、259. 10 ($M+H^+$)。

【0197】

[アミノアシル-ギャバペンチン誘導体の調製-方法2]

N-Boc-保護アミノ酸 (1 mmol) およびトリエチルアミン (0. 278 mL、2 mmol) を無水 THF (100 mL) 中に含有する氷冷した反応混合物に、クロロギ酸エチル (0. 115 mL、1. 2 mmol) を加えた。その反応混合物を 0℃で30分間 20 攪拌した。ギャバペンチン塩酸塩 (311 mg、1. 5 mmol) を 0. 5 N の NaOH (6 mL) に溶解した溶液を 0℃で加え、0℃で30分間攪拌した後、室温で30分間攪拌した。THF を減圧留去した後、飽和クエン酸 (20 mL) を加えた。生成物を酢酸エチル (30 mL×3回) で抽出し、それらの有機相を1つに合わせたものを $MgSO_4$ で乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。それによって得られた残留物を 80% (v/v) TFA のジクロロメタン溶液で、室温で30分間処理した。その反応混合物を乾燥するまで蒸発させた。得られたアミノアシル-ギャバペンチン生成物は、上述の分取用 HPLC で精製した。

【実施例2】

【0198】

[アスパルチル-ギャバペンチン誘導体の調製]

Boc-Asp (OMe)-OH (5 g、20 mmol) をアセトニトリル (100 mL) に溶解した溶液に、N-ヒドロキシスクシンイミド (2. 53 g、22 mmol) および N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド (4. 5 g、22 mmol) を加えた。この反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した。その反応混合物をろ過して、ギャバペンチン (3. 77 g、22 mmol) および炭酸水素ナトリウム (1. 85 g、22 mmol) の水溶液 (100 mL) に直接加え、それによって得られた混合物を周囲温度で16時間攪拌した。その反応混合物を減圧濃縮し、それによって得られた残留物を酢酸エチル/ジエチルエーテル (1:1、300 mL) に溶解し、0. 1 M の硫酸水素カリウム水溶液 (500 mL×2回) で洗浄した。その有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで減圧濃縮して、Boc-Asp (OMe)-ギャバペンチンを白色固体として 40 得た (7. 8 g、19. 5 mmol、98%)。

【0199】

250 mL のペプチド容器に、2-クロロトリチルクロリド樹脂 (10 g、1. 69 mmol/g、16. 9 mmol) と、Boc-Asp (OMe)-ギャバペンチン (7. 8 g、19. 5 mmol) をジクロロメタン (125 mL) に溶解した溶液とを加えた。N, N-ジイソプロピルエチルアミン (5. 2 mL、30 mmol) を加え、容器を周囲温度で1時間振盪した。樹脂を取り出し、ジクロロメタン (250 mL×3回)、メタノール (250 mL×3回)、およびテトラヒドロフラン (250 mL×3回) で連続して洗浄した。この樹脂に、水酸化リチウム (0. 5 g) をテトラヒドロフラン (100 mL) 50

、水（10 mL）、およびメタノール（25 mL）と混合した溶液を加え、周囲温度で2時間振盪した。樹脂を取り出し、メタノール（250 mL×3回）、ジクロロメタン（250 mL×3回）、およびN,N-ジメチルホルミド（N,N-dimethylformide）（250 mL×3回）で洗浄した。その樹脂の少量を10個の100 mLのアルテック（Alltech）チューブに採取し、HBTU（32 g、84 mmol）をN,N-ジメチルアセトアミド（250 mL）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（22 mL）に溶解した溶液を、各容器に均等に分配した。

【0200】

10個の容器のそれぞれに、以下の10種類のアミンの中の1種類を5当量加えた。（a）ピロリジン、（b）ブチルアミン、（c）2-メトキシエチルアミン、（d）ピペリジン、（e）イソアミルアミン、（f）シクロヘキシルアミン、（g）4-アミノメチルピリジン、（h）3-アミノメチルピリジン、（i）ヘプチルアミン、および（j）3,4-ジメトキシフェネチルアミン。これらの容器に蓋をして、周囲温度で16時間振盪した。樹脂を取り出し、1-メチルピロリジノン（100 mL×3回）、メタノール（100 mL×3回）、およびジクロロメタン（100 mL×3回）で洗浄した。これらの樹脂をそれぞれ、25%トリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液（20 mL）で10分間処理し、40 mLのバイアルに取り出した。その溶媒を減圧除去した。その残留物をアセトニトリル/水（1:1、5 mL）に溶解し、0.2 μmのナイロン製メンブレンフィルターでろ過した。この溶液を分取HPLCで精製した。その純粋な分画を合わせて、減圧濃縮した。得られた純粋化合物を、20%のアセトニトリル水溶液（10 mL）に再溶解し、凍結して、凍結乾燥して、以下の各化合物をそれぞれ15~30 mgずつ白色粉末として得た。

L-アスパルチル-β-（ピロリジニル）-ギャバペンチン（3a）：MS（ESI）m/z 338.28（M-H⁻）、340.29（M+H⁺）。

L-アスパルチル-β-（ブチルアミド）-ギャバペンチン（3b）：MS（ESI）m/z 340.31（M-H⁻）、342.32（M+H⁺）。

L-アスパルチル-β-（2-メトキシエチルアミド）-ギャバペンチン（3c）：MS（ESI）m/z 342.30（M-H⁻）、344.29（M+H⁺）。

L-アスパルチル-β-（ピペリジニル）-ギャバペンチン（3d）：MS（ESI）m/z 352.32（M-H⁻）、354.31（M+H⁺）。

L-アスパルチル-β-（3-メチルブチルアミド）-ギャバペンチン（3e）：MS（ESI）m/z 354.32（M-H⁻）、356.37（M+H⁺）。

L-アスパルチル-β-（シクロヘキシルアミド）-ギャバペンチン（3f）：MS（ESI）m/z 366.33（M-H⁻）、368.32（M+H⁺）。

L-アスパルチル-β-（4-アミドメチルピリジン）-ギャバペンチン（3g）：MS（ESI）m/z 375.27（M-H⁻）、377.29（M+H⁺）。

L-アスパルチル-β-（3-アミドメチルピリジン）-ギャバペンチン（3h）：MS（ESI）m/z 375.25（M-H⁻）、377.25（M+H⁺）。

L-アスパルチル-β-（ヘプチルアミド）-ギャバペンチン（3i）：MS（ESI）m/z 382.32（M-H⁻）、384.42（M+H⁺）。

L-アスパルチル-β-（3,4-ジメトキシフェネチルアミド）-ギャバペンチン（3j）：MS（ESI）m/z 448.23（M-H⁻）、450.27（M+H⁺）。

【0201】

[L-アスパルチル-β-（O-シクロヘキシルエステル）-ギャバペンチン（3k）]
L-Boc-アスパルチル-β-（O-シクロヘキシルエステル）-OH（1 g、3.2 mmol）をアセトニトリル（20 mL）に溶解した溶液に、N-ヒドロキシスクシンアミド（391 mg、3.4 mmol）、およびN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド（702 mg、3.4 mmol）を加えた。この反応混合物を周囲温度で4時間振盪した。その反応混合物をろ過してギャバペンチン（582 mg、3.4 mmol）および炭酸水素ナトリウム（286 mg、3.4 mmol）の水溶液（100 mL）に直接加え、そ

れによって得られた混合物を周囲温度で16時間振盪した。その反応混合物を酢酸エチル／ジエチルエーテル（1：1、100mL）で希釈し、0.1Mの硫酸水素カリウム水溶液（150mL×2）で洗浄した。その有機相を分離させ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して、乾燥するまで減圧濃縮して、白色固体としてL-Boc-アスパルチル-β-（O-シクロヘキシルエステル）-ギャバペンチンを得た。この化合物を33%のトリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液（100mL）に溶解し、周囲温度で1時間攪拌した。この溶剤を減圧除去した。その残留物をアセトニトリル／水（1：1、10mL）に溶解し、0.2μmのナイロン製メンブレンフィルターでろ過した。その溶液を分取HPLCで精製した。純粋な分画を1つに合わせ、減圧濃縮して、表題化合物（3k）を白色固体として得た。MS（ESI）m/z 367.39（M-H⁻）、369.81（M+H⁺）。 10

【0202】

[L-アスパルチル-β-（O-ベンジルエステル）-ギャバペンチン（31）]
L-Boc-アスパルチル-β-（O-ベンジルエステル）-OH（1g、3.2mmol）をアセトニトリル（20mL）に溶解した溶液に、N-ヒドロキシスクシンアミド（391mg、3.4mmol）、およびN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド（702mg、3.4mmol）を加えた。この反応混合物を周囲温度で4時間振盪した。その反応混合物をろ過して、ギャバペンチン（582mg、3.4mmol）および炭酸水素ナトリウム（286mg、3.4mmol）の水溶液（100mL）に直接加え、それによって得られた混合物を周囲温度で16時間振盪した。その反応混合物を酢酸エチル／ジエチルエーテル（1：1、100mL）で希釈し、0.1Mの硫酸水素カリウム水溶液（150mL×2回）で洗浄した。その有機相を分離させ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで減圧濃縮して、L-Boc-アスパルチル-β-（O-ベンジルエステル）-ギャバペンチンを白色固体として得た。この化合物を33%のトリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液（100mL）に溶解し、周囲温度で1時間攪拌した。その溶媒を減圧除去した。その残留物をアセトニトリル／水（1：1、10mL）に溶解し、0.2μmのナイロン製メンブレンフィルターでろ過した。その溶液を分取HPLCで精製した。純粋な分画を1つに合わせ、減圧濃縮して、表題化合物（31）を白色粉末として得た。MS（ESI）m/z 375.28（M-H⁻）、377.65（M+H⁺）。 20

【実施例3】

【0203】

[チロシン-ギャバペンチン誘導体の調製]
Boc-Tyr-OH（4.2g、15mmol）をアセトニトリル（100mL）に溶解した溶液に、N-ヒドロキシスクシンアミド（1.84g、16mmol）、およびN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド（3.3g、16mmol）を加えた。この反応混合物を周囲温度で2時間振盪した。その反応混合物をろ過して、ギャバペンチン（2.7g、16mmol）および水酸化ナトリウム（640mg、16mmol）の水溶液（100mL）に直接加え、それによって得られた混合物を周囲温度で16時間振盪した。その反応混合物を減圧濃縮し、その残留物を酢酸エチル／ジエチルエーテル（1／1、200mL）に溶解し、0.1Mの硫酸水素カリウム水溶液（200mL×2回）で洗浄した。その有機相を分離させ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで減圧濃縮して、Boc-Tyr-ギャバペンチンを白色固体として得た（7.4g、16mmol）。 40

【0204】

Boc-Tyr-ギャバペンチン（434mg、1mmol）をトリフルオロ酢酸（10mL）で、周囲温度で1時間処理した後、酸塩化物、対称無水物、またはクロロホルメート（0.9mmol）を加えた。この反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。その溶媒を減圧除去して、その残留物をアセトニトリル／水（1：1、5mL）に溶解し、0.2μmのナイロン製メンブレンフィルターでろ過した。その溶液を分取HPLCで精製した。純粋な分画を1つに合わせ、減圧濃縮して、以下の化合物のそれぞれを無色シロップ状物質として得た。

L-チロシン-（O-2,6-ジメチルベンゾイル）-ギャバペンチン（4a）：MS（ 50

ESI) m/z 465. 33 ($M-H^-$)、467. 33 ($M+H^+$)。

L-チロシン-(O-2, 6-ジメトキシベンゾイル)-ギャバペンチン(4b): MS (ESI) m/z 497. 34 ($M-H^-$)、499. 30 ($M+H^+$)。

L-チロシン-(O-2-メチルベンゾイル)-ギャバペンチン(4c): MS (ESI) m/z 451. 31 ($M-H^-$)、453. 35 ($M+H^+$)。

L-チロシン-(O-2-ブロモベンジルオキシカルボニル)-ギャバペンチン(4d): MS (ESI) m/z 544. 12, 546. 14 ($M-H^-$)、546. 15, 548. 16 ($M+H^+$)。

【実施例4】

【0205】

10

[L-4-ブロモフェニルアラニン-プレギャバリン(5)の調製]

L-Boc-4-ブロモフェニルアラニン(500mg、1.46mmol)と、N-ヒドロキシスクシンイミド(173mg、1.50mmol)と、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(310mg、1.50mmol)とをアセトニトリルに懸濁させた懸濁液を室温で1時間攪拌した。次にこの反応混合物をろ過して、プレギャバリン(239mg、1.50mmol)およびNaOH(60mg、1.5mmol)の水溶液に攪拌しながら直接加えた。これによって得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌した。その有機溶媒を減圧除去した後、得られた水溶液を $KHSO_4$ でpH3まで酸性化し、それによって得られた混合物を酢酸エチル:エーテル(1:2)で抽出した。その有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。その溶媒を減圧除去した後、その残留物を4NのHClのジオキサン溶液(10mL)に溶解し、室温で2時間攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮すると、白色沈殿物が得られた。熱水から再結晶した後、HPLCで精製して、412mgの表題化合物(5)を得た。 ^1H-NMR (CD_3OD 、400MHz): δ 0.86(d, $J=6.8Hz$, 3H)、0.89(d, $J=6.8Hz$, 3H)、1.06(m, 2H)、1.64(m, 1H)、2.08~2.00(m, 3H)、3.00(m, 2H)、3.12(dd, $J=14.0, 7.4Hz$, 1H)、3.25(メタノールと重複, 1H)、3.95(m, 1H)、7.19(d, $J=8.0Hz$, 2H)、7.50(d, $J=8Hz$, 2H)。

20

【実施例5】

【0206】

30

[PEPT1およびPEPT2-発現細胞系を使用したインビトロ化合物輸送アッセイ]

(a) 放射標識したGly-Sar取り込みの阻害

PCT出願WO01/20331号に記載されるようにして、ラットおよびヒトのPEPT1およびPEPT2を発現するCHO細胞系を調製した。ギャバペンチン含有ジペプチドについて、PCT出願WO01/20331号に記載の拮抗阻害方式による放射標識基質取り込みアッセイを使用して、ペプチドトランスポーターとの相互作用を評価した。ラットおよびヒトのPEPT1およびPEPT2をトランスフェクトしたアフリカツメガエル卵母細胞で、輸送誘導電流も測定した。

【0207】

(b) アフリカツメガエル卵母細胞における起電性輸送の分析

40

[RNA調製]

ラットおよびヒトのPEPT1およびPEPT2トランスポーターcDNAを、アフリカツメガエル β -アクチン遺伝子の5'および3'非翻訳配列を含む修飾pGEMプラスミドにサブクローンした。これらの配列はRNA安定性およびタンパク質発現が増加する。プラスミドcDNAを直線化し、インビトロ転写のテンプレートとして使用した(エピセンター・テクノロジーズ(Epicentre Technologies)転写キット、4:1のメチル化:非メチル化GTP)。

【0208】

[アフリカツメガエル卵母細胞の単離]

アフリカツメガエルをトリカイン(脱イオン水中1.5g/mL)に15分間浸漬するこ

50

とによって麻酔にかけた。卵母細胞を取り出し、カエル用リンガー液（90 mMのNaCl、2 mMのKCl、1 mMのMgCl₂、10 mMのNaHEPES、pH 7.45、CaCl₂は含有せず）と1 mg/mLのコラゲナーゼ（ウォーシントン（Worthington）タイプ3）の混合物に入れて、80～100分間振盪することによって消化した。これらの卵母細胞を6回洗浄し、CaCl₂（1.8 mM）を含有するカエル用リンガー液に緩衝液を交換した。必要であれば、残留する濾胞細胞は除去した。細胞を16℃でインキュベートし、各卵母細胞に10～20 μgのRNAを含む45 μL溶液を注入した。

【0209】

〔電気生理学測定〕

標準的な2電極電気生理学構成を使用して、注入から2～14日後に輸送電流を測定した（ジェネクランプ（Geneclamp）500増幅器、デジデータ（Digidata）1320/PC LAMPソフトウェア、ならびにADインストルメント（AD Instruments）ハードウェアおよびソフトウェアを信号取得に使用した）。電極（2～4 mΩ）はシュトラ・インストルメント（Sutter Instrument）プーラーを使用して微細加工し、3 MのKClを満たした。槽は直接接地した（トランスポーター電流は0.3 μAであった）。槽の流れは、自動灌流システム（ALAサイエンティフィック・インストルメント（ALA Scientific Instruments）、ソレノイド弁）。

10

【0210】

トランスポーターの薬理学のため、卵母細胞を－60～－90 mVで留め、パワーラボ・ソフトウェア（PowerLab Software）およびADインストルメントデジタイザを使用して、連続的な電流測定を行った。電流信号は20 Hzでローパスフィルターに通し、4～8 Hzで取得した。すべての槽および薬物含有溶液は、CaCl₂を含有するカエル用リンガー液であった。誘導電流が新しい定常状態になるまで、薬物を10～30秒間適用し、続いてベースライン電流が薬物適用前のレベルに戻るまで対照溶液を適用した。電流差（薬物適用中のピーク電流からベースラインを引いた差）は、電気発生性輸送による全体の電荷移動を反映しており、輸送速度に正比例した。最長60分間にわたって1つの卵母細胞で読み取りを行い、これより卵母細胞1個当たりで30～40種類の異なる化合物を試験できた。化合物が誘発する電流は飽和性であり、放射標識拮抗実験と同程度の基質濃度で最大値の半分となった。異なる量で輸送活性を発現する卵母細胞の結果を比較するために、グリシルーサルコシン（1 mM）の飽和濃度を共通の基準として使用し、試験化合物の結果を規格化した。この規格化手順を使用して、異なる卵母細胞における異なる化合物のI_{max}（すなわち、最大誘導電流）を比較することができた。

20

30

【0211】

PEPT1またはPEPT2のいずれかを発現する卵母細胞に対して1 mMで試験した場合に、本発明の化合物（1a）～（1ax）、（3a）～（31）、および（5）のそれぞれは、バックグラウンドよりも有意に大きな（Gly-SarのI_{max}の少なくとも5%）PEPT特異的電流を誘導したことから、これらのトランスポーターの両方に対する基質としてこれらの化合物が機能することが確認できた。

40

【実施例6】

【0212】

〔アミノアシルーギャバペンチンコンジュゲートからのギャバペンチンのインビトロ酵素的放出〕

以下の表1に示す種々の組織および酵素を含有する配合物中でコンジュゲートをインキュベートすることによって、アミノアシルーギャバペンチンコンジュゲートの安定性を評価した。

【0213】

組織ホモジネートおよび血漿の試料を市販品（ペルーフリーズ・バイオロジカルズ（Pel-Freez Biologicals）（アーカンソー州ロジャーズ（Rogers

50

、AR)、およびジェン・テスト・コーポレーション (GenTest Corporation) (マサチューセッツ州ウォーバーン (Woburn, MA)) より入手した。精製した酵素とともにインキュベートすることによって、特異的酵素アミノペプチダーゼに対するプロドラッグの安定性も評価した。インビトロ試験で使用する実験条件は以下の通りである。各配合物を試験化合物とともに 37℃で1時間インキュベートした。アリコート (50 μL) を0分、30分、および60分に取り出し、0.1%のトリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液で反応を停止させた。次に、試料を遠心分離し、後述のようにプロドラッグの存在と、ギャバペンチンの放出とについて、LC/MS/MSで分析した。

【0214】

死後のラットから外科的に分離した腸を少量 (約 3 mL) の緩衝生理食塩溶液で洗浄することによって、ラット腸洗浄液が得られる。 10

【0215】

組織抽出液中のプロドラッグまたはギャバペンチンの濃度は、アジレント (Agilent) 1100 バイナリポンプとオートサンプラーを取り付けた API 2000 LC/MS/MS に直接注入することによって測定した。分析中に 45℃に加熱した 3.5 μm のゾルバックス・エリプス (Zorbax Eclipse) XDB-C8 4.4 × 150 mm カラムを使用して、分離を行った。この移動相は 0.1% のギ酸水溶液 (A)、および 0.1% のギ酸のアセトニトリル溶液 (B) であった。グラジエント条件は、2% の B で 0.5 分間、2.0 分間で 90% の B まで増加させ、2.5 分間維持し、2% の B に 2 分間で戻した。ターボイオンスプレー (TurboIonSpray) 源を API 2000 に使用した。分析は陽イオンモードで実施し、172.0/137.2 の MRM 転移を、ギャバペンチン (2) の分析に使用した。10 μl の試料抽出物を注入した。アナリスト (Analyst) 定量化ソフトウェアを使用してピークの積分を行った。この方法は、(2) についてそれぞれ 0.002 ~ 2.5 μg/mL の濃度範囲にわたって線形であった。 20

【0216】

ギャバペンチン含有プロドラッグの Caco-2 ホモジネートに対する安定性を、以下のようにして評価した。

【0217】

[Caco-2 ホモジネート S9 安定性]

Caco-2 細胞は、回収前に 21 日間増殖させた。培地を除去し、細胞単層を洗浄し、こすり取って、氷冷した 10 mM のリン酸ナトリウム/0.15 M の塩化カリウム (pH 7.4) に移した。プローブ型超音波処理装置を使用して 4℃で超音波処理することによって、細胞を溶解した。次に、溶解した細胞を 1.5 mL の遠心機バイアルに移し、4℃において 9000 g で 20 分間遠心分離した。それによって得られた上澄み (Caco-2 細胞ホモジネート S9 分画) を 0.5 mL の複数のバイアルに等分し、使用するまで -80℃で保存した。 30

【0218】

安定性試験のため、プロドラッグ (5 μM) を、Caco-2 ホモジネート S9 分画 (1 mL 当たり 0.5 mg のタンパク質) 中で 37℃において 60 分間インキュベートした。インタクトプロドラッグおよび放出された薬物の濃度は、LC/MS/MS を使用して 0 分および 60 分において測定した。 40

【0219】

[アミノペプチダーゼ安定性]

アミノペプチダーゼ 1 (シグマ (Sigma) カタログ番号 A-9934) を、856 単位/mL の濃度まで脱イオン水で希釈した。安定性試験は、プロドラッグ (5 μM) を 0.856 単位/mL のアミノペプチダーゼ 1 とともに、50 mM の Tris-HCl 緩衝液 (pH 8.0) 中 37℃でインキュベートすることによって実施した。インタクトプロドラッグおよび放出された薬物の濃度は、LC/MS/MS を使用して 0 分および 60 分において測定した。 30

【0220】

【表1】

表1： 60分間におけるアミノアシルーガバペンチンプロドラッグからのギ
ャバペンチンのインビトロ酵素的放出の実験条件

配合物	基質濃度	共同因子
ラット血漿	2.0 μ M	なし
ヒト血漿	2.0 μ M	なし
ラット肝 S9(0.5mg/mL)	2.0 μ M	NADPH
ヒト肝 S9(0.5mg/mL)	2.0 μ M	NADPH
ヒト腸 S9(0.5mg/mL)	2.0 μ M	NADPH
ラット腸洗浄液	5.0 μ M	なし
Caco-2 ホモジネート	5.0 μ M	なし
アミノペプチダーゼ	5.0 μ M	なし

10

20

【0221】

化合物(1h)～(1aw)のそれぞれで、上記条件下でCaco-2ホモジネートまたはアミノペプチダーゼのいずれかで処理した場合に、部分的または完全にギャバペンチン(2)に転化したことが示された。

【0222】

Caco-2ホモジネートで1時間インキュベートすると、以下の化合物で>50%の代謝が起こった(括弧内はインタクトのまま残ったプロドラッグの%)：(1l)(29%)、(1al)(46%)、(1ao)(48%)、(4d)(3%)。

30

【0223】

Caco-2ホモジネートで1時間インキュベートすると、以下の化合物で<50%の代謝が起こった(括弧内はインタクトのまま残ったプロドラッグの%)：(1aa)(97%)、(1ah)(79%)、(1am)(90%)、(1ap)(90%)。

【実施例7】

【0224】

[プロドラッグのラットへの経口投与後のギャバペンチン(2)の取り込み]

実施例1および3で調製したプロドラッグの薬物動態学をラットについて調べた。頸静脈カニューレを取り付けた4匹のオスのスプレーグドーリー(Sprague-Dawley)ラット(約200g)の3群について、それぞれ以下の処置のうちの1つを実施した。A)ギャバペンチンの単回の大量静脈内注射(25mg/kg、水溶液として)、B)経口チューブによる投与による単回のギャバペンチン経口投与(25mg/kg、水溶液として)、C)経口チューブによる投与によるプロドラッグの単回経口投与(体重1kg当たり25mg相当のギャバペンチン、水溶液として)。投薬前ラットは、終夜絶食状態におき、投薬から4時間後まで絶食させた。投薬後24時間にわたって連続的に血液試料を採取し、血液を遠心分離で処理することによって血漿を得た。血漿試料は、分析するまで-80℃で保存した。

40

【0225】

血漿試料中のプロドラッグまたはギャバペンチンの濃度は、前述のようにLC/MS/M

50

Sで調べた。血漿（50 μL）に100 mLのメタノールを加えて沈殿させ、上澄み液を直接LC/MS/MS装置に注入した。ギャバペンチンの経口投与後、血漿中のギャバペンチン濃度は最高血漿濃度（ C_{max} ）が10.3 μg/mLに達し、その後は最終的半減期2.4 ± 0.5時間で減少した。ギャバペンチンの経口バイオアベイラビリティは87 ± 18%であった。ギャバペンチンプロドラッグの経口投与後、血漿中のプロドラッグおよびギャバペンチンの濃度を24時間にわたって監視した。プロドラッグの C_{max} 値（ $C_{max} PD$ ）は以下のようになった。

- (1 l) $C_{max} PD = 0.5 \mu g/mL$
- (1 a l) $C_{max} PD = 0.6 \mu g/mL$
- (1 a o) $C_{max} PD = 2.9 \mu g/mL$
- (4 d) $C_{max} PD < 0.004 \mu g/mL$
- (1 a a) $C_{max} PD = 30.0 \mu g/mL$
- (1 a h) $C_{max} PD = 103 \mu g/mL$
- (1 a m) $C_{max} PD = 22.4 \mu g/mL$
- (1 a p) $C_{max} PD = 278 \mu g/mL$ 。

10

【0226】

このデータは、実質的な（すなわち>50%）分解が、腸細胞（Caco-2）ホモジネートの存在下1時間のインビトロ条件で進行するギャバペンチンプロドラッグ（たとえば（1 l）、（1 a l）、（1 a o）、および（4 d））では、ラットへの経口投与後に低い最高血漿中プロドラッグ濃度が得られることを示している。これは、腸管腔内、腸細胞刷子縁膜、または細胞内（消化管を裏打ちする腸細胞）のいずれかで、全身に循環する前のプロドラッグの加水分解（またはその他の代謝）が起こっているためと思われる。

20

【0227】

（1 a h）の経口投与後のギャバペンチンの C_{max} 値は6.1 μg/mLであり、このギャバペンチンとしての経口バイオアベイラビリティ（F）は53%であった。ギャバペンチンのプロドラッグは、ギャバペンチンとしての経口バイオアベイラビリティ（F）を好ましくは少なくとも40%有し、より好ましくは少なくとも50%有し、および最も好ましくは少なくとも75%有する。

【実施例8】

【0228】

30

〔（1 a x）のサルおよびラットへの経口投与後のギャバペンチン（2）の取り込み〕
成体オスカニクイザルに関して、プロドラッグ（1 a x）の薬物動態学を調べた。プロドラッグは、水またはPEG 400中の溶液として経口経鼻挿管を介して4匹の成体オスサル（体重約6.5 kg）に経口投与した。用量は体重1 kg当たりギャバペンチン10 mgまたは75 mg相当であった。試験前には終夜サルを絶食させ、投薬後4時間まで絶食させた。経口投与後から48時間にわたって、血液試料（1.0 mL）を大腿静脈または橈側皮静脈の静脈穿刺によって採取した。血液は直ちに血漿に処理し、血漿は分析するまで-80℃で保存した。血漿試料中の（1 a x）またはギャバペンチン（2）の濃度は、（1 a x）の分析用のMRM転移259.20/154.00を使用して、前述のようにLC/MS/MSで求めた。経口バイオアベイラビリティは、プロドラッグの経口投与後、または塩酸ギャバペンチンの同じ用量を静脈内投与した後のギャバペンチン濃度対時間曲線の下面積（AUC）を比較することで求めた。各処理におけるギャバペンチン（2）の $C_{max} G$ およびAUC値（ $C_{max} G$ 、AUC G）、ならびにギャバペンチンとしての経口バイオアベイラビリティ（F）は以下の通りであった。

40

（2）10 mg-e g/kgにおいて： $C_{max} G = 3.7 \pm 1.6 \mu g/mL$ 、AUC G = 32.1 ± 10.4 μg·h/mL、F = 53.9 ± 17.3%。

（1 a x）10 mg-e g/kgにおいて： $C_{max} G = 3.7 \pm 1.1 \mu g/mL$ 、AUC G = 24.7 ± 7.3 μg·h/mL、F = 41.5 ± 12.2%。

（2）75 mg-e g/kgにおいて： $C_{max} G = 10.8 \pm 1.3 \mu g/mL$ 、AUC G = 102 ± 4.9 μg·h/mL、F = 22.9 ± 1.1%。

50

(1 a x) 75 mg-eq/kg において： $C_{\max}G = 14.5 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUCG = 125 \pm 5.0 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $F = 28.1 \pm 1.1\%$ 。

【0229】

このデータから、高投与(75 mg-eq/kg)量でギャバペンチン(2)自体を等モル投与した場合と比較すると、プロドラッグ(1 a x)の経口投与後にギャバペンチンの $C_{\max}$ およびAUCの両方が統計的に有意な増加($p < 0.05$)を示している。ギャバペンチン用量の7.5倍の増加は、ギャバペンチン曝露(AUCによって測定)のわずかに3.2倍の増加にしかならないが、プロドラッグ用量の7.5倍の増加では、ギャバペンチン曝露(AUCによって測定)が5.1倍に増加する。したがって、薬物の通常の取り込み経路を飽和させるのに十分な量でギャバペンチンを投与した後に観察されるギャバペンチン曝露の用量比例性の低下は、より高い能力の取り込み機序(たとえばPEPTトランスポーター)を使用するプロドラッグを投与することによって部分的に相殺される。

10

【0230】

しかし、プロドラッグ(1 a x)のラットへの経口投与および静脈内投与では、経口投与後にインタクトのまま吸収される(1 a x)の分画はわずか約15~20%であることが示されており、このことは、プロドラッグの大部分は全身に循環する前(おそらく腸管腔内部)に加水分解してギャバペンチンに転化していることを示唆している。この全身循環に生成するギャバペンチンは、ギャバペンチンによって通常使用される同じ飽和経路によって吸収される。このデータは、増加したプロドラッグ(1 a x)をサルに投与した後でギャバペンチン曝露の増加が完全な用量比例性よりも低いことと一貫性がある。ペプチドトランスポーターを介する能力のより高い取り込み経路の利点が見られるような、内腔に残留するプロドラッグの分画はわずかであると思われるからである。

20

【0231】

(1 a x)とは対照的に、プロドラッグ(1 a h)のラットへの経口投与および静脈内投与では、経口投与後にインタクトのまま吸収される(1 a h)の分画は約60%であり、プロドラッグは体循環内で急速に(2)に転化し、経口バイオアベイラビリティが約53%であるギャバペンチンが見られることが示された。したがって、腸ペプチドトランスポーターのより高い取り込み能力をより多く使用するので、4-ブロモフェニルアラニン含有ギャバペンチンジペプチドは、セリン化合物よりも好ましいプロドラッグである。

30

【実施例9】

【0232】

[(1 a h)のサルへの経口投与後のギャバペンチン(2)の取り込み]
成体オスカニクイザルに関して、プロドラッグ(1 a h)の薬物動態学を調べた。プロドラッグはナトリウム塩の水溶液として、経口経鼻挿管を介して4匹の成体オスサル(体重約6.5 kg)に経口投与した。用量は体重1 kg当たりギャバペンチン10 mg相当であった。試験前には終夜サルを絶食させ、投薬後4時間まで絶食させた。経口投与後から48時間にわたって、血液試料(1.0 mL)を大腿静脈または橈側皮静脈の静脈穿刺によって採取した。血液は直ちに血漿に処理し、血漿は分析するまで-80℃で保存した。血漿試料中の(1 a h)および(2)の濃度は、(1 a h)の分析用のMRM転移399.07/200.02を使用して、前述のようにLC/MS/MSで求めた。経口バイオアベイラビリティは、プロドラッグの経口投与後、または塩酸ギャバペンチンの同じ用量を静脈内投与した後のギャバペンチン濃度対時間曲線の下面積(AUC)を比較することで求めた。(1 a h)の薬物動態学は以下の通りであった。

40

$C_{\max}G = 3.8 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUCG = 29.1 \pm 3.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $C_{\max}PD = 14.9 \pm 5.3 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUCPD = 18.9 \pm 6.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $F = 49.1 \pm 6.8\%$ 。

【0233】

このデータは、(1 a h)が経口投与後にインタクトのまま効率的に吸収され、急速にギャバペンチンに転化するというラットで得られた発見を、サルでも裏付けている。

【実施例10】

50

【0234】

〔ギャバペンチンまたはプロドラッグ（1 a h）のラットへの結腸内投与後のギャバペンチンの取り込み〕

6～24時間にわたって薬物をゆっくりと放出する徐放性経口剤形は、一般に、結腸内部で用量に有意に比例して放出される。したがって、このような剤形に使用すると好適な薬物は、良好な結腸吸収を示す。この実験によって、経口徐放性剤形で使用される場合のギャバペンチンプロドラッグ（（1 a h））の適性を評価した。

【0235】

市販のラットを入手し、上行結腸と頸静脈の両方にあらかじめカニューレを挿入した。実験時にはラットの意識はあった。すべてのラットは終夜絶食状態におき、投薬から4時間後まで絶食させた。ギャバペンチンまたは（1 a h）（ナトリウム塩として）は、1 kgあたりギャバペンチン25 mg相当の用量でカニューレから直接水溶液として結腸に投与した。8時間間隔で頸静脈カニューレから血液試料（0.5 mL）を採取し、アセトニトリル／メタノールを加えて直ちに反応を停止させ、プロドラッグのさらなる転化を防止した。遠心分離によって血液を血漿に処理し、血漿試料中のプロドラッグ（1 a h）または（2）の濃度を、前述のようにしてLC／MS／MSによって求めた。（1 a h）の結腸投与後、ギャバペンチンの最高血漿濃度、ならびにギャバペンチン血漿中濃度対時間曲線下の面積は、ギャバペンチン自体を結腸投与した場合よりもはるかに大きかった（>3倍）。

10

【0236】

このデータは、GABA類似体の急速な全身クリアランスのための投薬回数を最小限にするために、GABA類似体吸収を増加させおよび／または効果的に持続放出するのに好適な組成物として本発明の化合物を配合してもよいことを示している。

20

【図面の簡単な説明】

【0237】

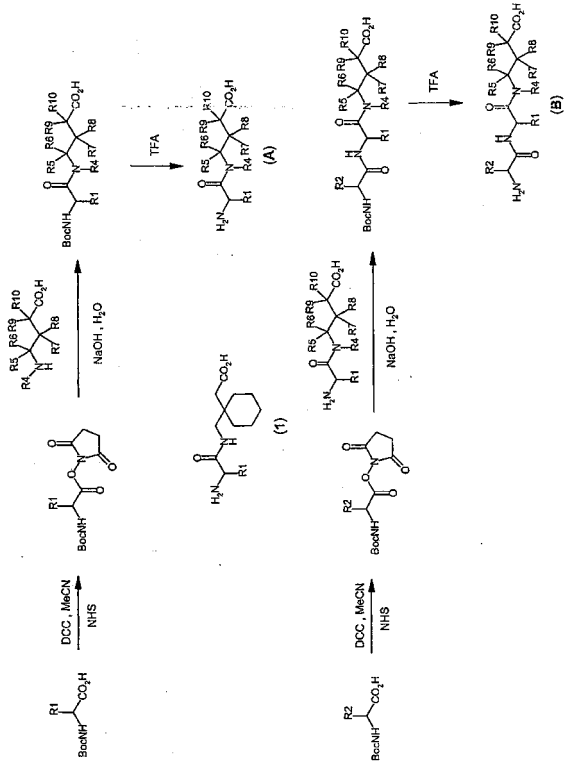
【図1】 GABA類似体のアミノアシル誘導体、およびその他のペプチド誘導体の合成を示す図である。

【図2】 L-アスパルチル-ギャバペンチン誘導体の合成を示す図である。

【図3】 L-チロシン-ギャバペンチン誘導体の合成を示す図である。

【図 1】

GABA類似体のアミノシル誘導体およびその他のペプチド誘導体の合成



【図 2】

アスパルテート-γ-バペンチン誘導体の合成

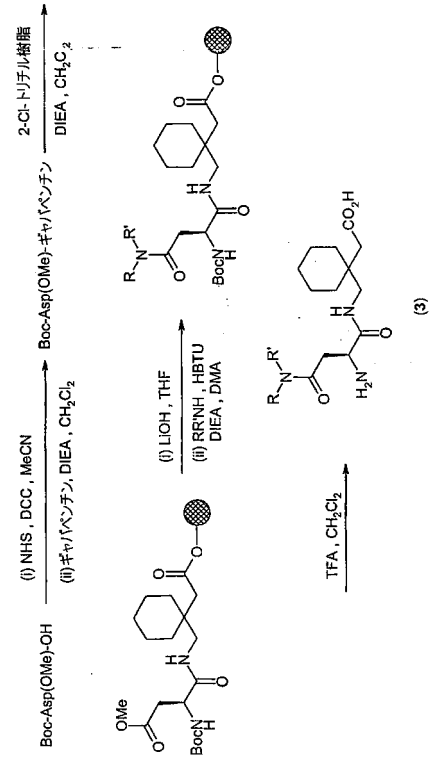


Figure 2

【図 3】

チロシン-γ-バペンチン誘導体の合成

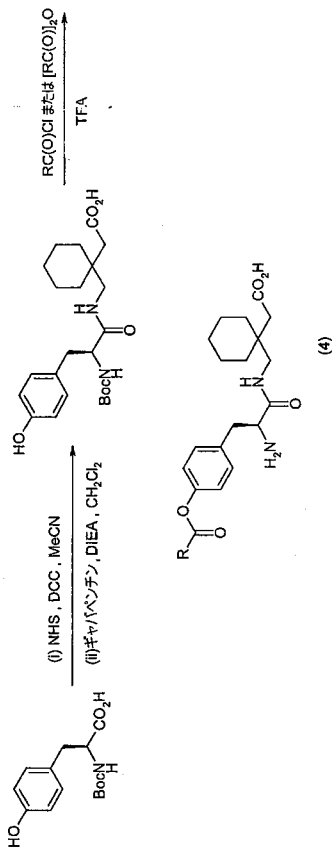


Figure 3

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
19 December 2002 (19.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/100344 A2(51) International Patent Classification⁷: A61K

(21) International Application Number: PCT/US02/18493

(22) International Filing Date: 11 June 2002 (11.06.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/297,732 11 June 2001 (11.06.2001) US
60/364,619 18 March 2002 (18.03.2002) US(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 60/297,732 (CIP)
Filed on 11 June 2001 (11.06.2001)

(71) Applicant (for all designated States except US): XENOPORT, INC. [US/US]; 3410 Central Expressway, Santa Clara, CA 95051/0703 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GALLOP, Mark,

A. [NZ/US]; 511 Orange Avenue, Los Altos, CA 94022 (US). CUNDY, Kenneth, C. [US/US]; 45 Summit Ridge Place, Redwood City, CA 94062 (US). SCHEUERMAN, Randall, A. [US/US]; 963 Sanlie Drive, Santa Clara, CA 95050 (US). BARRETT, Ronald, W. [US/US]; 12900 Arroyo De Arquello, Saratoga, CA 95070 (US).

(74) Agents: SWISS, Gerald, E. et al.; Burns, Doane, Swecker & Mathis, L.L.P., P.O. Box 1404, Alexandria, VA 22313-1404 (US).

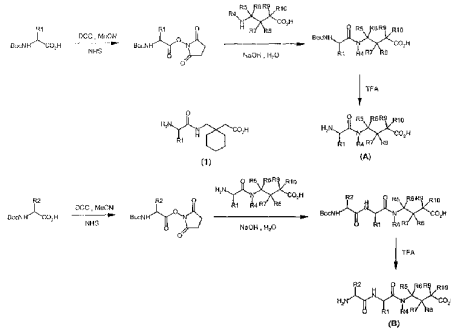
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GL, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LI, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,

[Continued on next page]

(54) Title: AMINO ACID CONJUGATES PROVIDING FOR SUSTAINED SYSTEMIC CONCENTRATIONS OF GABA ANALOGUES

Synthesis of Aminoacyl and Other Peptide Derivatives of GABA Analogs



(57) Abstract: This invention is directed to compounds that provide for sustained systemic concentrations of GABA analogs following administration to animals. This invention is also directed to pharmaceutical compositions including and methods using such compounds.

WO 02/100344 A2 

GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PL, SE, TR), OAPI patent (BI, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG). *For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

WO 02/100344

PCT/US02/18493

**AMINO ACID CONJUGATES PROVIDING FOR SUSTAINED SYSTEMIC
CONCENTRATIONS OF GABA ANALOGUES**

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

5 This invention is directed to compounds that provide for sustained systemic concentrations of GABA analogs following administration to animals. This invention is also directed to pharmaceutical compositions including and methods using such compounds.

State of the Art

10 Rapid clearance of drugs from the systemic circulation represents a major impediment to effective clinical use of therapeutic and/or prophylactic compounds. Although multiple factors can influence the systemic concentrations of drugs achieved following administration (including drug solubility, dissolution rate, first-pass metabolism, p-glycoprotein and related efflux mechanisms, hepatic/renal elimination, etc), rapid systemic clearance is a particularly significant reason for suboptimal systemic exposure to many
15 compounds. Rapid systemic clearance may require that large doses of drug be administered to achieve a therapeutic or prophylactic effect. Such larger doses of the drug, however, may result in greater variability in drug exposure, more frequent occurrence of side effects, or decrease in patient compliance. Frequent drug administration may also be required to maintain systemic drug levels above a minimum effective concentration. This problem is
20 particularly significant for drugs that must be maintained in a well-defined concentration window to provide continuous therapeutic or prophylactic benefit while minimizing adverse effects (including for example, antibacterial agents, antiviral agents, anticancer agents, anticonvulsants, anticoagulants, etc.).

25 Conventional approaches to extend the systemic exposure of drugs with rapid clearance involve the use of formulation or device approaches that provide a slow or sustained release of drug within the intestinal lumen. These approaches are well known in the art and normally require that the drug be well absorbed from the large intestine, where such formulations are most likely to reside while releasing the drug. Drugs that are
30 amenable to conventional sustained release approaches must be orally absorbed from the

WO 02/100344

PCT/US02/18493

intestine and typically traverse this epithelial barrier by passive diffusion across the apical and basolateral membranes of the intestinal epithelial cells. The physicochemical features of a molecule that favor its passive uptake from the intestinal lumen into the systemic circulation include low molecular weight (e.g. < 500 Da), adequate solubility, and a balance of hydrophobic and hydrophilic character (logP generally 1.5-4.0) (Navia and Chaturvedi, P. R. *Drug Discovery Today* 1996, 1, 179-189).

Polar or hydrophilic compounds are typically poorly absorbed through an animal's intestine as there is a substantial energetic penalty for passage of such compounds across the lipid bilayers that constitute cellular membranes. Many nutrients that result from the digestion of ingested foodstuffs in animals, such as amino acids, di- and tripeptides, monosaccharides, nucleosides and water-soluble vitamins, are polar compounds whose uptake is essential to the viability of the animal. For these substances there exist specific mechanisms for active transport of the solute molecules across the apical membrane of the intestinal epithelia. This transport is frequently energized by co-transport of ions down a concentration gradient. Solute transporter proteins are generally single sub-unit, multi-transmembrane spanning polypeptides, and upon binding of their substrates are believed to undergo conformational changes, which result in movement of the substrate(s) across the membrane.

Over the past 10-15 years, it has been found that a number of orally administered drugs are recognized as substrates by some of these transporter proteins, and that this active transport may largely account for the oral absorption of these molecules (Tsuji and Tamai, *Pharm. Res.* 1996, 13, 963-977). While in most instances the transporter substrate properties of these drugs were unanticipated discoveries made through retrospective analysis, it has been appreciated that, in principle, one might achieve good intestinal permeability for a drug by designing in recognition and uptake by a nutrient transport system. Drugs subject to active absorption in the small intestine are often unable to passively diffuse across epithelial cell membranes and are too large to pass through the tight junctions that exist between the intestinal cells. These drugs include many compounds structurally related to amino acids, dipeptides, sugars, nucleosides, etc. (for example, many cephalosporins, ACE inhibitors, AZT, etc).

WO 02/100344

PCT/US02/18493

Gamma ("γ")-aminobutyric acid ("GABA") is one of the major inhibitory transmitters in the central nervous system of mammals. GABA is not transported efficiently into the brain from the bloodstream (*i.e.*, GABA does not effectively cross the blood-brain barrier). Consequently, brain cells provide virtually all of the GABA found in the brain

5 (GABA is biosynthesized by decarboxylation of glutamic acid with pyridoxal phosphate).

GABA regulates neuronal excitability through binding to specific membrane proteins (*i.e.*, GABAA receptors), which results in opening of an ion channel. The entry of chloride ion through the ion channel leads to hyperpolarization of the recipient cell, which

10 consequently prevents transmission of nerve impulses to other cells. Low levels of GABA have been observed in individuals suffering from epileptic seizures, motion disorders (*e.g.*, multiple sclerosis, action tremors, tardive dyskinesia), panic, anxiety, depression, alcoholism and manic behavior.

The implication of low GABA levels in a number of common disease states and/or common medical disorders has stimulated intensive interest in preparing GABA analogs, which have superior pharmaceutical properties in comparison to GABA (*e.g.*, the ability to cross the blood brain barrier). Accordingly, a number of GABA analogs, with considerable pharmaceutical activity have been synthesized in the art (See, *e.g.*, Satzinger *et al.*, United

20 States Patent No. 4,024,175; Silverman *et al.*, United States Patent No. 5,563,175; Horwell *et al.*, United States Patent No. 6,020,370; Silverman *et al.*, United States Patent No. 6,028,214; Horwell *et al.*, United States Patent No. 6,103,932; Silverman *et al.*, United States Patent No. 6,117,906; Silverman, International Application No. WO 92/09560; Silverman *et al.*, International Application No. WO 93/23383; Horwell *et al.*, International

25 Application No. WO 97/29101, Horwell *et al.*, International Application No. WO 97/33858; Horwell *et al.*, International Application No. WO 97/33859; Bryans *et al.*, International Application No. WO 98/17627; Guglietta *et al.*, International Application No. WO 99/08671; Bryans *et al.*, International Application No. WO 99/21824; Bryans *et al.*, International Application No. WO 99/31057; Belliotti *et al.*, International Application No.

30 WO 99/31074; Bryans *et al.*, International Application No. WO 99/31075; Bryans *et al.*, International Application No. WO 99/61424; Bryans *et al.*, International Application No. WO 00/15611; Bryans, International Application No. WO 00/31020; Bryans *et al.*, International Application No. WO 00/50027; and Bryans *et al.*, International Application No. WO 02/00209).

WO 02/100344

PCT/US02/18493

Pharmaceutically important GABA analogs include, for example, gabapentin, pregabalin, vigabatrin and baclofen. Gabapentin is a lipophilic GABA analog that can pass through the blood-brain barrier, which has been used to clinically treat epilepsy since 1994.

5 Gabapentin also has potentially useful therapeutic effects in chronic pain states (*e.g.*, neuropathic pain, muscular and skeletal pain), psychiatric disorders (*e.g.*, panic, anxiety, depression, alcoholism and manic behavior), movement disorders (*e.g.*, multiple sclerosis, action tremors, tardive dyskinesia), *etc.* (Magnus, *Epilepsia*, 1999, 40:S66-S72). Currently, gabapentin is also used in the clinical management of neuropathic pain. Pregabalin, which

10 possesses greater potency in pre-clinical models of pain and epilepsy than gabapentin is presently in Phase III clinical trials.

Rapid systemic clearance is a significant problem with many GABA analogs including gabapentin, which consequently require frequent dosing to maintain a therapeutic

15 or prophylactic concentration in the systemic circulation (Bryans *et al.*, *Med. Res. Rev.*, 1999, 19, 149-177). For example, dosing regimens of 300-600 mg doses of gabapentin administered three times per day are typically used for anticonvulsive therapy. Higher doses (1800-3600 mg/day in divided doses) are typically used for the treatment of neuropathic pain states.

20 Sustained released formulations are a conventional solution to the problem of rapid systemic clearance, as is well known to those of skill in the art (See, *e.g.*, "Remington's Pharmaceutical Sciences," Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17th Edition, 1985). Osmotic delivery systems are also recognized methods for sustained drug delivery

25 (See, *e.g.*, Verma *et al.*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26:695-708). Many GABA analogs, including gabapentin and pregabalin, are not absorbed *via* the large intestine. Rather, these compounds are typically absorbed in the small intestine by the large neutral amino acid transporter ("LNAA") (Jezek *et al.*, *Pharm. Res.*, 1999, 16, 519-526). The rapid passage of conventional dosage forms through the proximal absorptive region of the gastrointestinal

30 tract has prevented the successful application of sustained release oral dosage technologies to GABA analogs. Thus, there is a significant need for effective sustained release versions of GABA analogs to minimize increased dosing frequency due to rapid systemic clearance of these compounds.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

Another deficiency with some GABA analogs, including gabapentin, is their lack of dose-proportional oral bioavailability (see Radulovic *et al*, *Drug Metab. Dispos.* **1995**, *23*, 441-448; Gidal *et al*, *Epilepsy Res.* **2000**, *40*, 123-127; Gabapentin Supplementary Basis for Approval, Warner-Lambert, Inc.). Absorption of gabapentin in mammals is subject to saturation, since the large neutral amino acid transport system has limited substrate capacity and is localized to the upper part of the small intestine, creating an absorption window that restricts the ability of the drug to be taken up into the bloodstream. Thus in man, gabapentin oral bioavailability decreases from about 60% at a dose of 300 mg to about 35% at a dose of 1600 mg. This leads not only to inefficient use of the administered drug, but also to unpredictable and highly variable drug levels in patients, particularly at the higher doses associated with efficacy in the treatment of epilepsy and neuropathic pain (Gidal *et al*, *Epilepsy Res.* **1998**, *31*, 91-99). There is, therefore, a need for derivatives of gabapentin and other GABA analogs, which following oral administration to a patient in need of therapy provide therapeutically efficacious levels of the GABA analog in the plasma of a patient, where the concentration of the GABA analog in plasma of the patient over time provides a curve of concentration of the GABA analog in the plasma over time, the curve having an area under the curve (AUC) which is substantially more proportional to the dose of GABA analog administered, as compared to the proportionality achieved following oral administration of the GABA analog itself. There is similarly a need for derivatives of gabapentin and other GABA analogs, which following oral administration to a patient in need of therapy provide therapeutically efficacious levels of the GABA analog in the plasma of a patient, where the concentration of the GABA analog in plasma of the patient over time provides a curve of concentration of the GABA analog in the plasma over time, the curve having a maximum plasma concentration (C_{max}) which is substantially more proportional to the dose of GABA analog administered, as compared to the proportionality achieved following oral administration of the GABA analog itself.

One pathway that might provide for the sustained delivery of drugs with rapid systemic clearance is the proton-coupled peptide transport system (Leibach and Ganapathy, *Ann. Rev. Nutr.* **1996**, *16*, 99-119). These transporters mediate the cellular uptake of small intact peptides consisting of two or three amino acids and are found primarily in the intestine and kidney. In the intestine, where small peptides are not well-absorbed by passive diffusion, the transporters act as a vehicle for their effective absorption. Transporters in the

WO 02/100344

PCT/US02/18493

kidney actively reabsorb di- and tri-peptides from the glomerular filtrate, thereby increasing their half-life in the circulation.

Two proton-coupled peptide transporters that have been cloned and characterized are PEPT1 and PEPT2. PEPT1 is a low-affinity, high-capacity transporter found primarily in the intestine. The human PEPT1 consists of 708 amino acids and possesses 12 putative transmembrane domains. PEPT2, in contrast, is a high-affinity, low-capacity transporter found mostly in the kidney. It consists of 729 amino acids and is 50% identical to human intestinal PEPT1.

10

Studies of PEPT1 and PEPT2 have shown that the transporters account for the absorption and reabsorption of certain therapeutically active compounds. The compounds include both biologically active peptides (*e.g.*, renin inhibitors) and zwitterionic antibiotics. Based on these observations, researchers have suggested that peptide transporters, in conjunction with cytosolic peptidases, could be exploited for systemic delivery of certain drugs in the form of peptide prodrugs (see Tsuji and Tamai, *Pharm. Res.* 1996, 13, 963-977). Dipeptide analogues of α -methyldopa, L- α -methyldopa-Phe and L- α -methyldopa-Pro, for example, are absorbed more efficiently in the intestine than α -methyldopa alone. Once across the intestinal membrane, the dipeptides are hydrolyzed by cytosolic peptidases to release α -methyldopa.

20

Gallop *et al* have provided evidence from transporter mRNA expression profiling studies that PEPT expression in rat and human extends broadly over the length of the intestine, including the colon (U.S. Patent Application Serial No. 60/351,808 filed 24 January, 2002). They have suggested that sustained exposure to a substrate for a PEPT transporter could be achieved by formulating such a compound in an extended-release dosage form, which would gradually release the compound during transit of the formulation through the large intestine.

25

Peptide prodrug derivatives of gabapentin and other GABA analog drugs are contemplated by Bryans *et al* (see International Application No. WO 01/90052; U.K. Application GB 2,362,646; European Application EP 1,178,034). These workers have disclosed gabapentin derivatives wherein the amino group is blocked with particular α -

30

WO 02/100344

PCT/US02/18493

aminoacyl or dipeptide moieties. More specifically, the α -amino acids comprising these peptide prodrug derivatives are the 20 naturally encoded α -amino acids, plus phenylglycine.

5 Prodrug derivatives of gabapentin and other GABA analog drugs are also disclosed by Gallop *et al* (see the co-pending International Applications WO 02/28881, WO 02/28883, WO 02/28411 and WO 02/32376). The compounds disclosed therein are bile acid conjugates of GABA analogs that are designed to be actively transported across the intestinal mucosa via interaction with the ileal bile acid transporter. These conjugates are further
10 designed to undergo enterohepatic recirculation and to slowly release the parent GABA analog into the systemic circulation. Additional prodrug derivatives of gabapentin and other GABA analog drugs are disclosed by Gallop *et al* (see the co-pending International Application WO 02/42414). The compounds disclosed therein are α -aminoacyl and β -aminoacyl conjugates of GABA analogs that are designed to be actively absorbed across the intestinal mucosa via interaction with peptide transporters expressed in the intestine.

15

20

25

WO 02/100344

PCT/US02/18493

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is directed to the surprising discovery that PEPT1 and PEPT2 oligopeptide transporters can be utilized to provide sustained systemic concentrations of drugs administered to an animal. This invention, therefore, permits sustained therapeutic or prophylactic systemic blood concentrations of GABA analogues which heretofore could not be achieved. The present invention addresses the deficiencies of known GABA analogs by providing prodrugs of GABA analogs, and compositions of prodrugs of GABA analogs and methods for making prodrugs of GABA analogs. The present invention also provides methods for using prodrugs of GABA analogs and methods for using compositions of prodrugs of GABA analogs for treating or preventing common diseases and/or disorders. The prodrugs of the present invention are substrates for peptide transporters (PEPT1 and/or PEPT2) expressed in the mammalian gastrointestinal tract. This invention also provides sustained release dosage formulations containing prodrugs of GABA analogs that are substrates for peptide transporters, and the use of such formulations to minimize the frequency of dosing necessary to treat patients in need of GABA analog therapy.

Accordingly, in one of its aspects, this invention is directed to a compound of Formula (I):



wherein:

H is hydrogen;

I is $-\text{[NR}^{50}\text{-(CR}^{51}\text{R}^{52})_a\text{-(CR}^{53}\text{R}^{54})_b\text{-C(O)]-}$;

J is $-\text{[NR}^{55}\text{-(CR}^{56}\text{R}^{57})_c\text{-(CR}^{58}\text{R}^{59})_d\text{-C(O)]-}$;

K is $-\text{[NR}^{60}\text{-(CR}^{61}\text{R}^{62})_e\text{-(CR}^{63}\text{R}^{64})_f\text{-C(O)]-}$;

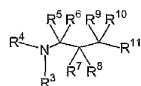
wherein a, b, c, d, e and f are independently 0 or 1, provided that at least one of a and b is 1, at least one of c and d is 1, and at least one of e and f is 1;

and wherein i, j and k are independently 0 or 1, provided that at least one of i, j and k is 1;

WO 02/100344

PCT/US02/18493

D is a moiety derived from a GABA analog having the following structure:



5 wherein:

R^3 is a covalent bond linking the GABA analog moiety to J_5 ;

R^4 is hydrogen, or R^4 and R^9 together with the atoms to which they are attached form an azetidene, substituted azetidene, pyrrolidine or substituted pyrrolidine ring;

10 R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

15 R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl, or R^7 and R^8 together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclic or substituted heterocyclic ring;

R^9 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

R^{10} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

20 R^{11} is $C(O)R^{12}$, wherein R^{12} is a covalent bond linking the GABA analog moiety to K_{45} ;

R^{50} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R^{50} and R^{51} together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl ring;

25 R^{51} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R^{51} and R^{52} together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring, or R^{51} and R^{53} together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

30

WO 02/100344

PCT/US02/18493

R⁵² is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

5 R⁵³ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵³ and R⁵⁴ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

10 R⁵⁴ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

R⁵⁵ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵⁵ and R⁵⁶, together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl ring;

15 R⁵⁶ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵⁶ and R⁵⁷ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring, or R⁵⁶ and R⁵⁸ together with the atoms to which they are
20 attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R⁵⁷ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

25 R⁵⁸ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵⁸ and R⁵⁹ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

30 R⁵⁹ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

WO 02/100344

PCT/US02/18493

R^{60} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R^{60} and R^{61} , together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl ring;

R^{61} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R^{61} and R^{62} together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring, or R^{61} and R^{63} together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R^{62} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

R^{63} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R^{63} and R^{64} together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R^{64} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

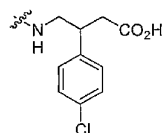
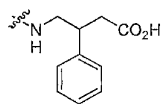
and pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof, provided that if k is 0 then neither I nor J is derived from alanine, arginine, asparagine, aspartic acid, cysteine, glutamine, glutamic acid, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, proline, serine, threonine, tryptophan, tyrosine, valine or phenylglycine;

and provided that when R^5 , R^6 , R^9 and R^{10} are each hydrogen, then R^7 and R^8 are neither both hydrogen nor both methyl;

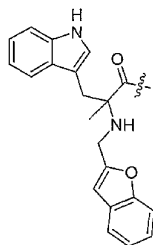
WO 02/100344

PCT/US02/18493

and yet further provided that when D is either of the following moieties



neither I nor J are selected from a group of moieties selected from the following moieties: $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(\text{O})-$, $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ and



5

In a preferred embodiment, the compound of Formula (I) is sufficiently stable such that less than 50% of the compound is metabolized after incubation *in vitro* with Caco-2 homogenate for 1 hour, as described in more detail in Example 6.

10

In another aspect, this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical composition may be used to treat or prevent epilepsy, depression, anxiety, psychosis, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, panic, pain (especially neuropathic pain, muscular pain or skeletal pain), inflammatory disease, insomnia, gastrointestinal disorders or ethanol withdrawal syndrome in a patient.

15

WO 02/100344

PCT/US02/18493

In another aspect, this invention is directed to sustained release oral dosage forms comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) and, optionally, a pharmaceutically acceptable carrier.

5 In another aspect, this invention is directed to a method for treating or preventing epilepsy, depression, anxiety, psychosis, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, panic, pain (especially neuropathic pain, muscular pain or skeletal pain), inflammatory disease, insomnia, gastrointestinal disorders or ethanol withdrawal syndrome in a patient. The method comprises administering to a patient in need
10 of such therapy a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), optionally with a pharmaceutically acceptable carrier.

In another aspect, this invention is directed to a method for achieving sustained release of a GABA analog in a patient in need of therapy. The method comprises orally
15 administering to the patient a sustained release dosage form containing a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), and optionally, a pharmaceutically acceptable carrier.

In yet another aspect, this invention is directed to a method for achieving improved dose-proportional exposure of a GABA analog in a patient, said method comprising orally
20 administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) and, optionally, a pharmaceutically acceptable carrier.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

25 FIG. 1 illustrates the synthesis of aminoacyl and other peptide derivatives of GABA analogs.

FIG. 2 illustrates the synthesis of L-Aspartyl-Gabapentin derivatives.

30 FIG. 3 illustrates the synthesis of L-Tyrosine-Gabapentin derivatives.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention is directed to compounds that provide for sustained systemic concentrations of GABA analogues or active metabolites thereof following administration to animals. This invention is also directed to methods using the compounds and pharmaceutical compositions that are used in such methods. However, prior to describing this invention in further detail, the following terms will first be defined:

Definitions

As used herein, the term "animal" refers to various species such as mammalian and avian species including, by way of example, humans, cattle, sheep, horses, dogs, cats, turkeys, chicken, and the like. Preferably, the animal is a mammal and even more preferably is a human.

"Administering to the animal" refers to delivering a compound of Formula (I) to an animal through a suitable route. Such routes include, for example, oral, rectal, subcutaneous, intravenous, intramuscular and intranasal. Preferably, the compound is orally administered to the animal.

"Orally delivered" and "orally administered" refer to compounds, compositions and/or dosage forms which are administered to an animal in an oral form, preferably, in a pharmaceutically acceptable diluent. Oral delivery includes ingestion of the compounds, compositions and/or dosage forms, as well as oral gavage of the compounds and compositions.

"PEPT1 oligopeptide transporter" refers to a type of protein that absorbs peptides in certain tissues, such as the intestine. This transporter is described and characterized in the literature. See Adibi, S. A., *Gastroenterology* **1997**, *113*, 332-340 and Leibach *et al.*, *Ann. Rev. Nutr.* **1996**, *16*, 99-119 for a discussion of the transporter.

"PEPT2 oligopeptide transporter" refers to a type of protein that absorbs peptides in certain tissues, such as the kidney. This transporter is described and characterized in the literature. See Dieck, S. T. *et al.*, *GLIA* **1999**, *25*, 10-20, Leibach *et al.*, *Ann. Rev. Nutr.* **1996**, *16*, 99-119; and Wong *et al.*, *Am. J. Physiol.* **1998**, *275*, C967-C975 for a discussion of the transporter.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

“Transported by either a PEPT1 or PEPT2 oligopeptide transporter” refers to the translocation of a molecule across a membrane of a cell expressing the transporter. The translocation occurs through interaction with the transporter and is energized by cotransport of H^+ ions across the membrane.

“Amino acid” is intended to denote α -amino acids and β -amino acids only.

α -Amino acids are molecules of the formula:



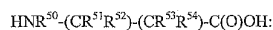
wherein:

R^{50} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R^{50} and R^{51} together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl ring;

R^{51} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R^{51} and R^{52} together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R^{52} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl.

β -Amino acids are molecules of formula:



wherein:

R^{50} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R^{50} and R^{51} together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl ring;

R^{51} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R^{51} and R^{52} together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or

WO 02/100344

PCT/US02/18493

substituted heterocyclyl ring, or R⁵¹ and R⁵³ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R⁵² is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

R⁵³ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵³ and R⁵⁴ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R⁵⁴ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl.

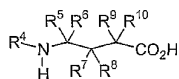
“Naturally occurring amino acid” refers to any of the alpha-amino acids that are the chief components of proteins. The amino acids are either synthesized by living cells or are obtained as essential components of the diet. Such amino acids include, for example, the following: alanine, arginine, asparagine, aspartic acid, cysteine, glutamine, glutamic acid, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, proline, serine, threonine, tryptophan, tyrosine and valine.

“Derived from a compound” refers to a moiety that is structurally related to such a compound. The structure of the moiety is identical to the compound except at 1 or 2 positions. At these positions, either a hydrogen atom attached to a heteroatom or a hydroxyl moiety of a carboxylic acid group has been replaced with a covalent bond that serves as a point of attachment to another moiety. “Derived from an α -amino acid” is meant to specifically denote that the point of attachment is either the terminal α -amino group or the terminal α -acid group of the amino acid. For example, the moiety $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})-$ is derived from glycine. In the moiety, both a hydrogen atom on the amino group and a hydroxyl portion of the carboxyl group have been replaced with a covalent bond.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

"GABA analog" refers to a compound of the following structure:



5 wherein

R^4 is hydrogen, or R^4 and R^9 together with the atoms to which they are attached form an azetidine, substituted azetidine, pyrrolidine or substituted pyrrolidine ring;

R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl, or R^7 and R^8 together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl substituted cycloalkyl, heterocyclic or substituted heterocyclic ring;

R^9 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl; and,

R^{10} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl.

20 "Active metabolite of a drug" refers to products of *in vivo* modification of the drug which have therapeutic or prophylactic effect.

"Therapeutic or prophylactic blood concentrations" refers to systemic exposure to a sufficient concentration of a drug or an active metabolite thereof over a sufficient period of time to effect disease therapy or to prevent the onset or reduce the severity of a disease in the treated animal.

30 "Sustained release" refers to release of a drug or an active metabolite thereof into the systemic circulation over a prolonged period of time (typically periods of at least six hours) relative to that achieved by administration of a conventional immediate-release formulation of the drug.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

“Conjugating” refers to the formation of a covalent bond.

“Active transport or active transport mechanism” refers to the movement of molecules across cellular membranes that: a) is directly or indirectly dependent on an energy mediated process (i.e. driven by ATP hydrolysis, ion gradient, etc); or b) occurs by facilitated diffusion mediated by interaction with specific transporter proteins; or c) occurs through a modulated solute channel.

“Amino-protecting group” or “amino-blocking group” refers to any group which when bound to one or more amino groups prevents reactions from occurring at these amino groups and which protecting groups can be removed by conventional chemical steps to reestablish the amino group. The particular removable blocking group is not critical and preferred amino blocking groups include, by way of example only, t-butyloxycarbonyl (t-BOC), benzyloxycarbonyl (CBZ), and the like.

“Carboxyl-protecting group” or “carboxyl-blocking group” refers to any group which when bound to one or more carboxyl groups prevents reactions from occurring at these groups and which protecting groups can be removed by conventional chemical steps to reestablish the carboxyl group. The particular removable blocking group is not critical and preferred carboxyl blocking groups include, by way of example only, esters of the formula –COOR” where R” is selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, aryl, substituted aryl, alkaryl, substituted alkaryl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, and substituted heterocyclic.

“AUC” is the area under the plasma drug concentration-versus-time curve extrapolated from zero time to infinity.

“C_{max}” is the highest drug concentration observed in plasma following an extravascular dose of drug.

“Prodrug” refers to a derivative of a drug molecule that requires a transformation within the body to release the active drug. Prodrugs are frequently (though not necessarily) pharmacologically inactive until converted to the parent drug. Typically, prodrugs are

WO 02/100344

PCT/US02/18493

designed to overcome pharmaceutical and/or pharmacokinetically based problems associated with the parent drug molecule that would otherwise limit the clinical usefulness of the drug.

5 "Promoiety" refers to a form of protecting group that when used to mask a functional group within a drug molecule converts the drug into a prodrug. Typically, the promoiety will be attached to the drug *via* bond(s) that are cleaved by enzymatic or non-enzymatic means *in vivo*. Ideally, the promoiety is rapidly cleared from the body upon cleavage from the prodrug.

10 "Dose-Proportional Drug Exposure" or "Dose-Proportionality" refers to the situation where either (i) the concentration of a drug in the plasma of an animal over time (at a therapeutically relevant level) provides a curve of concentration of the drug in the plasma over time, the curve having an area under the curve (AUC) which is substantially proportional to the dose of the drug administered; or (ii) the concentration of a drug in the plasma of an animal over time (at a therapeutically relevant level) provides a curve of
15 concentration of the drug in the plasma over time, the curve having a maximum plasma concentration (C_{max}) which is substantially proportional to the dose of GABA analog administered.

20 "Alkyl" refers to alkyl groups preferably having from 1 to 20 carbon atoms and more preferably 1 to 6 carbon atoms. This term is exemplified by groups such as methyl, *t*-butyl, *n*-heptyl, octyl, dodecyl and the like.

"Substituted alkyl" refers to an alkyl group, preferably of from 1 to 20 carbon atoms,
25 having from 1 to 5 substituents selected from the group consisting of alkoxy, substituted alkoxy, acyl, acylamino, thiocarbonylamino, acyloxy, amino, amidino, alkyl amidino, thioamidino, aminoacyl, aminocarbonylamino, aminothiocarbonylamino, aminocarbonyloxy, aryl, substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, aryloxyaryl, substituted aryloxyaryl, cyano, halogen, hydroxyl, nitro, carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl,
30 carboxyl-cycloalkyl, carboxyl-substituted cycloalkyl, carboxylaryl, carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl, carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, guanidino, guanidinosulfone, thiol, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted thioaryl, thiocycloalkyl, substituted thiocycloalkyl, thioheteroaryl, substituted thioheteroaryl, thioheterocyclic,

WO 02/100344

PCT/US02/18493

substituted thioheterocyclic, heteroaryl, substituted aryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, oxycarbonylamino, oxythiocarbonylamino, -OS(O)₂-alkyl, -OS(O)₂-substituted alkyl, -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl, -OS(O)₂-heterocyclic, -OS(O)₂-substituted heterocyclic, -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl, -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -NRS(O)₂-aryl, -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl, -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-alkyl, -NRS(O)₂-NR-substituted alkyl, -NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -NRS(O)₂-NR-heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl, mono- and di-alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-arylamino, mono- and di-substituted arylamino, mono- and di-heteroarylamino, mono- and di-substituted heteroarylamino, mono- and di-heterocyclic amino, mono- and di-substituted heterocyclic amino, unsymmetric di-substituted amines having different substituents selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic and substituted alkyl groups having amino groups blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like or alkyl/substituted alkyl groups substituted with -SO₂-alkyl, -SO₂-substituted alkyl, -SO₂-alkenyl, -SO₂-substituted alkenyl, -SO₂-cycloalkyl, -SO₂-substituted cycloalkyl, -SO₂-aryl, -SO₂-substituted aryl, -SO₂-heteroaryl, -SO₂-substituted heteroaryl, -SO₂-heterocyclic, -SO₂-substituted heterocyclic and -SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.

"Alkoxy" refers to the group "alkyl-O-" which includes, by way of example, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *iso*-propoxy, *n*-butoxy, *tert*-butoxy, *sec*-butoxy, *n*-pentoxy, *n*-hexoxy, 1,2-dimethylbutoxy, and the like.

"Substituted alkoxy" refers to the group "substituted alkyl-O-".

WO 02/100344

PCT/US02/18493

"Acyl" refers to the groups H-C(O)-, alkyl-C(O)-, substituted alkyl-C(O)-, alkenyl-C(O)-, substituted alkenyl-C(O)-, alkynyl-C(O)-, substituted alkynyl-C(O)-, cycloalkyl-C(O)-, substituted cycloalkyl-C(O)-, aryl-C(O)-, substituted aryl-C(O)-, heteroaryl-C(O)-, substituted heteroaryl-C(O), heterocyclic-C(O)-, and substituted heterocyclic-C(O)- wherein
 5 alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic are as defined herein.

"Acylamino" refers to the group -C(O)NRR where each R is independently selected
 10 from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic and where each R is joined to form together with the nitrogen atom a heterocyclic or substituted heterocyclic ring wherein alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl,
 15 cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic are as defined herein.

"Thiocarbonylamino" refers to the group -C(S)NRR where each R is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic and where each R is joined to form, together with the nitrogen atom a heterocyclic or substituted heterocyclic ring wherein alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl,
 25 substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic are as defined herein.

"Acyloxy" refers to the groups alkyl-C(O)O-, substituted alkyl-C(O)O-, alkenyl-C(O)O-, substituted alkenyl-C(O)O-, alkynyl-C(O)O-, substituted alkynyl-C(O)O-, aryl-C(O)O-, substituted aryl-C(O)O-, cycloalkyl-C(O)O-, substituted cycloalkyl-C(O)O-, heteroaryl-C(O)O-, substituted heteroaryl-C(O)O-, heterocyclic-C(O)O-, and substituted heterocyclic-C(O)O- wherein alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic are as defined herein.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

"Alkenyl" refers to alkenyl group preferably having from 2 to 20 carbon atoms and more preferably 2 to 6 carbon atoms and having at least 1 and preferably from 1-2 sites of alkenyl unsaturation.

- 5 "Substituted alkenyl" refers to alkenyl groups having from 1 to 5 substituents selected from the group consisting of alkoxy, substituted alkoxy, acyl, acylamino, thiocarbonylamino, acyloxy, amino, amidino, alkylamidino, thioamidino, aminoacyl, aminocarbonylamino, aminothiocabonylamino, aminocarbonyloxy, aryl, substituted aryl, aryl, substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, aryloxyaryl, substituted aryloxyaryl, halogen, hydroxyl, cyano, nitro, carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl, carboxyl-cycloalkyl, carboxyl-substituted cycloalkyl, carboxylaryl, carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl, carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, guanidino, guanidinosulfone, thiol, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted thioaryl, thiocycloalkyl, substituted thiocycloalkyl, thioheteroaryl, substituted thioheteroaryl, thioheterocyclic, substituted thioheterocyclic, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, oxycarbonylamino, oxythiocarbonylamino, -OS(O)₂-alkyl, -OS(O)₂-substituted alkyl, -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl, -OS(O)₂-heterocyclic, -OS(O)₂-substituted heterocyclic, -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl, -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -NRS(O)₂-aryl, -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl, -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-alkyl, -NRS(O)₂-NR-substituted alkyl, -NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -NRS(O)₂-NR-heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl, mono- and di-alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-arylamino, mono- and di-substituted arylamino, mono- and di-heteroarylamino, mono- and di-substituted heteroarylamino, mono- and di-heterocyclic amino, mono- and di-substituted heterocyclic amino, unsymmetric di-substituted amines having different substituents selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic and substituted alkenyl groups having amino groups
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

WO 02/100344

PCT/US02/18493

blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like or alkenyl/substituted alkenyl groups substituted with -SO₂-alkyl, -SO₂-substituted alkyl, -SO₂-alkenyl, -SO₂-substituted alkenyl, -SO₂-cycloalkyl, -SO₂-substituted cycloalkyl, -SO₂-aryl, -SO₂-substituted aryl, -SO₂-heteroaryl, -SO₂-substituted heteroaryl, -SO₂-heterocyclic, -SO₂-substituted heterocyclic and -SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.

"Alkenyloxy" refers to the group -O-alkenyl.

"Substituted alkenyloxy" refers to the group -O-substituted alkenyloxy.

"Alkynyl" refers to alkynyl group preferably having from 2 to 20 carbon atoms and more preferably 3 to 6 carbon atoms and having at least 1 and preferably from 1-2 sites of alkynyl unsaturation.

"Substituted alkynyl" refers to alkynyl groups having from 1 to 5 substituents selected from the group consisting of alkoxy, substituted alkoxy, acyl, acylamino, thiocarbonylamino, acyloxy, amino, amidino, alkylamidino, thioamidino, aminoacyl, aminocarbonylamino, aminothiocarbonylamino, aminocarbonyloxy, aryl, substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, aryloxyaryl, substituted aryloxyaryl, halogen, hydroxyl, cyano, nitro, carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl, carboxyl-cycloalkyl, carboxyl-substituted cycloalkyl, carboxylaryl, carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl, carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, guanidino, guanidinosulfone, thiol, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted thioaryl, thiocycloalkyl, substituted thiocycloalkyl, thioheteroaryl, substituted thioheteroaryl, thioheterocyclic, substituted thioheterocyclic, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, oxycarbonylamino, oxythiocarbonylamino, -OS(O)₂-alkyl, -OS(O)₂-substituted alkyl, -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl, -OS(O)₂-heterocyclic, -OS(O)₂-substituted heterocyclic, -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl, -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -NRS(O)₂-aryl, -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl, -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-alkyl,

WO 02/100344

PCT/US02/18493

-NRS(O)₂-NR-substituted alkyl, -NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -NRS(O)₂-NR-heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl, mono- and di-alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-arylamino, mono- and di-substituted arylamino, mono- and di-heteroarylamino, mono- and di-substituted heteroarylamino, mono- and di-heterocyclic amino, mono- and di-substituted heterocyclic amino, unsymmetric di-substituted amines having different substituents selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic and substituted alkynyl groups having amino groups blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like or alkynyl/substituted alkynyl groups substituted with -SO₂-alkyl, -SO₂-substituted alkyl, -SO₂-alkenyl, -SO₂-substituted alkenyl, -SO₂-cycloalkyl, -SO₂-substituted cycloalkyl, -SO₂-aryl, -SO₂-substituted aryl, -SO₂-heteroaryl, -SO₂-substituted heteroaryl, -SO₂-heterocyclic, -SO₂-substituted heterocyclic and -SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.

"Alkylene" refers to a divalent alkylene group preferably having from 1 to 20 carbon atoms and more preferably 1 to 6 carbon atoms. This term is exemplified by groups such as methylene (-CH₂-), ethylene (-CH₂CH₂-), the propylene isomers (e.g., -CH₂CH₂CH₂- and -CH(CH₃)CH₂-) and the like.

"Substituted alkylene" refers to alkylene groups having from 1 to 5 substituents selected from the group consisting of alkoxy, substituted alkoxy, acyl, acylamino, thiocarbonylamino, acyloxy, amino, amidino, alkylamidino, thioamidino, aminoacyl, aminocarbonylamino, aminothiobonylamino, aminocarbonyloxy, aryl, substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, aryloxyaryl, substituted aryloxyaryl, halogen, hydroxyl, cyano, nitro, carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl, carboxyl-cycloalkyl, carboxyl-substituted cycloalkyl, carboxylaryl, carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl, carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, guanidino, guanidinosulfone, thiol, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted thioaryl, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioheteroaryl, substituted thioheteroaryl, thioheterocyclic, substituted thioheterocyclic, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocycloxy, substituted heterocycloxy, and the like.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

substituted heterocyclyloxy, oxycarbonylamino, oxythiocarbonylamino, -OS(O)₂-alkyl, -OS(O)₂-substituted alkyl, -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl, -OS(O)₂-heterocyclic, -OS(O)₂-substituted heterocyclic, -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl, -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -NRS(O)₂-aryl, -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl, -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-alkyl, -NRS(O)₂-NR-substituted alkyl, -NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -NRS(O)₂-NR-heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl, mono- and di-alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-arylamino, mono- and di-substituted arylamino, mono- and di-heteroarylamino, mono- and di-substituted heteroarylamino, mono- and di-heterocyclic amino, mono- and di-substituted heterocyclic amino, unsymmetric di-substituted amines having different substituents selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic and substituted alkenyl groups having amino groups blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like or alkenyl/substituted alkenyl groups substituted with -SO₂-alkyl, -SO₂-substituted alkyl, -SO₂-alkenyl, -SO₂-substituted alkenyl, -SO₂-cycloalkyl, -SO₂-substituted cycloalkyl, -SO₂-aryl, -SO₂-substituted aryl, -SO₂-heteroaryl, -SO₂-substituted heteroaryl, -SO₂-heterocyclic, -SO₂-substituted heterocyclic and -SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.

"Alkenylene" refers to a divalent alkenylene group preferably having from 2 to 20 carbon atoms and more preferably 1 to 6 carbon atoms and having from 1 to 2 sites of alkenyl unsaturation. This term is exemplified by groups such as ethenylene (-CH=CH-), propenylene (-CH₂CH=CH-), and the like.

"Substituted alkenylene" refers to alkenylene groups having from 1 to 5 substituents selected from the group consisting of alkoxy, substituted alkoxy, acyl, acylamino, thiocarbonylamino, acyloxy, amino, amidino, alkylamidino, thioamidino, aminoacyl, aminocarbonylamino, aminothiocarbonylamino, aminocarbonyloxy, aryl, substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, aryloxyaryl, substituted aryloxyaryl, halogen, hydroxyl, cyano, nitro, carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl, carboxyl-cycloalkyl,

WO 02/100344

PCT/US02/18493

carboxyl-substituted cycloalkyl, carboxylaryl, carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl, carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, guanidino, guanidinosulfone, thio, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted thioaryl, thiocycloalkyl, substituted thiocycloalkyl, thioheteroaryl, substituted thioheteroaryl, thioheterocyclic, substituted thioheterocyclic, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, oxycarbonylamino, oxythiocarbonylamino, -OS(O)₂-alkyl, -OS(O)₂-substituted alkyl, -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl, -OS(O)₂-heterocyclic, -OS(O)₂-substituted heterocyclic, -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl, -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -NRS(O)₂-aryl, -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl, -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-alkyl, -NRS(O)₂-NR-substituted alkyl, -NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -NRS(O)₂-NR-heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl, mono- and di-alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-arylamino, mono- and di-substituted arylamino, mono- and di-heteroarylamino, mono- and di-substituted heteroarylamino, mono- and di-heterocyclic amino, mono- and di-substituted heterocyclic amino, unsymmetric di-substituted amines having different substituents selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic and substituted alkenyl groups having amino groups blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like or alkenyl/substituted alkenyl groups substituted with -SO₂-alkyl, -SO₂-substituted alkyl, -SO₂-alkenyl, -SO₂-substituted alkenyl, -SO₂-cycloalkyl, -SO₂-substituted cycloalkyl, -SO₂-aryl, -SO₂-substituted aryl, -SO₂-heteroaryl, -SO₂-substituted heteroaryl, -SO₂-heterocyclic, -SO₂-substituted heterocyclic and -SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.

"Alkynylene" refers to a divalent alkynylene group preferably having from 2 to 20 carbon atoms and more preferably 1 to 6 carbon atoms and having from 1 to 2 sites of alkynyl unsaturation. This term is exemplified by groups such as ethynylene, propynylene and the like.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

"Substituted alkynylene" refers to alkynylene groups having from 1 to 5 substituents selected from the group consisting of alkoxy, substituted alkoxy, acyl, acylamino, thiocarbonylamino, acyloxy, amino, amidino, alkylamidino, thioamidino, aminoacyl, aminocarbonylamino, aminothiocarbonylamino, aminocarbonyloxy, aryl, substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, aryloxyaryl, substituted aryloxyaryl, halogen, hydroxyl, cyano, nitro, carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl, carboxyl-cycloalkyl, carboxyl-substituted cycloalkyl, carboxylaryl, carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl, carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, guanidino, guanidinosulfone, thiol, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted thioaryl, thiocycloalkyl, substituted thiocycloalkyl, thioheteroaryl, substituted thioheteroaryl, thioheterocyclic, substituted thioheterocyclic, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, oxycarbonylamino, oxythiocarbonylamino, -OS(O)₂-alkyl, -OS(O)₂-substituted alkyl, -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl, -OS(O)₂-heterocyclic, -OS(O)₂-substituted heterocyclic, -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl, -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -NRS(O)₂-aryl, -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl, -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-alkyl, -NRS(O)₂-NR-substituted alkyl, -NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -NRS(O)₂-NR-heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl, mono- and di-alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-arylamino, mono- and di-substituted arylamino, mono- and di-heteroarylamino, mono- and di-substituted heteroarylamino, mono- and di-heterocyclic amino, mono- and di-substituted heterocyclic amino, unsymmetric di-substituted amines having different substituents selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic and substituted alkenyl groups having amino groups blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like or alkenyl/substituted alkenyl groups substituted with -SO₂-alkyl, -SO₂-substituted alkyl, -SO₂-

WO 02/100344

PCT/US02/18493

alkenyl, -SO₂-substituted alkenyl, -SO₂-cycloalkyl, -SO₂-substituted cycloalkyl, -SO₂-aryl, -SO₂-substituted aryl, -SO₂-heteroaryl, -SO₂-substituted heteroaryl, -SO₂-heterocyclic, -SO₂-substituted heterocyclic and -SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.

5 "Amidino" refers to the group H₂NC(=NH)- and the term "alkylamidino" refers to compounds having 1 to 3 alkyl groups (e.g., alkylHNC(=NH)-).

"Thioamidino" refers to the group RSC(=NH)- where R is hydrogen or alkyl.

10 "Aminoacyl" refers to the groups -NRC(O)alkyl, -NRC(O)substituted alkyl, -NRC(O)cycloalkyl, -NRC(O)substituted cycloalkyl, -NRC(O)alkenyl, -NRC(O)substituted alkenyl, -NRC(O)alkynyl, -NRC(O)substituted alkynyl, -NRC(O)aryl, -NRC(O)substituted aryl, -NRC(O)heteroaryl, -NRC(O)substituted heteroaryl, -NRC(O)heterocyclic, and -NRC(O)substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl
15 and wherein alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic are as defined herein.

"Aminocarbonyloxy" refers to the groups -NRC(O)O-alkyl, -NRC(O)O-substituted alkyl, -NRC(O)O-alkenyl, -NRC(O)O-substituted alkenyl, -NRC(O)O-alkynyl, -NRC(O)O-substituted alkynyl, -NRC(O)O-cycloalkyl, -NRC(O)O-substituted cycloalkyl, -NRC(O)O-aryl, -NRC(O)O-substituted aryl, -NRC(O)O-heteroaryl, -NRC(O)O-substituted heteroaryl, -NRC(O)O-heterocyclic, and -NRC(O)O-substituted heterocyclic where R is hydrogen or
20 alkyl and wherein alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic are as defined herein.

"Oxycarbonylamino" refers to the groups -OC(O)NH₂, -OC(O)NRR, -OC(O)NR-alkyl, -OC(O)NR-substituted alkyl, -OC(O)NR-alkenyl, -OC(O)NR-substituted alkenyl, -OC(O)NR-alkynyl, -OC(O)NR-substituted alkynyl, -OC(O)NR-cycloalkyl, -OC(O)NR-substituted cycloalkyl, -OC(O)NR-aryl, -OC(O)NR-substituted aryl, -OC(O)NR-heteroaryl, -OC(O)NR-substituted heteroaryl, -OC(O)NR-heterocyclic, and
30 -OC(O)NR-substituted heterocyclic, and

WO 02/100344

PCT/US02/18493

-OC(O)NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen, alkyl or where each R is joined to form, together with the nitrogen atom a heterocyclic or substituted heterocyclic ring and wherein alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic are as defined herein.

"Oxythiocarbonylamino" refers to the groups -OC(S)NH₂, -OC(S)NRR, -OC(S)NR-alkyl, -OC(S)NR-substituted alkyl, -OC(S)NR-alkenyl, -OC(S)NR-substituted alkenyl, -OC(S)NR-alkynyl, -OC(S)NR-substituted alkynyl, -OC(S)NR-cycloalkyl, -OC(S)NR-substituted cycloalkyl, -OC(S)NR-aryl, -OC(S)NR-substituted aryl, -OC(S)NR-heteroaryl, -OC(S)NR-substituted heteroaryl, -OC(S)NR-heterocyclic, and -OC(S)NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen, alkyl or where each R is joined to form together with the nitrogen atom a heterocyclic or substituted heterocyclic ring and wherein alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic are as defined herein.

"Aminocarbonylamino" refers to the groups -NRC(O)NRR, -NRC(O)NR-alkyl, -NRC(O)NR-substituted alkyl, -NRC(O)NR-alkenyl, -NRC(O)NR-substituted alkenyl, -NRC(O)NR-alkynyl, -NRC(O)NR-substituted alkynyl, -NRC(O)NR-aryl, -NRC(O)NR-substituted aryl, -NRC(O)NR-cycloalkyl, -NRC(O)NR-substituted cycloalkyl, -NRC(O)NR-heteroaryl, and -NRC(O)NR-substituted heteroaryl, -NRC(O)NR-heterocyclic, and -NRC(O)NR-substituted heterocyclic where each R is independently hydrogen, alkyl or where each R is joined to form together with the nitrogen atom a heterocyclic or substituted heterocyclic ring as well as where one of the amino groups is blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like and wherein alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic are as defined herein.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

"Aminothiocabonylamino" refers to the groups -NRC(S)NRR, -NRC(S)NR-alkyl, -NRC(S)NR-substituted alkyl, -NRC(S)NR-alkenyl, -NRC(S)NR-substituted alkenyl, -NRC(S)NR-alkynyl, -NRC(S)NR-substituted alkynyl, -NRC(S)NR-aryl, -NRC(S)NR-substituted aryl, -NRC(S)NR-cycloalkyl, -NRC(S)NR-substituted cycloalkyl, -NRC(S)NR-heteroaryl, and -NRC(S)NR-substituted heteroaryl, -NRC(S)NR-heterocyclic, and -NRC(S)NR-substituted heterocyclic where each R is independently hydrogen, alkyl or where each R is joined to form together with the nitrogen atom a heterocyclic or substituted heterocyclic ring as well as where one of the amino groups is blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like and wherein alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic are as defined herein.

"Aryl" or "Ar" refers to a monovalent unsaturated aromatic carbocyclic group of from 6 to 14 carbon atoms having a single ring (e.g., phenyl) or multiple condensed rings (e.g., naphthyl or anthryl) which condensed rings may or may not be aromatic (e.g., 2-benzoxazolinone, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one-7yl, and the like). Preferred aryls include phenyl and naphthyl.

"Substituted aryl" refers to aryl groups which are substituted with from 1 to 3 substituents selected from the group consisting of hydroxy, acyl, acylamino, thiocabonylamino, acyloxy, alkyl, substituted alkyl, alkoxy, substituted alkoxy, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, amidino, alkylamidino, thioamidino, amino, aminoacyl, aminocarbonyloxy, aminocarbonylamino, aminothiocabonylamino, aryl, substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl, carboxyl-cycloalkyl, carboxyl-substituted cycloalkyl, carboxylaryl, carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl, carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic, carboxylamido, cyano, thiol, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted thioaryl, thioheteroaryl, substituted thioheteroaryl, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioheterocyclic, substituted thioheterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, guanidino, guanidiniosulfone, halo, nitro, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy,

WO 02/100344

PCT/US02/18493

- heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, oxycarbonylamino, oxythiocarbonylamino, -S(O)₂-alkyl, -S(O)₂-substituted alkyl, -S(O)₂-cycloalkyl, -S(O)₂-substituted cycloalkyl, -S(O)₂-alkenyl, -S(O)₂-substituted alkenyl, -S(O)₂-aryl, -S(O)₂-substituted aryl, -S(O)₂-heteroaryl, -S(O)₂-substituted heteroaryl, -S(O)₂-heterocyclic, -S(O)₂-substituted heterocyclic, -OS(O)₂-alkyl, -OS(O)₂-substituted alkyl, -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl, -OS(O)₂-heterocyclic, -OS(O)₂-substituted heterocyclic, -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl, -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -NRS(O)₂-aryl, -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl, -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-alkyl, -NRS(O)₂-NR-substituted alkyl, -NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -NRS(O)₂-NR-heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl, mono- and di-alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-arylamino, mono- and di-substituted arylamino, mono- and di-heteroarylamino, mono- and di-substituted heteroarylamino, mono- and di-heterocyclic amino, mono- and di-substituted heterocyclic amino, unsymmetric di-substituted amines having different substituents selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic and amino groups on the substituted aryl blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like or substituted with -SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.
- "Arylene" refers to a divalent unsaturated aromatic carbocyclic group of from 6 to 14 carbon atoms having a single ring (e.g., phenylene) or multiple condensed rings (e.g., naphthylene or anthrylene) which condensed rings may or may not be aromatic. Preferred arylenes include phenylene and naphthylene.
- Substituted arylene refers to arylene groups which are substituted with from 1 to 3 substituents selected from the group consisting of hydroxy, acyl, acylamino, thiocarbonylamino, acyloxy, alkyl, substituted alkyl, alkoxy, substituted alkoxy, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, amidino, alkylamidino, thioamidino, amino, aminoacyl, aminocarbonyloxy, aminocarbonylamino, aminothiocarbonylamino, aryl, substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy,

WO 02/100344

PCT/US02/18493

heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl, carboxyl-cycloalkyl, carboxyl-substituted cycloalkyl, carboxylaryl, carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl, carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic,

5 carboxylamido, cyano, thiol, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted thioaryl, thioheteroaryl, substituted thioheteroaryl, thiocycloalkyl, substituted thiocycloalkyl, thioheterocyclic, substituted thioheterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, guanidino, guanidinosulfone, halo, nitro, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy,

10 heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, oxycarbonylamino, oxythiocarbonylamino, -S(O)₂-alkyl, -S(O)₂-substituted alkyl, -S(O)₂-cycloalkyl, -S(O)₂-substituted cycloalkyl, -S(O)₂-alkenyl, -S(O)₂-substituted alkenyl, -S(O)₂-aryl, -S(O)₂-substituted aryl, -S(O)₂-heteroaryl, -S(O)₂-substituted heteroaryl, -S(O)₂-heterocyclic, -S(O)₂-substituted heterocyclic, -OS(O)₂-alkyl,

15 -OS(O)₂-substituted alkyl, -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl, -OS(O)₂-heterocyclic, -OS(O)₂-substituted heterocyclic, -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl, -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -NRS(O)₂-aryl, -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl, -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -

20 NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-alkyl, -NRS(O)₂-NR-substituted alkyl, -NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -NRS(O)₂-NR-heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl, mono- and di-alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-

25 arylamino, mono- and di-substituted arylamino, mono- and di-heteroarylamino, mono- and di-substituted heteroarylamino, mono- and di-heterocyclic amino, mono- and di-substituted heterocyclic amino, unsymmetric di-substituted amines having different substituents selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl,

30 heterocyclic and substituted heterocyclic and amino groups on the substituted aryl blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like or substituted with -SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

"Aryloxy" refers to the group aryl-O- which includes, by way of example, phenoxy, naphthoxy, and the like.

"Substituted aryloxy" refers to substituted aryl-O- groups.

5

"Aryloxyaryl" refers to the group -aryl-O-aryl.

"Substituted aryloxyaryl" refers to aryloxyaryl groups substituted with from 1 to 3 substituents on either or both aryl rings selected from the group consisting of hydroxy, acyl, acylamino, thiocarbonylamino, acyloxy, alkyl, substituted alkyl, alkoxy, substituted alkoxy, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, amidino, alkylamidino, thioamidino, amino, aminoacyl, aminocarbonyloxy, aminocarbonylamino, aminothiocabonylamino, aryl, substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl, carboxyl-cycloalkyl, carboxyl-substituted cycloalkyl, carboxylaryl, carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl, carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic, carboxylamido, cyano, thiol, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted thioaryl, thioheteroaryl, substituted thioheteroaryl, thiocycloalkyl, substituted thiocycloalkyl, thioheterocyclic, substituted thioheterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, guanidino, guanidinosulfone, halo, nitro, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, oxycarbonylamino, oxythiocarbonylamino, -S(O)₂-alkyl, -S(O)₂-substituted alkyl, -S(O)₂-cycloalkyl, -S(O)₂-substituted cycloalkyl, -S(O)₂-alkenyl, -S(O)₂-substituted alkenyl, -S(O)₂-aryl, -S(O)₂-substituted aryl, -S(O)₂-heteroaryl, -S(O)₂-substituted heteroaryl, -S(O)₂-heterocyclic, -S(O)₂-substituted heterocyclic, -OS(O)₂-alkyl, -OS(O)₂-substituted alkyl, -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl, -OS(O)₂-heterocyclic, -OS(O)₂-substituted heterocyclic, -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl, -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -NRS(O)₂-aryl, -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl, -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-alkyl, -NRS(O)₂-NR-substituted alkyl,

- 33 -

WO 02/100344

PCT/US02/18493

-NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -NRS(O)₂-NR-heteroaryl,
 -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-heterocyclic,
 -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl, mono- and di-
 alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-arylamino, mono- and di-
 substituted arylamino, mono- and di-heteroarylamino, mono- and di-substituted
 heteroarylamino, mono- and di-heterocyclic amino, mono- and
 di-substituted heterocyclic amino, unsymmetric di-substituted amines having different
 substituents selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted
 aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic and amino
 groups on the substituted aryl blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz,
 formyl, and the like or substituted with -SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.

"Cycloalkyl" refers to cyclic alkyl groups of from 3 to 10 carbon atoms having a
 single cyclic ring including, by way of example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl,
 cyclohexyl, cyclooctyl and the like. This definition also includes bridged groups such as
 bicyclo[2.2.1]heptane and bicyclo[3.3.1]nonane.

"Cycloalkyloxy" refers to -O-cycloalkyl.

"Cycloalkenyl" refers to cyclic alkenyl groups of from 3 to 10 carbon atoms having a
 single cyclic ring.

"Cycloalkenyloxy" refers to -O-cycloalkenyl.

"Substituted cycloalkyl" and "substituted cycloalkenyl" refers to an cycloalkyl or
 cycloalkenyl group, preferably of from 3 to 10 carbon atoms, having from 1 to 5 substituents
 selected from the group consisting of oxo (=O), thioxo (=S), alkoxy, substituted alkoxy,
 acyl, acylamino, thiocarbonylamino, acyloxy, amino, amidino, alkylamidino, thioamidino,
 aminoacyl, aminocarbonylamino, aminothiocarbonylamino, aminocarbonyloxy, aryl,
 substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, aryloxyaryl, substituted aryloxyaryl, halogen,
 hydroxyl, cyano, nitro, carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl,
 carboxyl-cycloalkyl, carboxyl-substituted cycloalkyl, carboxylaryl,
 carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl,
 carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl,

WO 02/100344

PCT/US02/18493

guanidino, guanidinosulfone, thiol, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted thioaryl, thiocycloalkyl, substituted thiocycloalkyl, thioheteroaryl, substituted thioheteroaryl, thioheterocyclic, substituted thioheterocyclic, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, oxycarbonylamino, oxythiocarbonylamino, -OS(O)₂-alkyl, -OS(O)₂-substituted alkyl, -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl, -OS(O)₂-heterocyclic, -OS(O)₂-substituted heterocyclic, -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl, -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -NRS(O)₂-aryl, -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl, -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-alkyl, -NRS(O)₂-NR-substituted alkyl, -NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -NRS(O)₂-NR-heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl, mono- and di-alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-arylamino, mono- and di-substituted arylamino, mono- and di-heteroarylamino, mono- and di-substituted heteroarylamino, mono- and di-heterocyclic amino, mono- and di-substituted heterocyclic amino, unsymmetric di-substituted amines having different substituents selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic and substituted alkynyl groups having amino groups blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like or alkynyl/substituted alkynyl groups substituted with -SO₂-alkyl, -SO₂-substituted alkyl, -SO₂-alkenyl, -SO₂-substituted alkenyl, -SO₂-cycloalkyl, -SO₂-substituted cycloalkyl, -SO₂-aryl, -SO₂-substituted aryl, -SO₂-heteroaryl, -SO₂-substituted heteroaryl, -SO₂-heterocyclic, -SO₂-substituted heterocyclic and -SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.

"Substituted cycloalkyloxy" and "substituted cycloalkenyloxy" refers to -O-substituted cycloalkyl and -O-substituted cycloalkenyloxy respectively.

"Cycloalkylene" refers to divalent cyclic alkylene groups of from 3 to 10 carbon atoms having a single cyclic ring including, by way of example, cyclopropylene, cyclobutylene, cyclopentylene, cyclooctylene and the like.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

"Cycloalkenylene" refers to a divalent cyclic alkenylene groups of from 3 to 10 carbon atoms having a single cyclic ring.

"Substituted cycloalkylene" and "substituted cycloalkenylene" refers to a cycloalkylene or cycloalkenylene group, preferably of from 3 to 8 carbon atoms, having from 1 to 5 substituents selected from the group consisting of oxo (=O), thio (=S), alkoxy, substituted alkoxy, acyl, acylamino, thiocarbonylamino, acyloxy, amino, amidino, alkylamidino, thioamidino, aminoacyl, aminocarbonylamino, aminothiocabonylamino, aminocarbonyloxy, aryl, substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, aryloxyaryl, substituted aryloxyaryl, halogen, hydroxyl, cyano, nitro, carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl, carboxyl-cycloalkyl, carboxyl-substituted cycloalkyl, carboxylaryl, carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl, carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, guanidino, guanidinosulfone, thiol, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted thioaryl, thiocycloalkyl, substituted thiocycloalkyl, thioheteroaryl, substituted thioheteroaryl, thioheterocyclic, substituted thioheterocyclic, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, oxycarbonylamino, oxythiocarbonylamino, -OS(O)₂-alkyl, -OS(O)₂-substituted alkyl, -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl, -OS(O)₂-heterocyclic, -OS(O)₂-substituted heterocyclic, -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl, -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -NRS(O)₂-aryl, -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl, -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-alkyl, -NRS(O)₂-NR-substituted alkyl, -NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -NRS(O)₂-NR-heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl, mono- and di-alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-arylamino, mono- and di-substituted arylamino, mono- and di-heteroarylamino, mono- and di-substituted heteroarylamino, mono- and di-heterocyclic amino, mono- and di-substituted heterocyclic amino, unsymmetric di-substituted amines having different substituents selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic and substituted alkynyl groups having amino

WO 02/100344

PCT/US02/18493

groups blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like or alkynyl/substituted alkynyl groups substituted with -SO₂-alkyl, -SO₂-substituted alkyl, -SO₂-alkenyl, -SO₂-substituted alkenyl, -SO₂-cycloalkyl, -SO₂-substituted cycloalkyl, -SO₂-aryl, -SO₂-substituted aryl, -SO₂-heteroaryl, -SO₂-substituted heteroaryl, -SO₂-heterocyclic, -SO₂-substituted heterocyclic and -SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.

"Cycloalkoxy" refers to -O-cycloalkyl groups.

"Substituted cycloalkoxy" refers to -O-substituted cycloalkyl groups.

"Guanidino" refers to the groups -NRC(=NR)NRR, -NRC(=NR)NR-alkyl, -NRC(=NR)NR-substituted alkyl, -NRC(=NR)NR-alkenyl, -NRC(=NR)NR-substituted alkenyl, -NRC(=NR)NR-alkynyl, -NRC(=NR)NR-substituted alkynyl, -NRC(=NR)NR-aryl, -NRC(=NR)NR-substituted aryl, -NRC(=NR)NR-cycloalkyl, -NRC(=NR)NR-heteroaryl, -NRC(=NR)NR-substituted heteroaryl, -NRC(=NR)NR-heterocyclic, and -NRC(=NR)NR-substituted heterocyclic where each R is independently hydrogen and alkyl as well as where one of the amino groups is blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like and wherein alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic are as defined herein.

"N,N-Dimethylcarbamoyloxy" refers to the group -OC(O)N(CH₃)₂.

"Guanidinosulfone" refers to the groups -NRC(=NR)NRSO₂-alkyl, -NRC(=NR)NRSO₂-substituted alkyl, -NRC(=NR)NRSO₂-alkenyl, -NRC(=NR)NRSO₂-substituted alkenyl, -NRC(=NR)NRSO₂-alkynyl, -NRC(=NR)NRSO₂-substituted alkynyl, -NRC(=NR)NRSO₂-aryl, -NRC(=NR)NRSO₂-substituted aryl, -NRC(=NR)NRSO₂-cycloalkyl, -NRC(=NR)NRSO₂-substituted cycloalkyl, -NRC(=NR)NRSO₂-heteroaryl, and -NRC(=NR)NRSO₂-substituted heteroaryl, -NRC(=NR)NRSO₂-heterocyclic, and -NRC(=NR)NRSO₂-substituted heterocyclic where each R is independently hydrogen and alkyl and wherein alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted

WO 02/100344

PCT/US02/18493

alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic are as defined herein.

"Halo" or "halogen" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo and preferably is either chloro or bromo.

"Heteroaryl" refers to an aromatic carbocyclic group of from 2 to 10 carbon atoms and 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur within the ring. Such heteroaryl groups can have a single ring (e.g., pyridyl or furyl) or multiple condensed rings (e.g., indoliziny or benzothienyl). Preferred heteroaryls include pyridyl, pyrrolyl, indolyl and furyl.

"Substituted heteroaryl" refers to heteroaryl groups which are substituted with from 1 to 3 substituents selected from the group consisting of hydroxy, acyl, acylamino, thiocarbonylamino, acyloxy, alkyl, substituted alkyl, alkoxy, substituted alkoxy, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, amidino, alkylamidino, thioamidino, amino, aminoacyl, aminocarbonyloxy, aminocarbonylamino, aminothiocabonylamino, aryl, substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl, carboxyl-cycloalkyl, carboxyl-substituted cycloalkyl, carboxylaryl, carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl, carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic, carboxylamido, cyano, thiol, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted thioaryl, thioheteroaryl, substituted thioheteroaryl, thiocycloalkyl, substituted thiocycloalkyl, thioheterocyclic, substituted thioheterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, guanidino, guanidiniosulfone, halo, nitro, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, oxycarbonylamino, oxythiocarbonylamino, -S(O)₂-alkyl, -S(O)₂-substituted alkyl, -S(O)₂-cycloalkyl, -S(O)₂-substituted cycloalkyl, -S(O)₂-alkenyl, -S(O)₂-substituted alkenyl, -S(O)₂-aryl, -S(O)₂-substituted aryl, -S(O)₂-heteroaryl, -S(O)₂-substituted heteroaryl, -S(O)₂-heterocyclic, -S(O)₂-substituted heterocyclic, -OS(O)₂-alkyl, -OS(O)₂-substituted alkyl, -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl, -OS(O)₂-heterocyclic,

WO 02/100344

PCT/US02/18493

-OS(O)₂-substituted heterocyclic, -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl,
 -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -NRS(O)₂-aryl,
 -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl, -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -
 NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-alkyl,
 5 -NRS(O)₂-NR-substituted alkyl, -NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -
 NRS(O)₂-NR-heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl,
 -NRS(O)₂-NR-heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or
 alkyl, mono- and di-alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-
 arylamino, mono- and di-substituted arylamino,
 10 mono- and di-heteroarylamino, mono- and di-substituted heteroarylamino,
 mono- and di-heterocyclic amino, mono- and di-substituted heterocyclic amino,
 unsymmetric di-substituted amines having different substituents selected from the group
 consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl,
 heterocyclic and substituted heterocyclic and amino groups on the substituted aryl blocked
 15 by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like or substituted with -
 SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.

"Heteroarylene" refers to a divalent aromatic carbocyclic group of from 2 to 10
 carbon atoms and 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen
 20 and sulfur within the ring. Such heteroarylene groups can have a single ring (e.g.,
 pyridylene or furylene) or multiple condensed rings (e.g., indolizinylenes or
 benzothienylene). Preferred heteroarylenes include pyridylene, pyrrolylene, indolyene and
 furylene.

"Substituted heteroarylene" refers to heteroarylene groups which are substituted with
 from 1 to 3 substituents selected from the group consisting of hydroxy, acyl, acylamino,
 thiocarbonylamino, acyloxy, alkyl, substituted alkyl, alkoxy, substituted alkoxy, alkenyl,
 substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, amidino, alkylamidino, thioamidino, amino,
 aminoacyl, aminocarbonyloxy, aminocarbonylamino, aminothiocabonylamino, aryl,
 30 substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy,
 heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy,
 carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl, carboxyl-cycloalkyl, carboxyl-
 substituted cycloalkyl, carboxylaryl,

WO 02/100344

PCT/US02/18493

carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl,
 carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic, carboxylamido, cyano, thiol,
 thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted thioaryl, thioheteroaryl, substituted
 thioheteroaryl, thiocycloalkyl, substituted thiocycloalkyl, thioheterocyclic, substituted
 thioheterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, guanidino, guanidinosulfone, halo, nitro,
 5 heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy,
 substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, heterocyclyloxy,
 substituted heterocyclyloxy, oxycarbonylamino, oxythiocarbonylamino, -S(O)₂-alkyl,
 -S(O)₂-substituted alkyl, -S(O)₂-cycloalkyl, -S(O)₂-substituted cycloalkyl,
 10 -S(O)₂-alkenyl, -S(O)₂-substituted alkenyl, -S(O)₂-aryl, -S(O)₂-substituted aryl,
 -S(O)₂-heteroaryl, -S(O)₂-substituted heteroaryl, -S(O)₂-heterocyclic,
 -S(O)₂-substituted heterocyclic, -OS(O)₂-alkyl, -OS(O)₂-substituted alkyl,
 -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl,
 -OS(O)₂-heterocyclic, -OS(O)₂-substituted heterocyclic,
 15 -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl, -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -
 NRS(O)₂-aryl, -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl,
 -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic,
 -NRS(O)₂-NR-alkyl, -NRS(O)₂-NR-substituted alkyl,
 -NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -NRS(O)₂-NR-heteroaryl,
 20 -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-heterocyclic,
 -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl, mono- and di-
 alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-arylamino, mono- and di-
 substituted arylamino, mono- and di-heteroarylamino, mono- and di-substituted
 heteroarylamino, mono- and di-heterocyclic amino, mono- and
 25 di-substituted heterocyclic amino, unsymmetric di-substituted amines having different
 substituents selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted
 aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic and amino
 groups on the substituted aryl blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz,
 formyl, and the like or substituted with -SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.

30

"Heteroaryloxy" refers to the group -O-heteroaryl and "substituted heteroaryloxy"
 refers to the group -O-substituted heteroaryl.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

"Heterocycle" or "heterocyclic" refers to a saturated or unsaturated group having a single ring or multiple condensed rings, from 1 to 10 carbon atoms and from 1 to 4 hetero atoms selected from the group consisting of nitrogen, sulfur or oxygen within the ring wherein, in fused ring systems, one or more the rings can be aryl or heteroaryl.

5

"Substituted heterocyclic" refers to heterocycle groups which are substituted with from 1 to 3 substituents selected from the group consisting of oxo (=O), thioxo (=S), alkoxy, substituted alkoxy, acyl, acylamino, thiocarbonylamino, acyloxy, amino, amidino, alkylamidino, thioamidino, aminoacyl, aminocarbonylamino, aminothiocabonylamino, aminocarbonyloxy, aryl, substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, aryloxyaryl, substituted aryloxyaryl, halogen, hydroxyl, cyano, nitro, carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl, carboxyl-cycloalkyl, carboxyl-substituted cycloalkyl, carboxylaryl, carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl, carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, guanidino, guanidosulfone, thiol, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted thioaryl, thiocycloalkyl, substituted thiocycloalkyl, thioheteroaryl, substituted thioheteroaryl, thioheterocyclic, substituted thioheterocyclic, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, -C(O)O-aryl, -C(O)O-substituted aryl, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, -C(O)O-substituted alkyl, -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl, -OS(O)₂-heterocyclic, -OS(O)₂-substituted heterocyclic, -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl, -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -NRS(O)₂-aryl, -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl, -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-alkyl, -NRS(O)₂-NR-substituted alkyl, -NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -NRS(O)₂-NR-heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl, mono- and di-alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-aryl amino, mono- and di-substituted aryl amino, mono- and di-heteroaryl amino, mono- and di-substituted heteroaryl amino, mono- and di-heterocyclic amino, mono- and di-substituted heterocyclic amino, unsymmetric di-substituted amines having different substituents selected from the group

30

WO 02/100344

PCT/US02/18493

consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic and substituted alkynyl groups having amino groups blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like or alkynyl/substituted alkynyl groups substituted with -SO₂-alkyl, -SO₂-substituted alkyl, -SO₂-alkenyl, -SO₂-substituted alkenyl, -SO₂-cycloalkyl, -SO₂-substituted cycloalkyl, -SO₂-aryl, -SO₂-substituted aryl, -SO₂-heteroaryl, -SO₂-substituted heteroaryl, -SO₂-heterocyclic, -SO₂-substituted heterocyclic and -SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.

Examples of heterocycles and heteroaryls include, but are not limited to, azetidine, pyrrole, imidazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, indolizine, isoindole, indole, dihydroindole, indazole, purine, quinolizine, isoquinoline, quinoline, phthalazine, naphthylpyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, pteridine, carbazole, carboline, phenanthridine, acridine, phenanthroline, isothiazole, phenazine, isoxazole, phenoxazine, phenothiazine, imidazolidine, imidazoline, piperidine, piperazine, indoline, phthalimide, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene, thiazole, thiazolidine, thiophene, benzo[b]thiophene, morpholinyl, thiomorpholinyl (also referred to as thiamorpholinyl), piperidinyl, pyrrolidine, tetrahydrofuranlyl, and the like.

"Heterocyclene" refers to a divalent saturated or unsaturated group having a single ring or multiple condensed rings, from 1 to 10 carbon atoms and from 1 to 4 hetero atoms selected from the group consisting of nitrogen, sulfur or oxygen within the ring wherein, in fused ring systems, one or more the rings can be aryl or heteroaryl.

"Substituted heterocyclene" refers to heterocyclene groups which are substituted with from 1 to 3 substituents selected from the group consisting of oxo (=O), thioxo (=S), alkoxy, substituted alkoxy, acyl, acylamino, thiocarbonylamino, acyloxy, amino, amidino, alkylamidino, thioamidino, aminoacyl, aminocarbonylamino, aminothiocabonylamino, aminocarbonyloxy, aryl, substituted aryl, aryloxy, substituted aryloxy, aryloxyaryl, substituted aryloxyaryl, halogen, hydroxyl, cyano, nitro, carboxyl, carboxylalkyl, carboxyl-substituted alkyl, carboxyl-cycloalkyl, carboxyl-substituted cycloalkyl, carboxylaryl, carboxyl-substituted aryl, carboxylheteroaryl, carboxyl-substituted heteroaryl, carboxylheterocyclic, carboxyl-substituted heterocyclic, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, guanidino, guanidinosulfone, thiol, thioalkyl, substituted thioalkyl, thioaryl, substituted

WO 02/100344

PCT/US02/18493

- thioaryl, thioalkyl, substituted thiocycloalkyl, thioheteroaryl, substituted thioheteroaryl, thioheterocyclic, substituted thioheterocyclic, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heteroaryloxy, substituted heteroaryloxy, -C(O)O-aryl, -C(O)O-substituted aryl, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, 5 heterocyclyloxy, oxycarbonylamino, oxythiocarbonylamino, -OS(O)₂-alkyl, -OS(O)₂-substituted alkyl, -OS(O)₂-aryl, -OS(O)₂-substituted aryl, -OS(O)₂-heteroaryl, -OS(O)₂-substituted heteroaryl, -OS(O)₂-heterocyclic, -OS(O)₂-substituted heterocyclic, -OSO₂-NRR where R is hydrogen or alkyl, -NRS(O)₂-alkyl, -NRS(O)₂-substituted alkyl, -NRS(O)₂-aryl, 10 -NRS(O)₂-substituted aryl, -NRS(O)₂-heteroaryl, -NRS(O)₂-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-heterocyclic, -NRS(O)₂-substituted heterocyclic, -NRS(O)₂-NR-alkyl, -NRS(O)₂-NR-substituted alkyl, -NRS(O)₂-NR-aryl, -NRS(O)₂-NR-substituted aryl, -NRS(O)₂-NR-heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-substituted heteroaryl, -NRS(O)₂-NR-heterocyclic, 15 -NRS(O)₂-NR-substituted heterocyclic where R is hydrogen or alkyl, mono- and di-alkylamino, mono- and di-(substituted alkyl)amino, mono- and di-arylamino, mono- and di-substituted arylamino, mono- and di-heteroarylamino, mono- and di-substituted heteroarylamino, mono- and di-heterocyclic amino, mono- and di-substituted heterocyclic amino, unsymmetric di-substituted amines having different 20 substituents selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic and substituted heterocyclic and substituted alkynyl groups having amino groups blocked by conventional blocking groups such as Boc, Cbz, formyl, and the like or alkynyl/substituted alkynyl groups substituted with -SO₂-alkyl, 25 -SO₂-substituted alkyl, -SO₂-alkenyl, -SO₂-substituted alkenyl, -SO₂-cycloalkyl, -SO₂-substituted cycloalkyl, -SO₂-aryl, -SO₂-substituted aryl, -SO₂-heteroaryl, -SO₂-substituted heteroaryl, -SO₂-heterocyclic, -SO₂-substituted heterocyclic and -SO₂NRR where R is hydrogen or alkyl.

- 30 "Heterocyclyloxy" refers to the group -O-heterocyclic and "substituted heterocyclyloxy" refers to the group -O-substituted heterocyclic.

"Thiol" refers to the group -SH.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

"Thioalkyl" refers to the groups -S-alkyl.

"Substituted thioalkyl" refers to the group -S-substituted alkyl.

5 "Thiocycloalkyl" refers to the groups -S-cycloalkyl.

"Substituted thiocycloalkyl" refers to the group -S-substituted cycloalkyl.

10 "Thioaryl" refers to the group -S-aryl and "substituted thioaryl" refers to the group -S-substituted aryl.

"Thioheteroaryl" refers to the group -S-heteroaryl and "substituted thioheteroaryl" refers to the group -S-substituted heteroaryl.

15 "Thioheterocyclic" refers to the group -S-heterocyclic and "substituted thioheterocyclic" refers to the group -S-substituted heterocyclic.

"Amino" refers to the -NH₂ group.

20 "Substituted amino" refers to the -NR'R" group wherein R' and R" are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocyclic, substituted heterocyclic or where R' and R", together with the nitrogen atom pendent thereto, form a heterocyclic ring.

25 "Pharmaceutically acceptable salt" refers to pharmaceutically acceptable salts of a compound of Formula (I), which salts are derived from a variety of organic and inorganic counter ions well known in the art and include, by way of example only, sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium, tetraalkylammonium, and the like; and when the molecule
30 contains a basic functionality, salts of organic or inorganic acids, such as hydrochloride, hydrobromide, tartrate, mesylate, acetate, maleate, oxalate and the like.

"Pharmaceutically acceptable carrier" refers to a carrier that is useful in preparing a pharmaceutical composition that is generally safe, non-toxic and neither biologically nor

WO 02/100344

PCT/US02/18493

otherwise undesirable, and includes a carrier that is acceptable for veterinary use as well as human pharmaceutical use. "A pharmaceutically acceptable carrier" as used in the specification and claims includes both one and more than one such carrier.

5 "Treating" or "treatment" of a disease includes:

(1) preventing the disease, i.e. causing the clinical symptoms of the disease not to develop in a mammal that may be exposed to or predisposed to the disease but does not yet experience or display symptoms of the disease,

(2) inhibiting the disease, i.e., arresting or reducing the development of the disease or
10 its clinical symptoms, or

(3) relieving the disease, i.e., causing regression of the disease or its clinical symptoms.

15 A "therapeutically effective amount" means the amount of a compound that, when administered to a mammal for treating a disease, is sufficient to effect such treatment for the disease. The "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the disease and its severity and the age, weight, etc., of the mammal to be treated.

Utility

20 The compounds and methods described herein provide for the sustained release of the GABA analog or active metabolite thereof relative to dosing with the parent drug itself. For example, a compound and/or composition of the invention is administered to a patient, preferably a human, suffering from epilepsy, depression, anxiety, psychosis, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, panic, pain (especially,
25 neuropathic pain and muscular and skeletal pain), inflammatory disease (*i.e.*, arthritis), insomnia, gastrointestinal disorders or ethanol withdrawal syndrome. Further, in certain embodiments, the compounds and/or compositions of the invention are administered to a patient, preferably a human, as a preventative measure against various diseases or disorders. Thus, the compounds and/or compositions of the invention may be administered as a
30 preventative measure to a patient having a predisposition for epilepsy, depression, anxiety, psychosis, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, panic, pain (especially neuropathic pain and muscular and skeletal pain), inflammatory disease (*i.e.*, arthritis), insomnia, gastrointestinal disorders and ethanol withdrawal syndrome. Accordingly, the compounds and/or compositions of the invention may be used

WO 02/100344

PCT/US02/18493

for the prevention of one disease or disorder and concurrently treating another (*e.g.*, prevention of psychosis while treating gastrointestinal disorders; prevention of neuropathic pain while treating ethanol withdrawal syndrome).

- 5 The suitability of the compounds and/or compositions of the invention in treating epilepsy, depression, anxiety, psychosis, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, panic, pain (especially neuropathic pain and muscular and skeletal pain), inflammatory disease (*i.e.*, arthritis), insomnia, gastrointestinal disorders and ethanol withdrawal syndrome may be determined by methods described in the art (See, *e.g.*,
- 10 Satzinger *et al.*, United States Patent No. 4,024,175; Satzinger *et al.*, United States Patent No. 4,087,544; Woodruff, United States Patent No. 5,084,479; Silverman *et al.*, United States Patent No. 5,563,175; Singh, United States Patent No. 6,001,876; Horwell *et al.*, United States Patent No. 6,020,370; Silverman *et al.*, United States Patent No. 6,028,214; Horwell *et al.*, United States Patent No. 6,103,932; Silverman *et al.*, United States Patent No.
- 15 6,117,906; Silverman, International Application No. WO 92/09560; Silverman *et al.*, International Application No. WO 93/23383; Horwell *et al.*, International Application No. WO 97/29101, Horwell *et al.*, International Application No. WO 97/33858; Horwell *et al.*, International Application No. WO 97/33859; Bryans *et al.*, International Application No. WO 98/17627; Guglietta *et al.*, International Application No. WO 99/08671; Bryans *et al.*,
- 20 International Application No. WO 99/21824; Bryans *et al.*, International Application No. WO 99/31057; Magnus-Miller *et al.*, International Application No. WO 99/37296; Bryans *et al.*, International Application No. WO 99/31075; Bryans *et al.*, International Application No. WO 99/61424; Pande, International Application No. WO 00/23067; Bryans, International Application No. WO 00/31020; Bryans *et al.*, International Application No. WO 00/50027;
- 25 and Bryans *et al.*, International Application No. WO 02/00209). Procedures for using the compounds and/or compositions of the invention for treating epilepsy, depression, anxiety, psychosis, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, panic, pain (especially neuropathic pain and muscular and skeletal pain), inflammatory disease (*i.e.*, arthritis), insomnia, gastrointestinal disorders and ethanol withdrawal syndrome
- 30 have also been described in the art (see references above). Thus, it is well with the capability of those of skill in the art to assay and use the compounds and/or of the invention to treat epilepsy, depression, anxiety, psychosis, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, panic, pain (especially, neuropathic pain and

WO 02/100344

PCT/US02/18493

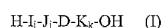
muscular and skeletal pain), inflammatory disease (*i.e.*, arthritis), insomnia, gastrointestinal disorders and ethanol withdrawal syndrome.

All of the amino acid linked drugs described herein can also be used as intermediates in order to couple them to bile acids as disclosed previously, as in U.S. Provisional Application No. 60/297,472; U.S. Provisional Application No. 60/249,804; and U.S. Provisional Application No. 60/297,594 (along with the counterpart PCT Applications WO02/28881; WO02/2883; and WO02/32376) show GABA analogs coupled to bile acids through amino acid linkages. U.S. Provisional Application No. 60/297,654 (with counterpart PCT Application WO02/28882) shows L-Dopa analogs coupled to bile acids through amino acid linkages. All of these applications are incorporated herein by reference in their entirety.

Preferred Embodiments

This invention facilitates sustained therapeutic or prophylactic systemic blood concentrations of GABA analogues which heretofore could not be achieved.

Accordingly, in one of its compound aspects, this invention is directed to a compound of Formula (I):



wherein:

H is hydrogen;

I is $-\text{NR}^{50}-(\text{CR}^{51}\text{R}^{52})_a-(\text{CR}^{53}\text{R}^{54})_b-\text{C}(\text{O})-$;

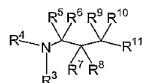
J is $-\text{NR}^{55}-(\text{CR}^{56}\text{R}^{57})_c-(\text{CR}^{58}\text{R}^{59})_d-\text{C}(\text{O})-$;

K is $-\text{NR}^{60}-(\text{CR}^{61}\text{R}^{62})_e-(\text{CR}^{63}\text{R}^{64})_f-\text{C}(\text{O})-$;

wherein a, b, c, d, e and f are independently 0 or 1, provided that at least one of a and b is 1, at least one of c and d is 1, and at least one of e and f is 1;

and wherein i, j and k are independently 0 or 1, provided that at least one of i, j and k is 1;

D is a moiety derived from a GABA analog having the following structure:



WO 02/100344

PCT/US02/18493

wherein

R^3 is a covalent bond linking the GABA analog moiety to J_j ;

R^4 is hydrogen, or R^4 and R^9 together with the atoms to which they are attached form an azetidine, substituted azetidine, pyrrolidine or substituted pyrrolidine ring;

5 R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

10 R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl, or R^7 and R^8 together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclic or substituted heterocyclic ring;

R^9 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

15 R^{10} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

R^{11} is $C(O)R^{12}$, wherein R^{12} is a covalent bond linking the GABA analog moiety to K_k ;

20 R^{50} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R^{50} and R^{51} together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl ring;

25 R^{51} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R^{51} and R^{52} together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring, or R^{51} and R^{53} together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

30 R^{52} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

R^{53} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R^{53} and R^{54} together with the

WO 02/100344

PCT/US02/18493

atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R⁵⁴ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

R⁵⁵ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵⁵ and R⁵⁶, together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl ring;

R⁵⁶ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵⁶ and R⁵⁷ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring, or R⁵⁶ and R⁵⁸ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R⁵⁷ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

R⁵⁸ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵⁸ and R⁵⁹ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R⁵⁹ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

R⁶⁰ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁶⁰ and R⁶¹, together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl ring;

R⁶¹ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁶¹ and R⁶² together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring, or R⁶¹ and R⁶³ together with the atoms to which they are

WO 02/100344

PCT/US02/18493

attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocycl ring;

R^{62} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

R^{63} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R^{63} and R^{64} together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocycl ring;

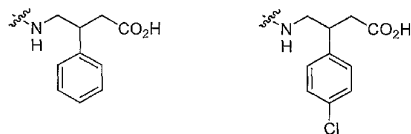
R^{64} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and solvates thereof,

provided that if k is 0 then neither I nor J is derived from alanine, arginine, asparagine, aspartic acid, cysteine, glutamine, glutamic acid, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, proline, serine, threonine, tryptophan, tyrosine, valine or phenylglycine;

and provided that when R^5 , R^6 , R^9 and R^{10} are each hydrogen, then R^7 and R^8 are neither both hydrogen nor both methyl;

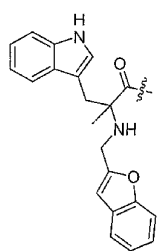
and yet further provided that when D is either of the following moieties



neither I nor J are selected from the group of moieties consisting of $H_2NCH_2C(O)-$, $H_2NCH(CH_3)C(O)-$, $NH_2CH_2CH_2C(O)-$ and

WO 02/100344

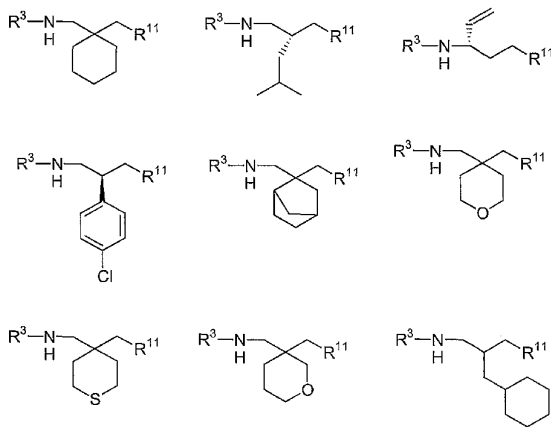
PCT/US02/18493



Preferably, in a compound of Formula (I), k is 0 and j is 1.

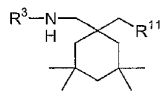
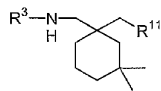
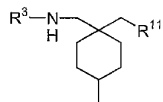
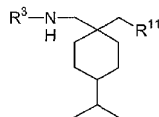
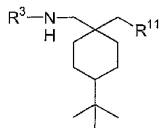
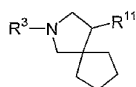
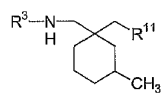
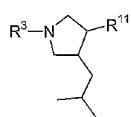
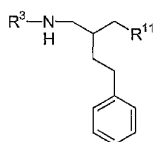
- 5 Preferably, D in a compound of Formula (I) is a moiety selected from a group consisting of the following GABA analog moieties:

10

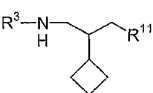
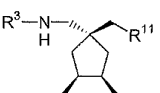
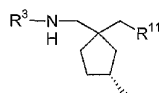
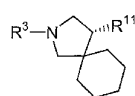
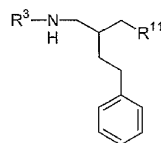
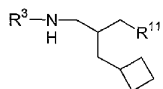
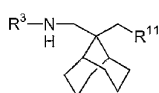
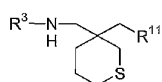
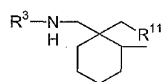


WO 02/100344

PCT/US02/18493



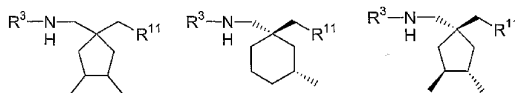
5



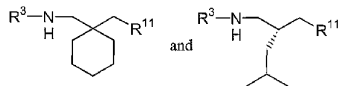
10

WO 02/100344

PCT/US02/18493



More preferably, D in a compound of Formula (I) is a moiety selected from the group consisting of the following GABA analog moieties:



5

Preferably, in a compound of Formula (I), a and c are 1, and b and d are 0.

Preferably, in a compound of Formula (I), i and k are 0, and j is 1.

10

Preferably, in a compound of Formula (I), k is 0, and i and j are 1.

Preferably, in a compound of Formula (I), i and j are 0, and k is 1.

15

Preferably, in a compound of Formula (I), i is 0, and j and k are 1.

Preferably, in a compound of Formula (I), I, J and K are not derived from natural amino acids.

20

Preferably, in a compound of Formula (I), at least one of I, J and K are derived from the group comprising O-phosphoserine and O-phosphotyrosine.

More preferably, in a compound of Formula (I), i and k are 0, j is 1, c is 1 and d is 0.

25

WO 02/100344

PCT/US02/18493

Preferably, in a compound of Formula (I), when i and k are 0, j is 1, c is 1, and d is 0, then R⁵⁵ is hydrogen, R⁵⁷ is hydrogen and R⁵⁶ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl. More preferably, R⁵⁶ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, substituted aryl and heteroaryl.

Preferably, in a compound of Formula (I), when i and k are 0, j is 1, c is 1, d is 0, and R⁵⁷ is hydrogen, then R⁵⁵ and R⁵⁶ together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring. More preferably, R⁵⁵ and R⁵⁶ together with the atoms to which they are attached form an azetidine, 4-substituted pyrrolidine, piperidine or substituted piperidine ring.

Preferably, in a compound of Formula (I), when i and k are 0, j is 1, c is 1, d is 0, and R⁵⁵ is hydrogen, then R⁵⁶ and R⁵⁷ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring. More preferably, R⁵⁶ and R⁵⁷ together with the atoms to which they are attached form a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, substituted cyclopentyl, cyclohexyl, substituted cyclohexyl, piperidinyl or substituted piperidinyl ring.

In one embodiment of a compound of Formula (I), when i and k are 0, j is 1, c is 1, d is 0, R⁵⁵ is hydrogen, R⁵⁷ is hydrogen and R⁵⁶ is substituted alkyl, then preferably R⁵⁶ is selected from the group consisting of arylalkyl, substituted arylalkyl, heteroarylalkyl and substituted heteroarylalkyl. More preferably, R⁵⁶ is selected from the group consisting of substituted benzyl, s-naphthylmethyl, substituted s-naphthylmethyl, t-pyridylmethyl, substituted t-pyridylmethyl, t-quinolylmethyl, substituted t-quinolylmethyl, u-furanyl, substituted u-furanyl, substituted u-benzofuranyl, substituted u-benzofuranyl, u-thienylmethyl, substituted u-thienylmethyl, u-benzothienylmethyl, substituted u-benzothienylmethyl, u-pyrrolylmethyl, substituted u-pyrrolylmethyl, substituted u-indolylmethyl, u-pyrazinylmethyl, substituted u-pyrazinylmethyl, substituted v-imidazolylmethyl, v-oxazolylmethyl, substituted v-oxazolylmethyl, v-thiazolylmethyl and substituted v-thiazolylmethyl, wherein s is 1 or 2; t is 2, 3 or 4; u is 2 or 3; and v is 2, 4 or 5. Even more preferably R⁵⁶ is selected from the group consisting of 2-methylphenylmethyl, 3-

WO 02/100344

PCT/US02/18493

methylphenylmethyl, 4-methylphenylmethyl, 2-methoxyphenylmethyl, 3-methoxyphenylmethyl, 4-methoxyphenylmethyl, 2-trifluoromethylphenylmethyl, 3-trifluoromethylphenylmethyl, 4-trifluoromethylphenylmethyl, 2-cyanophenylmethyl, 3-cyanophenylmethyl, 4-cyanophenylmethyl, 2-fluorophenylmethyl, 3-fluorophenylmethyl, 4-fluorophenylmethyl, 2-chlorophenylmethyl, 3-chlorophenylmethyl, 4-chlorophenylmethyl, 2-bromophenylmethyl, 3-bromophenylmethyl, 4-bromophenylmethyl, 2-iodophenylmethyl, 3-iodophenylmethyl, 4-iodophenylmethyl, 2,3-difluorophenylmethyl, 2,4-difluorophenylmethyl, 2,5-difluorophenylmethyl, 2,6-difluorophenylmethyl, 3,4-difluorophenylmethyl, 3,5-difluorophenylmethyl, 2,3-dichlorophenylmethyl, 2,4-dichlorophenylmethyl, 2,5-dichlorophenylmethyl, 2,6-dichlorophenylmethyl, 3,4-dichlorophenylmethyl, 3,5-dichlorophenylmethyl, 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 2-quinolylmethyl, 3-quinolylmethyl, 4-quinolylmethyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 3-benzofuranyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 3-benzothienyl, 5-hydroxyindol-3-yl, 5-alkoxyindol-3-yl, 5-acyloxyindol-3-yl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 2-thiazolyl and 4-thiazolyl.

In another embodiment of a compound of Formula (I), when i and k are 0, j is 1, c is 1, d is 0, R⁵⁵ is hydrogen, R⁵⁷ is hydrogen and R⁵⁶ is substituted alkyl, then preferably R⁵⁶ is selected from the group consisting of $-(CH_2)_nC(O)XR^{13}$ and $-CH_2[4-C_6H_4-OC(O)R^{15}]$, wherein:

n is 1 or 2;

X is O or NR¹⁴;

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl, or R¹³ and R¹⁴ together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring; and

R¹⁵ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, alkoxy, substituted alkoxy, alkenyloxy, substituted alkenyloxy, alkynyloxy, substituted alkynyloxy, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heterocyclyloxy, substituted heterocyclyloxy, aryloxy, substituted aryloxy, heteroaryloxy and substituted heteroaryloxy;

WO 02/100344

PCT/US02/18493

with the provisos that when X is O, then R¹³ is not hydrogen; and when X is NR¹⁴, then R¹³ and R¹⁴ are not both hydrogen.

- Preferred compounds of Formula (I) are compounds selected from the group
- 5 consisting of L-1-Naphthylalanine-Gabapentin, L-2-Naphthylalanine-Gabapentin, L-2-Quinoylalanine-Gabapentin, L-(2-Quinoylalanine N-Oxide)-Gabapentin, L-2-Pyridylalanine-Gabapentin, L-3-Pyridylalanine-Gabapentin, L-(4-Pyridylalanine N-Oxide)-Gabapentin, L-2-Thienylalanine-Gabapentin, L-3-Thienylalanine-Gabapentin, L-3-Benzothienylalanine-Gabapentin, L-4-Thiazolylalanine-Gabapentin, L-2-
 - 10 Methylphenylalanine-Gabapentin, L-4-Methylphenylalanine-Gabapentin, L-2-Trifluoromethylphenylalanine-Gabapentin, L-3-Trifluoromethylphenylalanine-Gabapentin, L-2-Fluorophenylalanine-Gabapentin, L-3-Fluorophenylalanine-Gabapentin, L-4-Fluorophenylalanine-Gabapentin, L-2-Chlorophenylalanine-Gabapentin, L-3-Chlorophenylalanine-Gabapentin, L-4-
 - 15 Chlorophenylalanine-Gabapentin, L-4-Bromophenylalanine-Gabapentin, L-4-Iodophenylalanine-Gabapentin, L-2-Methoxyphenylalanine-Gabapentin, L-4-Methoxyphenylalanine-Gabapentin, L-4-Ethoxyphenylalanine-Gabapentin, L-3-Cyanophenylalanine-Gabapentin, L-4-Cyanophenylalanine-Gabapentin, L-3,4-Difluorophenylalanine-Gabapentin, L-3,5-Difluorophenylalanine-Gabapentin, D, L-2,4-
 - 20 Difluorophenylalanine-Gabapentin, D, L-2,6-Difluorophenylalanine-Gabapentin, L-2,4-Dichlorophenylalanine-Gabapentin, L-3,4-Dichlorophenylalanine-Gabapentin, L-Pipecolyl-Gabapentin, L-*tert*-Butylglycine-Gabapentin, L-2,3-Diaminopropionyl-Gabapentin, L-Norvaline-Gabapentin, L-Penicillamine-Gabapentin, 1-Aminocyclopropane-1-Carbonyl-Gabapentin, 1-Aminocyclohexane-1-Carbonyl-Gabapentin, L-Homophenylalanine-
 - 25 Gabapentin, L-Aspartyl-β-(Pyrrolidinyl)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(Butylamido)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(2-Methoxyethylamido)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(Piperidinyl)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(3-Methylbutylamido)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(Cyclohexylamido)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(4-Amidomethylpyridine)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(3-Amidomethylpyridine)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(Heptylamido)-Gabapentin,
 - 30 L-Aspartyl-β-(3,4-Dimethoxyphenethylamido)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(O-Cyclohexyl ester)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(O-Benzyl ester)-Gabapentin, L-Tyrosine-(O-2,6-Dimethylbenzoyl)-Gabapentin, L-Tyrosine-(O-2,6-Dimethoxybenzoyl)-Gabapentin, L-Tyrosine-(O-2-Methylbenzoyl)-Gabapentin, L-Tyrosine-(O-2-Bromobenzyloxycarbonyl)-

WO 02/100344

PCT/US02/18493

Gabapentin, L-1-Naphthylalanine-Pregabalin, L-2-Naphthylalanine-Pregabalin, L-2-Quinoylalanine-Pregabalin, L-(2-Quinoylalanine N-Oxide)-Pregabalin, L-2-Pyridylalanine-Pregabalin, L-3-Pyridylalanine-Pregabalin, L-(4-Pyridylalanine N-Oxide)-Pregabalin, L-2-Thienylalanine-Pregabalin, L-3-Thienylalanine-Pregabalin, L-3-Benzothienylalanine-Pregabalin, L-4-Thiazolylalanine-Pregabalin, L-2-Methylphenylalanine-Pregabalin, L-4-Methylphenylalanine-Pregabalin, L-2-Trifluoromethylphenylalanine-Pregabalin, L-3-Trifluoromethylphenylalanine-Pregabalin, L-4-Trifluoromethylphenylalanine-Pregabalin, L-2-Fluorophenylalanine-Pregabalin, L-3-Fluorophenylalanine-Pregabalin, L-4-Fluorophenylalanine-Pregabalin, L-2-Chlorophenylalanine-Pregabalin, L-3-Chlorophenylalanine-Pregabalin, L-4-Chlorophenylalanine-Pregabalin, L-4-Bromophenylalanine-Pregabalin, L-4-Iodophenylalanine-Pregabalin, L-2-Methoxyphenylalanine-Pregabalin, L-4-Methoxyphenylalanine-Pregabalin, L-4-Ethoxyphenylalanine-Pregabalin, L-3-Cyanophenylalanine-Pregabalin, L-4-Cyanophenylalanine-Pregabalin, L-3,4-Difluorophenylalanine-Pregabalin, L-3,5-Difluorophenylalanine-Pregabalin, D, L-2,4-Difluorophenylalanine-Pregabalin, D, L-2,6-Difluorophenylalanine-Pregabalin, L-2,4-Dichlorophenylalanine-Pregabalin, L-3,4-Dichlorophenylalanine-Pregabalin, L-Pipecolyl-Pregabalin, L-*tert*-Butylglycine-Pregabalin, L-2,3-Diaminopropionyl-Pregabalin, L-Norvaline-Pregabalin, L-Penicillamine-Pregabalin, 1-Aminocyclopropane-1-Carbonyl-Pregabalin, 1-Aminocyclohexane-1-Carbonyl-Pregabalin, L-Homophenylalanine-Pregabalin, L-Aspartyl- β -(Pyrrolidinyl)-Pregabalin, L-Aspartyl- β -(Butylamido)-Pregabalin, L-Aspartyl- β -(2-Methoxyethylamido)-Pregabalin, L-Aspartyl- β -(Piperidinyl)-Pregabalin, L-Aspartyl- β -(3-Methylbutylamido)-Pregabalin, L-Aspartyl- β -(Cyclohexylamido)-Pregabalin, L-Aspartyl- β -(4-Amidomethylpyridine)-Pregabalin, L-Aspartyl- β -(3-Amidomethylpyridine)-Pregabalin, L-Aspartyl- β -(Heptylamido)-Pregabalin, L-Aspartyl- β -(3,4-Dimethoxyphenethylamido)-Pregabalin, L-Aspartyl- β -(O-Cyclohexyl ester)-Pregabalin, L-Aspartyl- β -(O-Benzyl ester)-Pregabalin, L-Tyrosine-(O-2,6-Dimethylbenzoyl)-Pregabalin, L-Tyrosine-(O-2,6-Dimethoxybenzoyl)-Pregabalin, L-Tyrosine-(O-2-Methylbenzoyl)-Pregabalin and L-Tyrosine-(O-2-Bromobenzoyloxycarbonyl)-Pregabalin.

30

These compounds serve as substrates for the peptide transporters PEPT1 and PEPT2 from both human and rat. Further, *in vitro* metabolism studies demonstrate that these compounds function as prodrugs of gabapentin or pregabalin respectively, undergoing partial

WO 02/100344

PCT/US02/18493

or complete conversion to the parent drug after incubation with tissue extracts or isolated enzymes found in gastric fluid or plasma, as described in detail in the Experimental section.

In a preferred embodiment, the compound of Formula (I) is sufficiently stable such that less than 50% of the compound is metabolized after incubation *in vitro* with Caco-2 homogenate for 1 hour, as described in more detail in Example 6.

Preferred compounds of Formula (I) are prodrugs of GABA analogs that are absorbed from the gastrointestinal tract in mammals by interaction with intestinal peptide transporters. It is particularly preferred that these GABA analog prodrugs be sufficiently stable within the intestinal lumen to be absorbed intact into the systemic circulation, but then undergo efficient conversion back to the GABA analog. This provides a method for achieving better dose-proportional drug exposure than can be attained by oral administration of the parent GABA analog itself, since the PEPT transport pathway is less susceptible to saturation (at high substrate doses) than the large neutral amino acid transport system typically utilized by GABA analogs.

In one preferred embodiment, a compound of Formula (I), upon oral administration to a patient in need of therapy, provides therapeutically efficacious levels of the GABA analog in the plasma of the patient, where the concentration of the GABA analog in plasma of the patient over time provides a curve of concentration of the GABA analog in the plasma over time, the curve having an area under the curve (AUC) which is substantially more proportional to the dose of GABA analog administered, as compared to the proportionality achieved following oral administration of the GABA analog itself. In another preferred embodiment, a compound of Formula (I), upon oral administration to a patient in need of therapy, provides therapeutically efficacious levels of the GABA analog in the plasma of a patient, where the concentration of the GABA analog in plasma of the patient over time provides a curve of concentration of the GABA analog in the plasma over time, the curve having a maximum plasma concentration (C_{max}) which is substantially more proportional to the dose of GABA analog administered, as compared to the proportionality achieved following oral administration of the GABA analog itself.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

Prodrugs of GABA analogs that are substrates for the peptide transporter PEPT1 are candidates for formulation in sustained release oral dosage forms. Preferred compounds of Formula (I) are prodrugs of GABA analogs that are absorbed from the mammalian colon. Following colonic administration of these prodrugs, the maximum plasma concentrations of the GABA analog, as well as the area under the GABA analog plasma concentration vs. time curves, are significantly greater (> 3-fold) than that produced from colonic administration of the GABA analog itself.

Particularly preferred compounds of Formula (I) are compounds selected from the group consisting of L-2-Thienylalanine-Gabapentin, L-4-Methylphenylalanine-Gabapentin, L-4-Trifluoromethylphenylalanine-Gabapentin, L-2-Fluorophenylalanine-Gabapentin, L-4-Fluorophenylalanine-Gabapentin, L-2-Chlorophenylalanine-Gabapentin, L-4-Chlorophenylalanine-Gabapentin, L-4-Bromophenylalanine-Gabapentin, L-4-Iodophenylalanine-Gabapentin, L-4-Methoxyphenylalanine-Gabapentin, L-4-Ethoxyphenylalanine-Gabapentin, L-4-Cyanophenylalanine-Gabapentin, L-3,4-Difluorophenylalanine-Gabapentin, D, L-2,4-Difluorophenylalanine-Gabapentin, D, L-2,6-Difluorophenylalanine-Gabapentin, L-2,4-Dichlorophenylalanine-Gabapentin and L-3,4-Dichlorophenylalanine-Gabapentin.

In one aspect, this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical composition may be used to treat or prevent epilepsy, depression, anxiety, psychosis, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, panic, pain (especially neuropathic pain, muscular pain or skeletal pain), inflammatory disease, insomnia, gastrointestinal disorders or ethanol withdrawal syndrome in a patient.

In another aspect, this invention is directed to sustained release oral dosage forms comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) and, optionally, a pharmaceutically acceptable carrier. In one embodiment, the dosage form comprises an osmotic dosage form. In another embodiment, the dosage form comprises a prodrug-releasing polymer. In another embodiment, the dosage form comprises a prodrug-releasing lipid. In another embodiment, the dosage form comprises a prodrug-releasing wax. In another embodiment, the dosage form comprises tiny timed-release pills. In yet another

WO 02/100344

PCT/US02/18493

embodiment, the dosage form comprises prodrug releasing beads. Preferably, the prodrug is released from the dosage form over a period of at least about 6 hours, more preferably at least about 8 hours, and most preferably at least about 12 hours. Further, the dosage form preferably releases from 0 to 20% of the prodrug in 0 to 2 hours, from 20 to 50% of the prodrug in 2 to 12 hours, from 50 to 85% of the prodrug in 3 to 20 hours and greater than 75% of the prodrug in 5 to 18 hours.

In another aspect, this invention is directed to a method for treating or preventing epilepsy, depression, anxiety, psychosis, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, panic, pain (especially neuropathic pain, muscular pain or skeletal pain), inflammatory disease, insomnia, gastrointestinal disorders or ethanol withdrawal syndrome in a patient. The method comprises administering to a patient in need of such therapy a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), optionally with a pharmaceutically acceptable vehicle.

In another aspect, this invention is directed to a method for achieving sustained release of a GABA analog in a patient in need of therapy. The method comprises orally administering to the patient a sustained release dosage form containing a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), and optionally, a pharmaceutically acceptable vehicle.

In yet another aspect, this invention is directed to a method for achieving improved dose-proportional exposure of a GABA analog in a patient, said method comprising orally administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) and, optionally, a pharmaceutically acceptable vehicle.

Compound Preparation

Compounds of this invention can be made by various methods, including those illustrated in FIG.s 1 - 3 and the working examples provided below.

The starting materials and reagents used in preparing these compounds are either available from commercial suppliers such as Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chemic, or Sigma (St. Louis, Missouri, USA) or are prepared by methods known to those skilled in the art following procedures set

WO 02/100344

PCT/US02/18493

forth in references such as Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition), and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). These schemes are merely illustrative of some methods by which the compounds of this invention can be synthesized, and various modifications to these schemes can be made and will be suggested to one skilled in the art having referred to this disclosure.

The starting materials and the intermediates of the reaction may be isolated and purified if desired using conventional techniques, including but not limited to filtration, distillation, crystallization, chromatography, and the like. Such materials may be characterized using conventional means, including physical constants and spectral data.

Pharmaceutical Formulations

When employed as pharmaceuticals, the compounds of Formula (I) are usually administered in the form of pharmaceutical compositions. These compounds can be administered by a variety of routes including oral, rectal, subcutaneous, intravenous, intramuscular and intranasal. Oral administration of these compounds and compositions is particularly preferred. Such compositions are prepared in a manner well known in the pharmaceutical art and comprise at least one active compound.

This invention also includes pharmaceutical compositions which contain, as the active ingredient, one or more of the compounds of Formula (I) above associated with pharmaceutically acceptable carriers. In making the compositions of this invention, the active ingredient is usually mixed with an excipient, diluted by an excipient or enclosed within such a carrier, which can be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. When the excipient serves as a diluent, it can be a solid, semi-solid, or liquid material, which acts as a vehicle, carrier or medium for the active ingredient. Thus, the compositions can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols (as a solid or in a liquid medium), ointments containing, for example, up to 10% by weight of the active compound, soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions, and sterile packaged powders.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

In preparing a formulation, it may be necessary to mill the active compound to provide the appropriate particle size prior to combining with other ingredients. If the active compound is substantially insoluble, it ordinarily is milled to a particle size of less than 200 mesh. If the active compound is substantially water soluble, the particle size is normally adjusted by milling to provide a substantially uniform distribution in the formulation, *e.g.* about 40 mesh.

Some examples of suitable excipients include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, sterile water, syrup, and methyl cellulose. The formulations can additionally include: lubricating agents such as talc, magnesium stearate, and mineral oil; wetting agents; emulsifying and suspending agents; preserving agents such as methyl- and propylhydroxy-benzoates; sweetening agents; and flavoring agents. The compositions of the invention can be formulated so as to provide quick, sustained or delayed release of the active ingredient after administration to the patient by employing procedures known in the art.

The compositions are preferably formulated in a unit dosage form, each dosage containing from about 0.1 to about 5000 mg, more usually about 10 to about 2000 mg, of the active ingredient. The term "unit dosage forms" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other animals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical excipient.

The active compound is effective over a wide dosage range and is generally administered in a pharmaceutically effective amount. It, will be understood, however, that the amount of the compound actually administered will be determined by a physician, in the light of the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound administered, the age, weight, and response of the individual patient, the severity of the patient's symptoms, and the like.

For preparing solid compositions such as tablets, the principal active ingredient is mixed with a pharmaceutical excipient to form a solid preformulation composition containing a homogeneous mixture of a compound of the present invention. When referring

WO 02/100344

PCT/US02/18493

to these preformulation compositions as homogeneous, it is meant that the active ingredient is dispersed evenly throughout the composition so that the composition may be readily subdivided into equally effective unit dosage forms such as tablets, pills and capsules. This solid preformulation is then subdivided into unit dosage forms of the type described above containing from, for example, 0.1 mg to about 2 g of the active ingredient of the present invention.

The tablets or pills of the present invention may be coated or otherwise compounded to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action. For example, the tablet or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component, the latter being in the form of an envelope over the former. The two components can be separated by an enteric layer which serves to resist disintegration in the stomach and permit the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of materials can be used for such enteric layers or coatings, such materials including a number of polymeric acids and mixtures of polymeric acids with such materials as shellac, cetyl alcohol, and cellulose acetate.

The liquid forms in which the novel compositions of the present invention may be incorporated for administration orally or by injection include aqueous solutions suitably flavored syrups, aqueous or oil suspensions, and flavored emulsions with edible oils such as cottonseed oil, sesame oil, coconut oil, or peanut oil, as well as elixirs and similar pharmaceutical vehicles.

Compositions for inhalation or insufflation include solutions and suspensions in pharmaceutically acceptable, aqueous or organic solvents or mixtures thereof, and powders. The liquid or solid compositions may contain suitable pharmaceutically acceptable excipients as described *supra*. Preferably the compositions are administered by the oral or nasal respiratory route for local or systemic effect. Compositions in preferably pharmaceutically acceptable solvents may be nebulized by use of inert gases. Nebulized solutions may be breathed directly from the nebulizing device or the nebulizing device may be attached to a face masks tent, or intermittent positive pressure breathing machine. Solution, suspension, or powder compositions may be administered, preferably orally or nasally, from devices which deliver the formulation in an appropriate manner.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

The present compounds and/or compositions of the invention, which comprise one or more compounds of the invention, are preferably administered orally. In particularly preferred embodiments, the compounds of the invention may be delivered *via* sustained release systems, preferably oral sustained release systems. Sustained release dosage forms for oral administration are described in greater detail below.

Sustained Release Oral Dosage Forms of the Invention

The present invention can be practiced with a number of different dosage forms, which may be adapted to provide sustained release of the prodrug upon oral administration.

In one embodiment of the invention, the dosage form comprises beads that on dissolution or diffusion release the prodrug over an extended period of hours, preferably, over a period of at least 6 hours, more preferably, over a period of at least 8 hours and most preferably, over a period of at least 12 hours. The prodrug-releasing beads may have a central composition or core comprising a prodrug and pharmaceutically acceptable vehicles, including an optional lubricant, antioxidant and buffer. The beads may be medical preparations with a diameter of about 1 to 2 mm. Individual beads may comprise doses of the prodrug, for example, doses of up to about 40 mg of prodrug. The beads, in one embodiment, are formed of non-cross-linked materials to enhance their discharge from the gastrointestinal tract. The beads may be coated with a release rate-controlling polymer that gives a timed release profile.

The time release beads may be manufactured into a tablet for therapeutically effective prodrug administration. The beads can be made into matrix tablets by the direct compression of a plurality of beads coated with, for example, an acrylic resin and blended with excipients such as hydroxypropylmethyl cellulose. The manufacture of beads has been disclosed in the art (Lu, *Int. J. Pharm.*, 1994, 112, 117-124; *Pharmaceutical Sciences* by Remington, 14th ed, pp1626-1628 (1970); Fincher, *J. Pharm. Sci.* 1968, 57, 1825-1835 (); and United States Patent No. 4,083,949) as has the manufacture of tablets (*Pharmaceutical Sciences*, by Remington, 17th Ed, Ch. 90, pp1603-1625 (1985)).

In another embodiment, an oral sustained release pump may be used (see Langer, *supra*; Sefton, 1987, *CRC Crit Ref Biomed Eng.* 14:201; Saudek et al., 1989, *N. Engl. J Med.* 321:574).

WO 02/100344

PCT/US02/18493

In another embodiment, polymeric materials can be used (see "Medical Applications of Controlled Release," Langer and Wise (eds.), CRC Press., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability," Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J Macromol. Sci. Rev. 5
Macromol Chem. 23:61; see also Levy et al., 1985, Science 228: 190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al, 1989, J. Neurosurg. 71:105). In a preferred embodiment, polymeric materials are used for oral sustained release delivery. Preferred polymers include sodium carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, 10 hydroxypropylmethylcellulose and hydroxyethylcellulose (most preferred, hydroxypropylmethylcellulose). Other preferred cellulose ethers have been described (Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5(3) 1-9). Factors affecting drug release are well known to the skilled artisan and have been described in the art (Bamba et al., Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

15 In another embodiment, enteric-coated preparations can be used for oral sustained release administration. Preferred coating materials include polymers with a pH-dependent solubility (i.e., pH-controlled release), polymers with a slow or pH-dependent rate of swelling, dissolution or erosion (i.e., time-controlled release), polymers that are degraded by 20 enzymes (i.e., enzyme-controlled release) and polymers that form firm layers that are destroyed by an increase in pressure (i.e., pressure-controlled release).

In yet another embodiment, drug-releasing lipid matrices can be used for oral sustained release administration. One particularly preferred example is when solid 25 microparticles of the prodrug are coated with a thin controlled release layer of a lipid (e.g., glyceryl behenate and/or glyceryl palmitostearate) as disclosed in Farah et al., United States Patent No. 6,375,987 and Joachim et al., United States Patent No. 6,379,700.. The lipid-coated particles can optionally be compressed to form a tablet. Another controlled release lipid-based matrix material which is suitable for sustained release oral administration 30 comprises polyglycolized glycerides as disclosed in Roussin et al., United States Patent No. 6,171,615.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

In yet another embodiment, prodrug-releasing waxes can be used for oral sustained release administration. Examples of suitable sustained prodrug-releasing waxes are disclosed in Cain et al., United States Patent No. 3,402,240 (carnauba wax, candelilla wax, esparto wax and ouricury wax); Shtohryn et al. United States Patent No. 4,820,523 (hydrogenated vegetable oil, bees wax, caranuba wax, paraffin, candelilla, ozokerite and mixtures thereof); and Walters, United States Patent No. 4,421,736 (mixture of paraffin and castor wax).

In still another embodiment, osmotic delivery systems are used for oral sustained release administration (Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). In a preferred embodiment, OROS[®] systems made by Alza Corporation, Mountain View, CA are used for oral sustained release delivery devices (Theeuwes et al., United States Patent No. 3,845,770; Theeuwes et al., United States Patent No. 3,916,899).

In yet another embodiment, a controlled-release system can be placed in proximity of the target of the prodrug of the GABA analog, thus requiring only a fraction of the systemic dose (see, e.g., Goodson, in "Medical Applications of Controlled Release," supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Other controlled-release systems discussed in Langer, 1990, Science 249:1527-1533 may also be used.

In another embodiment of the invention, the dosage form comprises a prodrug of a GABA analog coated on a polymer substrate. The polymer can be an erodible, or a nonerodible polymer. The coated substrate may be folded onto itself to provide a bilayer polymer drug dosage form. For example prodrug of a GABA analog can be coated onto a polymer such as a polypeptide, collagen, gelatin, polyvinyl alcohol, polyorthoester, polyacetyl, or a polyorthocarbonate and the coated polymer folded onto itself to provide a bilaminated dosage form. In operation, the bioerodible dosage form erodes at a controlled rate to dispense the prodrug over a sustained release period. Representative biodegradable polymer comprise a member selected from the group consisting of biodegradable poly(amides), poly (amino acids), poly(esters), poly(lactic acid), poly(glycolic acid), poly(carbohydrate), poly(orthoester), poly (orthocarbonate), poly(acetyl), poly(anhydrides), biodegradable poly(dehydropyrans), and poly(dioxinones) which are known in the art (Rosoff, Controlled Release of Drugs, Chap. 2, pp. 53-95 (1989); and in United States Patent Nos. 3,811,444; 3,962,414; 4,066,747, 4,070,347; 4,079,038; and 4,093,709).

WO 02/100344

PCT/US02/18493

In another embodiment of the invention, the dosage form comprises a prodrug loaded into a polymer that releases the prodrug by diffusion through a polymer, or by flux through pores or by rupture of a polymer matrix. The drug delivery polymeric dosage form comprises a concentration of 10 mg to 2500 mg homogenously contained in or on a polymer. The dosage form comprises at least one exposed surface at the beginning of dose delivery. The non-exposed surface, when present, is coated with a pharmaceutically acceptable material impermeable to the passage of a prodrug. The dosage form may be manufactured by procedures known in the art. An example of providing a dosage form comprises blending a pharmaceutically acceptable carrier like polyethylene glycol, with a known dose of prodrug at an elevated temperature, like 37 °C, and adding it to a silastic medical grade elastomer with a cross-linking agent, for example, octanoate, followed by casting in a mold. The step is repeated for each optional successive layer. The system is allowed to set for 1 hour, to provide the dosage form. Representative polymers for manufacturing the dosage form comprise a member selected from the group consisting of olefin, and vinyl polymers, addition polymers, condensation polymers, carbohydrate polymers, and silicon polymers as represented by polyethylene, polypropylene, polyvinyl acetate, polymethylacrylate, polyisobutylmethacrylate, poly alginate, polyamide and polysilicon. The polymers and procedures for manufacturing them have been described in the art (Coleman et al., Polymers 1990, 31, 1187-1231; Roerdink et al., Drug Carrier Systems 1989, 9, 57-10.; Leong et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1987, 1, 199-233; Roff et al., Handbook of Common Polymers 1971, CRC Press; United States Patent No. 3,992,518).

In another embodiment of the invention, the dosage form comprises a plurality of tiny pills. The tiny time-released pills provide a number of individual doses for providing various time doses for achieving a sustained-release prodrug delivery profile over an extended period of time up to 24 hours. The matrix comprises a hydrophilic polymer selected from the group consisting of a polysaccharide, agar, agarose, natural gum, alkali alginate including sodium alginate, carrageenan, fucoidan, furcellaran, laminaran, hypnea, gum arabic, gum ghatti, gum karaya, gum tragacanth, locust bean gum, pectin, amylopectin, gelatin, and a hydrophilic colloid. The hydrophilic matrix comprises a plurality of 4 to 50 tiny pills, each tiny pill comprise a dose population of from 10 ng, 0.5mg, 1 mg, 1.2 mg, 1.4 mg, 1.6 mg, 5.0 mg etc. The tiny pills comprise a release rate-controlling wall of 0.001 up to 10 mm thickness to provide for the timed release of prodrug. Representative wall forming

WO 02/100344

PCT/US02/18493

materials include a triglyceryl ester selected from the group consisting of glyceryl tristearate, glyceryl monostearate, glyceryl dipalmitate, glyceryl laureate, glyceryl didecenoate and glyceryl tridenote. Other wall forming materials comprise polyvinyl acetate, phthalate, methylcellulose phthalate and microporous olefins. Procedures for manufacturing tiny pills are disclosed in United States Patent Nos. 4,434,153; 4,721,613; 4,853,229; 2,996,431; 3,139,383 and 4,752,470.

In another embodiment of the invention, the dosage form comprises an osmotic dosage form, which comprises a semipermeable wall that surrounds a therapeutic composition comprising the prodrug. In use within a patient, the osmotic dosage form comprising a homogenous composition imbibes fluid through the semipermeable wall into the dosage form in response to the concentration gradient across the semipermeable wall. The therapeutic composition in the dosage form develops osmotic energy that causes the therapeutic composition to be administered through an exit from the dosage form over a prolonged period of time up to 24 hours (or even in some cases up to 30 hours) to provide controlled and sustained prodrug release. These delivery platforms can provide an essentially zero order delivery profile as opposed to the spiked profiles of immediate release formulations.

In another embodiment of the invention, the dosage form comprises another osmotic dosage form comprising a wall surrounding a compartment, the wall comprising a semipermeable polymeric composition permeable to the passage of fluid and substantially impermeable to the passage of prodrug present in the compartment, a prodrug-containing layer composition in the compartment, a hydrogel push layer composition in the compartment comprising an osmotic formulation for imbibing and absorbing fluid for expanding in size for pushing the prodrug composition layer from the dosage form, and at least one passageway in the wall for releasing the prodrug composition. The method delivers the prodrug by imbibing fluid through the semipermeable wall at a fluid imbibing rate determined by the permeability of the semipermeable wall and the osmotic pressure across the semipermeable wall causing the push layer to expand, thereby delivering the prodrug from the dosage form through the exit passageway to a patient over a prolonged period of time (up to 24 or even 30 hours). The hydrogel layer composition may comprise 10 mg to 1000 mg of a hydrogel such as a member selected from the group consisting of a polyalkylene oxide of 1,000,000 to 8,000,000 which are selected from the group consisting

WO 02/100344

PCT/US02/18493

of a polyethylene oxide of 1,000,000 weight-average molecular weight, a polyethylene oxide of 2,000,000 molecular weight, a polyethylene oxide of 4,000,000 molecular weight, a polyethylene oxide of 5,000,000 molecular weight, a polyethylene oxide of 7,000,000 molecular weight and a polypropylene oxide of the 1,000,000 to 8,000,000 weight-average molecular weight; or 10 mg to 1000 mg of an alkali carboxymethylcellulose of 10,000 to 6,000,000 weight average molecular weight, such as sodium carboxymethylcellulose or potassium carboxymethylcellulose. The hydrogel expansion layer comprises 0.0 mg to 350 mg, in present manufacture; 0.1 mg to 250 mg of a hydroxyalkylcellulose of 7,500 to 4,500,00 weight-average molecular weight (e.g., hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxybutylcellulose or hydroxypentylcellulose) in present manufacture; 1 mg to 50 mg of an osmagent selected from the group consisting of sodium chloride, potassium chloride, potassium acid phosphate, tartaric acid, citric acid, raffinose, magnesium sulfate, magnesium chloride, urea, inositol, sucrose, glucose and sorbitol; 0 to 5 mg of a colorant, such as ferric oxide; 0 mg to 30 mg, in a present manufacture, 0.1 mg to 30 mg of a hydroxypropylalkylcellulose of 9,000 to 225,000 average-number molecular weight, selected from the group consisting of hydroxypropylethylcellulose, hydroxypropypentylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, and hydroxypropylbutylcellulose; 0.00 to 1.5 mg of an antioxidant selected from the group consisting of ascorbic acid, butylated hydroxyanisole, butylatedhydroxyquinone, butylhydroxyanisol, hydroxycomarin, butylated hydroxytoluene, cephalin, ethyl gallate, propyl gallate, octyl gallate, lauryl gallate, propyl-hydroxybenzoate, trihydroxybutylphenone, dimethylphenol, dibutylphenol, vitamin E, lecithin and ethanolamine; and 0.0 mg to 7 mg of a lubricant selected from the group consisting of calcium stearate, magnesium stearate, zinc stearate, magnesium oleate, calcium palmitate, sodium suberate, potassium laureate, salts of fatty acids, salts of alicyclic acids, salts of aromatic acids, stearic acid, oleic acid, palmitic acid, a mixture of a salt of a fatty, alicyclic or aromatic acid, and a fatty, alicyclic, or aromatic acid.

In the osmotic dosage forms, the semipermeable wall comprises a composition that is permeable to the passage of fluid and impermeable to the passage of prodrug. The wall is nontoxic and comprises a polymer selected from the group consisting of a cellulose acylate, cellulose diacylate, cellulose triacylate, cellulose acetate, cellulose diacetate and cellulose triacetate. The wall comprises 75 wt % (weight percent) to 100 wt % of the cellulosic wall-forming polymer; or, the wall can comprise additionally 0.01 wt % to 80 wt % of

WO 02/100344

PCT/US02/18493

polyethylene glycol, or 1 wt % to 25 wt % of a cellulose ether selected from the group consisting of hydroxypropylcellulose or a hydroxypropylalkylcellulose such as hydroxypropylmethylcellulose. The total weight percent of all components comprising the wall is equal to 100 wt %. The internal compartment comprises the prodrug-containing composition alone or in layered position with an expandable hydrogel composition. The expandable hydrogel composition in the compartment increases in dimension by imbibing the fluid through the semipermeable wall, causing the hydrogel to expand and occupy space in the compartment, whereby the drug composition is pushed from the dosage form. The therapeutic layer and the expandable layer act together during the operation of the dosage form for the release of prodrug to a patient over time. The dosage form comprises a passageway in the wall that connects the exterior of the dosage form with the internal compartment. The osmotic powered dosage form provided by the invention delivers prodrug from the dosage form to the patient at a zero order rate of release over a period of up to about 24 hours.

The expression "passageway" as used herein comprises means and methods suitable for the metered release of the prodrug from the compartment of the dosage form. The exit means comprises at least one passageway, including orifice, bore, aperture, pore, porous element, hollow fiber, capillary tube, channel, porous overlay, or porous element that provides for the osmotic controlled release of prodrug. The passageway includes a material that erodes or is leached from the wall in a fluid environment of use to produce at least one controlled-release dimensioned passageway. Representative materials suitable for forming a passageway, or a multiplicity of passageways comprise a leachable poly(glycolic) acid or poly(lactic) acid polymer in the wall, a gelatinous filament, poly(vinyl alcohol), leach-able polysaccharides, salts, and oxides. A pore passageway, or more than one pore passageway, can be formed by leaching a leachable compound, such as sorbitol, from the wall. The passageway possesses controlled-release dimensions, such as round, triangular, square and elliptical, for the metered release of prodrug from the dosage form. The dosage form can be constructed with one or more passageways in spaced apart relationship on a single surface or on more than one surface of the wall. The expression "fluid environment" denotes an aqueous or biological fluid as in a human patient, including the gastrointestinal tract. Passageways and equipment for forming passageways are disclosed in United States Patent Nos. 3,845,770; 3,916,899; 4,063,064; 4,088,864 and 4,816,263. Passageways formed by leaching are disclosed in United States Patents Nos. 4,200,098 and 4,285,987.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

Regardless of the specific form of sustained release oral dosage form used, the prodrug is preferably released from the dosage form over a period of at least about 6 hours, more preferably, over a period of at least about 8 hours, and most preferably, over a period of at least about 12 hours. Further, the dosage form preferably releases from 0 to 20% of the prodrug in 0 to 2 hours, from 20 to 50% of the prodrug in 2 to 12 hours, from 50 to 85% of the prodrug in 3 to 20 hours and greater than 75% of the prodrug in 5 to 18 hours. The sustained release oral dosage form further provides a concentration of the GABA analog in the blood plasma of the patient over time, which curve has an area under the curve (AUC) that is proportional to the dose of the prodrug of GABA analog administered, and a maximum concentration C_{max} . The C_{max} is less than 75%, and is preferably, less than 60%, of the C_{max} obtained from administering an equivalent dose of the prodrug from an immediate release oral dosage form, and the AUC is substantially the same as the AUC obtained from administering an equivalent dose of the prodrug from an immediate release oral dosage form.

Preferably, the dosage forms of the invention are administered twice per day (more preferably, once per day).

The following synthetic and biological examples are offered to illustrate this invention and are not to be construed in any way as limiting the scope of this invention. Unless otherwise stated, all temperatures are in degrees Celsius.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

EXAMPLES

In the examples below, the following abbreviations have the following meanings. If an abbreviation is not defined, it has its generally accepted meaning.

5	Atm	=	atmosphere
	Boc	=	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
	Cbz	=	carbobenzyloxy
	CPM	=	counts per minute
	DCC	=	dicyclohexylcarbodiimide
10	DMAP	=	4- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridine
	DMF	=	<i>N,N</i> -dimethylformamide
	DMSO	=	dimethylsulfoxide
	Fmoc	=	9-fluorenylmethyloxycarbonyl
	g	=	gram
15	h	=	hour
	HBSS	=	Hank's buffered saline solution
	HBTU	=	O-Benzotriazolyl tetra- <i>N</i> -methyl- uronium hexafluorophosphate
	L	=	liter
20	LC/MS	=	liquid chromatography/mass spectroscopy
	M	=	molar
	min	=	minute
	mL	=	milliliter
25	mmol	=	millimoles
	NADPH	=	nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate
	NHS	=	<i>N</i> -hydroxysuccinimide
	THF	=	tetrahydrofuran
30	TFA	=	trifluoroacetic acid
	TMS	=	trimethylsilyl
	μL	=	microliter
	μM	=	micromolar
	v/v	=	volume to volume

WO 02/100344

PCT/US02/18493

EXPERIMENTAL METHODS

EXAMPLE 1

Preparation of Aminoacyl-Gabapentin Derivatives - Method 1

To a 40 mL vial was added an N-Boc-protected amino acid (5 mmol), dicyclohexylcarbodiimide (1.24 g, 6 mmol), *N*-hydroxysuccinimide (0.7 g, 6 mmol), and acetonitrile (20 mL). The reaction mixture was shaken at 22-25°C for 4 h. The precipitated dicyclohexylurea was removed by filtration. To the filtrate was added an aqueous solution (30 mL) of gabapentin hydrochloride (1.04 g, 6 mmol), and sodium hydroxide (0.4 g, 10 mmol). The reaction was stirred at 22-25°C for 16 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL) and washed with 0.5 M aqueous citric acid (2x100 mL) and water (2x100 mL). The organic phase was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid (40 mL) and allowed to stand at 22-25°C for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in water (4 mL) and filtered through a 0.25 µm nylon membrane filter prior to purification by preparative HPLC (Phenomenex 250x21.2 mm, 5 µm LUNA C18 column, 100% water for 5 minutes, then 0-60% acetonitrile in water with 0.05% TFA over 20 minutes at 20 mL/min). The pure fractions were combined and the solvent was removed under reduced pressure to afford the product (1) (typically 70-90%) as a white solid.

The following compounds were prepared according to the method described above:

- β-Alanine-Gabapentin (**1a**): MS (ESI) *m/z* 241.23 (M-H⁻), 243.26 (M+H⁺).
α-Aminoisobutyryl-Gabapentin (**1b**): MS (ESI) *m/z* 255.26 (M-H⁻), 257.28 (M+H⁺).
D-Alanine-Gabapentin (**1c**): MS (ESI) *m/z* 241.24 (M-H⁻), 243.27 (M+H⁺).
N-Methyl-Glycine-Gabapentin (**1d**): MS (ESI) *m/z* 241.24 (M-H⁻), 243.28 (M+H⁺).
N-Methyl-L-Valine-Gabapentin (**1e**): MS (ESI) *m/z* 283.42 (M-H⁻), 285.34 (M+H⁺).
N-Methyl-L-Serine-Gabapentin (**1f**): MS (ESI) *m/z* 271.38 (M-H⁻), 273.41 (M+H⁺).
N-Methyl-L-Alanine-Gabapentin (**1g**): MS (ESI) *m/z* 255.29 (M-H⁻), 257.29 (M+H⁺).
L-Pipecolyl-Gabapentin (**1h**): MS (ESI) *m/z* 281.23 (M-H⁻), 283.15 (M+H⁺).
L-*tert*-Butylglycine-Gabapentin (**1i**): MS (ESI) *m/z* 283.42 (M-H⁻), 285.2 (M+H⁺).
L-2,3-Diaminopropionyl-Gabapentin (**1j**): MS (ESI) *m/z* 256.3 (M-H⁻), 258.3 (M+H⁺).
L-Norvaline-Gabapentin (**1k**): MS (ESI) *m/z* 269.2 (M-H⁻), 271.24 (M+H⁺).
L-1-Naphthylalanine-Gabapentin (**1l**): MS (ESI) *m/z* 367.2 (M-H⁻), 369.21 (M+H⁺).

WO 02/100344

PCT/US02/18493

- L-2-Naphthylalanine-Gabapentin (**1m**): MS (ESI) m/z 367.23 (M-H⁻), 369.3 (M+H⁺).
- L-2-Quinoylalanine-Gabapentin (**1n**): MS (ESI) m/z 368.18 (M-H⁻), 370.28 (M+H⁺).
- L-(2-Quinoylalanine N-Oxide)-Gabapentin (**1o**): MS (ESI) m/z 384.25 (M-H⁻), 386.87 (M+H⁺).
- 5 L-2-Pyridylalanine-Gabapentin (**1p**): MS (ESI) m/z 318.23 (M-H⁻), 320.2 (M+H⁺).
- L-3-Pyridylalanine-Gabapentin (**1q**): MS (ESI) m/z 318.21 (M-H⁻), 320.15 (M+H⁺).
- L-(4-Pyridylalanine N-Oxide)-Gabapentin (**1r**): MS (ESI) m/z 334.24 (M-H⁻), 336.24 (M+H⁺).
- L-2-Thienylalanine-Gabapentin (**1s**): MS (ESI) m/z 323.24 (M-H⁻).
- 10 L-3-Thienylalanine-Gabapentin (**1t**): MS (ESI) m/z 323.24 (M-H⁻), 325.37 (M+H⁺).
- L-3-Benzothienylalanine-Gabapentin (**1u**): MS (ESI) m/z 373.26 (M-H⁻).
- L-4-Thiazolylalanine-Gabapentin (**1v**): MS (ESI) m/z 324.25 (M-H⁻).
- L-2-Methylphenylalanine-Gabapentin (**1w**): MS (ESI) m/z 331.28 (M-H⁻), 333.6 (M+H⁺).
- L-4-Methylphenylalanine-Gabapentin (**1x**): MS (ESI) m/z 331.3 (M-H⁻).
- 15 L-2-Trifluoromethylphenylalanine-Gabapentin (**1y**): MS (ESI) m/z 385.28 (M-H⁻), 387.61 (M+H⁺).
- L-3-Trifluoromethylphenylalanine-Gabapentin (**1z**): MS (ESI) m/z 385.23 (M-H⁻), 387.63 (M+H⁺).
- L-4-Trifluoromethylphenylalanine-Gabapentin (**1aa**): MS (ESI) m/z 385.26 (M-H⁻).
- 20 L-2-Fluorophenylalanine-Gabapentin (**1ab**): MS (ESI) m/z 335.2 (M-H⁻), 337.19 (M+H⁺).
- L-3-Fluorophenylalanine-Gabapentin (**1ac**): MS (ESI) m/z 335.19 (M-H⁻), 337.15 (M+H⁺).
- L-4-Fluorophenylalanine-Gabapentin (**1ad**): MS (ESI) m/z 335.16 (M-H⁻), 337.21 (M+H⁺).
- L-2-Chlorophenylalanine-Gabapentin (**1ae**): MS (ESI) m/z 351.14 (M-H⁻), 353.1 (M+H⁺).
- L-3-Chlorophenylalanine-Gabapentin (**1af**): MS (ESI) m/z 351.16 (M-H⁻), 353.08 (M+H⁺).
- 25 L-4-Chlorophenylalanine-Gabapentin (**1ag**): MS (ESI) m/z 351.15 (M-H⁻), 353.1 (M+H⁺).
- L-4-Bromophenylalanine-Gabapentin (**1ah**): MS (ESI) m/z 395.06, 397.05 (M-H⁻), 397.02, 399.01 (M+H⁺).
- L-4-Iodophenylalanine-Gabapentin (**1ai**): MS (ESI) m/z 443.01 (M-H⁻), 445.16 (M+H⁺).
- L-2-Methoxyphenylalanine-Gabapentin (**1aj**): MS (ESI) m/z 347.21 (M-H⁻).
- 30 L-4-Methoxyphenylalanine-Gabapentin (**1ak**): MS (ESI) m/z 347.39 (M-H⁻), 349.92 (M+H⁺).
- L-3-Cyanophenylalanine-Gabapentin (**1al**): MS (ESI) m/z 342.18 (M-H⁻), 344.19 (M+H⁺).
- L-4-Cyanophenylalanine-Gabapentin (**1am**): MS (ESI) m/z 342.2 (M-H⁻), 344.09 (M+H⁺).

WO 02/100344

PCT/US02/18493

- L-3,4-Difluorophenylalanine-Gabapentin (**1an**): MS (ESI) m/z 353.12 (M-H⁻), 355.08 (M+H⁺).
- L-3,5-Difluorophenylalanine-Gabapentin (**1ao**): MS (ESI) m/z 353.17 (M-H⁻), 355.18 (M+H⁺).
- 5 D, L-2,4-Difluorophenylalanine-Gabapentin (**1ap**): MS (ESI) m/z 353.14 (M-H⁻).
- D, L-2,6-Difluorophenylalanine-Gabapentin (**1aq**): MS (ESI) m/z 353.18 (M-H⁻), 355.32 (M+H⁺).
- L-2,4-Dichlorophenylalanine-Gabapentin (**1ar**): MS (ESI) m/z 385.26, 387.03 (M-H⁻), 387.47, 389.08 (M+H⁺).
- 10 L-3,4-Dichlorophenylalanine-Gabapentin (**1as**): MS (ESI) m/z 385.1, 387.03 (M-H⁻), 387.07, 388.99 (M+H⁺).
- L-Penicillamine-Gabapentin (**1at**): MS (ESI) m/z 301.18 (M-H⁻), 303.14 (M+H⁺).
- 1-Aminocyclopropane-1-Carbonyl-Gabapentin (**1au**): MS (ESI) m/z 253.23 (M-H⁻), 255.2 (M+H⁺).
- 15 1-Aminocyclohexane-1-Carbonyl-Gabapentin (**1av**): MS (ESI) m/z 295.24 (M-H⁻), 297.25 (M+H⁺).
- L-Homophenylalanine-Gabapentin (**1aw**): MS (ESI) m/z 331.15 (M-H⁻).
- L-Serine-Gabapentin (**1ax**): MS (ESI) m/z 257.11 (M-H⁻), 259.10 (M+H⁺).
- 20 *Preparation of Aminoacyl-Gabapentin Derivatives - Method 2*
- To an ice-cold reaction mixture containing an N-Boc-protected amino acid (1 mmol) and triethylamine (0.278 mL, 2 mmol) in anhydrous THF (100 mL) was added ethyl chloroformate (0.115 mL, 1.2 mmol). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min. A solution of gabapentin hydrochloride salt (311 mg, 1.5 mmol) in 0.5 N NaOH (6 mL) was
- 25 added at 0°C, stirred for 30 min at 0°C and then 30 min at room temperature. After evaporation of the THF under reduced pressure, saturated citric acid (20 mL) was added. The product was extracted with ethyl acetate (3x30 mL) and the combined organic phase dried over MgSO₄ and concentrated to dryness. The resulting residue was treated with 80% (v/v) TFA in dichloromethane at room temperature for 30 min. The reaction mixture was
- 30 evaporated to dryness. The aminoacyl-Gabapentin product was purified by preparative HPLC as described above.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

EXAMPLE 2*Preparation of Aspartyl-Gabapentin Derivatives*

To a solution of Boc-Asp(OMe)-OH (5g, 20 mmol) in acetonitrile (100 mL) was added *N*-hydroxysuccinimide (2.53g, 22 mmol) and *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (4.5g, 22 mmol).

- 5 The reaction was stirred at ambient temperature for 4 h. The reaction mixture was filtered directly into an aqueous solution (100 mL) of gabapentin (3.77g, 22 mmol) and sodium hydrogencarbonate (1.85g, 22 mmol) and the resulting mixture stirred at ambient temperature for 16 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, the residue dissolved in ethyl acetate/diethyl ether (1:1, 300 mL) and washed with 0.1M aqueous
- 10 potassium hydrogensulfate (2 x 500 mL). The organic phase was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to dryness under reduced pressure to afford Boc-Asp(OMe)-Gabapentin as a white solid (7.8g, 19.5 mmol, 98%).

- To 250 mL peptide vessel was added 2-chlorotriethylchloride resin (10g, 1.69 mmol/g, 16.9 mmol), and a solution of Boc-Asp(OMe)-Gabapentin (7.8g, 19.5 mmol) in dichloromethane (125 mL). *N,N*-Diisopropylethylamine (5.2 mL, 30 mmol) was added and the vessel was shaken at ambient temperature for 1 h. The resin was drained and washed consecutively with dichloromethane (3 x 250 mL), methanol (3 x 250 mL), and tetrahydrofuran (3 x 250 mL). The resin was shaken with lithium hydroxide (0.5g) in tetrahydrofuran (100 mL),
- 20 water (10 mL), and methanol (25 mL) at ambient temperature for 2 h. The resin was drained and washed with methanol (3 x 250 mL), dichloromethane (3 x 250 mL), and *N,N*-dimethylformide (3 x 250 mL). The resin was aliquoted into 10 100 mL Alltech tubes and a solution of HBTU (32g, 84 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (250 mL) and *N,N*-diisopropylethylamine (22 mL) was distributed evenly to each vessel.

- 25 To each of the ten vessels was added 5 equivalents of one of the following 10 amines: (a) pyrrolidine; (b) butylamine; (c) 2-methoxyethylamine; (d) piperidine; (e) isoamylamine; (f) cyclohexylamine; (g) 4-aminomethylpyridine; (h) 3-aminomethylpyridine; (i) heptylamine; and (j) 3,4-dimethoxyphenethylamine. The vessels were capped and
- 30 shaken at ambient temperature for 16 h. The resins were drained and washed with 1-methylpyrrolidinone (3 x 100 mL), methanol (3 x 100 mL), and dichloromethane (3 x 100 mL). The resins were each treated with 25% trifluoroacetic acid in dichloromethane (20 mL) for 10 minutes, and drained into 40 mL vials. The solvent was removed under reduced pressure. The residues were dissolved in acetonitrile/water (1:1, 5 mL) and filtered through

WO 02/100344

PCT/US02/18493

a 0.2 μ m nylon membrane filter. The solutions were purified by preparative HPLC. The pure fractions were combined and concentrated under reduced pressure. The pure compounds were redissolved in 20% acetonitrile in water (10 mL), frozen, and lyophilized to afford 15-30 mg of each of the following compounds as white powders:

- 5 L-Aspartyl- β -(Pyrrolidinyl)-Gabapentin (**3a**): MS (ESI) m/z 338.28 (M-H⁻), 340.29 (M+H⁺).
 L-Aspartyl- β -(Butylamido)-Gabapentin (**3b**): MS (ESI) m/z 340.31 (M-H⁻), 342.32 (M+H⁺).
 L-Aspartyl- β -(2-Methoxyethylamido)-Gabapentin (**3c**): MS (ESI) m/z 342.30 (M-H⁻), 344.29 (M+H⁺).
 L-Aspartyl- β -(Piperidinyl)-Gabapentin (**3d**): MS (ESI) m/z 352.32 (M-H⁻), 354.31 (M+H⁺).
 10 L-Aspartyl- β -(3-Methylbutylamido)-Gabapentin (**3e**): MS (ESI) m/z 354.32 (M-H⁻), 356.37 (M+H⁺).
 L-Aspartyl- β -(Cyclohexylamido)-Gabapentin (**3f**): MS (ESI) m/z 366.33 (M-H⁻), 368.32 (M+H⁺).
 L-Aspartyl- β -(4-Amidomethylpyridine)-Gabapentin (**3g**): MS (ESI) m/z 375.27 (M-H⁻),
 15 377.29 (M+H⁺).
 L-Aspartyl- β -(3-Amidomethylpyridine)-Gabapentin (**3h**): MS (ESI) m/z 375.25 (M-H⁻), 377.25 (M+H⁺).
 L-Aspartyl- β -(Heptylamido)-Gabapentin (**3i**): MS (ESI) m/z 382.32 (M-H⁻), 384.42 (M+H⁺).
 L-Aspartyl- β -(3,4-Dimethoxyphenethylamido)-Gabapentin (**3j**): MS (ESI) m/z 448.23 (M-H⁻),
 20 450.27 (M+H⁺).

L-Aspartyl- β -(O-Cyclohexyl ester)-Gabapentin (**3k**)

- To a solution of L-Boc-Aspartyl- β -(O-Cyclohexyl ester)-OH (1g, 3.2 mmol) in acetonitrile
 25 (20 mL) was added *N*-hydroxysuccinamide (391mg, 3.4 mmol), and *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (702mg, 3.4 mmol). The reaction was shaken at ambient temperature for 4 h. The reaction was filtered directly into an aqueous solution (100 mL) of gabapentin (582mg, 3.4 mmol) and sodium hydrogencarbonate (286mg, 3.4 mmol) and the
 30 resulting mixture was shaken at ambient temperature for 16 h. The reaction was diluted with ethyl acetate/diethyl ether (1:1, 100 mL) and washed with 0.1M aqueous potassium hydrogensulfate (2 x 150 mL). The organic phase was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to dryness under reduced pressure to afford the L-Boc-Aspartyl- β -(O-Cyclohexyl ester)-Gabapentin as a white solid. The compound was dissolved in 33%

WO 02/100344

PCT/US02/18493

trifluoroacetic acid in dichloromethane (100 mL) and stirred at ambient temperature for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in acetonitrile/water (1:1, 10 mL) and filtered through a 0.2 µm nylon membrane filter. The solution was purified by preparative HPLC. The pure fractions were combined and concentrated under reduced pressure to afford the title compound (**3k**) as a white powder. MS (ESI) m/z 367.39 (M-H⁻), 369.81 (M+H⁺).

L-Aspartyl-β-(O-Benzyl ester)-Gabapentin (3l)

To a solution of L-Boc-Aspartyl-β-(O-Benzyl ester)-OH (1 g, 3.2 mmol) in acetonitrile (20 mL) was added *N*-hydroxysuccinamide (391 mg, 3.4 mmol), and *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (702 mg, 3.4 mmol). The reaction was shaken at ambient temperature for 4 h. The reaction was filtered directly into an aqueous solution (100 mL) of gabapentin (582 mg, 3.4 mmol) and sodium hydrogencarbonate (286 mg, 3.4 mmol) and the resulting mixture was shaken at ambient temperature for 16 h. The reaction was diluted with ethyl acetate/diethyl ether (1:1, 100 mL) and washed with 0.1M aqueous potassium hydrogensulfate (2 x 150 mL). The organic phase was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to dryness under reduced pressure to afford the L-Boc-Aspartyl-β-(O-Benzyl ester)-Gabapentin as a white solid. The compound was dissolved in 33% trifluoroacetic acid in dichloromethane (100 mL) and stirred at ambient temperature for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in acetonitrile/water (1:1, 10 mL) and filtered through a 0.2 µm nylon membrane filter. The solution was purified by preparative HPLC. The pure fractions were combined and concentrated under reduced pressure to afford the title compound (**3l**) as a white powder. MS (ESI) m/z 375.28 (M-H⁻), 377.65 (M+H⁺).

EXAMPLE 3

Preparation of Tyrosine-Gabapentin Derivatives

To a solution of Boc-Tyr-OH (4.2 g, 15 mmol) in acetonitrile (100 mL) was added *N*-hydroxysuccinamide (1.84 g, 16 mmol) and *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (3.3 g, 16 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for 2 h. The reaction mixture was filtered directly into an aqueous solution (100 mL) of gabapentin (2.7 g, 16 mmol) and sodium hydroxide (640 mg, 16 mmol), and the resulting mixture stirred at ambient

WO 02/100344

PCT/US02/18493

temperature for 16 h. The reaction was concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in ethyl acetate/diethyl ether (1/1, 200 mL) and washed with 0.1M aqueous potassium hydrogensulfate (2 x 200 mL). The organic phase was separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to dryness under reduced pressure to afford Boc-Tyr-Gabapentin as a white solid (7.4g, 16 mmol).

Boc-Tyr-Gabapentin (434 mg, 1 mmol) was treated with trifluoroacetic acid (10 mL) at ambient temperature for 1 h, followed by the addition of an acid chloride, symmetrical anhydride or chloroformate (0.9 mmol). The reactions were stirred at ambient temperature for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residues dissolved in acetonitrile/water (1:1, 5 mL) and filtered through a 0.2 µm nylon membrane filter. The solutions were purified by preparative HPLC. The pure fractions were combined and concentrated under reduced pressure to afford each of the following compounds as colorless syrups:

L-Tyrosine-(O-2,6-Dimethylbenzoyl)-Gabapentin (**4a**): MS (ESI) m/z 465.33 (M-H⁻), 467.33 (M+H⁺).

L-Tyrosine-(O-2,6-Dimethoxybenzoyl)-Gabapentin (**4b**): MS (ESI) m/z 497.34 (M-H⁻), 499.30 (M+H⁺).

L-Tyrosine-(O-2-Methylbenzoyl)-Gabapentin (**4c**): MS (ESI) m/z 451.31 (M-H⁻), 453.35 (M+H⁺).

L-Tyrosine-(O-2-Bromobenzyloxycarbonyl)-Gabapentin (**4d**): MS (ESI) m/z 544.12, 546.14 (M-H⁻), 546.15, 548.16 (M+H⁺).

EXAMPLE 4

Preparation of L-4-Bromophenylalanine-Pregabalin (5)

A suspension of L-Boc-4-bromophenylalanine (500 mg, 1.46 mmol), N-hydroxysuccinimide (173 mg, 1.50 mmol), *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (310 mg, 1.50 mmol) in acetonitrile was stirred at room temperature for 1 h. Then the reaction mixture was filtered directly into a stirred aqueous solution of pregabalin (239 mg, 1.50 mmol) and NaOH (60 mg, 1.5 mmol). The resulting mixture was stirred for another hour at room temperature. After removing the organic solvent under reduced pressure, the aqueous solution was acidified to pH 3 with KHSO₄ and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate:ether (1:2). The organic extract was washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removing the solvent under reduced pressure, the residue was dissolved in 4N HCl in dioxane (10 mL) and stirred at

WO 02/100344

PCT/US02/18493

room temperature for 2 h. The solution was concentrated under reduced pressure to afford white precipitate. Re-crystallization from hot water followed by HPLC purification afforded 412 mg of the title compound (5). ¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.12 (dd, J = 14.0, 7.4 Hz, 1H), 3.25 (overlapped with methanol, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 2H).

EXAMPLE 5

In Vitro Compound Transport Assays with PEPT1 and PEPT2-Expressing Cell Lines

(a) Inhibition of Radiolabeled Gly-Sar Uptake

Rat and human PEPT1 and PEPT2 expressing CHO cell lines were prepared as described in PCT Application WO01/20331. Gabapentin-containing dipeptides were evaluated for interaction with the peptide transporters using a radiolabeled substrate uptake assay in a competitive inhibition format, as described in PCT Application WO01/20331. Transport-induced currents were also measured in *Xenopus* oocytes transfected with rat and human PEPT1 and PEPT2.

(b) Analysis of Electrogenic Transport in *Xenopus* Oocytes

RNA preparation: Rat and human PEPT1 and PEPT2 transporter cDNAs were subcloned into a modified pGEM plasmid that contains 5' and 3' untranslated sequences from the *Xenopus* β-actin gene. These sequences increase RNA stability and protein expression. Plasmid cDNA was linearized and used as template for *in vitro* transcription (Epicentre Technologies transcription kit, 4:1 methylated:non-methylated GTP).

Xenopus oocyte isolation. *Xenopus laevis* frogs were anesthetized by immersion in Tricaine (1.5 g/mL in deionized water) for 15 min. Oocytes were removed and digested in frog ringer solution (90 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 10 mM NaHEPES, pH 7.45, no CaCl₂) with 1 mg/mL collagenase (Worthington Type 3) for 80-100 min with shaking. The oocytes were washed 6 times, and the buffer changed to frog ringer solution containing CaCl₂ (1.8 mM). Remaining follicle cells were removed if necessary. Cells were incubated at 16° C, and each oocyte injected with 10-20 μg RNA in 45 μL solution.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

Electrophysiology measurements. Transport currents were measured 2-14 days after injection, using a standard two-electrode electrophysiology set-up (Geneclamp 500 amplifier, Digidata 1320/PCLAMP software and ADInstruments hardware and software were used for signal acquisition). Electrodes (2-4 m Ω) were microfabricated using a Sutter Instrument puller and filled with 3M KCl. The bath was directly grounded (transporter currents were less than 0.3 μ A). Bath flow was controlled by an automated perfusion system (ALA Scientific Instruments, solenoid valves).

For transporter pharmacology, oocytes were clamped at -60 to -90 mV, and continuous current measurements acquired using PowerLab Software and an ADInstruments digitizer. Current signals were lowpass filtered at 20 Hz and acquired at 4-8 Hz. All bath and drug-containing solutions were frog ringers solution containing CaCl₂. Drugs were applied for 10-30 seconds until the induced current reached a new steady-state level, followed by a control solution until baseline currents returned to levels that preceded drug application. The difference current (baseline subtracted from peak current during drug application) reflected the net movement of charge resulting from electrogenic transport and was directly proportional to transport rate. Recordings were made from a single oocyte for up to 60 min, enabling 30-40 separate compounds to be tested per oocyte. Compound-induced currents were saturable and gave half-maximal values at substrate concentrations comparable to radiolabel competition experiments. To compare results between oocytes expressing different levels of transport activity, a saturating concentration of glycyl-sarcosine (1 mM) was used as a common reference to normalize results from test compounds. Using this normalization procedure I_{max} (i.e. maximal induced current) for different compounds tested on different oocytes could be compared.

Each of the compounds (1a) – (1ax), (3a) – (3l) and (5) elicited PEPT-specific currents significantly above background (at least 5% of I_{max} for Gly-Sar) when tested at 1 mM on oocytes expressing either PEPT1 or PEPT2, confirming that these compounds serve as substrates for both of these transporters.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

EXAMPLE 6

In Vitro Enzymatic Release of Gabapentin from Aminoacyl-Gabapentin Conjugates

The stability of aminoacyl-gabapentin conjugates was evaluated by incubating the conjugates in the various tissue and enzyme-containing preparations listed in Table 1 below.

5

Tissue homogenates and plasma samples were obtained from commercial sources (Pel-Freez Biologicals, Rogers, AR, and GenTest Corporation, Woburn, MA). Stability of prodrugs toward the specific enzyme aminopeptidase was also evaluated by incubation with the purified enzyme. Experimental conditions used for the *in vitro* studies were as follows.

10 Each preparation was incubated with test compound at 37°C for one hour. Aliquots (50 µL) were removed at 0, 30, and 60 min and quenched with 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile. Samples were then centrifuged and analyzed for the presence of prodrug and released gabapentin by LC/MS/MS as described below.

15 Rat intestinal wash is obtained from rats post-mortem by rinsing the surgically separated intestines with small volumes (about 3 mL) of buffered saline.

Concentrations of prodrug or gabapentin in tissue extracts were determined by direct injection onto an API 2000 LC/MS/MS equipped with an Agilent 1100 binary pump and autosampler. Separation was achieved using a 3.5 µm Zorbax Eclipse XDB-C8 4.4 x 150 mm column heated to 45°C during the analysis. The mobile phases were: 0.1% formic acid in water (A) and 0.1% formic acid in acetonitrile (B). The gradient condition was: 2% B for 0.5 min, increasing to 90% B in 2.0 min, maintained for 2.5 min and returning to 2% B for 2 min. A TurboIonSpray source was used on the API 2000. The analysis was performed in the positive ion mode and MRM transitions of 172.0/137.2 were used in the analysis of gabapentin (2). Ten microliters of the sample extracts were injected. Peaks were integrated using Analyst quantitation software. The method was linear for (2) over the concentration range 0.002 to 2.5 µg/mL respectively.

30 The stability of gabapentin-containing prodrugs to Caco-2 homogenates was evaluated as follows:

Caco-2 Homogenate S9 Stability: Caco-2 cells were grown for 21 days prior to harvesting. Culture medium was removed and cell monolayers were rinsed and scraped off into ice-cold

WO 02/100344

PCT/US02/18493

10 mM sodium phosphate/0.15 M potassium chloride, pH 7.4. Cells were lysed by sonication at 4°C using a probe sonicator. Lysed cells were then transferred into 1.5 mL centrifuge vials and centrifuged at 9000 g for 20 min at 4°C. The resulting supernatant (Caco-2 cell homogenate S9 fraction) was aliquoted into 0.5 mL vials and stored at -80°C until used.

For stability studies, prodrug (5 µM) was incubated in Caco-2 homogenate S9 fraction (0.5 mg protein per mL) for 60 min at 37°C. Concentrations of intact prodrug and released drug were determined at zero time and 60 minutes using LC/MS/MS.

Aminopeptidase Stability: Aminopeptidase 1 (Sigma catalog # A-9934) was diluted in deionised water to a concentration of 856 units/mL. Stability studies were conducted by incubating prodrug (5 µM) with 0.856 units/mL aminopeptidase 1 in 50 mM Tris-HCl buffer at pH 8.0 and 37°C. Concentrations of intact prodrug and released drug were determined at zero time and 60 minutes using LC/MS/MS.

Table 1: Experimental Conditions for *In Vitro* Enzymatic Release of Gabapentin in 60 minutes from Aminoacyl-Gabapentin Prodrugs

Preparation	Substrate Concentration	Cofactors
Rat Plasma	2.0 µM	None
Human Plasma	2.0 µM	None
Rat Liver S9 (0.5 mg/mL)	2.0 µM	NADPH
Human Liver S9 (0.5 mg/mL)	2.0 µM	NADPH
Human Intestine S9 (0.5 mg/mL)	2.0 µM	NADPH
Rat Intestinal Wash	5.0 µM	None
Caco-2 Homogenate	5.0 µM	None
Amino-peptidase	5.0 µM	None

WO 02/100344

PCT/US02/18493

Each of the compounds (1h) – (1aw) showed either partial or complete conversion to gabapentin (2) when treated with either Caco-2 homogenate or aminopeptidase under the conditions described above.

- 5 Incubation with Caco-2 homogenate for 1 hour resulted in metabolism of > 50% of the following compounds (% of prodrug surviving intact in parenthesis): (1i) (29%); (1al) (46%); (1ao) (48%); (4d) (3%).
- 10 Incubation with Caco-2 homogenate for 1 hour resulted in metabolism of < 50% of the following compounds (% of prodrug surviving intact in parenthesis): (1aa) (97%); (1ah) (79%); (1am) (90%); (1ap) (90%).

EXAMPLE 7

Uptake of Gabapentin (2) Following Oral Administration of Prodrugs to Rats

- 15 The pharmacokinetics of the prodrugs prepared in Examples 1 and 3 were examined in rats. Three groups of four male Sprague-Dawley rats (approx 200 g) with jugular cannulae each received one of the following treatments: A) a single bolus intravenous injection of gabapentin (25 mg/kg, as a solution in water); B) a single oral dose of gabapentin (25 mg/kg, as a solution in water) administered by oral gavage; C) a single oral dose of prodrug (25 mg-
- 20 equivalents of gabapentin per kg body weight, as a solution in water) administered by oral gavage. Animals were fasted overnight prior to dosing and until 4 hours post-dosing. Serial blood samples were obtained over 24 hours following dosing and blood was processed for plasma by centrifugation. Plasma samples were stored at -80°C until analyzed.
- 25 Concentrations of prodrug or gabapentin in plasma samples were determined by LC/MS/MS as described above. Plasma (50 µL) was precipitated by addition of 100 mL of methanol and supernatant was injected directly onto the LC/MS/MS system. Following oral administration of gabapentin, concentrations of gabapentin in plasma reached a maximum plasma concentration (C_{max}) of 10.3 µg/mL and declined thereafter with a terminal half-life of $2.4 \pm$
- 30 0.5 hours. The oral bioavailability of gabapentin was $87 \pm 18\%$. Following oral administration of gabapentin prodrugs, concentrations of prodrug and gabapentin in plasma were monitored over 24 hours. The C_{max} values for prodrug (C_{max} PD) were as follows:

WO 02/100344

PCT/US02/18493

(1i) $C_{\max}$ PD = 0.5 $\mu\text{g/mL}$ (1al) $C_{\max}$ PD = 0.6 $\mu\text{g/mL}$ (1ao) $C_{\max}$ PD = 2.9 $\mu\text{g/mL}$ (4d) $C_{\max}$ PD = <0.004 $\mu\text{g/mL}$ (1aa) $C_{\max}$ PD = 30.0 $\mu\text{g/mL}$ (1ah) $C_{\max}$ PD = 103 $\mu\text{g/mL}$ (1am) $C_{\max}$ PD = 22.4 $\mu\text{g/mL}$ (1ap) $C_{\max}$ PD = 278 $\mu\text{g/mL}$

This data indicates that gabapentin prodrugs which undergo substantial (i.e. >50%) degradation in the presence of enterocyte (Caco-2) homogenate over a period of 1 h *in vitro* (e.g. (1i), (1al), (1ao) and (4d)) produce low maximal plasma prodrug concentrations following oral administration to rats. This is likely due to presystemic hydrolysis (or other metabolism) of the prodrug, either within the intestinal lumen, at the enterocyte brush-border membrane or intracellularly (within enterocytes lining the GI tract).

The $C_{\max}$ value for gabapentin following oral administration of (1ah) was 6.1 $\mu\text{g/mL}$, and its oral bioavailability (F) as gabapentin was 53%. Prodrugs of gabapentin have an oral bioavailability (F) as gabapentin preferably of at least 40%, more preferably of at least 50%, and most preferably of at least 75%.

EXAMPLE 8*Uptake of Gabapentin (2) Following Oral Administration of (1ax) to**Monkeys and Rats*

The pharmacokinetics of prodrug (1ax) was examined in adult male cynomolgous monkeys. The prodrug was administered orally to four adult male monkeys (approximate body weight of 6.5 kg) via an oral nasogastric tube as solutions in water or PEG 400. The dose was 10 or 75 mg-equivalents of gabapentin per kg body weight. Animals were fasted overnight before the study and for 4 hours post-dosing. Blood samples (1.0 mL) were obtained via femoral or cephalic venipuncture at intervals over 48 hours after oral dosing. Blood was processed immediately for plasma and plasma was frozen at -80°C until analyzed. Concentrations of (1ax) or gabapentin (2) in plasma samples were determined by

WO 02/100344

PCT/US02/18493

LC/MS/MS as previously described, using MRM transitions of 259.20/154.00 for analysis of (1ax). Oral bioavailability was determined by comparison of area under the gabapentin concentration versus time curve (AUC) following oral administration of prodrug or intravenous administration of an equimolar dose of gabapentin hydrochloride. The C_{max} and AUC values for gabapentin (2) (C_{max} G; AUC G), and the oral bioavailability as gabapentin (F) for each treatment were as follows:

(2) at 10 mg-eg/kg: C_{max} G = 3.7 ± 1.6 $\mu\text{g/mL}$; AUC G = 32.1 ± 10.4 $\mu\text{g.h/mL}$; F = $53.9 \pm 17.3\%$.

(1ax) at 10 mg-eg/kg: C_{max} G = 3.7 ± 1.1 $\mu\text{g/mL}$; AUC G = 24.7 ± 7.3 $\mu\text{g.h/mL}$; F = $41.5 \pm 12.2\%$.

(2) at 75 mg-eg/kg: C_{max} G = 10.8 ± 1.3 $\mu\text{g/mL}$; AUC G = 102 ± 4.9 $\mu\text{g.h/mL}$; F = $22.9 \pm 1.1\%$.

(1ax) at 75 mg-eg/kg: C_{max} G = 14.5 ± 1.6 $\mu\text{g/mL}$; AUC G = 125 ± 5.0 $\mu\text{g.h/mL}$; F = $28.1 \pm 1.1\%$.

This data shows a statistically significant increase ($p < 0.05$) in both C_{max} and AUC for gabapentin after oral administration as the prodrug (1ax), as compared to dosing of an equimolar amount of gabapentin (2) itself at the high dose (75 mg-eq./kg) level. A 7.5-fold increase in gabapentin dose results in only a 3.2-fold increase in gabapentin exposure (as measured by AUC), while a 7.5-fold increase in prodrug dose results in a 5.1-fold increase in gabapentin exposure (as measured by AUC). Thus the less than dose-proportional increase in gabapentin exposure observed following gabapentin dosing at levels sufficient to saturate the drug's normal uptake pathway can be offset, in part, by administering a prodrug that exploits a higher capacity uptake mechanism (e.g. the PEPT transporter).

However, oral and i.v. dosing of prodrug (1ax) to rats has demonstrated that the fraction of (1ax) absorbed intact following oral administration is only about 15-20%, indicating that the majority of the prodrug is hydrolyzed to gabapentin presystemically (probably within the intestinal lumen). This presystemically generated gabapentin is subject to absorption via the same saturable pathway normally used by gabapentin. This data is consistent with the less than full dose-proportional increase in gabapentin exposure observed following prodrug

WO 02/100344

PCT/US02/18493

(1ax) dose ascension in monkeys, since it is likely that only a fraction of the prodrug survived intra-lumenally to take advantage of a higher capacity uptake pathway via the peptide transporter.

In contrast to (1ax), oral and i.v. dosing of prodrug (1ah) to rats has demonstrated that the fraction of (1ah) absorbed intact following oral administration is about 60%, with the prodrug converting rapidly to (2) within the systemic circulation and providing gabapentin with an oral bioavailability of about 53%. Thus the 4-bromophenylalanine-containing gabapentin dipeptide is a more preferred prodrug than the serine compound for exploiting the greater uptake capacity of intestinal peptide transporters.

EXAMPLE 9

Uptake of Gabapentin (2) Following Oral Administration of (1ah) to Monkeys

The pharmacokinetics of the prodrug (1ah) was examined in adult male cynomolgous monkeys. The prodrug was administered as its sodium salt orally to four adult male monkeys (approximate body weight of 6.5 kg) via an oral nasogastric tube as solutions in water. The dose was 10 mg-equivalents of gabapentin per kg body weight. Animals were fasted overnight before the study and for 4 hours post-dosing. Blood samples (1.0 mL) were obtained via femoral or cephalic venipuncture at intervals over 48 hours after oral dosing. Blood was processed immediately for plasma and plasma was frozen at -80°C until analyzed. Concentrations of (1ah) and (2) in plasma samples were determined by LC/MS/MS as previously described, using MRM transitions of 399.07/200.02 for analysis of (1ah). Oral bioavailability was determined by comparison of area under the gabapentin concentration versus time curve (AUC) following oral administration of prodrug or intravenous administration of an equimolar dose of gabapentin hydrochloride.

Pharmacokinetic parameters for (1ah) were as follows:

$C_{\max} \text{ G} = 3.8 \pm 1.1 \text{ } \mu\text{g/mL}$; $\text{AUC G} = 29.1 \pm 3.5 \text{ } \mu\text{g.h/mL}$; $C_{\max} \text{ PD} = 14.9 \pm 5.3 \text{ } \mu\text{g/mL}$; $\text{AUC PD} = 18.9 \pm 6.5 \text{ } \mu\text{g.h/mL}$; $\text{F} = 49.1 \pm 6.8\%$.

This data corroborates in monkeys the finding from rats that (1ah) is effectively absorbed intact after oral dosing and undergoes rapid conversion to gabapentin.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

EXAMPLE 10

*Uptake of Gabapentin Following Administration of Gabapentin or Prodrug (1ah)**Intracolonicallly in Rats*

Sustained release oral dosage forms, which release drug slowly over periods of 6-24 hours, generally release a significant proportion of the dose within the colon. Thus drugs suitable for use in such dosage forms preferably exhibit good colonic absorption. This experiment was conducted to assess the suitability of a gabapentin prodrug ((1ah)) for use in an oral sustained release dosage form.

- 10 Rats were obtained commercially and were pre-cannulated in the both the ascending colon and the jugular vein. Animals were conscious at the time of the experiment. All animals were fasted overnight and until 4 hours post-dosing. Gabapentin or (1ah) (as the sodium salt) were administered as solutions in water directly into the colon via the cannula at a dose equivalent to 25 mg of gabapentin per kg. Blood samples (0.5 mL) were obtained from the
- 15 jugular cannula at intervals over 8 hours and were quenched immediately by addition of acetonitrile/methanol to prevent further conversion of the prodrug. Blood was processed for plasma by centrifugation and concentrations of prodrug (1ah) or (2) in plasma samples were determined by LC/MS/MS as previously described. Following colonic administration of (1ah) the maximum plasma concentrations of gabapentin, as well as the area under the
- 20 gabapentin plasma concentration vs. time curves, were significantly greater (> 3-fold) than that produced from colonic administration of gabapentin itself.

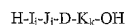
- This data demonstrates that compounds of the invention may be formulated as compositions suitable for enhanced absorption and/or effective sustained release of GABA analogs to
- 25 minimize dosing frequency due to rapid systemic clearance of these GABA analogs.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A GABA analog derivative comprising a compound of Formula (I):



(I)

wherein:

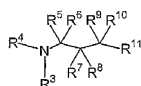
H is hydrogen;

I is $-\text{[NR}^{50}\text{-(CR}^{51}\text{R}^{52})_a\text{-(CR}^{53}\text{R}^{54})_b\text{-C(O)]-}$;J is $-\text{[NR}^{55}\text{-(CR}^{56}\text{R}^{57})_c\text{-(CR}^{58}\text{R}^{59})_d\text{-C(O)]-}$;K is $-\text{[NR}^{60}\text{-(CR}^{61}\text{R}^{62})_e\text{-(CR}^{63}\text{R}^{64})_f\text{-C(O)]-}$;

wherein a, b, c, d, e and f are independently 0 or 1, provided that at least one of a and b is 1, at least one of c and d is 1, and at least one of e and f is 1;

and wherein i, j and k are independently 0 or 1, provided that at least one of i, j and k is 1;

D is a moiety derived from a GABA analog having the following structure:



wherein:

R³ is a covalent bond linking the moiety derived from a GABA analog to J_j;

R⁴ is hydrogen, or R⁴ and R⁹ together with the atoms to which they are attached form an azetidine, substituted azetidine, pyrrolidine or substituted pyrrolidine ring;

R⁵ and R⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl, or R⁷ and R⁸ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclic or substituted heterocyclic ring;

WO 02/100344

PCT/US02/18493

R⁹ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

R¹⁰ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

5 R¹¹ is C(O)R¹², wherein R¹² is a covalent bond linking the moiety derived from a GABA analog to K_v;

R⁵⁰ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵⁰ and R⁵¹ together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl ring;

10 R⁵¹ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵¹ and R⁵² together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring, or R⁵¹ and R⁵³ together with the atoms to which they are
15 attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R⁵² is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

20 R⁵³ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵³ and R⁵⁴ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

25 R⁵⁴ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

R⁵⁵ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵⁵ and R⁵⁶, together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl ring;

30 R⁵⁶ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵⁶ and R⁵⁷ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or

WO 02/100344

PCT/US02/18493

substituted heterocyclyl ring, or R⁵⁶ and R⁵⁸ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

5 R⁵⁷ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

10 R⁵⁸ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵⁸ and R⁵⁹ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R⁵⁹ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

15 R⁶⁰ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁶⁰ and R⁶¹, together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl ring;

20 R⁶¹ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁶¹ and R⁶² together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring, or R⁶¹ and R⁶³ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

25 R⁶² is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

30 R⁶³ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁶³ and R⁶⁴ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

WO 02/100344

PCT/US02/18493

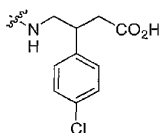
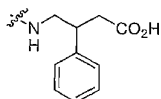
R^{54} is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and solvates thereof;

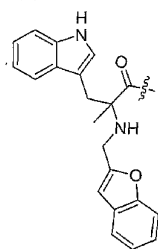
5 and provided that if k is 0 then neither I nor J is derived from alanine, arginine, asparagine, aspartic acid, cysteine, glutamine, glutamic acid, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, proline, serine, threonine, tryptophan, tyrosine, valine or phenylglycine;

10 and provided that when R^5 , R^6 , R^9 and R^{10} are each hydrogen, then R^7 and R^8 are neither both hydrogen nor both methyl;

and further provided that when D is either of the following moieties



neither I nor J are selected from the group of moieties consisting of: $H_2NCH_2C(O)-$, $H_2NCH(CH_3)C(O)-$, $NH_2CH_2CH_2C(O)-$ and



15

2. The compound according to Claim 1, wherein i and k are 0, and j is 1.

3. The compound according to Claim 1, wherein k is 0, and i and j are 1.

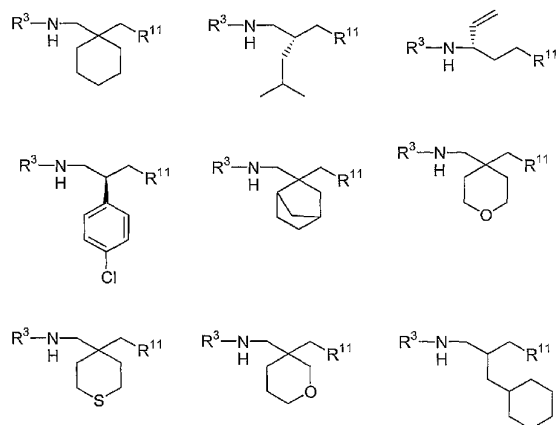
20

4. The compound according to Claim 1, wherein i is 0, and j and k are 1.

WO 02/100344

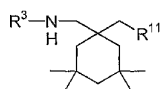
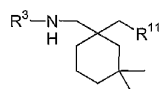
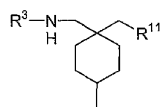
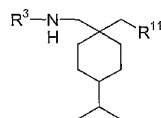
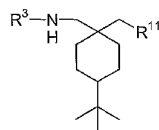
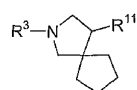
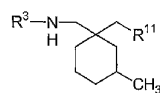
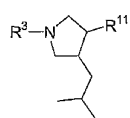
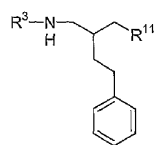
PCT/US02/18493

5. The compound according to Claim 1, wherein a and c are 1, and b and d are 0.
6. The compound according to Claim 1, wherein I, J and K are not derived from natural amino acids.
7. The compound according to Claim 1, wherein at least one of I, J and K are derived from the group consisting of O-phosphoserine and O-phosphotyrosine.
8. The compound according to Claim 5, wherein i and k are 0, and j is 1.
9. The compound of any one of Claims 1-8, wherein D is a moiety selected from the group consisting of the following GABA analog moieties:

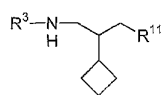
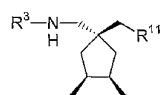
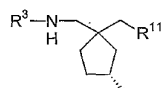
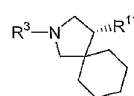
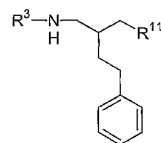
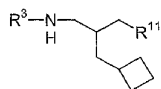
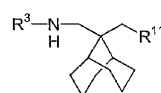
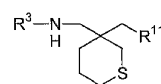
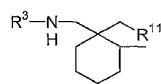


WO 02/100344

PCT/US02/18493



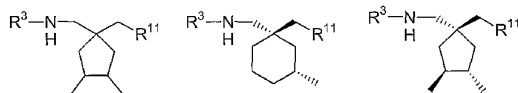
5



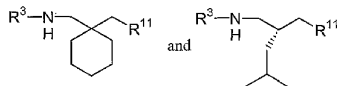
10

WO 02/100344

PCT/US02/18493



10. The compound of any one of Claims 1-8, wherein D is a moiety selected from the group consisting of the following GABA analog moieties:



5

11. The compound of Claim 9, wherein i and k are 0, j is 1, c is 1, and d is 0.
12. The compound of Claim 11, wherein
 R^{55} is hydrogen;
 R^{57} is hydrogen; and
 R^{56} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl.
13. The compound of Claim 12, wherein R^{56} is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, substituted aryl and heteroaryl.
14. The compound of Claim 11, wherein
 R^{57} is hydrogen; and
 R^{55} and R^{56} together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring.
15. The compound of Claim 14, wherein R^{55} and R^{56} together with the atoms to which they are attached form an azetidine, 4-substituted pyrrolidine, piperidine or substituted piperidine ring.

25

WO 02/100344

PCT/US02/18493

16. The compound of Claim 11, wherein
R⁵⁵ is hydrogen; and
R⁵⁶ and R⁵⁷ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl,
5 substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring.
17. The compound of Claim 16, wherein R⁵⁶ and R⁵⁷ together with the atoms to which
they are attached form a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, substituted cyclopentyl
cyclohexyl, substituted cyclohexyl, piperidyl or substituted piperidyl ring.
- 10 18. The compound of Claim 12, wherein R⁵⁶ is substituted alkyl.
19. The compound of Claim 18, wherein R⁵⁶ is selected from the group consisting of
arylalkyl, substituted arylalkyl, heteroarylalkyl and substituted heteroarylalkyl.
- 15 20. The compound of Claim 19, wherein R⁵⁶ is selected from the group consisting of
substituted benzyl, s-naphthylmethyl, substituted s-naphthylmethyl, t-pyridylmethyl,
substituted t-pyridylmethyl, t-quinolylmethyl, substituted t-quinolylmethyl, u-furanylmethyl,
substituted u-furanylmethyl, u-benzofuranylmethyl, substituted u-benzofuranylmethyl, u-
20 thienylmethyl, substituted u-thienylmethyl, u-benzothienylmethyl, substituted u-
benzothienylmethyl, u-pyrrolylmethyl, substituted u-pyrrolylmethyl, substituted u-
indolylmethyl, u-pyrazinylmethyl, substituted u-pyrazinylmethyl, substituted v-
imidazolylmethyl, v-oxazolylmethyl, substituted v-oxazolylmethyl, v-thiazolylmethyl and
substituted v-thiazolylmethyl; and wherein
- 25 s is 1 or 2;
t is 2, 3 or 4;
u is 2 or 3; and
v is 2, 4 or 5.
- 30

WO 02/100344

PCT/US02/18493

21. The compound of Claim 20, wherein R⁵⁶ is selected from the group consisting of 2-methylphenylmethyl, 3-methylphenylmethyl, 4-methylphenylmethyl, 2-methoxyphenylmethyl, 3-methoxyphenylmethyl, 4-methoxyphenylmethyl, 2-trifluoromethylphenylmethyl, 3-trifluoromethylphenylmethyl, 4-trifluoromethylphenylmethyl, 2-cyanophenylmethyl, 3-cyanophenylmethyl, 4-cyanophenylmethyl, 2-fluorophenylmethyl, 3-fluorophenylmethyl, 4-fluorophenylmethyl, 2-chlorophenylmethyl, 3-chlorophenylmethyl, 4-chlorophenylmethyl, 2-bromophenylmethyl, 3-bromophenylmethyl, 4-bromophenylmethyl, 2-iodophenylmethyl, 3-iodophenylmethyl, 4-iodophenylmethyl, 2,3-difluorophenylmethyl, 2,4-difluorophenylmethyl, 2,5-difluorophenylmethyl, 2,6-difluorophenylmethyl, 3,4-difluorophenylmethyl, 3,5-difluorophenylmethyl, 2,3-dichlorophenylmethyl, 2,4-dichlorophenylmethyl, 2,5-dichlorophenylmethyl, 2,6-dichlorophenylmethyl, 3,4-dichlorophenylmethyl, 3,5-dichlorophenylmethyl, 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 2-quinolylmethyl, 3-quinolylmethyl, 4-quinolylmethyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 3-benzofuranyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 3-benzothienyl, 5-hydroxyindol-3-yl, 5-alkoxyindol-3-yl, 5-acyloxyindol-3-yl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 2-thiazolyl and 4-thiazolyl.
22. The compound of Claim 18, wherein R⁵⁶ is selected from the group consisting of -
 (CH₂)_nC(O)XR¹³ and -CH₂[4-C₆H₄-OC(O)R¹⁵]; and wherein:
 n is 1 or 2;
 X is O or NR¹⁴;
 R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl, or R¹³ and R¹⁴ together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring; and
 R¹⁵ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, alkoxy, substituted alkoxy, alkenyloxy, substituted alkenyloxy, alkynyloxy, substituted alkynyloxy, cycloalkoxy, substituted cycloalkoxy, heterocycloxy, substituted heterocycloxy, aryloxy, substituted aryloxy, heteroaryloxy and substituted heteroaryloxy;

WO 02/100344

PCT/US02/18493

provided that when X is O, then R¹³ is not hydrogen; and when X is NR¹⁴, then R¹³ and R¹⁴ are not both hydrogen.

23. A GABA analog derivative comprising a compound selected from the group
- 5 consisting of L-1-Naphthylalanine-Gabapentin, L-2-Naphthylalanine-Gabapentin, L-2-Quinoylalanine-Gabapentin, L-(2-Quinoylalanine N-Oxide)-Gabapentin, L-2-Pyridylalanine-Gabapentin, L-3-Pyridylalanine-Gabapentin, L-(4-Pyridylalanine N-Oxide)-Gabapentin, L-2-Thienylalanine-Gabapentin, L-3-Thienylalanine-Gabapentin, L-3-Benzothierylalanine-Gabapentin, L-4-Thiazolylalanine-Gabapentin, L-2-Methylphenylalanine-Gabapentin, L-4-Methylphenylalanine-Gabapentin, L-2-Trifluoromethylphenylalanine-Gabapentin, L-3-Trifluoromethylphenylalanine-Gabapentin, L-4-Trifluoromethylphenylalanine-Gabapentin, L-2-Fluorophenylalanine-Gabapentin, L-3-Fluorophenylalanine-Gabapentin, L-4-Fluorophenylalanine-Gabapentin, L-2-Chlorophenylalanine-Gabapentin, L-3-Chlorophenylalanine-Gabapentin, L-4-Chlorophenylalanine-Gabapentin, L-4-Bromophenylalanine-Gabapentin, L-4-Iodophenylalanine-Gabapentin, L-2-Methoxyphenylalanine-Gabapentin, L-4-Methoxyphenylalanine-Gabapentin, L-4-Ethoxyphenylalanine-Gabapentin, L-3-Cyanophenylalanine-Gabapentin, L-4-Cyanophenylalanine-Gabapentin, L-3,4-Difluorophenylalanine-Gabapentin, L-3,5-Difluorophenylalanine-Gabapentin, D, L-2,4-Difluorophenylalanine-Gabapentin, D, L-2,6-Difluorophenylalanine-Gabapentin, L-2,4-Dichlorophenylalanine-Gabapentin, L-3,4-Dichlorophenylalanine-Gabapentin, L-Pipecolyl-Gabapentin, L-*tert*-Butylglycine-Gabapentin, L-2,3-Diaminopropionyl-Gabapentin, L-Norvaline-Gabapentin, L-Penicillamine-Gabapentin, 1-Aminocyclopropane-1-Carbonyl-Gabapentin, 1-Aminocyclohexane-1-Carbonyl-Gabapentin, L-Homophenylalanine-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(Pyrrolidinyl)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(Butylamido)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(2-Methoxyethylamido)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(Piperidinyl)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(3-Methylbutylamido)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(Cyclohexylamido)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(4-Amidomethylpyridine)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(3-Amidomethylpyridine)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(Heptylamido)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(3,4-Dimethoxyphenethylamido)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(O-Cyclohexyl ester)-Gabapentin, L-Aspartyl-β-(O-Benzyl ester)-Gabapentin, L-Tyrosine-(O-2,6-Dimethylbenzoyl)-Gabapentin, L-Tyrosine-(O-2,6-Dimethoxybenzoyl)-Gabapentin, L-
 - 10
 - 15
 - 20
 - 25
 - 30

WO 02/100344

PCT/US02/18493

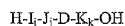
Tyrosine-(O-2-Methylbenzoyl)-Gabapentin and L-Tyrosine-(O-2-Bromobenzyloxycarbonyl)-Gabapentin.

24. A GABA analog derivative comprising a compound selected from the group
- 5 consisting of L-1-Naphthylalanine-Pregabalin, L-2-Naphthylalanine-Pregabalin, L-2-Quinoylalanine-Pregabalin, L-(2-Quinoylalanine N-Oxide)-Pregabalin, L-2-Pyridylalanine-Pregabalin, L-3-Pyridylalanine-Pregabalin, L-(4-Pyridylalanine N-Oxide)-Pregabalin, L-2-Thienylalanine-Pregabalin, L-3-Thienylalanine-Pregabalin, L-3-Benzothienylalanine-Pregabalin, L-4-Thiazolylalanine-Pregabalin, L-2-Methylphenylalanine-Pregabalin, L-4-Methylphenylalanine-Pregabalin, L-2-Trifluoromethylphenylalanine-Pregabalin, L-3-Trifluoromethylphenylalanine-Pregabalin, L-4-Trifluoromethylphenylalanine-Pregabalin, L-2-Fluorophenylalanine-Pregabalin, L-3-Fluorophenylalanine-Pregabalin, L-4-Fluorophenylalanine-Pregabalin, L-2-Chlorophenylalanine-Pregabalin, L-3-Chlorophenylalanine-Pregabalin, L-4-Chlorophenylalanine-Pregabalin, L-4-Bromophenylalanine-Pregabalin, L-4-Iodophenylalanine-Pregabalin, L-2-Methoxyphenylalanine-Pregabalin, L-4-Methoxyphenylalanine-Pregabalin, L-4-Ethoxyphenylalanine-Pregabalin, L-3-Cyanophenylalanine-Pregabalin, L-4-Cyanophenylalanine-Pregabalin, L-3,4-Difluorophenylalanine-Pregabalin, L-3,5-Difluorophenylalanine-Pregabalin, D, L-2,4-Difluorophenylalanine-Pregabalin, D, L-2,6-Difluorophenylalanine-Pregabalin, L-2,4-Dichlorophenylalanine-Pregabalin, L-3,4-Dichlorophenylalanine-Pregabalin, L-Pipecolyl-Pregabalin, L-*tert*-Butylglycine-Pregabalin, L-2,3-Diaminopropionyl-Pregabalin, L-Norvaline-Pregabalin, L-Penicillamine-Pregabalin, 1-Aminocyclopropane-1-Carbonyl-Pregabalin, 1-Aminocyclohexane-1-Carbonyl-Pregabalin, L-Homophenylalanine-Pregabalin, L-Aspartyl-β-(Pyrrolidinyl)-Pregabalin, L-Aspartyl-β-(Butylamido)-Pregabalin, L-Aspartyl-β-(2-Methoxyethylamido)-Pregabalin, L-Aspartyl-β-(Piperidinyl)-Pregabalin, L-Aspartyl-β-(3-Methylbutylamido)-Pregabalin, L-Aspartyl-β-(Cyclohexylamido)-Pregabalin, L-Aspartyl-β-(4-Amidomethylpyridine)-Pregabalin, L-Aspartyl-β-(3-Amidomethylpyridine)-Pregabalin, L-Aspartyl-β-(Heptylamido)-Pregabalin, L-Aspartyl-β-(3,4-Dimethoxyphenethylamido)-Pregabalin, L-Aspartyl-β-(O-Cyclohexyl ester)-Pregabalin, L-Aspartyl-β-(O-Benzyl ester)-Pregabalin, L-Tyrosine-(O-2,6-Dimethylbenzoyl)-Pregabalin, L-Tyrosine-(O-2,6-Dimethoxybenzoyl)-Pregabalin, L-Tyrosine-(O-2-Methylbenzoyl)-Pregabalin and L-Tyrosine-(O-2-Bromobenzyloxycarbonyl)-Pregabalin.
- 30

WO 02/100344

PCT/US02/18493

25. A GABA analog derivative comprising a compound of Formula (Ia):



(Ia)

5 wherein:

H is hydrogen;

I is $-\text{NR}^{50}-(\text{CR}^{51}\text{R}^{52})_a-(\text{CR}^{53}\text{R}^{54})_b-\text{C}(\text{O})-$;

J is $-\text{NR}^{55}-(\text{CR}^{56}\text{R}^{57})_c-(\text{CR}^{58}\text{R}^{59})_d-\text{C}(\text{O})-$;

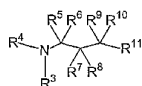
K is $-\text{NR}^{60}-(\text{CR}^{61}\text{R}^{62})_e-(\text{CR}^{63}\text{R}^{64})_f-\text{C}(\text{O})-$;

10 wherein a, b, c, d, e and f are independently 0 or 1, provided that at least one of a and b is 1, at least one of c and d is 1, and at least one of e and f is 1;

and wherein i, j and k are independently 0 or 1, provided that at least one of i, j and k is 1;

D is a moiety derived from a GABA analog having the following structure:

15



wherein:

R³ is a covalent bond linking the moiety derived from a GABA analog to J_j;

20 R⁴ is hydrogen, or R⁴ and R³ together with the atoms to which they are attached form an azetidine, substituted azetidine, pyrrolidine or substituted pyrrolidine ring;

R⁵ and R⁶ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

25 R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl, or R⁷ and R⁸ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclic or substituted heterocyclic ring;

30 R⁹ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

WO 02/100344

PCT/US02/18493

R¹⁰ is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl and substituted heteroaryl;

R¹¹ is C(O)R¹², wherein R¹² is a covalent bond linking the moiety derived from a GABA analog to K_i;

5 R⁵⁰ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵⁰ and R⁵¹ together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl ring;

10 R⁵¹ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵¹ and R⁵² together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring, or R⁵¹ and R⁵³ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

15 R⁵² is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

20 R⁵³ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵³ and R⁵⁴ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

25 R⁵⁴ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

R⁵⁵ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵⁵ and R⁵⁶, together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl ring;

30 R⁵⁶ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵⁶ and R⁵⁷ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring, or R⁵⁶ and R⁵⁸ together with the atoms to which they are

WO 02/100344

PCT/US02/18493

attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R⁵⁷ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

R⁵⁸ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁵⁸ and R⁵⁹ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R⁵⁹ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

R⁶⁰ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁶⁰ and R⁶¹, together with the atoms to which they are attached form a heterocyclyl ring;

R⁶¹ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁶¹ and R⁶² together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring, or R⁶¹ and R⁶³ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R⁶² is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

R⁶³ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl or R⁶³ and R⁶⁴ together with the atoms to which they are attached form a cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl or substituted heterocyclyl ring;

R⁶⁴ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, substituted alkynyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclyl, substituted heterocyclyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl;

WO 02/100344

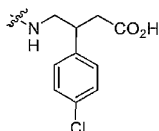
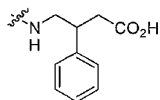
PCT/US02/18493

and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and solvates thereof;
 and provided that the compound of Formula (Ia) has a half-life of at least 1 hour
 when incubated *in vitro* at 37 °C at a concentration of 5 µM with an S9 fraction of Caco-2
 cell homogenate at a protein concentration of 0.5 mg/mL;

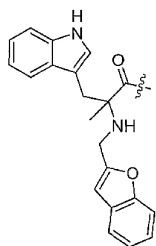
5 and provided that if k is 0 then neither I nor J is derived from alanine, arginine,
 asparagine, aspartic acid, cysteine, glutamine, glutamic acid, glycine, histidine, isoleucine,
 leucine, lysine, methionine, phenylalanine, proline, serine, threonine, tryptophan, tyrosine,
 valine or phenylglycine;

10 and provided that when R⁵, R⁶, R⁹ and R¹⁰ are each hydrogen, then R⁷ and R⁸ are
 neither both hydrogen nor both methyl;

and further provided that when D is either of the following moieties



neither I nor J are selected from the group of moieties consisting of: H₂NCH₂C(O)-,
 H₂NCH(CH₃)C(O)-, NH₂CH₂CH₂C(O)- and



15

26. A compound of Claim 1 or Claim 25, which upon oral administration of a dose of
 GABA analog to a patient in need of therapy, provides therapeutically efficacious levels of a
 GABA analog in the plasma of the patient, where the GABA analog in the plasma of the
 20 patient has a concentration which over time provides a curve of concentration of the GABA
 analog in the plasma over time, the curve having an area under the curve (AUC) which is

WO 02/100344

PCT/US02/18493

substantially more proportional to the dose of GABA analog administered, as compared to the proportionality achieved following oral administration of the GABA analog itself.

27. A compound of Claim 1 or Claim 25, which upon oral administration of a dose of
5 GABA analog to a patient in need of therapy, provides therapeutically efficacious levels of a GABA analog in the plasma of a patient, where the GABA analog in the plasma of the patient has a concentration which over time provides a curve of concentration of the GABA analog in the plasma over time, the curve having a maximum plasma concentration (C_{max}) which is substantially more proportional to the dose of GABA analog administered, as
10 compared to the proportionality achieved following oral administration of the GABA analog itself.

28. A compound of Claim 1 or Claim 25 which is metabolized to produce a GABA
analog at a sufficient rate *in vivo*, upon colonic administration to rats, to produce a C_{max} of
15 the GABA analog in plasma of at least 200% of the C_{max} of the GABA analog in plasma achieved by colonically administering an equimolar dose of the GABA analog itself.

29. A compound of Claim 1 or Claim 25 which is metabolized to produce a GABA
analog at a sufficient rate *in vivo*, upon colonic administration to rats, to produce a C_{max} of
20 the GABA analog in plasma of at least 1000% of the C_{max} of the GABA analog in plasma achieved by colonically administering an equimolar dose of the GABA analog itself.

30. A compound of Claim 1 or Claim 25 which is metabolized to produce a GABA
analog at a sufficient rate *in vivo*, upon colonic administration to rats, to produce an AUC of
25 the GABA analog in plasma of at least 200% of the AUC of the GABA analog in plasma achieved by colonically administering an equimolar dose of the GABA analog itself.

31. A compound of Claim 1 or Claim 25 which is metabolized to produce a GABA
analog at a sufficient rate *in vivo*, upon colonic administration to rats, to produce an AUC of
30 the GABA analog in plasma of at least 500% of the AUC of the GABA analog in plasma achieved by colonically administering an equimolar dose of the GABA analog itself.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

32. A method for treating or preventing epilepsy, depression, anxiety, psychosis, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, panic, pain, inflammatory disease, insomnia, gastrointestinal disorders or ethanol withdrawal syndrome in a patient, comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1.
33. A method for treating or preventing neuropathic pain, muscular pain or skeletal pain in a patient, comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1.
34. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
35. A method for treating or preventing epilepsy, depression, anxiety, psychosis, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, panic, pain, inflammatory disease, insomnia, gastrointestinal disorders or ethanol withdrawal syndrome in a patient, comprising administering to a patient in need of such treatment a pharmaceutical composition according to Claim 34.
36. A method for treating or preventing neuropathic pain, muscular pain or skeletal pain in a patient, comprising administering to a patient in need of such treatment a pharmaceutical composition according to Claim 34.
37. An oral dosage form of a GABA analog derivative, comprising:
a sustained release oral dosage form containing a compound of Claim 1, the dosage form being adapted for oral delivery to a patient;
the dosage form further being adapted to release the compound gradually into the intestinal lumen of the patient over a period after oral administration.
38. The dosage form of Claim 37, wherein the period comprises at least about 6 hours.
39. The dosage form of Claim 37, wherein the period comprises at least about 8 hours.
40. The dosage form of Claim 37, wherein the period comprises at least about 12 hours.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

41. The dosage form of Claim 37, wherein the dosage form releases from 0 to 20% of the compound in 0 to 2 hours, from 20 to 50% of the compound in 2 to 12 hours, from 50 to 85% of the compound in 3 to 20 hours and greater than 75% of the compound in 5 to 18 hours.
42. The dosage form of Claim 37, wherein the dosage form comprises an osmotic dosage form.
43. The dosage form of Claim 37, wherein the dosage form comprises a compound-releasing polymer.
44. The dosage form of Claim 37, wherein the dosage form comprises a compound-releasing lipid.
45. The dosage form of Claim 37, wherein the dosage form comprises a compound-releasing wax.
46. The dosage form of Claim 37, wherein the dosage form comprises tiny timed-release pills.
47. The dosage form of Claim 37, wherein the dosage form comprises compound-releasing beads.
48. A method for achieving sustained release of a GABA analog in a patient in need of therapy, comprising orally administering to the patient a sustained release dosage form containing a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.
49. The method of Claim 48, wherein the sustained release dosage form further contains a pharmaceutically acceptable carrier.

WO 02/100344

PCT/US02/18493

1/3

Synthesis of Aminoacyl and Other Peptide Derivatives of GABA Analogs

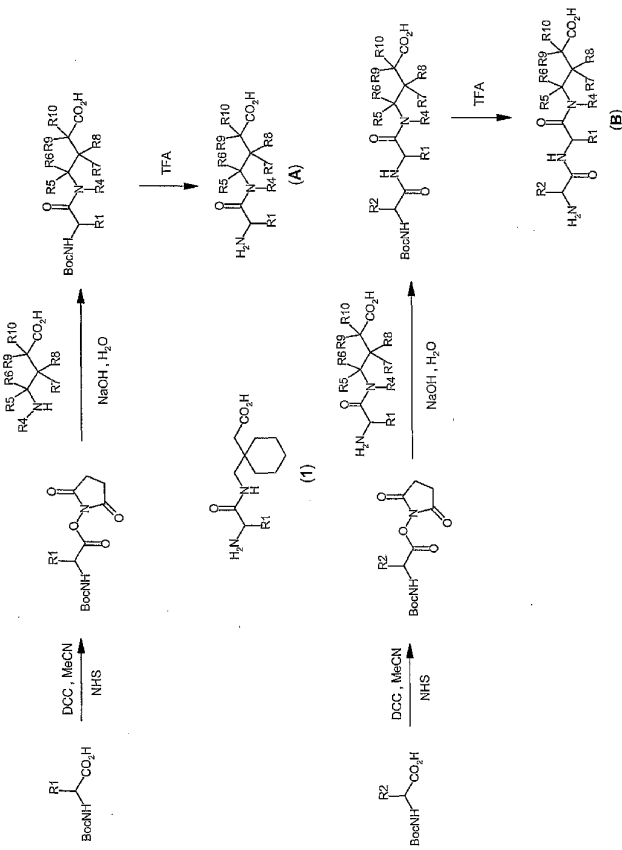


Figure 1

WO 02/100344

PCT/US02/18493

2/3

Synthesis of Aspartate-Gabapentin Derivatives

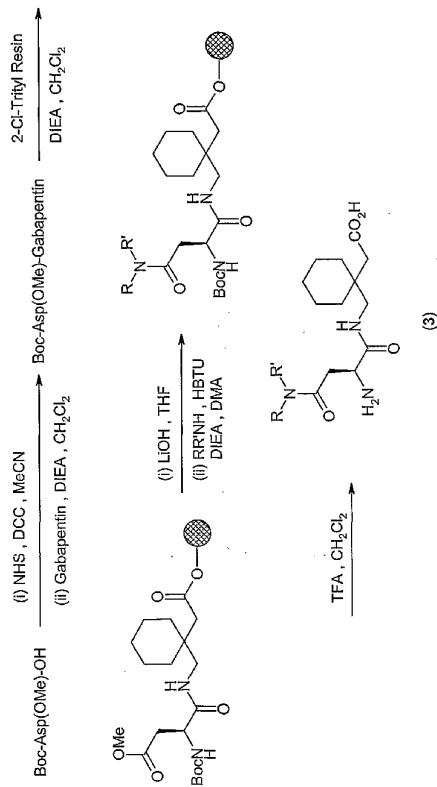


Figure 2

3/3

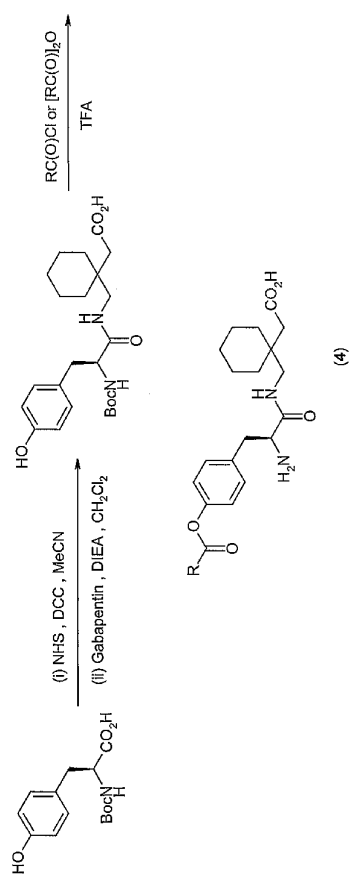


Figure 3

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 December 2002 (19.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2002/100344 A3

(51) International Patent Classification: **C07C 261/00** ZERANGUE, Noa [US/US]; 3330 La Mesa #12, San Carlos, CA 94070 (US).

(21) International Application Number: PCT/US2002/018493 (74) Agents: SWISS, Gerald, F. et al.; Burns, Doane, Swecker & Mathis, L.L.P., P.O. Box 1404, Alexandria, VA 22313-1404 (US).

(22) International Filing Date: 11 June 2002 (11.06.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/297,732 11 June 2001 (11.06.2001) US
60/364,619 18 March 2002 (18.03.2002) US

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 60/297,732 (CIP)
Filed on 11 June 2001 (11.06.2001)

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): GALLOP, Mark, A. [NZ/US]; 511 Orange Avenue, Los Altos, CA 94022 (US). CUNDY, Kenneth, C. [US/US]; 45 Summit Ridge Place, Redwood City, CA 94062 (US). SCHEUERMAN, Randall, A. [US/US]; 963 Sunlite Drive, Santa Clara, CA 95050 (US). BARRETT, Ronald, W. [US/US]; 12900 Arroyo De Arquello, Saratoga, CA 95070 (US).

(88) Date of publication of the international search report: 12 February 2004

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AMINO ACID CONJUGATES PROVIDING FOR SUSTAINED SYSTEMIC CONCENTRATIONS OF GABA ANALOGUES

(57) Abstract: This invention is directed to compounds that provide for sustained systemic concentrations of GABA analogs following administration to animals. This invention is also directed to pharmaceutical compositions including and methods using such compounds.

WO 2002/100344 A3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/18493															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07C 261/00 US CL : 560/24 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 560/24 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN, ESAT, WEST																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A,P</td> <td>US 6,342,529 B1 (SILVERMAN et al) 29 January 2002 (29.01.2002), see the entire document.</td> <td>1-49</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6,140,366 A (SILVERMAN et al) 31 October 2000 (31.10.2000), see the entire document.</td> <td>1-49</td> </tr> <tr> <td>A,P</td> <td>US 6,255,345 B1 (SILVERMAN et al) 03 July 2001 (03.07.2001), see the entire document.</td> <td>1-49</td> </tr> <tr> <td>A,P</td> <td>US 6,291,526 B1 (SILVERMAN et al) 18 September 2001 (18.09.2001), see the entire document.</td> <td>1-49</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A,P	US 6,342,529 B1 (SILVERMAN et al) 29 January 2002 (29.01.2002), see the entire document.	1-49	A	US 6,140,366 A (SILVERMAN et al) 31 October 2000 (31.10.2000), see the entire document.	1-49	A,P	US 6,255,345 B1 (SILVERMAN et al) 03 July 2001 (03.07.2001), see the entire document.	1-49	A,P	US 6,291,526 B1 (SILVERMAN et al) 18 September 2001 (18.09.2001), see the entire document.	1-49
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
A,P	US 6,342,529 B1 (SILVERMAN et al) 29 January 2002 (29.01.2002), see the entire document.	1-49															
A	US 6,140,366 A (SILVERMAN et al) 31 October 2000 (31.10.2000), see the entire document.	1-49															
A,P	US 6,255,345 B1 (SILVERMAN et al) 03 July 2001 (03.07.2001), see the entire document.	1-49															
A,P	US 6,291,526 B1 (SILVERMAN et al) 18 September 2001 (18.09.2001), see the entire document.	1-49															
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, and combinations being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 14 July 2003 (14.07.2003)		Date of mailing of the international search report 04 AUG 2003															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer R. Roman Telephone No. 703-308-1235															

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/40	A 6 1 K 31/40	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/426	A 6 1 K 31/426	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4402	A 6 1 K 31/4402	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/4406	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/4409	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/4453	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/4458	A 6 1 K 31/4458	
A 6 1 K 31/47	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 P 1/00	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/32	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 3
C 0 7 C 237/20	C 0 7 C 237/20	
C 0 7 C 237/24	C 0 7 C 237/24	
C 0 7 C 255/58	C 0 7 C 255/58	
C 0 7 D 211/60	C 0 7 D 211/60	
C 0 7 D 213/53	C 0 7 D 213/53	
C 0 7 D 213/56	C 0 7 D 213/56	
C 0 7 D 215/12	C 0 7 D 215/12	
C 0 7 D 277/20	C 0 7 D 295/18	Z
C 0 7 D 277/30	C 0 7 D 333/24	
C 0 7 D 295/18	C 0 7 D 333/60	
C 0 7 D 333/24	C 0 7 D 277/30	
C 0 7 D 333/60		

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 カンディ, ケネス・シー
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 6 2, レッドウッド・シティ, サミット・リッジ・プレイ
ス 4 5

(72)発明者 シューアマン, ランドール・エイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 5 0 5 0, サンタ・クララ, サンライト・ドライヴ 9 6 3

(72)発明者 バレット, ロナルド・ダブリュー
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 5 0 7 0, サラトガ, アロヨ・デ・アルケーリョ 1 2 9 0 0

(72)発明者 ゼランゲ, ノア

アメリカ合衆国カリフォルニア州94070, サン・カルロス, ラ・メサ 3330, #12

Fターム(参考) 4C023 EA11

4C031 BA08

4C033 AD08 AD17 AD20

4C054 AA02 BB01 CC01 DD38 EE01 FF01

4C055 AA01 BA01 BA02 BA34 BB11 CA01 CA02 CA28 CB11 DA01
DA28 DB11

4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 BB03 BC07 BC17 BC28 BC82 MA01
MA04 MA52 MA60 NA15 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15
ZA18 ZA22 ZA66 ZB11 ZC39

4C206 AA01 AA02 AA03 GA36 HA14 MA01 MA04 MA13 MA14 MA24
MA72 MA80 NA15 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA18
ZA22 ZA66 ZB11 ZC39

4H006 AA01 AA03 AB21 BJ20 BJ50 BS10 BU32 BV22