

(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2013-508366

(P2013-508366A)

(43) 公表日 平成25年3月7日(2013.3.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 211/40 (2006.01)	C07D 211/40 CSP	4C054
A61P 25/16 (2006.01)	A61P 25/16	4C086
A61K 31/445 (2006.01)	A61K 31/445	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 77 頁)

(21) 出願番号	特願2012-535221 (P2012-535221)	(71) 出願人	507170099
(86) (22) 出願日	平成22年10月5日 (2010.10.5)		アマカス セラピューティックス インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成24年6月1日 (2012.6.1)		アメリカ合衆国, ニュー ジャージー州
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/051447		, クランバリー, シダー ブルック
(87) 国際公開番号	W02011/049736		ドライヴ 6
(87) 国際公開日	平成23年4月28日 (2011.4.28)	(74) 代理人	100081422
(31) 優先権主張番号	61/252, 803		弁理士 田中 光雄
(32) 優先日	平成21年10月19日 (2009.10.19)	(74) 代理人	100084146
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山崎 宏
		(74) 代理人	100156122
			弁理士 佐藤 剛
		(74) 代理人	100165892
			弁理士 坂田 啓司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 中枢神経系の変性障害を予防および／または治療するための新規の組成物

(57) 【要約】

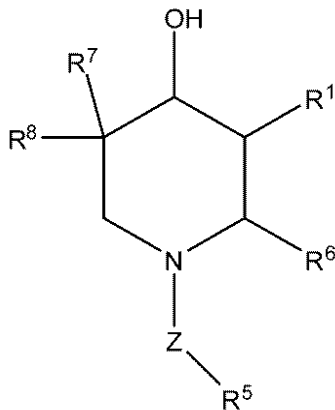
本発明は、中枢神経系の変性障害を予防および／または治療するための新規の化合物および組成物ならびにその使用方法を提供する。特に、本発明はパーキンソン病の予防および／または治療方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

(式中、

R¹ は、C(R²)(R³)(R⁴)であり、R² は、水素、-OHまたはハロゲンであり、

20

R³ は、水素、-OH、ハロゲンまたはC₁~8アルキルであり、R⁴ は、ハロゲン、C₁~8アルキル、置換C₁~8アルキル、アリール、置換アリール、アルキルシクロアルキルまたは置換アルキルシクロアルキルであり、R³およびR⁴はこれらが結合する炭素と一緒にシクロアルキル環を形成してもよく、これは場合により、好ましくはハロゲン、より好ましくは1つまたは複数のフッ素原子によって置換されていてもよく、R⁶ は、水素、C₁~8アルキル、置換C₁~8アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アルキルアリール、または置換アルキルアリールであり、Zは任意であり、存在する場合、Zは、-(CH₂)₁~8-、-C(=O)-、-S(=O)₂NH-、-S(=O)₂-、-C(=S)NH-、-S(=O)₂-CH₃、C(=O)-NH-、-S(=O)₂-NR⁹R¹⁰、-C(=O)C₁~8アルキルまたは-C(=O)CH(NH₂)CH₃であり、

30

R⁹ は、水素、C₁~8アルキルまたは置換C₁~8アルキルであり、R¹⁰ は、水素、C₁~8アルキルまたは置換C₁~8アルキルであり、R⁵ は、水素、C₁~8アルキル、置換C₁~8アルキル、アリール、置換アリール、C₁~8アルケニル、置換C₁~8アルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アミノアリールアルキルまたは置換アミノアリールアルキルであり、R⁷ は、-OHまたはハロゲンであり、そしてR⁸ は、水素、ハロゲンまたはC₁~8アルキルであるが、

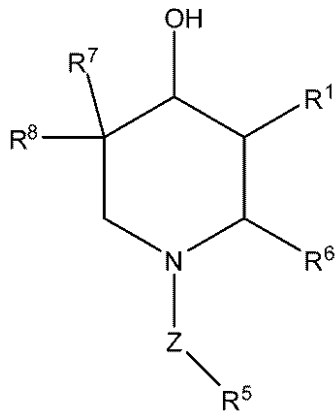
40

ただし、R⁴がハロゲンであり、Zが存在せず、R⁷が-OHであり、R⁵、R⁶およびR⁸が水素である場合、R²およびR³は両方共水素であることはできない)の化合物。

【請求項 2】

式 II :

【化 2】



10

(式中、

R¹ は、C(R²)(R³)(R⁴)であり、R² は、水素、-OHまたはハロゲンであり、R³ は、水素、-OH、ハロゲンまたは-CH₃であり、R⁴ は、ハロゲン、-CH₃、フェニル、フルオロフェニル、メチルフェニル、シクロヘキシルメチルであり、ここで、R⁴がハロゲンである場合、R²およびR³は両方共水素であることはできず、

20

R³およびR⁴はこれらが結合する炭素と一緒にシクロアルキル環を形成してもよく、これは場合により、1つまたは複数のハロゲン原子によって置換されていてもよく、R⁶ は、水素、フェニルアルキルまたは置換フェニルアルキルであり、Zは任意であり、存在する場合、Zは、-(CH₂)-、-C(=O)-、-S(=O)₂NH-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂-CH₃、C(=O)-NH-、-S(=O)₂NR⁹R¹⁰、-C(=S)-NH-または-C(=O)₂-CH₃であり、R⁹ は、水素またはCH₃であり、R¹⁰ は、水素またはCH₃であり、R⁵ は、水素またはアミノフェニルアルキルであり、

30

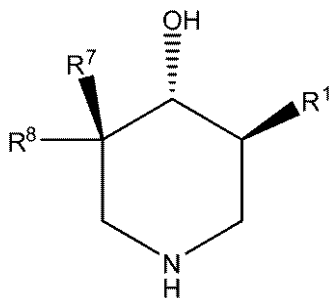
R⁷ は、-OHまたはハロゲンであり、そしてR⁸ は、水素、ハロゲンまたは-CH₃であるが、ただし、R⁴がハロゲンであり、Zが存在せず、R⁷が-OHであり、R⁵、R⁶およびR⁸が水素である場合、R²およびR³は両方共水素であることはできない)

の化合物。

【請求項 3】

式 III :

【化 3】



40

(式中、

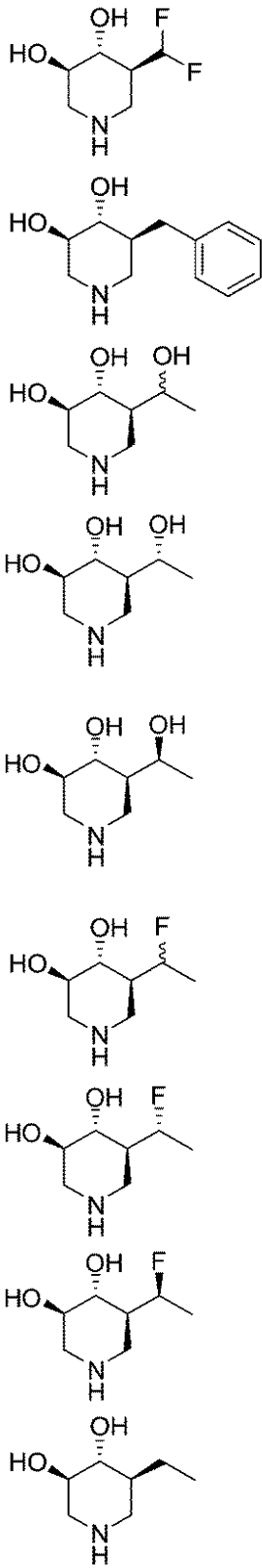
50

R^1 は、 $C(R^2)(R^3)(R^4)$ であり、
 R^2 は、水素、 $-OH$ またはハロゲンであり、
 R^3 は、水素、 $-OH$ 、ハロゲンまたは $-CH_3$ であり、
 R^4 は、ハロゲン、 $-CH_3$ 、フェニル、フルオロフェニル、メチルフェニル、シクロヘキシルメチルであり、ここで、 R^4 がハロゲンである場合、 R^2 および R^3 は両方共水素であることはできず、
 R^3 および R^4 はこれらが結合する炭素と一緒にシクロアルキル環を形成してもよく、これは場合により、1つまたは複数のハロゲン原子によって置換されていてもよく、
 R^7 は、 $-OH$ またはハロゲンであり、そして
 R^8 は、水素、ハロゲンまたは $-CH_3$ であるが、
ただし、 R^4 がハロゲンであり、 R^7 が $-OH$ であり、 R^6 および R^8 が水素である場合、
 R^2 および R^3 は両方共水素であることはできない)
の化合物。

【請求項4】

以下の：

【化 4】



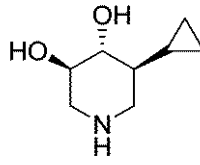
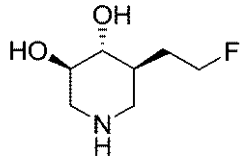
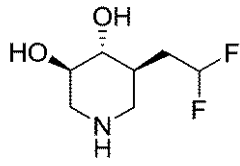
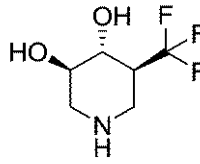
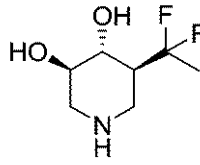
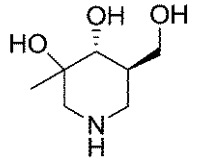
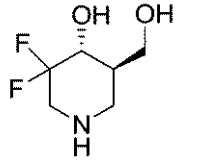
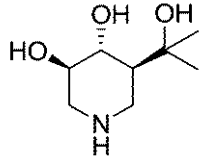
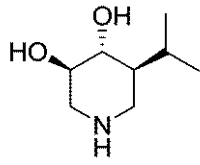
10

20

30

40

【化 5】



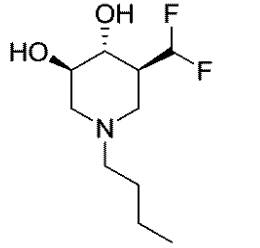
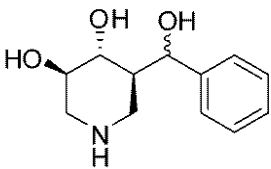
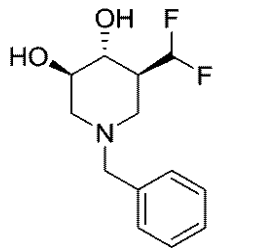
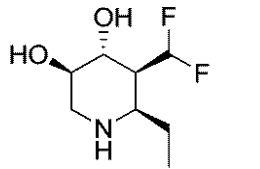
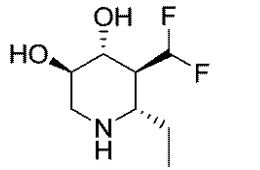
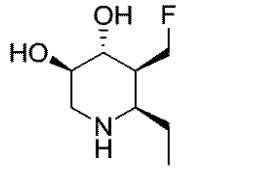
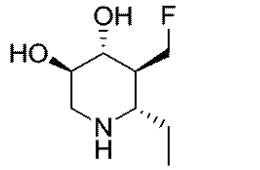
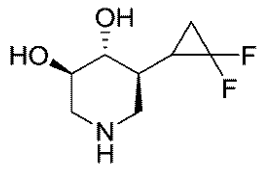
10

20

30

40

【化 6】



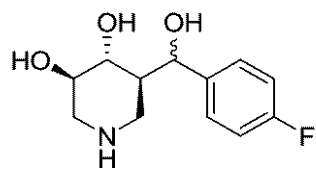
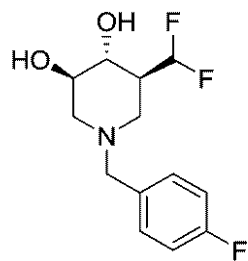
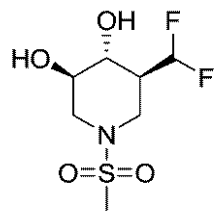
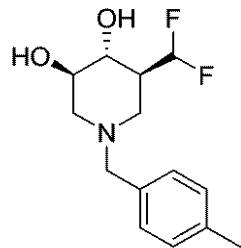
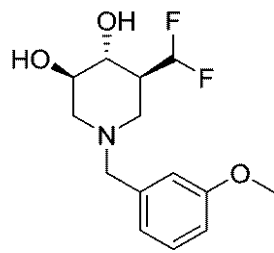
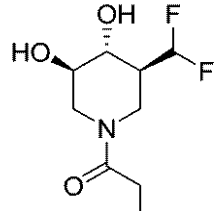
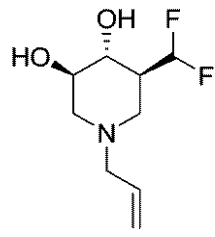
10

20

30

40

【化 7】



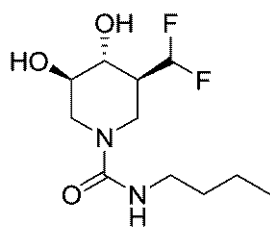
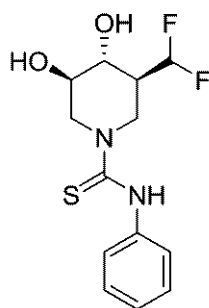
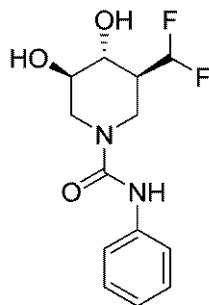
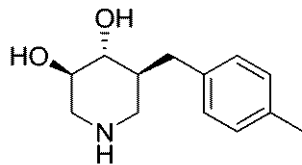
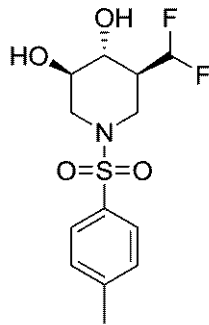
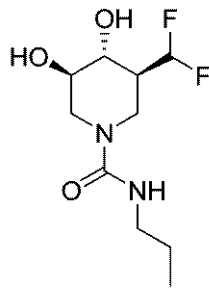
10

20

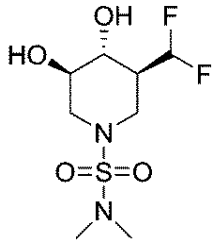
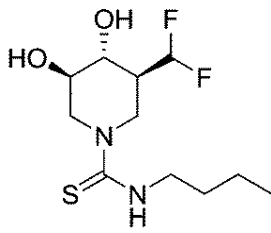
30

40

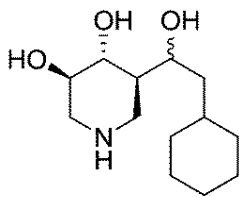
【化 8】



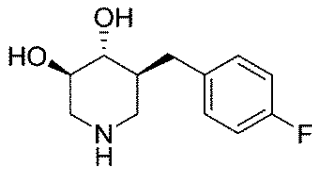
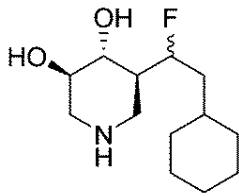
【化 9】



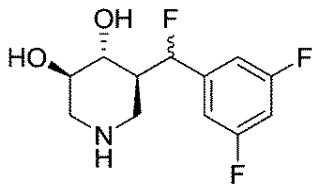
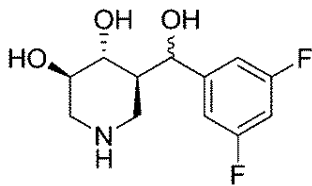
10



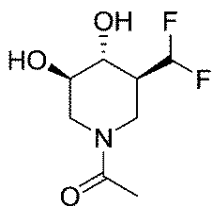
20



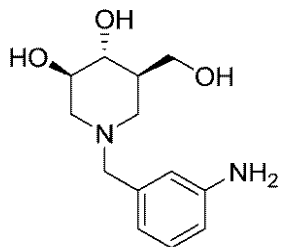
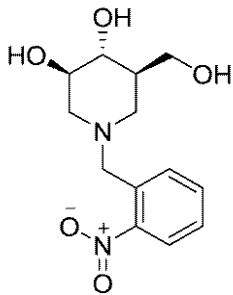
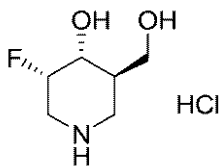
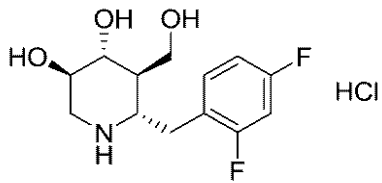
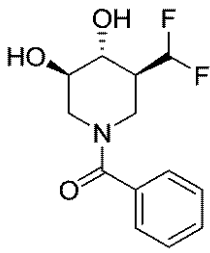
30



40



【化 1 0】



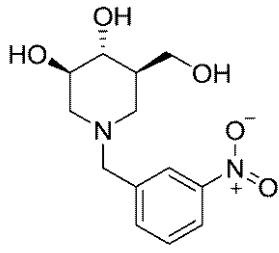
10

20

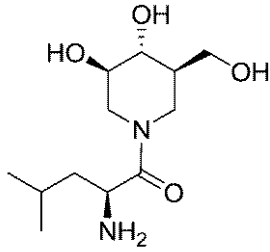
30

40

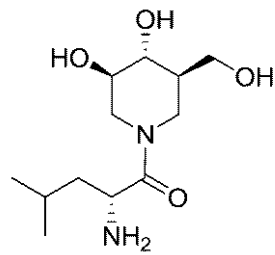
【化 1 1】



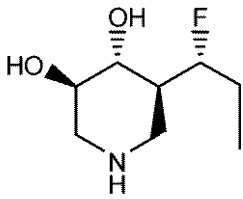
10



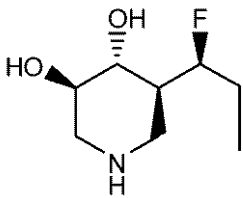
20



30



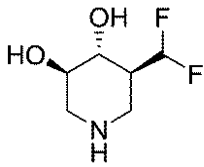
40



から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 5】

【化 1 2】

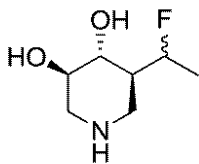


である請求項 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

10

【請求項 6】

【化 1 3】

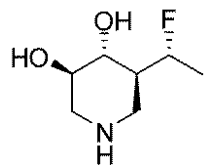


20

である請求項 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 7】

【化 1 4】

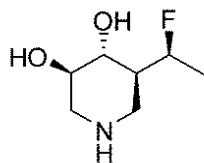


30

である請求項 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 8】

【化 1 5】

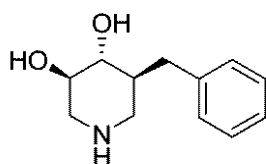


40

である請求項 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 9】

【化 1 6】



である請求項 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

10

【請求項 1 0】

請求項 1 に記載の化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物。

【請求項 1 1】

パーキンソン病を発症する危険性があるか、または前記パーキンソン病であると診断された患者において前記パーキンソン病を予防および / または治療するための方法であって、必要としている患者に、有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 1 2】

パーキンソン病を発症する危険性があるか、または前記パーキンソン病であると診断された患者において前記パーキンソン病を予防および / または治療するための方法であって、必要としている患者に、有効量の請求項 2 に記載の化合物を投与することを含む方法。

20

【請求項 1 3】

パーキンソン病を発症する危険性があるか、または前記パーキンソン病であると診断された患者において前記パーキンソン病を予防および / または治療するための方法であって、必要としている患者に、有効量の請求項 3 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 1 4】

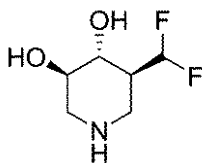
パーキンソン病を発症する危険性があるか、または前記パーキンソン病であると診断された患者においてパーキンソン病を予防および / または治療するための方法であって、必要としている患者に、有効量の請求項 4 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 1 5】

前記化合物が、

30

【化 1 7】



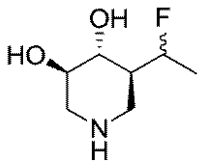
またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項 1 4 に記載の方法。

40

【請求項 1 6】

前記化合物が、

【化 1 8】

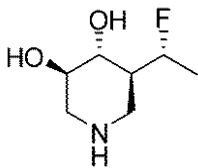


またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項 1 4 に記載の方法。 10

【請求項 1 7】

前記化合物が、

【化 1 9】



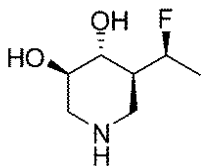
20

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記化合物が、

【化 2 0】



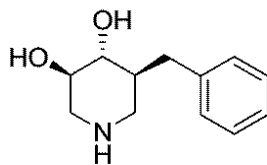
30

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記化合物が、

【化 2 1】



40

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 2 0】

有効量の少なくとも 1 つの他の治療薬を投与することをさらに含む、請求項 1 1 に記載の方法。

50

【請求項 2 1】

少なくとも1つの他の治療薬が、レボドパ、抗コリン薬、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害薬、ドーパミン受容体アゴニスト、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、末梢デカルボキシラーゼ阻害薬、または抗炎症薬である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 2 2】

・ 有効量の請求項 1 に記載の化合物、またはこれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、またはこれらの2つ以上の任意の組み合わせを有する容器と、

・ 前記容器を用いてパーキンソン病を予防および/または治療するための使用説明書と

を含むキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、参照によってその内容が本明細書中に援用される2009年10月19日に
出願された米国仮特許出願第61/252,803号の利益を主張する。

【0002】

本発明は、中枢神経系の変性障害を予防および/または治療するための、薬理的シャペロンとして知られている新規の化合物および組成物ならびにその使用方法を提供する。特に、本発明は、パーキンソン病の予防および/または治療方法を提供する。

【0003】

多くの中枢神経系の変性障害はタンパク質または脂質の病的凝集に関連する。例えば、シヌクレイン病は、シヌクレインタンパク質の恒常性の破壊により生じる疾患群である。特に、シヌクレインの凝集は、パーキンソン病、レビー小体型認知症、および多系統萎縮症などのレビー小体を特徴とする病的状態に関連する。同様に、シヌクレイン断片の非A成分は、アルツハイマー病のアミロイド斑において見出される。近年、脳内のグルコセレブロシダーゼ(グルコシダーゼ、GCase)活性の増強は、脳内のシヌクレインの蓄積を防止することが示された(非特許文献1)。従って、GCase活性を増強する薬剤は、中枢神経系の変性障害を発症する危険性があるか、または中枢神経系の変性障害であると診断された患者に救済を提供することができる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】the Society for Neuroscience Annual Meeting, San Diego, CA, 2007年において発表された、Sean Clark, Ying Sun, You-Hai Xu, Gregory Grabowski, および Brandon Wustman, 「A biochemical link between Gaucher and Parkinson's disease and a potential new approach to treating synucleinopathies: a pharmacological chaperone for beta-glucocerebrosidase prevents accumulation of alpha-synuclein in a Parkinson's mouse model」

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

より高い生活の質を患者に提供すると共により良い臨床結果を達成する、中枢神経系の変性障害の予防および/または治療のために使用可能な新規の治療化合物が必要とされている。特に、より高い生活の質を患者に提供すると共により良い臨床結果を達成する、パ

10

20

30

40

50

ーキンソン病およびアルツハイマー病などのシヌクレイン病の予防および/または治療のための新規の治療化合物が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

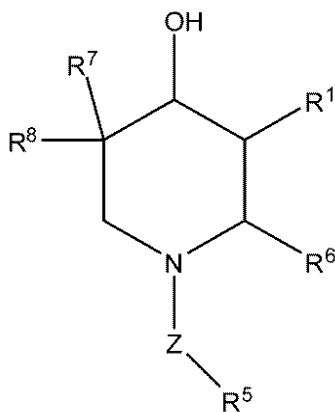
本発明は、中枢神経系の変性障害を発症する危険性があるか、または中枢神経系の変性障害であると診断された患者においてそれを予防および/または治療するための新規の化合物および組成物ならびにその使用方法を提供し、本方法は、必要としている患者に、本明細書において記載される有効量の化合物を投与することを含む。

【0007】

1つの態様では、中枢神経系の変性障害を発症する危険性があるか、または中枢神経系の変性障害であると診断された患者においてそれを予防および/または治療するための化合物および組成物ならびにその使用方法が提供されており、本方法は、必要としている患者に、式I：

10

【化1】



20

(式中、

R¹ は、C(R²)(R³)(R⁴)であり、

R² は、水素、-OHまたはハロゲンであり、

30

R³ は、水素、-OH、ハロゲンまたはC₁-₈アルキルであり、

R⁴ は、ハロゲン、C₁-₈アルキル、置換C₁-₈アルキル、アリール、置換アリール、アルキルシクロアルキルまたは置換アルキルシクロアルキルであり、

R³ および R⁴ はこれらが結合する炭素と一緒にシクロアルキル環を形成してもよく、これは場合により、好ましくはハロゲン、より好ましくは1つまたは複数のフッ素原子によって置換されていてもよく、

R⁶ は、水素、C₁-₈アルキル、置換C₁-₈アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アルキルアリール、または置換アルキルアリールであり、

Zは任意であり、存在する場合、Zは、-(CH₂)₁-₈-、-C(=O)-、-S(=O)₂NH-、-S(=O)₂-、-C(=S)NH-、-S(=O)₂-CH₃、C(=O)-NH-、-S(=O)₂-NR⁹R¹⁰、-C(=O)C₁-₈アルキルまたは-C(=O)CH(NH₂)CH₃であり、

40

R⁹ は、水素、C₁-₈アルキルまたは置換C₁-₈アルキルであり、

R¹⁰ は、水素、C₁-₈アルキルまたは置換C₁-₈アルキルであり、

R⁵ は、水素、C₁-₈アルキル、置換C₁-₈アルキル、アリール、置換アリール、C₁-₈アルケニル、置換C₁-₈アルケニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アルキルアリール、置換アルキルアリール、アミノアリールアルキルまたは置換アミノアリールアルキルであり、

R⁷ は、-OHまたはハロゲンであり、そして

R⁸ は、水素、ハロゲンまたはC₁-₈アルキルであるが、

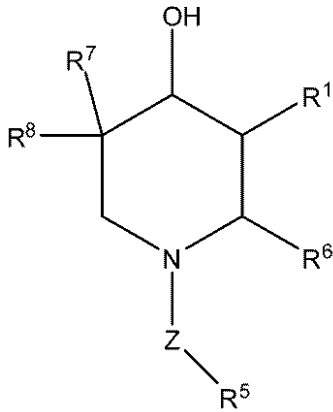
50

ただし、 R^4 がハロゲンであり、 Z が存在せず、 R^7 が $-OH$ であり、 R^5 、 R^6 および R^8 が水素である場合、 R^2 および R^3 は両方共水素であることはできない) によって定義される有効量の化合物を投与することを含む。

【0008】

別の態様では、中枢神経系の変性障害を発症する危険性があるか、または中枢神経系の変性障害であると診断された患者においてそれを予防および/または治療するための化合物および組成物ならびにその使用方法が提供されており、本方法は、必要としている患者に、式 I I :

【化 2】



10

20

(式中、

R^1 は、 $C(R^2)(R^3)(R^4)$ であり、

R^2 は、水素、 $-OH$ またはハロゲンであり、

R^3 は、水素、 $-OH$ 、ハロゲンまたは $-CH_3$ であり、

R^4 は、ハロゲン、 $-CH_3$ 、フェニル、フルオロフェニル、メチルフェニル、シクロヘキシルメチルであり、ここで、 R^4 がハロゲンである場合、 R^2 および R^3 は両方共水素であることはできず、

R^3 および R^4 はこれらが結合する炭素と一緒になってシクロアルキル環を形成してもよく、これは場合により、1つまたは複数のハロゲン原子によって置換されていてもよく、

R^6 は、水素、フェニルアルキルまたは置換フェニルアルキルであり、

Z は任意であり、存在する場合、 Z は、 $-(CH_2)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2-CH_3$ 、 $C(=O)-NH-$ 、 $-S(=O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(=S)-NH-$ または $-C(=O)_2-CH_3$ であり、

R^9 は、水素または CH_3 であり、

R^{10} は、水素または CH_3 であり、

R^5 は、水素またはアミノフェニルアルキルであり、

R^7 は、 $-OH$ またはハロゲンであり、そして

R^8 は、水素、ハロゲンまたは $-CH_3$ であるが、

ただし、 R^4 がハロゲンであり、 Z が存在せず、 R^7 が $-OH$ であり、 R^5 、 R^6 および R^8 が水素である場合、 R^2 および R^3 は両方共水素であることはできない) によって定義される有効量の化合物を投与することを含む。

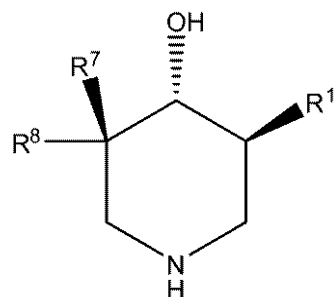
30

40

【0009】

さらに別の態様では、中枢神経系の変性障害を発症する危険性があるか、または中枢神経系の変性障害であると診断された患者においてそれを予防および/または治療するための化合物および組成物ならびにその使用方法が提供されており、本方法は、必要としている患者に、式 I I I :

【化 3】



10

(式中、

R¹ は、C(R²)(R³)(R⁴)であり、

R² は、水素、-OHまたはハロゲンであり、

R³ は、水素、-OH、ハロゲンまたは-CH₃であり、

R⁴ は、ハロゲン、-CH₃、フェニル、フルオロフェニル、メチルフェニル、シクロヘキシルメチルであり、ここで、R⁴がハロゲンである場合、R²およびR³は両方共水素であることはできず、

R³およびR⁴はこれらが結合する炭素と一緒にシクロアルキル環を形成してもよく、これは場合により、1つまたは複数のハロゲン原子によって置換されていてもよく、

R⁷ は、-OHまたはハロゲンであり、そして

R⁸ は、水素、ハロゲンまたは-CH₃であるが、

ただし、R⁴がハロゲンであり、R⁷が-OHであり、R⁶およびR⁸が水素である場合、R²およびR³は両方共水素であることはできない)

によって定義される有効量の化合物を投与することを含む。

【0010】

上記の式I、II、およびIIIにおけるR²、R³およびR⁴が不安定な分子を生じないように選択され得ることは、当業者により理解される。

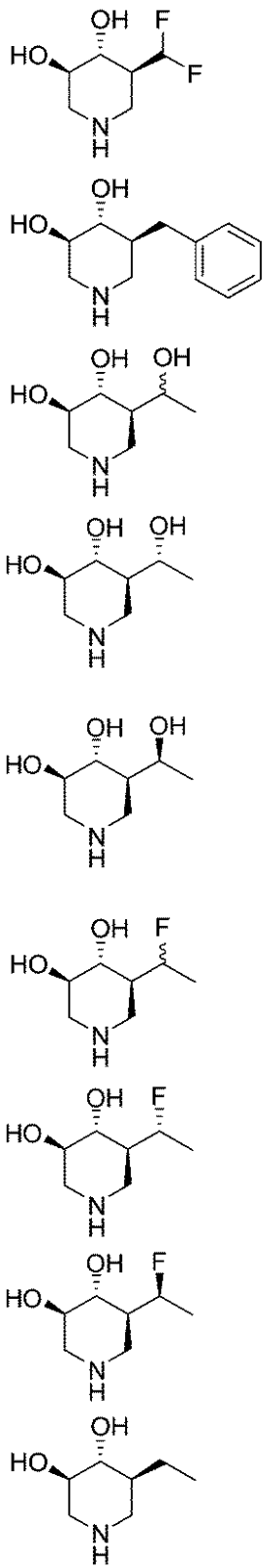
【0011】

さらに別の態様では、中枢神経系の変性障害を発症する危険性があるか、または中枢神経系の変性障害であると診断された患者においてそれを予防および/または治療ための化合物および組成物ならびにその使用方法が提供されており、本方法は、必要としている患者に、以下の：

20

30

【化 4】



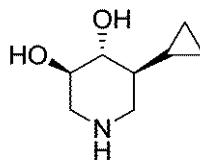
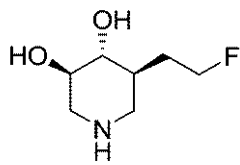
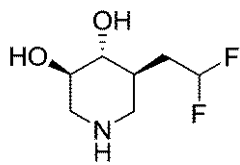
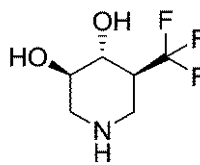
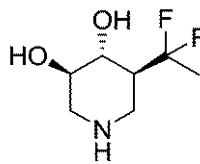
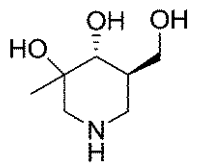
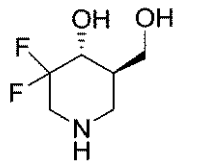
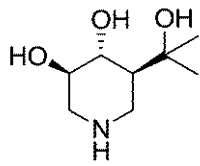
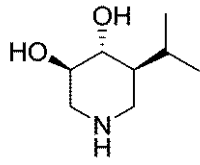
10

20

30

40

【化 5】



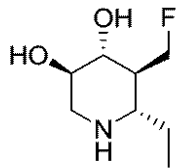
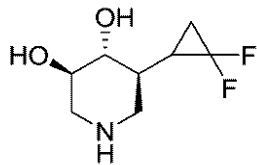
10

20

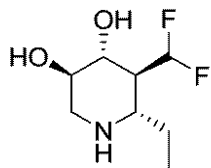
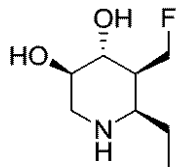
30

40

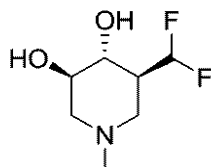
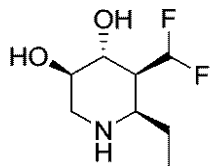
【化 6】



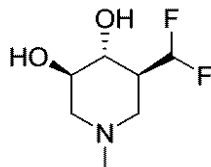
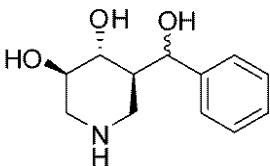
10



20

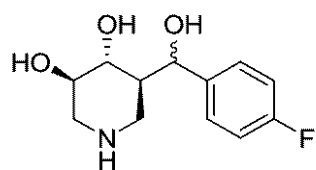
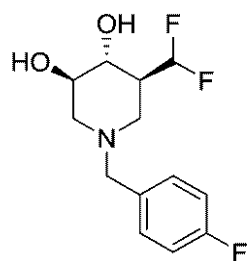
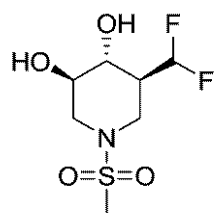
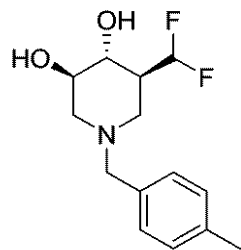
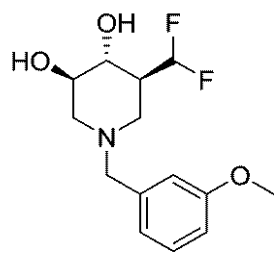
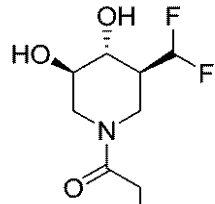
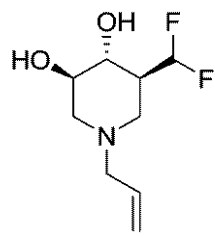


30



40

【化 7】



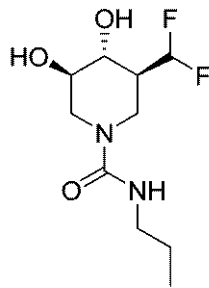
10

20

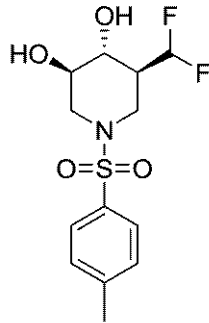
30

40

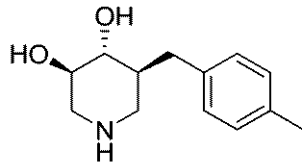
【化 8】



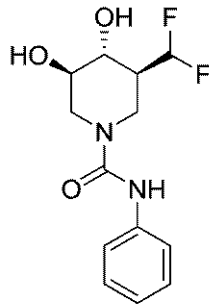
10



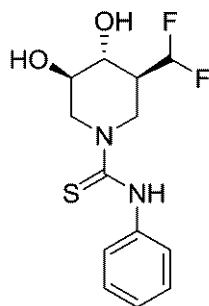
20



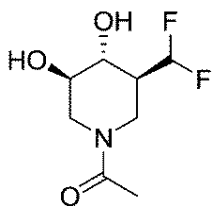
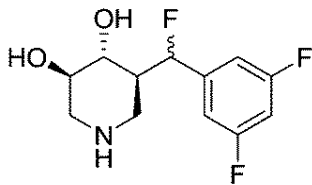
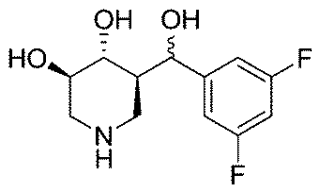
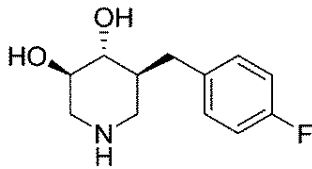
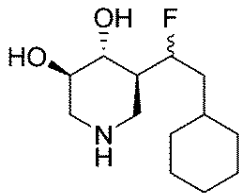
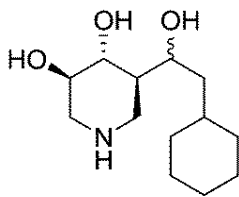
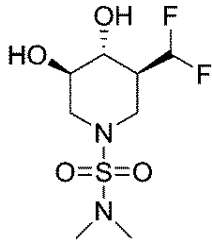
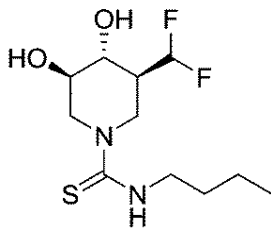
30



40



【化 9】



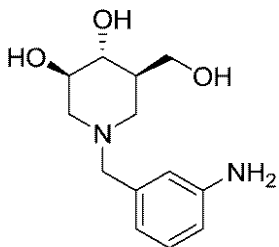
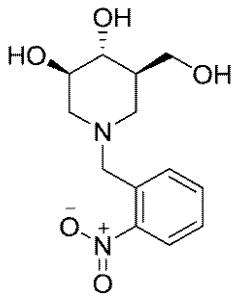
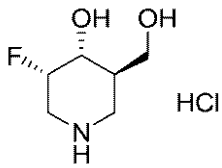
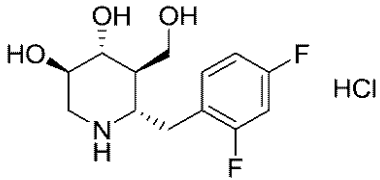
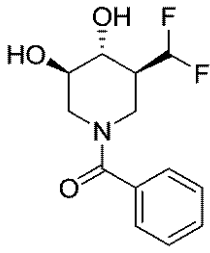
10

20

30

40

【化 1 0】



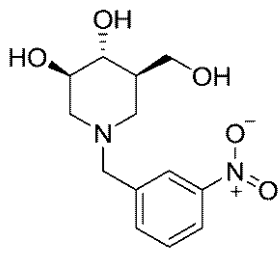
10

20

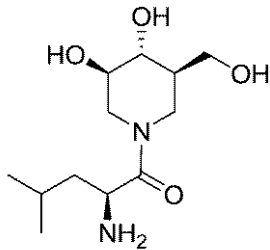
30

40

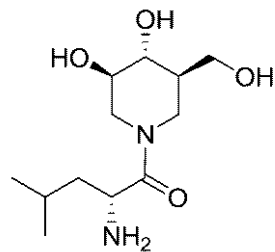
【化 1 1】



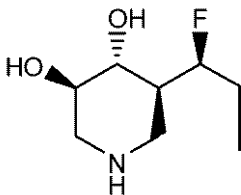
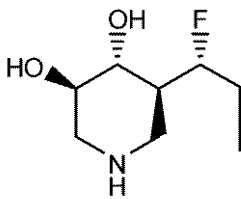
10



20



30



40

から選択される有効量の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを含む。

【0012】

一実施形態では、化合物は、(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3R, 4R, 5S) - 5 - (1 - フルオロエチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3R, 4R, 5S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオール、またはこれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。一実施形態では、化合物は、(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。一実施形態では、化合物は、(3R, 4R, 5S) - 5 - (1 - フルオロエ

50

チル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。一実施形態では、化合物は、(3R, 4R, 5S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオール、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0013】

一実施形態では、変性障害はシヌクレイン病である。一実施形態では、変性障害はレビー小体の特徴とする。一実施形態では、変性障害はパーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症またはアルツハイマー病である。一実施形態では、変性障害は少なくとも1つのタンパク質の凝集に関連する。一実施形態では、変性障害はシヌクレインの凝集に関連する。一実施形態では、変性障害は非A成分の凝集に関連する。一実施形態では、変性障害は少なくとも1つの糖脂質の蓄積に関連する。一実施形態では、変性障害は少なくとも1つのスフィンゴ糖脂質の蓄積に関連する。一実施形態では、変性障害はグルコセレブロシドの蓄積に関連する。一実施形態では、変性障害はグルコセレブロシダーゼの変異に関連する。一実施形態では、本方法はさらに、有効量の少なくとも1つの他の治療薬を投与することを含む。一実施形態では、少なくとも1つの他の治療薬は、レボドパ、抗コリン薬、カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ阻害薬、ドーパミン受容体アゴニスト、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、末梢デカルボキシラーゼ阻害薬、または抗炎症薬である。

10

【0014】

また本発明は、パーキンソン病を発症する危険性があるか、またはパーキンソン病であると診断された患者においてそれを予防および/または治療するための方法も提供し、本方法は、必要としている患者に、有効量の上記の化合物のいずれか、またはこれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、またはこれらの2つ以上の任意の組み合わせを投与することを含む。

20

【0015】

一実施形態では、本方法は、化合物(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3R, 4R, 5S) - 5 - (1 - フルオロエチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3R, 4R, 5S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオール、またはこれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを含む。一実施形態では、本方法は、化合物(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを含む。一実施形態では、本方法は、化合物(3R, 4R, 5S) - 5 - (1 - フルオロエチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを含む。一実施形態では、本方法は、化合物(3R, 4R, 5S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオール、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与することを含む。

30

【0016】

一実施形態では、本方法は、有効量の少なくとも1つの他の治療薬を投与することを含む。一実施形態では、少なくとも1つの他の治療薬は、レボドパ、抗コリン薬、カテコール - O - メチルトランスフェラーゼ阻害薬、ドーパミン受容体アゴニスト、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、末梢デカルボキシラーゼ阻害薬、または抗炎症薬である。

40

【0017】

また本発明は、

- ・ 有効量の本発明の化合物のいずれかを単独または組み合わせて有する容器と、
- ・ この容器を用いて中枢神経系の変性障害を予防および/または治療するための使用

説明書と

を含むキットも提供する。一実施形態では、中枢神経系の変性障害はパーキンソン病である。一実施形態では、中枢神経系の変性障害はアルツハイマー病である。

【発明を実施するための形態】

50

【0018】

本明細書で使用される場合、次の用語は、以下で説明される定義を有するものとする。

【0019】

本明細書で使用される場合、「中枢神経系の変性障害」という語句は、ニューロン、髄鞘または軸索などの中枢神経系の成分の早期変性に関連するあらゆる障害を意味する。このような障害には、多発脳梗塞性認知症、ハンチントン病、ピック病、筋萎縮性側索硬化症、クロイツフェルトヤコブ病、前頭葉変性症、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症またはアルツハイマー病が含まれるが、これらに限定されない。

【0020】

本明細書で使用される場合、「治療する」という用語は、言及された障害に関連する1つまたは複数の症状を寛解させることを意味する。

【0021】

本明細書で使用される場合、「予防する」という用語は、言及された障害の症状を軽減することを意味する。

【0022】

本明細書で使用される場合、「有効量」という語句は、言及された障害を発症する危険性があるか、または言及された障害であると診断された患者を予防および/または治療し、従って所望の治療効果をもたらすために有効な量を意味する。

【0023】

本明細書で使用される場合、「患者」という用語は哺乳類（例えば、ヒト）を意味する。

【0024】

本発明を説明するために使用される種々の用語の化学的な定義は以下に記載されている。これらの定義は、特定の場合に他で制限されない限り、個々にまたはより大きいグループの一部として、本明細書全体を通してその用語が使用される際に適用される。

【0025】

「アルキル」という用語は、1～20個の炭素原子、好ましくは1～8個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖非置換炭化水素基を指す。「低級アルキル」という語句は、1～4個の炭素原子を有する非置換アルキル基を指す。

【0026】

「置換アルキル」という用語は、例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキシ、アルカノイル、アリーロキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、二置換アミン（ここで、2個のアミノ置換基はアルキル、アリールまたはアラルキルから選択される）、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、置換アルカノイルアミノ、置換アリールアミノ、置換アラルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルチオノ、アリールチオノ、アラルキルチオノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、スルホンアミド（例えば、 SO_2NH_2 ）、置換スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル（例えば、 CONH_2 ）、置換カルバミル（例えば、 CONH アルキル、 CONH アリール、 CONH アラルキル、またはアルキル、アリールもしくはアラルキルから選択される2個の置換基が窒素上にある場合）、アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、グアニジノおよびヘテロシクロ（例えば、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジルなど）などの1～4個の置換基によって置換されたアルキル基を指す。上記の場合において、置換基がさらに置換される場合は、アルキル、アルコキシ、アリールまたはアラルキルによって行われるであろう。

【0027】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。

【0028】

10

20

30

40

50

「アリアル」という用語は、フェニル、ナフチル、ピフェニルおよびジフェニル基（それぞれ、置換されていてもよい）などの、環位置に6～12個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族炭化水素基を指す。

【0029】

「アラルキル」という用語は、ベンジルなどの、アルキル基を介して直接結合されたアリアル基を指す。同様に、「アルキルアリアル」という用語は、メチルベンジルなどの、アリアル基を介して直接結合されたアルキル基を指す。

【0030】

「置換アリアル」という用語は、例えば、アルキル、置換アルキル、ハロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アラルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、ウレイド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルバミル、アルコキシカルボニル、アルキルチオノ、アリアルチオノ、アリアルスルホニルアミン、スルホン酸、アルキスルホニル (alkylsulfonyl)、スルホンアミド、アリアルオキシなどの1～4個の置換基によって置換されたアリアル基を指す。置換基は、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アリアル、置換アリアル、置換アルキルまたはアラルキルによってさらに置換されていてもよい。

10

【0031】

「ヘテロアリアル」という用語は、場合により置換されていてもよい芳香族基、例えば、4～7員単環式、7～11員二環式、または10～15員三環式環系を指し、少なくとも1つのヘテロ原子および少なくとも1つの炭素原子を含有する環、例えば、ピリジン、テトラゾール、インダゾールを有する。

20

【0032】

「アルケニル」という用語は、1～4個の二重結合を有し、2～20個の炭素原子、好ましくは2～15個の炭素原子、最も好ましくは2～8個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

【0033】

「置換アルケニル」という用語は、例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル、置換カルバミル、グアニジノ、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジルなどの1～2個の置換基によって置換されたアルケニル基を指す。

30

【0034】

「アルキニル」という用語は、1～4個の三重結合を有し、2～20個の炭素原子、好ましくは2～15個の炭素原子、最も好ましくは2～8個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

【0035】

「置換アルキニル」という用語は、例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル、置換カルバミル、グアニジノおよびヘテロシクロ（例えば、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジルなど）などの置換基によって置換されたアルキニル基を指す。

40

【0036】

「シクロアルキル」という用語は、好ましくは1～3個の環および1つの環につき3～7個の炭素を含有する、場合により置換されていてもよい飽和環状炭化水素環系を指し、これはさらに不飽和C3～C7炭素環式環 (carbocyclic) と縮合されていてもよい。例示的な基としては、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、シクロヘプチル、シクロクチル (cycloctyl)、シクロデシル、シクロ

50

ドデシル、およびアダマンチルが挙げられる。例示的な置換基には、上記のような1つまたは複数のアルキル基、あるいはアルキル置換基として上述された1つまたは複数の基が含まれる。

【0037】

「複素環」、「複素環式」および「ヘテロシクロ」という用語は、少なくとも1つの炭素原子を含有する環内に少なくとも1つのヘテロ原子を有する、場合により置換されていてもよい完全飽和または不飽和の芳香族または非芳香族環状基を指し、例えば、4～7員単環式、7～11員二環式、または10～15員三環式環系である。ヘテロ原子を含有する複素環式基のそれぞれの環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1、2または3個のヘテロ原子を有することができ、ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は場合により4級化されていてもよい。複素環式基は、任意のヘテロ原子または炭素原子において結合され得る。

10

【0038】

例示的な単環式複素環式基としては、ピロリジニル、ピロリル、インドリル、ピラゾリル、オキサニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2-オキソペペラジニル、2-オキソペペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキサゼピニル、アゼピニル、4-ペペリドニル、ピリジル、N-オキソ-ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキサチエニル、ジオキサニル、イソチアゾリジニル、チエタニル、チラニル、トリアジニル、およびトリアゾリルなどが挙げられる。

20

【0039】

例示的な二環式複素環式基(heterocyclic)としては、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、キノリニル-N-オキシド、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル(例えば、フロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,1-b]ピリジニル]またはフロ[2,3-b]ピリジニルなど)、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(例えば、3,4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニルなど)、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズピラゾリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、ジヒドロベンゾピラニル、インドリニル、イソクロマニル、イソインドリニル、ナフチリジニル、フタラジニル、ペペロニル、プリニル、ピリドピリジニル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリニル、チエノフリル、チエノピリジニル、チエノチエニルなどが挙げられる。

30

40

【0040】

例示的な置換基には、上記のような1つまたは複数のアルキルまたはアラルキル基、あるいはアルキル置換基として上述された1つまたは複数の基が含まれる。

【0041】

また、エポキシドおよびアジリジンなどのより小さいヘテロシクロも含まれる。

【0042】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄および窒素を含むものとする。

【0043】

パーキンソン病は、英国パーキンソン病協会(United Kingdom Parkinson's Disease Society)の脳バンク臨床診断基準(Hug

50

hesら, Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurological Neurosurg Psychiatry 1992年, 55:181-184を参照)、および/またはGelbら, Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. Arch Neurol. 1999年, 56(1):33-39によって記載される基準に従って患者に診断され得る。同様に、パーキンソン病の重症度は、パーキンソン病統一スケール(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)を用いて確認され得る。例えば、Fahnら, Recent developments in Parkinson's disease. New York: Macmillan, 1987年:153-163中の、FahnおよびElton, Members of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. を参照されたい。

10

【0044】

アルツハイマー病は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第4版:DSM-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association、1994年のアルツハイマー型認知症の基準に従って患者に診断され得る。同様に、推定(probable)アルツハイマー病の基準は、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Associationの基準に基づいて確認され得る。McKhannら, Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984年, 34:939-944も参照されたい。

20

30

【0045】

多系統萎縮症(MSA)は、脳の運動、平衡および自動調節中枢におけるグリア細胞質内封入体(Papp-Lantos体としても知られている)を特徴とする。MSAの最も一般的な最初の徴候は、最初の症状の62%において見られる「無動-硬直(akinetic-rigid)症候群」の出現(すなわち、パーキンソン病に類似した動作の開始の遅さ)である。発症時の他の一般的な徴候には、平衡に関する問題(22%において見られる)が含まれ、次に尿生殖器の問題(9%)が含まれる。男性では、最初の徴候は勃起不全(勃起を達成または維持することができない)であり得る。男性も女性も、多くの場合、切迫、頻度、排尿不全、または放尿(維持)不能を含む膀胱に関する問題を経験する。約5人に1人のMSA患者は、疾患の最初の年に転倒を経験するであろう。疾患が進行するにつれて、3つの症状群が優位を占める。これらは、(i)パーキンソニズム(遅くて硬直した動作、筆跡が小さく細長く(spidery)なる)、(ii)小脳機能不全(運動および平衡の調和の困難)、ならびに(iii)体位性または起立性低血圧(立っているときに眩暈または失神を引き起こす)、尿失禁、インポテンス、便秘、口渇、乾燥肌、異常発汗による体温調節の困難、睡眠中の異常呼吸を含む自律神経機能不全(自動的な体の機能の障害)である。特に、これらの症状の全てが全ての患者によって経験されるわけではない。

40

【0046】

レビー小体型認知症(DLB)は、進行性認知症の最も一般的なタイプの1つである。DLBの中心的な特徴は、3つの付加的な決定的特徴:(1)頻繁な眠気、嗜眠、宙を見

50

つめて長期間過ごす、または発話の混乱などの警戒および注意の顕著な「変動」、(2) 反復性の幻視、ならびに(3) 硬直および自発運動の減少などのパーキンソン病様運動症状と組み合わされた進行性の認知低下である。また人々はうつ病を患っていることもある。DLBの症状は、記憶および運動制御の特定の態様を制御する脳の領域におけるニューロンの核内部のレビー小体(蓄積されたシヌクレインタンパク質の薄片)の発達によって引き起こされる。研究者らは、シヌクレインが何故レビー小体内に蓄積するのか、あるいはレビー小体がどのようにしてDLBの症状を引き起こすのかを正確には知らないが、シヌクレインの蓄積がパーキンソン病、多系統萎縮症、およびいくつかの他の障害(「シヌクレイン病」とも呼ばれる)にも関係していることは知っている。DLBおよびパーキンソン病間、ならびにDLBおよびアルツハイマー病間の症状の類似性は、多くの場合、医師が確定診断を行うことを困難にし得る。さらに、レビー小体は、パーキンソン病およびアルツハイマー病の人々の脳においても見出されることが多い。これらの知見は、DLBが認知症のこれらの他の原因と関係しているか、あるいは個人が両方の疾患を同時に有し得ることを示唆する。DLBは、通常、疾患の家族歴が不明の人々において孤発的に生じる。しかしながら、時折、珍しい家族性の症例が報告されている。

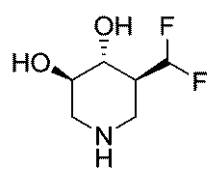
10

【0047】

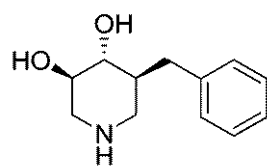
化合物

本発明の新規の化合物は、以下に提供される：

【化 1 2】

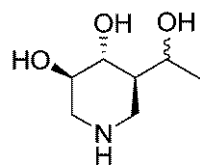


(3R,4R,5S)-5-(ジフルオロメチル)ピペリジン-3,4-ジオール

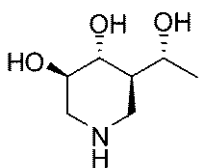


(3R,4R,5S)-5-ベンジルピペリジン-3,4-ジオール

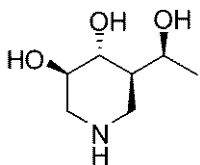
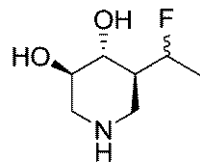
10



(3R,4R,5R)-5-(1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3,4-ジオール

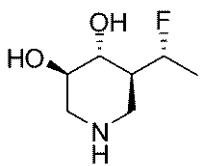
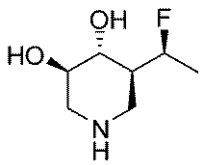
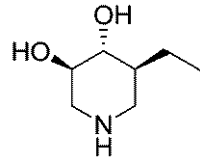
(3R,4R,5R)-5-(1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3,4-ジオール
(立体異性体A)

20

(3R,4R,5R)-5-(1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3,4-ジオール
(立体異性体B)

(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロエチル)ピペリジン-3,4-ジオール

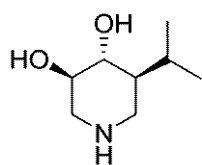
30

(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロエチル)ピペリジン-3,4-ジオール
(立体異性体A)(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロエチル)ピペリジン-3,4-ジオール
(立体異性体B)

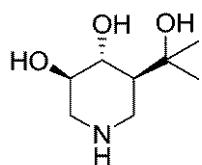
(3R,4R,5S)-5-エチルピペリジン-3,4-ジオール

40

【化 1 3】

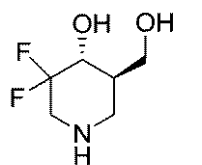


(3R,4R,5S)-5-イソプロピルピペリジン-3,4-ジオール

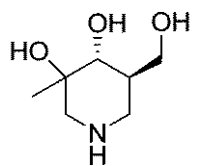


(3R,4R,5S)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-3,4-ジオール

10

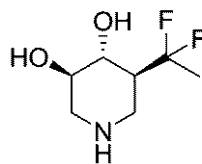


(4R,5R)-3,3-ジフルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-オール

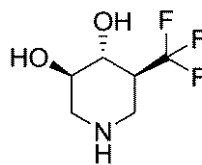


(4R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピペリジン-3,4-ジオール

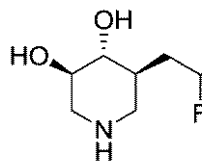
20



(3R,4R,5S)-5-(1,1-ジフルオロエチル)ピペリジン-3,4-ジオール

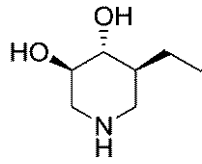


(3R,4R,5S)-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3,4-ジオール

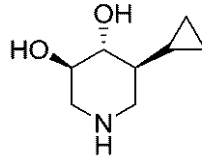


(3R,4R,5S)-5-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-3,4-ジオール

30



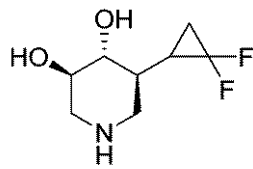
(3R,4R,5S)-5-(2-フルオロエチル)ピペリジン-3,4-ジオール



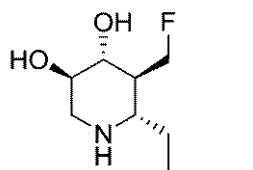
(3R,4R,5S)-5-シクロプロピルピペリジン-3,4-ジオール

40

【化 1 4】

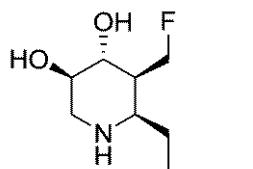


(3R,4R,5S)-5-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)ピペリジン-3,4-ジオール

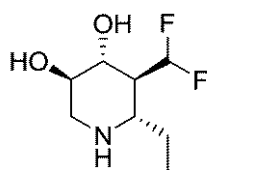


(3R,4R,5S,6S)-6-エチル-5-(フルオロメチル)ピペリジン-3,4-ジオール

10

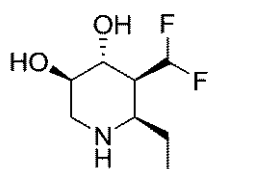


(3R,4R,5S,6R)-6-エチル-5-(フルオロメチル)ピペリジン-3,4-ジオール

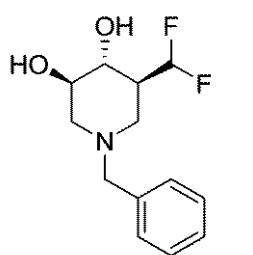


(3R,4R,5S,6S)-5-(ジフルオロメチル)-6-エチルピペリジン-3,4-ジオール

20

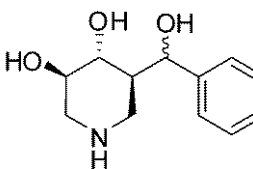


(3R,4R,5S,6R)-5-(ジフルオロメチル)-6-エチルピペリジン-3,4-ジオール

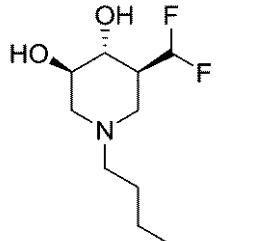


(3R,4R,5S)-1-ベンジル-5-(ジフルオロメチル)ピペリジン-3,4-ジオール

30



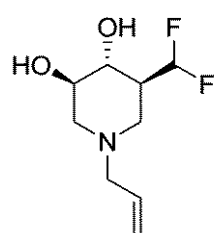
(3R,4R,5R)-5-((S)-ヒドロキシ(フェニル)メチル)ピペリジン-3,4-ジオール



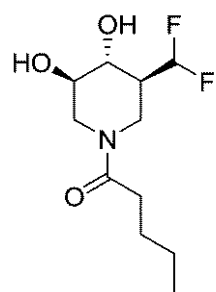
(3R,4R,5S)-1-ブチル-5-(ジフルオロメチル)ピペリジン-3,4-ジオール

40

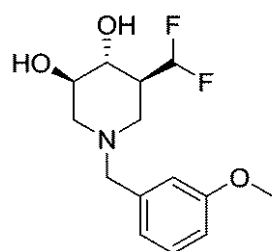
【化 1 5】



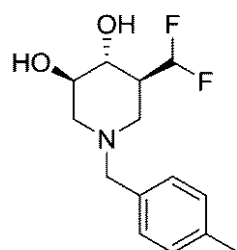
(3R,4R,5S)-1-アリル-5-(ジフルオロメチル)ピペリジン-3,4-ジオール

1-((3S,4R,5R)-3-(ジフルオロメチル)-4,5-ジヒドロキシ
ピペリジン-1-イル)ペンタン-1-オン

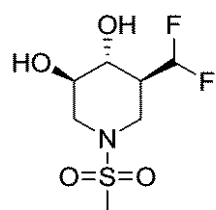
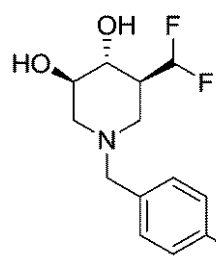
10

(3R,4R,5S)-5-(ジフルオロメチル)-1-(3-メトキシベンジル)
ピペリジン-3,4-ジオール

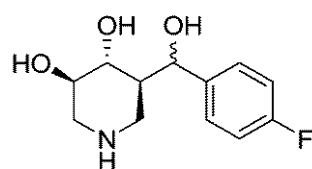
20

(3R,4R,5S)-5-(ジフルオロメチル)-1-(4-メチルベンジル)
ピペリジン-3,4-ジオール

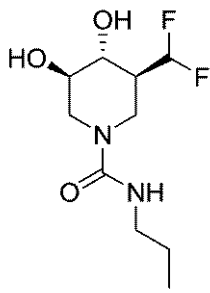
30

(3R,4R,5S)-5-(ジフルオロメチル)-1-(メチルスルホニル)
ピペリジン-3,4-ジオール(3R,4R,5S)-5-(ジフルオロメチル)-1-(4-フルオロベンジル)
ピペリジン-3,4-ジオール

40

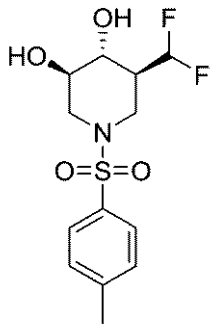
(3R,4R,5R)-5-((4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)
ピペリジン-3,4-ジオール

【化 1 6】



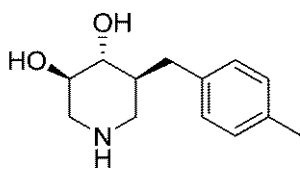
(3S,4R,5R)-3-(ジフルオロメチル)-4,5-ジヒドロキシ-N-プロピルピペリジン-1-カルボキサミド

10

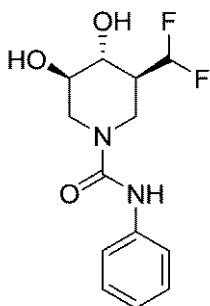


(3R,4R,5S)-5-(ジフルオロメチル)-1-トシルピペリジン-3,4-ジオール

20

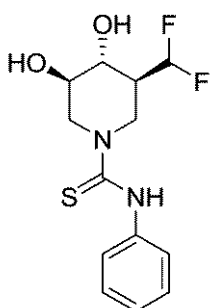


(3R,4R,5S)-5-(4-メチルベンジル)ピペリジン-3,4-ジオール



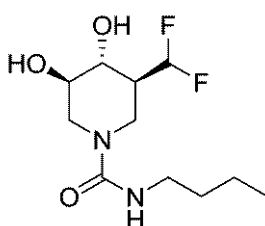
(3S,4R,5R)-3-(ジフルオロメチル)-4,5-ジヒドロキシ-N-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド

30



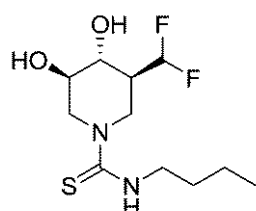
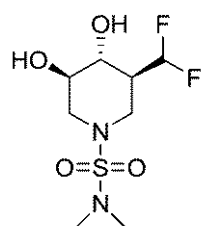
(3S,4R,5R)-3-(ジフルオロメチル)-4,5-ジヒドロキシ-N-フェニルピペリジン-1-カルボチオアミド

40

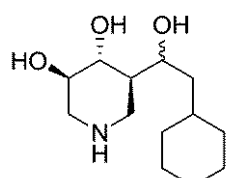
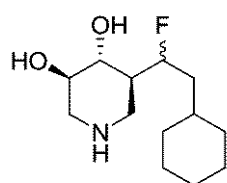


(3S,4R,5R)-N-ブチル-3-(ジフルオロメチル)-4,5-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド

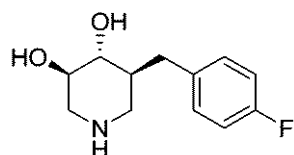
【化 17】

(3S,4R,5R)-N-ブチル-3-(ジフルオロメチル)-4,5-ジヒドロキシ
ピペリジン-1-カルボチオアミド(3S,4R,5R)-3-(ジフルオロメチル)-4,5-ジヒドロキシ-N,N-ジメチル
ピペリジン-1-スルホンアミド

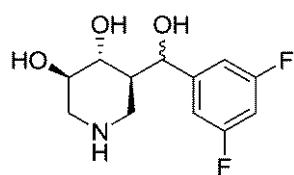
10

(3R,4R,5R)-5-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)
ピペリジン-3,4-ジオール(3R,4R,5S)-5-(2-シクロヘキシル-1-フルオロエチル)
ピペリジン-3,4-ジオール

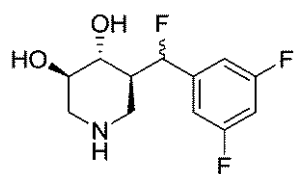
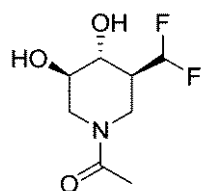
20



(3R,4R,5S)-5-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-3,4-ジオール

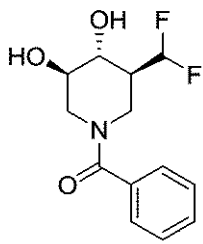
(3R,4R,5R)-5-((3,5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)
ピペリジン-3,4-ジオール

30

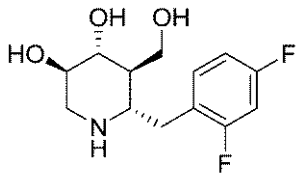
(3R,4R,5S)-5-((3,5-ジフルオロフェニル)フルオロメチル)
ピペリジン-3,4-ジオール1-((3S,4R,5R)-3-(ジフルオロメチル)-4,5-ジヒドロキシピペリジン-1-
イル)エタノン

40

【化 1 8】

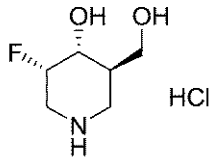


((3S,4R,5R)-3-(ジフルオロメチル)-4,5-ジヒドロキシピペリジン-1-イル)(フェニル)メタン



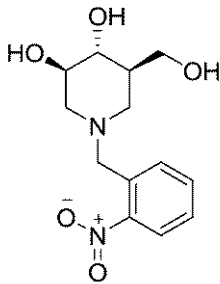
HCl (3R,4R,5R,6S)-6-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4-ジオール塩酸塩

10



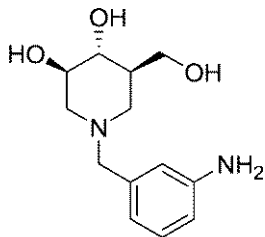
HCl (3S,4R,5R)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-オール塩酸塩

20



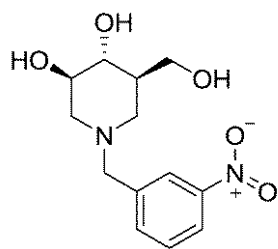
(3R,4R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1-(2-ニトロベンジル)ピペリジン-3,4-ジオール

30



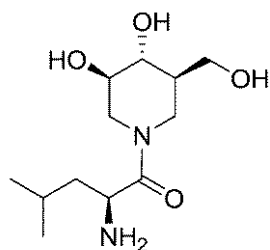
(3R,4R,5R)-1-(3-アミノベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4-ジオール

【化19】



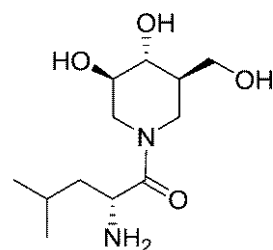
(3R,4R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1-(3-ニトロベンジル)
ピペリジン-3,4-ジオール

10

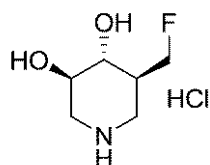


(S)-2-アミノ-1-((3R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)
ピペリジン-1-イル)-4-メチルペンタン-1-オン

20

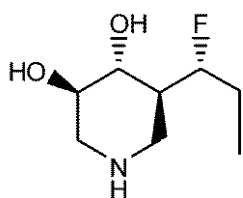


(R)-2-アミノ-1-((3R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)
ピペリジン-1-イル)-4-メチルペンタン-1-オン

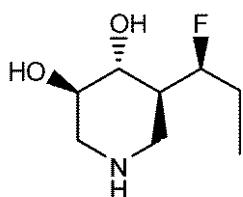


(3R,4R,5S)-5-(フルオロメチル)ピペリジン-3,4-ジオール塩酸塩

30



(3R,4R,5S)-5-((R)-1-フルオロプロピル)ピペリジン-3,4-ジオール



(3R,4R,5S)-5-((S)-1-フルオロプロピル)ピペリジン-3,4-ジオール

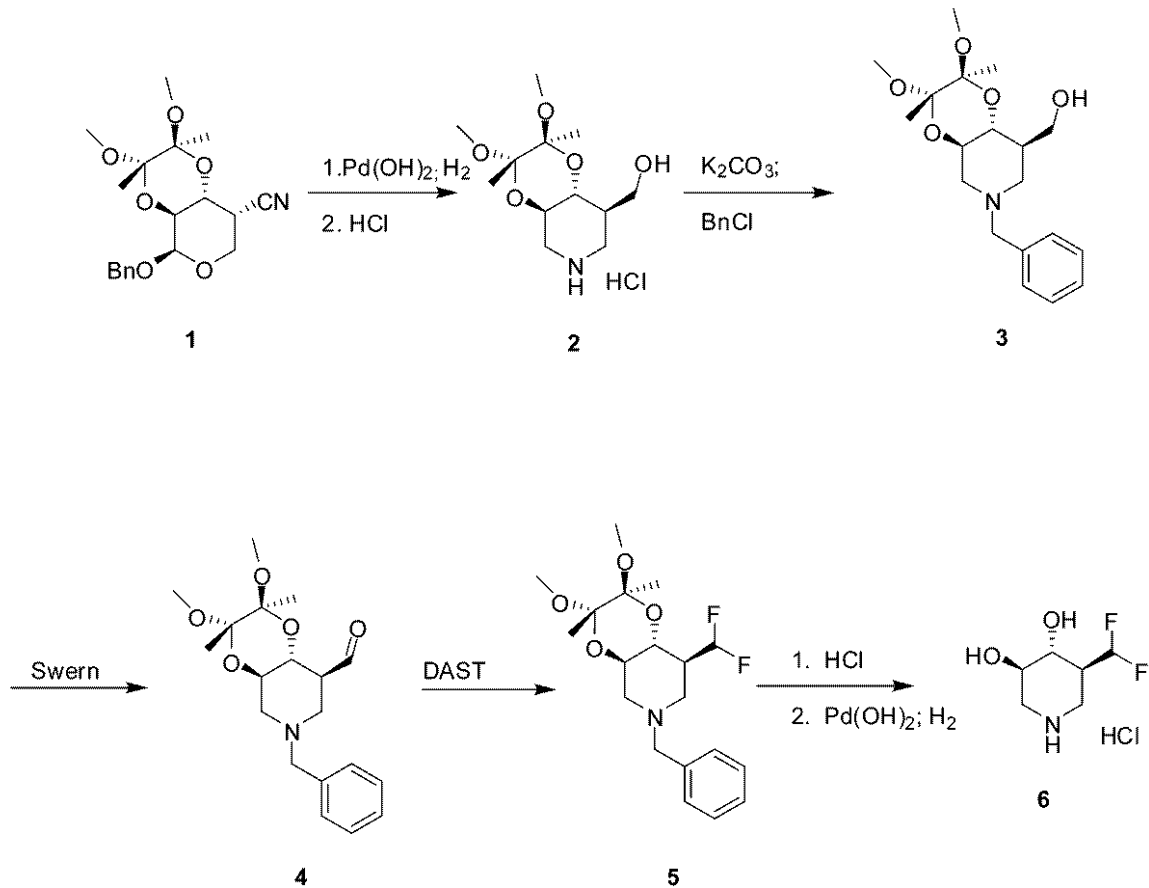
40

【0048】

化学的方法

本発明の組成物は、以下のスキームの1つまたは複数に従って製造することができる。
方法スキーム1：

【化 2 0】



10

20

【 0 0 4 9】

((2 S , 3 S , 4 a R , 8 R , 8 a R) - 2 , 3 - ジメトキシ - 2 , 3 - ジメチルオクタヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 8 - イル) メタノール塩酸塩 (2) 。 MeOH (500 mL) 中の 1 (20.0 g 、 55.0 mmol) の溶液を Pd (OH) 2 (4 ~ 6 g) およびギ酸アンモニウム (14 g 、 220 mmol) と混ぜ合わせ、混合物を 50 ~ 55 で加熱した。追加の量 (3 × 100.0 mmol) のギ酸アンモニウムを次の 8 時間にわたって添加した。最後の添加の後、反応混合物をさらに攪拌し、50 ~ 55 でさらに 16 時間加熱した。触媒をろ過により除去し、ろ液を真空中で蒸発させた。粗生成物をアセトン (150 mL) 中に溶解させ、ろ過し、2 - PrOH 中の HCl を添加した。結晶種を入れてから氷浴中で冷却した後、生成物を白色の結晶性固体 (11.0 g 、 71 %) として捕集した。¹H NMR (DMSO - d₆) 9.45 (s , 2 H) 、 4.80 (t , 1 H , ex) 、 3.85 (m , 1 H) 、 3.0 - 3.75 (m , 11 H) 、 2.8 (q , 2 H) 、 1.95 (m , 1 H) 、 1.2 (2 , 6 H) 。

30

【 0 0 5 0】

((2 S , 3 S , 4 a R , 8 R , 8 a R) - 6 - ベンジル - 2 , 3 - ジメトキシ - 2 , 3 - ジメチルオクタヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 8 - イル) メタノール (3) 。 DMF (200 mL) 中の 2 (14.85 g 、 50.0 mmol) の溶液に K₂CO₃ (17.25 g 、 125 mmol) を添加し、混合物を 40 で約 4 時間攪拌した。この時点で BnCl (5.7 mL 、 50.0 mmol) を 1 回で添加し、反応を 40 で一晩攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を水 (600 mL) 中に懸濁させ、HCl を添加して残渣を溶解させた。溶液を Et₂O で洗浄してから、Na₂CO₃ により塩基性化した。溶液を EtOAc (2 ×) で抽出し、合わせた抽出物を水、そして次に塩水で洗浄してから、MgSO₄ 上で乾燥させた。溶液をろ過し、ろ液を真空中で蒸発させて、表題化合物 (17.2 g 、 > 95 %) が無色 ~ 非常に薄い黄色の粘性油とし

40

50

て得られ、これをさらに精製することなく使用した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.3 (m, 5H)、3.6 - 3.8 (m, 2H)、3.5 (s, 3H)、3.4 (t, 1H)、3.26 (s, 3H)、3.268 (s, 3H)、2.9 (m, 2H)、2.2 (br s, 1H)、2.05 (m, 1H)、1.85 (t, 1H)、1.28 (s, 3H)、1.26 (s, 3H)。

【0051】

((2S, 3S, 4aR, 8R, 8aR) - 6 - ベンジル - 2, 3 - ジメトキシ - 2, 3 - ジメチルオクタヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - c] ピリジン - 8 - イル) カルボキサリド (一般手順A) (4)。- 78 に冷却した CH_2Cl_2 (150 mL) 中の DMSO (7.3 g、96.9 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (6.1 mL、72.8 mmol) の CH_2Cl_2 溶液を液滴で添加した。添加が完了したら、反応混合物をさらに30分間攪拌し、この時点で、3 (17.0 g、48.4 mmol) の CH_2Cl_2 溶液を液滴で添加した。添加が完了したら、反応を - 78 で1時間攪拌してから、ジイソプロピルエチルアミン (34.4 mL、193 mmol) を液滴で添加した。この添加が完了したら、冷却浴を除去し、飽和 NaHCO_3 を添加するときに反応混合物を0 まで温めた。混合物をいくらかの追加の CH_2Cl_2 で希釈してから、有機層を分離し、 MgSO_4 上で乾燥させた。ろ過した後、溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (Hex / EtOAc) により精製して、表題化合物 (12.7 g、75%) を粘性油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 9.73 (s, 1H)、7.2 (m, 5H)、3.75 (m, 2H)、3.5 (q, 2H)、3.2 (2s, 6H)、2.7 - 3.0 (m, 3H)、2.05 (m, 2H)、1.25 (2s, 6H)。

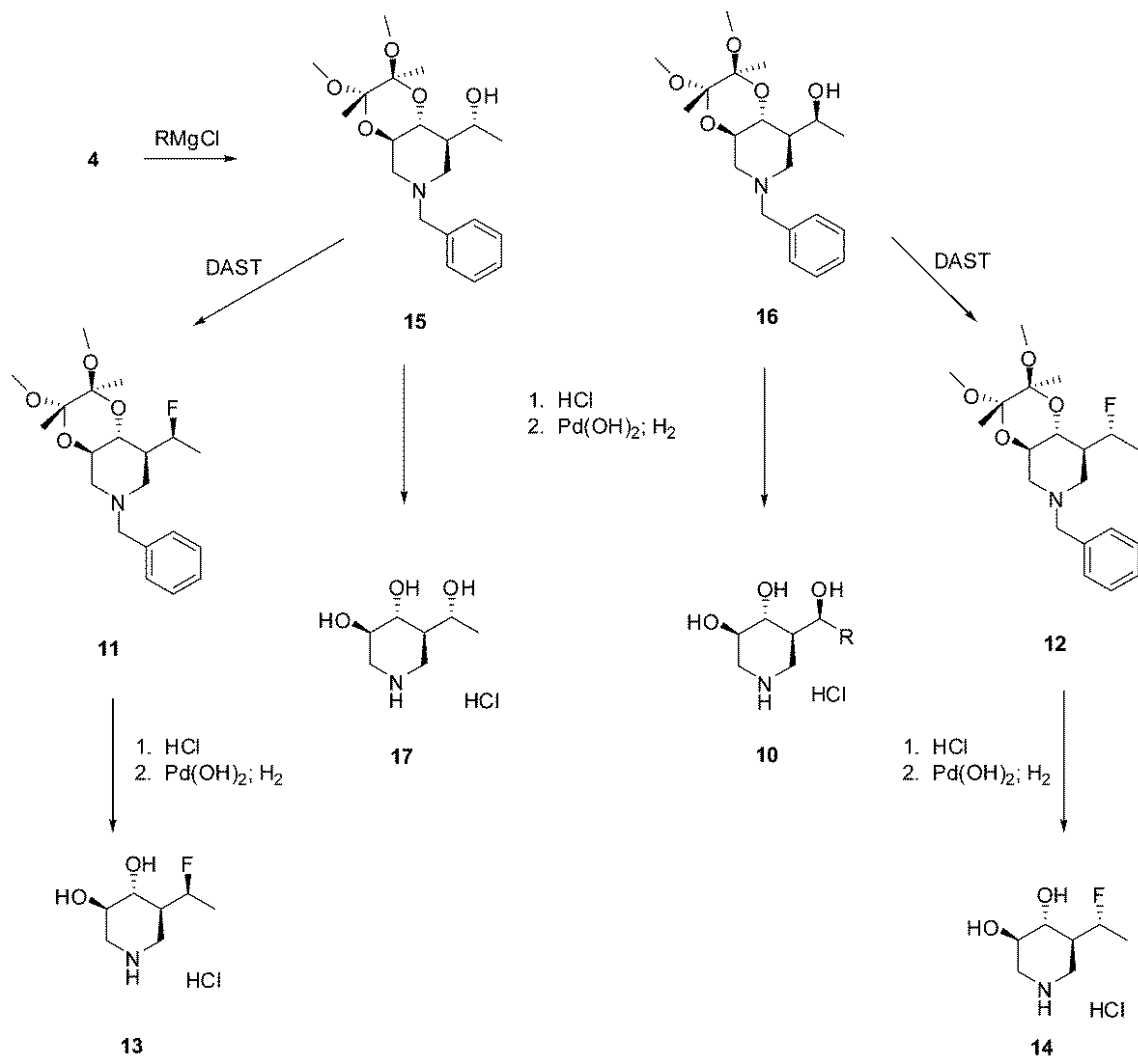
【0052】

((2S, 3S, 4aR, 8S, 8aR) - 6 - ベンジル - 8, 8 - ジフルオロメチル - 2, 3 - ジメトキシ - 2, 3 - ジメチルオクタヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - c] ピリジン塩酸塩 (一般手順B) (5)。- 15 に冷却した CH_2Cl_2 (50 mL) 中の DAST (1.4 mL、10.3 mmol) の溶液に、4 (2.4 g、6.9 mmol) の溶液を液滴で添加した。10分後に氷浴を除去し、反応を室温で一晩攪拌した。この時点で、反応混合物を再度氷浴中で冷却し、飽和 NaHCO_3 の添加 (これはわずかな発熱を生じるので、最初は液滴で添加) によって反応を停止させた。有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させて、黄色の油を得た。残渣をシリカゲルにおけるクロマトグラフィ (Hex / EtOAc) により精製して、表題化合物 (1.6 g、62%) を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.2 (m, 5H)、6.0 (dt, 1H)、3.75 (m, 1H)、3.55 (m, 3H)、3.2 (2s, 6H)、2.95 (m, 1H)、2.85 (m, 1H)、2.3 (m, 2H)、1.5 (br s, 1H)、1.2 (2s, 6H)。

【0053】

(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル) ピペルジン3, 4 - ジオール塩酸塩 (一般手順C) (6)。化合物5 (1.6 g、4.3 mmol) を $\text{EtOH} / \text{H}_2\text{O} / \text{HCl}$ (40 mL / 40 mL / 5 mL) の混合物中で加熱還流させ、出発材料がもはや検出できなくなるまで反応を HPLC により監視した。溶媒を真空中で蒸発させてから、 EtOH で2回共蒸発させた。残渣を MeOH 中に溶解させ、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ により水素化した。完了したら、触媒をろ過により除去し、ろ液を真空中で蒸発させた。残渣を EtOH (50 mL) から再結晶させて、表題化合物 (0.55 g、66%) を白色固体 (mp 168 ~ 170) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (D_2O) 6.15 (dt, 1H)、4.3 - 4.8 (m, 2H)、3.0 (t, 1H)、2.85 (t, 1H)、2.3 (m, 1H)。

【化 2 1】



10

20

30

40

50

【 0 0 5 4 】

(R)および(S) - 1 - ((2S, 3S, 4aR, 8R, 8aR) - 6 - ベンジル - 2, 3 - ジメトキシ - 2, 3 - ジメチルオクタヒドロ - [1, 4]ジオキシノ[2, 3-c]ピリジン - 8 - イル)エタノール 一般手順 D (15/16)。乾燥 THF (100 mL) 中の 4 (7.0 g、20.0 mmol) の溶液に、MeMgBr (20.0 mL、3 : 1 の THF / トルエン中 1.4 M) を添加し、反応を室温で一晩攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl により停止させ、混合物を EtOAc (2x) で抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ液を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン / 2 - PrOH) により精製して、主要な異性体 (15) (1.6 g、24.6%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.3 (m, 5H)、4.15 (m, 1H)、3.5 - 3.9 (m, 3H)、3.3 (2s, 6H)、2.85 (m, 2H)、2.0 (2m, 4H)、1.3 (2s, 6H)、1.2 (d, 3H)。少量の異性体 (16) も単離した (0.55 g、7.5%)。7.3 (m, 5H)、3.75 (m, 2H)、3.5 (m, 2H)、3.2 (2s, 6H)、2.8 (m, 2H)、2.0 (t, 1H)、1.75 (m, 2H)、1.2 (2s, 6H)、1.0 (d, 3H)。

【 0 0 5 5 】

(3R, 4R, 5R) - 5 ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) ピペルジン 3, 4 - ジオール (17)。化合物 15 (0.55 g、1.5 mmol) を、出発材料が HPLC によりもはや検出できなくなるまで 9 / 1 の TFA : H_2O (20 mL) の混合物中で攪拌し

た。揮発分を除去し、残渣をEtOHで2~3回共蒸発させてから、EtOH中に溶解させ、固体K₂CO₃で処理した。固体をろ過した後、ろ液を真空中で蒸発させ、残渣をHCl塩に転化させ、Pd(OH)₂により水素化した。触媒をろ過し、ろ液を真空中で蒸発させた。0.1NのNH₄OHで溶出するイオン交換樹脂(Dowex 50WX8-200)を用いて粗生成物を精製した。適切な画分を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物(0.12g、50%)を得た。¹H NMR(D₂O) 4.2(q, 1H)、3.65(m, 1H)、3.45(m, 3H)、2.8(m, 2H)、1.65(m, 1H)、1.15(d, 3H)。

【0056】

(3R, 4R, 5R) - 5((S) - 1 - ヒドロキシエチル)ピペルジン3, 4 - ジオール(10)。化合物16(0.34g、0.93mmol)を上記のように脱保護して、表題化合物(0.11g、75%)を得た。¹H NMR(D₂O) 4.15(m, 2H)、3.5(m, 1H)、3.35(t, 1H)、3.15(m, 2H)、1.8(m, 1H)、1.1(d, 3H)。

10

【0057】

((2S, 3S, 4aR, 8R, 8aR) - 6 - ベンジル - 8(S) - (1フルオロエチル) - 2, 3 - ジメトキシ - 2, 3 - ジメチルオクタヒドロ - [1, 4]ジオキシノ[2, 3 - c]ピリジン(11)。一般手順Bを用いて化合物15(1.8g、5.0mmol)をフッ素化した。シリカゲルクロマトグラフィ(Hex/EtOAc)により表題化合物(0.42g、23%)が得られた。¹H NMR(CDCl₃) 7.25(m, 5H)、4.7 - 4.9(dq, 1H)、3.75(m, 2H)、3.4(m, 2H)、3.2(2s, 6H)、2.8(m, 2H)、2.0(m, 3H)、1.35(dd, 3H)、1.2(2s, 6H)。

20

【0058】

(3R, 4R, 5R) - 5((S) - 1 - フルオロエチル)ピペルジン3, 4 - ジオール塩酸塩(13)。化合物11(0.42g、1.14mmol)を一般手順Cに記載されるように脱保護した。触媒を除去した後、ろ液を真空中で蒸発させてから、EtOH(2x)で共蒸発させた。得られた残渣をアセトンにより粉砕して、表題化合物(0.20g、88%)を白色固体として得た。¹H NMR(DMSO - d₆) 9.0(brs, 2H)、5.6(d, 1H, ex)、5.4(d, 1H, ex)、5.0 - 5.2(dq, 1H)、3.55(m, 1H)、3.2(m, 2H)、2.9(t, 1H)、2.7(t, 1H)、2.2(m, 1H)、1.3(dd, 3H)。

30

【0059】

((2S, 3S, 4aR, 8R, 8aR) - 6 - ベンジル - 8(R) - (1フルオロエチル) - 2, 3 - ジメトキシ - 2, 3 - ジメチルオクタヒドロ - [1, 4]ジオキシノ[2, 3 - c]ピリジン(12)。一般手順Bを用いて化合物16(0.55g、1.5mmol)をフッ素化して、表題化合物(0.22g、40%)を得た。¹H NMR(CDCl₃) 7.3(m, 5H)、5.0(dq, 1H)、3.8(m, 1H)、3.5 - 3.75(m, 3H)、3.3(2s, 6H)、3.0(d, 1H)、2.9(m, 1H)、2.1(m, 2H)、1.85(m, 1H)、1.3(2s, 6H)。

40

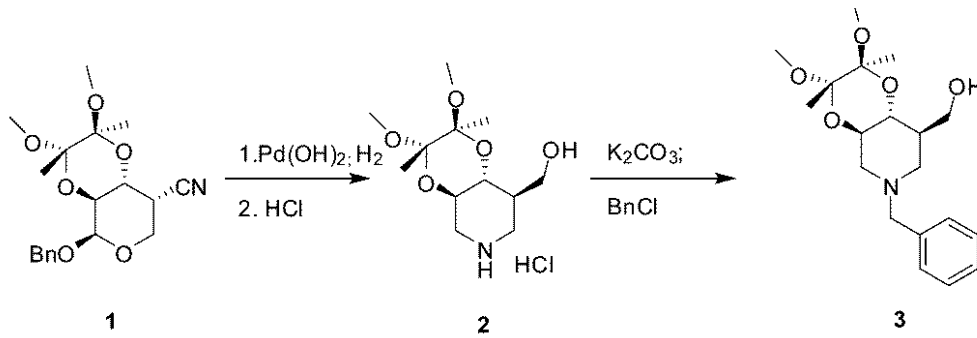
【0060】

(3R, 4R, 5R) - 5((R) - (1 - フルオロエチル)ピペルジン3, 4 - ジオール塩酸塩(14)。化合物12(0.22g、0.6mmol)を一般手順Cに記載されるように脱保護した。触媒を除去した後、ろ液を真空中で蒸発させてから、EtOH(2x)で共蒸発させた。得られた残渣をアセトンにより粉砕して、表題化合物(0.08g、67%)を白色固体として得た。¹H NMR(D₂O) 5.1(dq, 1H)、3.5(m, 4H)、2.8(m, 2H)、1.8(m, 1H)、1.3(dd, 3H)。

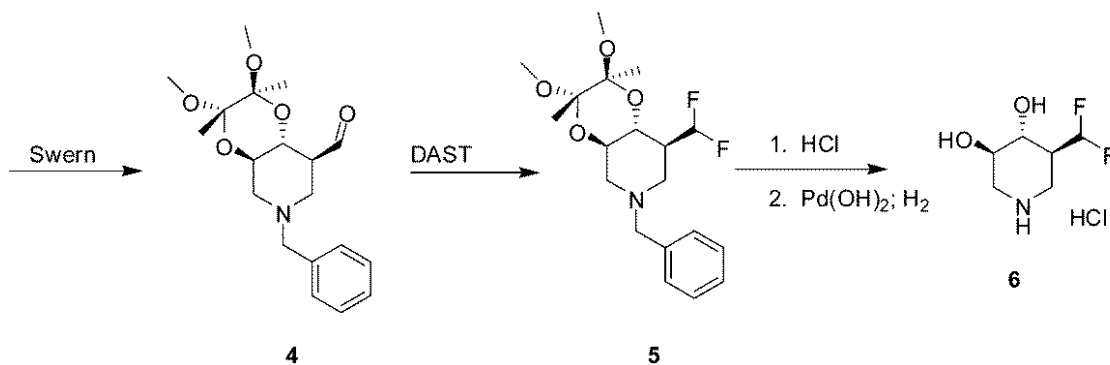
【0061】

方法スキーム2：

【化 2 2】



10



20

【0062】

((2S, 3S, 4aR, 8R, 8aR) - 2, 3 - ジメトキシ - 2, 3 - ジメチルオクタヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - c] ピリジン - 8 - イル) メタノール塩酸塩 (2)。MeOH (500 mL) 中の 1 (20.0 g、55.0 mmol) の溶液を Pd(OH)₂ (4~6 g) およびギ酸アンモニウム (14 g、220 mmol) と混ぜ合わせ、混合物を 50~55 で加熱した。追加の量 (3 × 100.0 mmol) のギ酸アンモニウムを次の 8 時間にわたって添加した。最後の添加の後、反応混合物をさらに攪拌し、50~55 でさらに 16 時間加熱した。触媒をろ過により除去し、ろ液を真空中で蒸発させた。粗生成物をアセトン (150 mL) 中に溶解させ、ろ過し、2-ProOH 中の HCl を添加した。結晶種を入れてから氷浴中で冷却した後、生成物を白色の結晶性固体 (11.0 g、71%) として捕集した。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.45 (s, 2H)、4.80 (t, 1H, ex)、3.85 (m, 1H)、3.0 - 3.75 (m, 11H)、2.8 (q, 2H)、1.95 (m, 1H)、1.2 (2, 6H)。

30

40

【0063】

((2S, 3S, 4aR, 8R, 8aR) - 6 - ベンジル - 2, 3 - ジメトキシ - 2, 3 - ジメチルオクタヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - c] ピリジン - 8 - イル) メタノール (3)。DMF (200 mL) 中の 2 (14.85 g、50.0 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (17.25 g、125 mmol) を添加し、混合物を 40 で約 4 時間攪拌した。この時点で、BnCl (5.7 mL、50.0 mmol) を 1 回で添加し、反応を 40 で一晩攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を水 (600 mL) 中に懸濁させ、HCl を添加して残渣を溶解させた。溶液を Et₂O で洗浄してから、Na₂CO₃ により塩基性化した。溶液を EtOAc (2 ×) で抽出し、合わせた抽出物を水、そして次に塩水で洗浄してから、MgSO₄ 上で乾燥させた。溶液をろ過し、ろ液を真空

50

中で蒸発させて、表題化合物 (17.2 g、>95%) が無色～非常に薄い黄色の粘性油として得られ、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (CDCl₃) 7.3 (m, 5H)、3.6 - 3.8 (m, 2H)、3.5 (s, 3H)、3.4 (t, 1H)、3.26 (s, 3H)、3.268 (s, 3H)、2.9 (m, 2H)、2.2 (brs, 1H)、2.05 (m, 1H)、1.85 (t, 1H)、1.28 (s, 3H)、1.26 (s, 3H)。

【0064】

((2S, 3S, 4aR, 8R, 8aR) - 6 - ベンジル - 2, 3 - ジメトキシ - 2, 3 - ジメチルオクタヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - c] ピリジン - 8 - イル) カルボキサリデヒド (一般手順 A) (4)。- 78 に冷却した CH₂Cl₂ (150 mL) 中の DMSO (7.3 g、96.9 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (6.1 mL、72.8 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液を液滴で添加した。添加が完了したら、反応混合物をさらに 30 分間攪拌し、この時点で、3 (17.0 g、48.4 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液を液滴で添加した。添加が完了したら、反応を - 78 で 1 時間攪拌してから、ジイソプロピルエチルアミン (34.4 mL、193 mmol) を液滴で添加した。この添加が完了したら、冷却浴を除去し、飽和 NaHCO₃ を添加するときに反応混合物を 0 まで温めた。混合物をいくらかの追加の CH₂Cl₂ で希釈してから、有機層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥させた。ろ過した後、溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (Hex/EtOAc) により精製して、表題化合物 (12.7 g、75%) を粘性油として得た。¹H NMR (CDCl₃) 9.73 (s, 1H)、7.2 (m, 5H)、3.75 (m, 2H)、3.5 (q, 2H)、3.2 (2s, 6H)、2.7 - 3.0 (m, 3H)、2.05 (m, 2H)、1.25 (2s, 6H)。

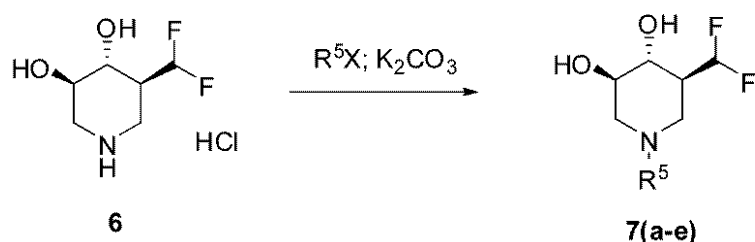
【0065】

((2S, 3S, 4aR, 8S, 8aR) - 6 - ベンジル - 8, 8 - ジフルオロメチル - 2, 3 - ジメトキシ - 2, 3 - ジメチルオクタヒドロ - [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - c] ピリジン塩酸塩 (一般手順 B) (5)。- 15 に冷却した CH₂Cl₂ (50 mL) 中の DAST (1.4 mL、10.3 mmol) の溶液に、4 (2.4 g、6.9 mmol) の溶液を液滴で添加した。10 分後に、氷浴を除去し、反応を室温で一晩攪拌した。この時点で、反応混合物を再度氷浴中で冷却し、飽和 NaHCO₃ の添加 (これはわずかな発熱を生じるので、最初は液滴で添加) によって反応を停止させた。有機層を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空中で蒸発させて黄色の油を得た。残渣をシリカゲルにおけるクロマトグラフィ (Hex/EtOAc) により精製して、表題化合物 (1.6 g、62%) を無色の油として得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.2 (m, 5H)、6.0 (dt, 1H)、3.75 (m, 1H)、3.55 (m, 3H)、3.2 (2s, 6H)、2.95 (m, 1H)、2.85 (m, 1H)、2.3 (m, 2H)、1.5 (brs, 1H)、1.2 (2s, 6H)。

【0066】

(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル) ピペルジン 3, 4 - ジオール塩酸塩 (一般手順 C) (6)。化合物 5 (1.6 g、4.3 mmol) を EtOH/H₂O/HCl (40 mL / 40 mL / 5 mL) の混合物中で加熱還流させ、出発材料がもはや検出できなくなるまで反応を HPLC により監視した。溶媒を真空中で蒸発させてから、EtOH で 2 回共蒸発させた。残渣を MeOH 中に溶解させ、Pd(OH)₂ により水素化した。完了したら、触媒をろ過により除去し、ろ液を真空中で蒸発させた。残渣を EtOH (50 mL) から再結晶させて、表題化合物 (0.55 g、66%) を白色固体 (mp 168 ~ 170) として得た。¹H NMR (D₂O) 6.15 (dt, 1H)、4.3 - 4.8 (m, 2H)、3.0 (t, 1H)、2.85 (t, 1H)、2.3 (m, 1H)。

【化 2 3】



10

【 0 0 6 7 】

(3R, 4R, 5S) - 1 - ブチル - 5 - (ジフルオロメチル) ピペルジン 3, 4 - ジオール (一般手順 D) (7a、R⁵ = Bu)。6 (0.30 g、1.4 mmol)、K₂CO₃ (0.48 g、3.5 mmol) および BuBr (0.20 g、1.4 mmol) の混合物を DMF (10 mL) 中で混ぜ合わせ、60 で一晩加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を EtOAc 中に溶解させ、水、そして次に塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。ろ過した後、ろ液を真空中で蒸発させて粗生成物が得られ、これをクロマトグラフィ (CH₂Cl₂ / (9 : 1) MeOH / NH₄OH) により精製して、表題化合物 (0.25 g、80%) を無色のシロップとして得た。MH⁺ = 224。¹H NMR (DMSO - d₆) 6.2 (t, 1H, J = 57 Hz)、5.13 (d, 1H, ex)、4.91 (d, 1H, ex)、3.3 (m, 1H)、3.1 (m, 1H)、2.9 (m, 2H)、2.3 (m, 2H)、1.95 (m, 2H)、1.75 (t, 1H)、1.2 - 1.5 (2m, 4H)、0.9 (t, 3H)。

20

【 0 0 6 8 】

(3R, 4R, 5S) - 1 - アリル - 5 - (ジフルオロメチル) ピペルジン 3, 4 - ジオール (7b、R⁵ = アリル)。一般手順 D に従い、臭化アリル (0.17 g、1.4 mmol) を用いて、表題化合物を白色固体 (0.22 g、76%) として得た。MH⁺ = 208。¹H NMR (DMSO - d₆) 6.2 (t, 1H, J = 57 Hz)、5.8 (m, 1H)、5.2 (m, 3H)、4.92 (d, 1H)、3.3 (m, 1H)、3.1 (1H)、2.95 (d, 2H)、2.85 (d, 2H)、1.9 (br m, 2H)、1.75 (t, 1H)。

30

【 0 0 6 9 】

(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル) - 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペルジン 3, 4 - ジオール (7c、R⁵ = 4 - フルオロベンジル)。室温でそして臭化 4 - フルオロベンジル (0.26 g、1.4 mmol) を用いて反応を実行したことを除いて、一般手順 D に従って、表題化合物を白色固体 (0.22 g、56%) として得た。MH⁺ = 276。¹H NMR (DMSO - d₆) 7.4 (m, 2H)、7.15 (m, 2H)、6.2 (t, 1H, J = 57 Hz)、5.2 (d, 1H, ex)、4.9 (d, 1H, ex)、3.5 (q, 2H)、3.3 (m, 1H)、3.1 (m, 1H)、2.8 (m, 2H)、2.0 (m, 2H)、1.8 (t, 1H)。

40

【 0 0 7 0 】

(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル) - 1 - (4 - メチルベンジル) ピペルジン 3, 4 - ジオール (7d、R⁵ = 4 - メチルベンジル)。室温でそして臭化 4 - メチルベンジル (0.26 g、1.4 mmol) を用いて反応を実行したことを除いて、一般手順 D に従って、表題化合物を白色固体 (0.30、81%) として得た。MH⁺ = 272。¹H NMR (DMSO - d₆) 7.2 (m, 4H)、6.2 (t, 1H, J = 57 Hz)、5.2 (d, 1H, ex)、4.9 (d, 1H, ex)、3.5 (q, 2H)、3.3 (1H)、3.05 (m, 1H)、2.8 (m, 2H)、2.5 (s, 3H)、1.95 (m, 2H)、1.8 (t, 1H)。

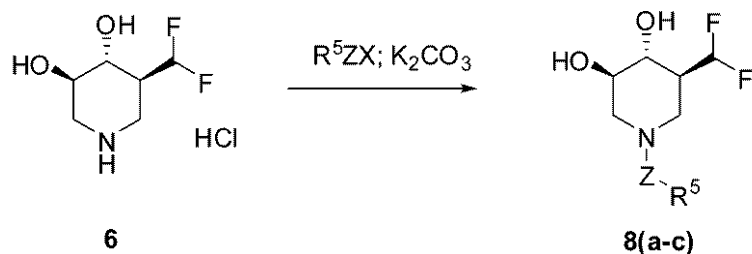
【 0 0 7 1 】

50

(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル) - 1 - (4 - メトキシルベンジル) ピペルジン 3, 4 - ジオール (7e、R⁵ = 4 - メトキシルベンジル)。室温でそして塩化 4 - メトキシルベンジル (0.26 g、1.4 mmol) を用いて反応を実行したことを除いて、一般手順 D に従って、表題化合物を無色のシロップ (0.19 g、49%) として得た。MH⁺ = 288。¹H NMR (DMSO - d₆) 7.3 (m, 1H)、6.85 (m, 3H) 6.2 (t, 1H, J = 5.7 Hz)、5.2 (d, 1H, ex)、4.9 (d, 1H, ex)、3.75 (s, 3H)、3.5 (q, 2H)、3.4 (m, 1H)、3.1 (m, 1H)、2.85 (m, 2H)、1.95 (m, 2H)、1.8 (t, 1H)。

【化 2 4】

10



【0072】

20

1 - ((3S, 4R, 5R) - 3 - (ジフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロキシピペルジン - 1 - イル) ペンタン - 1 - オン (8a、Z = CO、R⁵ = ブチル)。室温でそして塩化ペンタノイル (0.17 g、1.4 mmol) を用いて反応を実行したことを除いて、一般手順 D に従って、表題化合物を白色固体 (0.26 g、71%) として得た。MH⁺ = 252。¹H NMR (DMSO - d₆) 5.9 - 6.5 (dt, 1H)、5.35 (m, 1H, ex)、5.25 (m, 1H, ex)、4.2 (dd, 1H)、3.75 (dd, 1H)、3.35 (m, 2H)、3.1 (m, 1H)、2.85 (m, 1H)、2.3 (t, 2H)、1.9 br m, 1H)、1.4 (m, 2H)、1.25 (m, 2H)、0.85 (t, 3H)。

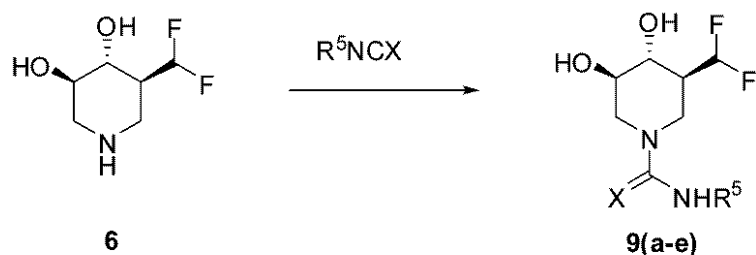
【0073】

30

(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル) - 1 - (メタンシルホニル) ピペルジン 3, 4 - ジオール (8b、Z = SO₂、R⁵ = Me)。室温でそして塩化メタンシルホニル (0.16 g、1.4 mmol) を用いて反応を実行したことを除いて、一般手順 D に従って、表題化合物を白色固体 (0.17 g、51%) として得た。¹H NMR (DMSO - d₆) 6.2 (t, 1H, J = 5.3 Hz)、5.43 (d, 1H, ex)、5.38 (d, 1H, ex)、3.2 - 3.7 (m, 4H)、2.95 (s, 3H)、2.85 (m, 1H)、2.7 (t, 1H)、2.1 (br s, 1H)。(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル) - 1 - トシルピペルジン 3, 4 - ジオール (8b、Z = SO₂、R⁵ = Ph)。室温でそして塩化トルエンシルホニル (0.26、1.4 mmol) を用いて反応を実行したことを除いて、一般手順 D に従って、表題化合物を白色固体 (0.35 g、67%) として得た。¹H NMR (DMSO - d₆) 7.6 (d, 2H)、7.45 (d, 2H)、6.25 (t, 1H, J = 5.3 Hz)、5.4 (2d, 2H, ex)、3.3 - 3.55 (m, 4H)、3.2 (m, 1H)、2.5 (m, 3H)、2.4 (t, 1H)、2.1 (m, 1H)。

40

【化 2 5】



10

【0074】

(3*S*, 4*R*, 5*R*) - 3 - (ジフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - *N* - プロピルピペルジン - 1 - カルボキサミド (一般手順 E) (9 a、X = O、R⁵ = プロピル)。乾燥 DMF (5 mL) 中の 6 (遊離塩基) (0.29 g、1.2 mmol) の溶液に、イソシアン酸プロピル (0.10 g、1.2 mmol) を添加し、反応を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をクロマトグラフィ (CH₂Cl₂ / MeOH) により精製して、表題化合物を白色固体 (0.14 g、48%) として得た。MH⁺ = 253。¹H NMR (DMSO - d₆) 6.7 (t, 1H)、6.22 (t, 1H, J = 5.3 Hz)、5.25 (d, 1H, ex)、5.15 (d, 1H, ex)、4.05 (d, 1H)、3.9 (d, 1H)、3.3 (m, 2H)、3.0 (q, 2H)、2.5 (m, 1H)、1.8 (brd, 1H)、1.4 (m, 2H)、0.85 (t, 3H)。

20

【0075】

(3*S*, 4*R*, 5*R*) - 3 - (ジフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - *N* - フェニルピペルジン - 1 - カルボキサミド (9 b、X = O、R⁵ = フェニル)。一般手順 E に従い、イソシアン酸フェニル (0.14 g、1.2 mmol) を用いて、表題化合物を白色固体 (0.21 g、62%) として得た。MH⁺ = 287。¹H NMR (DMSO - d₆) 8.7 (s, 1H)、7.45 (d, 2H)、7.3 (t, 2H)、6.95 (t, 1H)、6.3 (t, 1H, J = 5.3 Hz)、5.35 (d, 1H)、5.25 (d, 1H)、4.1 (t, 2H)、3.3 (m, 2H)、2.85 (t, 1H)、2.75 (t, 1H)、1.95 (brd, 1H)。

30

【0076】

(3*S*, 4*R*, 5*R*) - 3 - (ジフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - *N* - ブチルピペルジン - 1 - カルボキサミド (9 c、X = O、R⁵ = ブチル)。一般手順 E に従い、イソシアン酸ブチル (0.12 g、1.2 mmol) を用いて、表題化合物を白色固体 (0.24 g、76%) として得た。MH⁺ = 267。¹H NMR (DMSO - d₆) 6.6 (t, 1H)、6.2 (t, 1H, J = 5.3 Hz)、5.25 (d, 1H)、5.1 (d, 1H)、4.05 (d, 1H)、3.9 (d, 1H)、3.35 (m, 2H)、3.05 (q, 2H)、2.65 (t, 1H)、2.45 (m, 1H)、1.8 (brd, 1H)、1.2 - 1.4 (2m, 4H)、0.85 (t, 3H)。

40

【0077】

(3*S*, 4*R*, 5*R*) - 3 - (ジフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - *N* - ブチルピペルジン - 1 - カルブチオアミド (carbthioamide) (9 d、X = S、R⁵ = ブチル)。一般手順 E に従い、イソチオシアン酸ブチル (0.14 g、1.2 mmol) を用いて、表題化合物を無色のシロップ (0.21 g、63%) として得た。MH⁺ = 283。¹H NMR (DMSO - d₆) 7.85 (t, 1H)、6.25 (t, 1H)、5.35 (2d, 2H)、4.8 (d, 1H)、4.45 (d, 1H)、3.45 (m, 2H)、3.25 (m, 1H)、3.05 (t, 1H)、2.8 (t, 1H)、1.85 (brd, 1H)、1.4 (m, 2H)、1.35 (m, 2H)、1.1 (m, 1H)、0.95 (t, 3H)。

50

【0078】

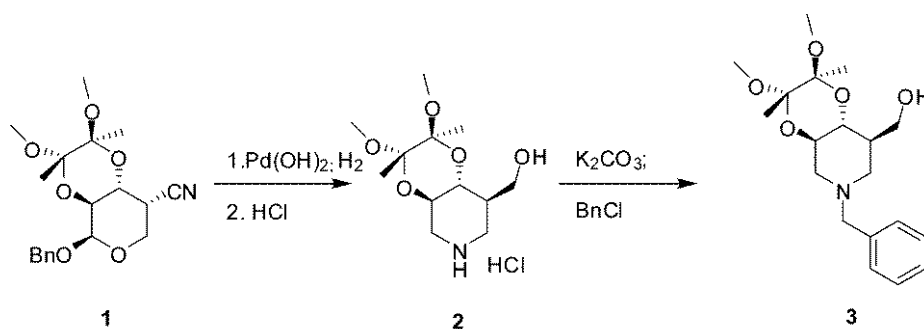
(3*S*, 4*R*, 5*R*) - 3 - (ジフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - *N* - フェニルピペルジン - 1 - カルボチオアミド (9e、X = S、R⁵ = フェニル)。一般手順 E に従い、イソチオシアン酸フェニル (0.16 g、1.2 mmol) を用いて、表題化合物を白色固体 (0.31 g、86%) として得た。MH⁺ = 303。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.5 (s, 1H)、7.3 (m, 4H)、7.1 (t, 1H)、6.35 (t, 1H)、5.35 (2d, 2H)、4.85 (d, 1H)、4.55 (d, 1H)、3.45 (m, 2H)、3.2 (t, 1H)、3.0 (t, 1H)、2.05 (brd, 1H)。

【0079】

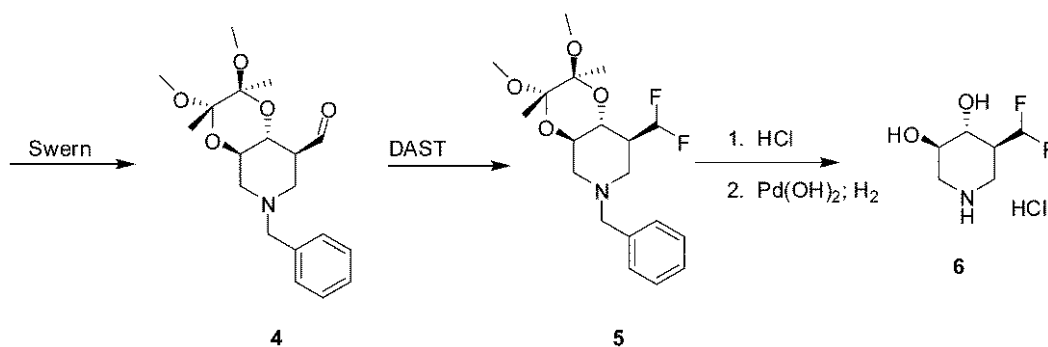
また本発明の化合物は、当業者により以下の一般スキームを用いて製造され得る。

10

【化26】



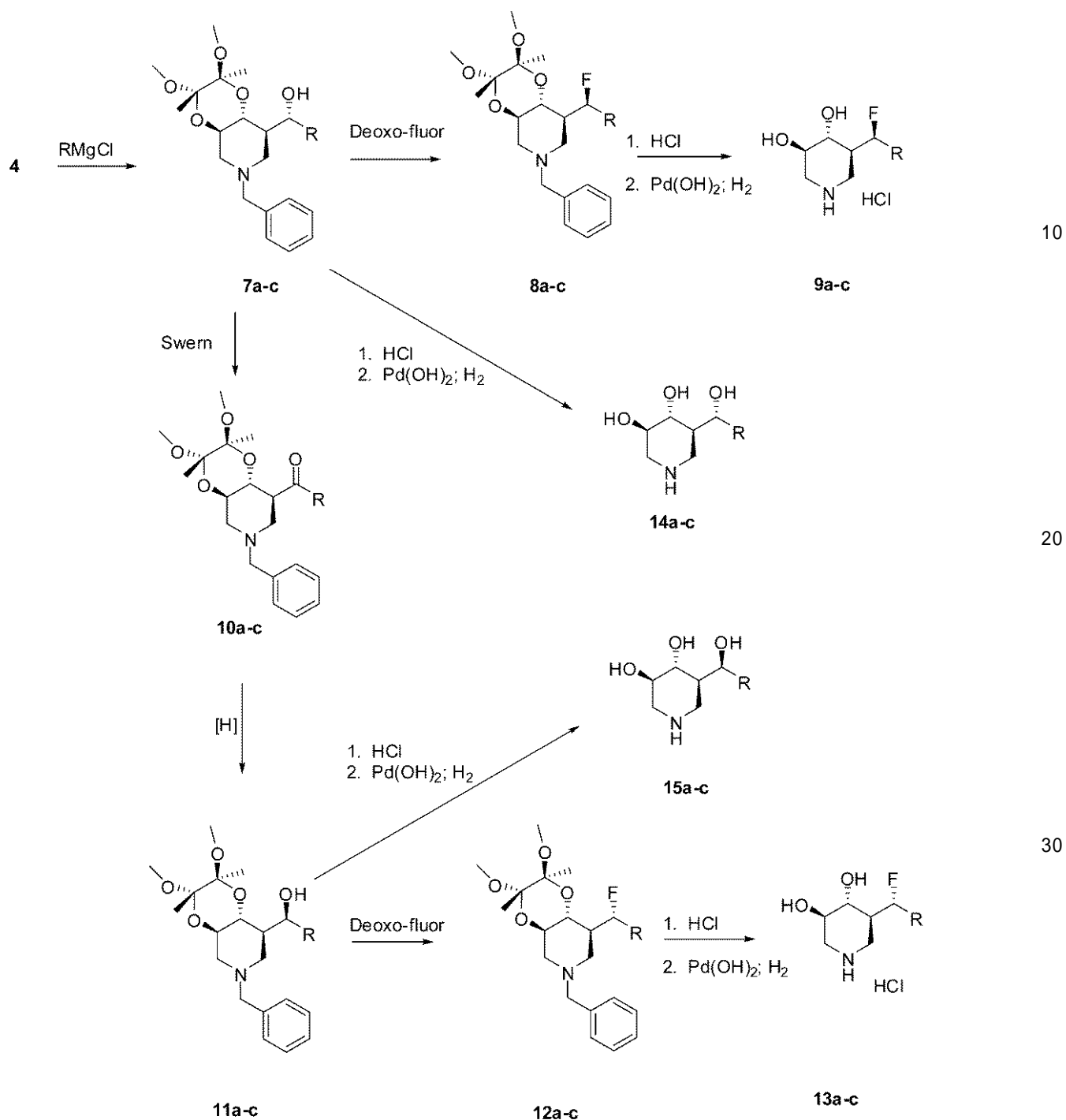
20



30

スキーム3

【化 2 7】



スキーム 4

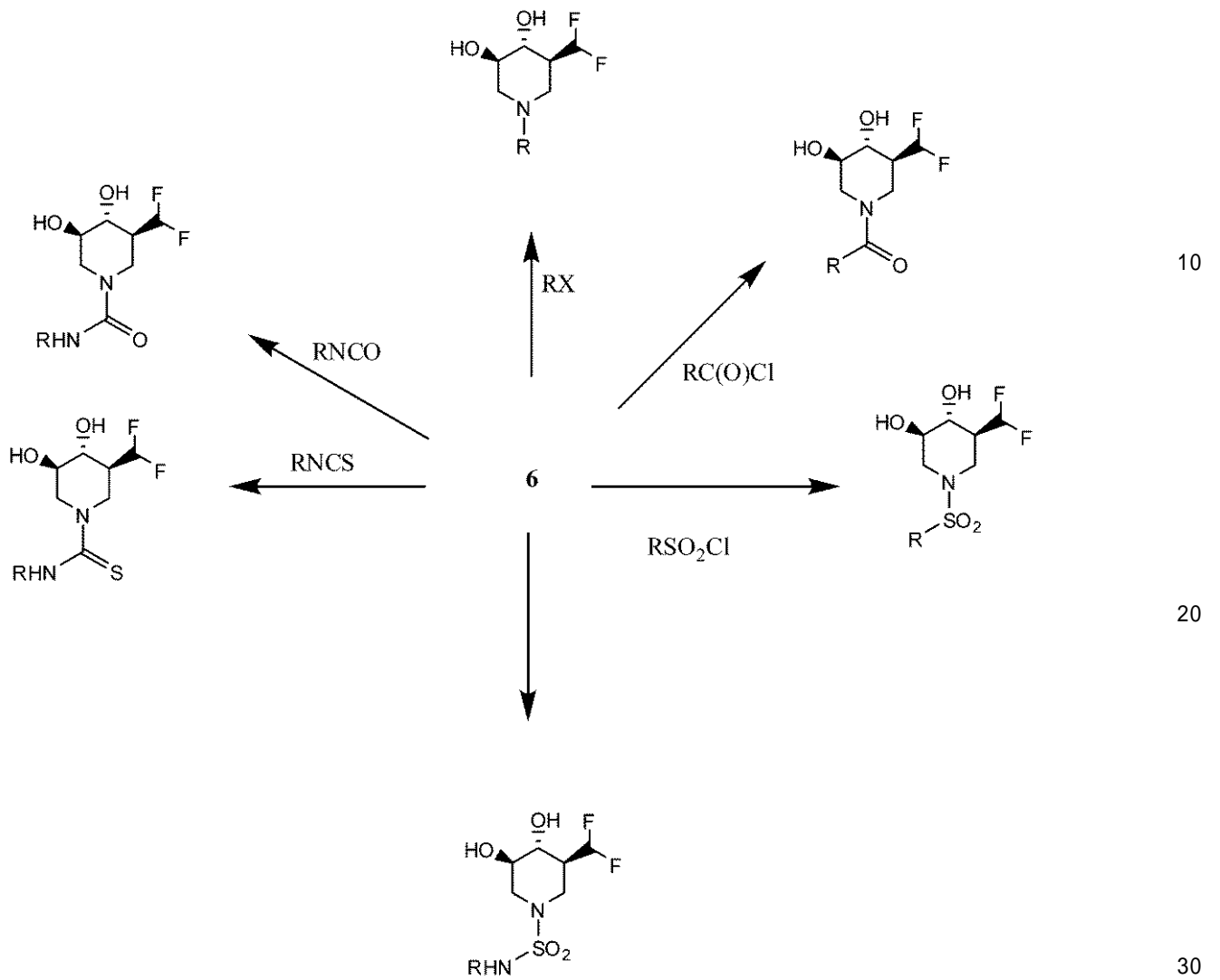
10

20

30

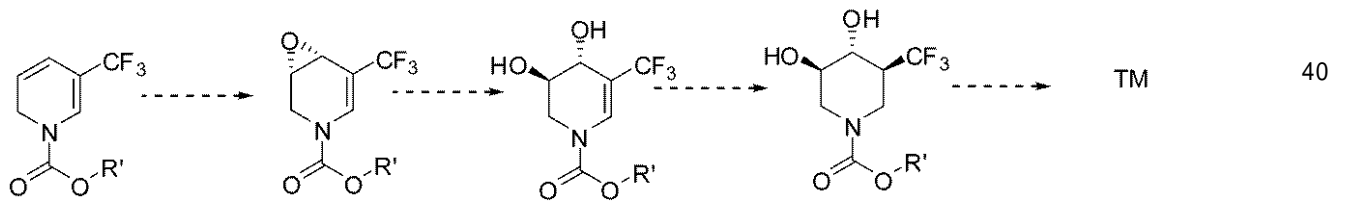
40

【化 2 8】



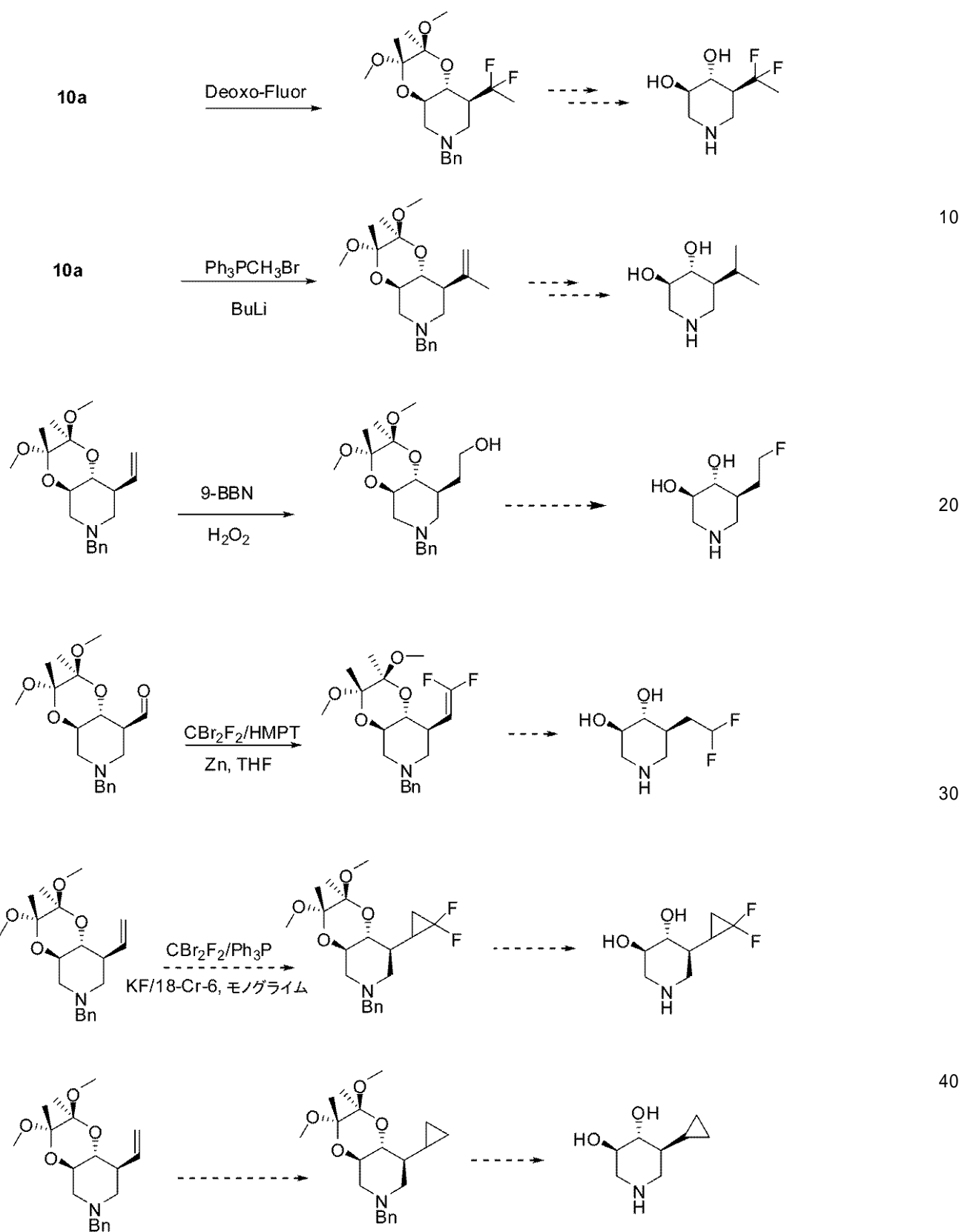
スキーム 5

【化 2 9】



スキーム 6

【化 3 0】



スキーム 7

【 0 0 8 0】

塩、溶媒和物およびプロドラッグ

本発明の化合物は、本明細書において開示される化合物の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物およびプロドラッグを含む。薬学的に許容可能な塩には、Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn、Mnなどの無機塩基から誘導される塩、N、N'-ジアセチルエチレンジアミン、グルカミン、トリエチルアミン、コリン、水酸化物、ジシクロヘキシルアミン、メトホルミン、ベンジルアミン、トリアルキルアミン、チアミンなどの有機塩基の塩、アルキルフェニルアミン、グリシノール、フェニルグリシノールのようなキラル塩基の塩、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、チロシン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、ヒスチジン、オミチン(omithine)、リジン、アルギニン、セリンなどの天然アミノ酸の塩、D-異性体または置換アミノ酸などの非天然アミノ酸、グアニジン、置換グアニジン(ここで、置換基は、ニトロ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニルから選択される)の塩、アンモニウムまたは置換アンモニウム塩およびアルミニウム塩が含まれる。塩は、適切な場合には、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、ハロゲン化水素酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、パルモアート(palmoate)、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロリン酸塩、ケトグルタル酸塩である酸付加塩を含むことができる。一実施形態では、本明細書において開示される化合物の薬学的に許容可能な塩は塩酸塩である。

10

20

30

40

50

【0081】

「溶媒和物」は、化合物と、1つまたは複数の溶媒分子との物理的結合を示す。この物理的結合は、様々な度合のイオン結合および共有結合(水素結合を含む)を伴う。特定の場合、例えば1つまたは複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子内に取り込まれる場合には、溶媒和物は単離することができるであろう。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。「水和物」は、溶媒分子がH₂Oである溶媒和物である。適切な溶媒和物の他の非限定的な例には、アルコール(例えば、エタノール、メタノール)が含まれる。

【0082】

プロドラッグは、生体内で活性型に転化される化合物である(例えば、参照によって本明細書中に援用されるR. B. Silverman, 1992年, 「The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action」, Academic Press, 第8章を参照)。さらに、プロドラッグについての議論は、T. HiguchiおよびV. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, A.C.S. Symposium Seriesの第14巻、ならびにBioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987年(いずれも参照によって本明細書中に援用される)において提供される。プロドラッグは、特定の化合物の体内分布(例えば、プロテアーゼの反応部位に通常は入らない化合物を可能にするため)または薬物動態を変更するために使用することができる。例えば、カルボン酸基は、例えばメチル基またはエチル基によりエステル化されて、エステルを生じることができる。エステルが被験者に投与されると、エステルは酵素的もしくは非酵素的に、還元的に、酸化的に、または加水分解的に切断されて、アニオン基を現す。アニオン基は、切断されて中間体化合物を表す部分(例えば、アシルオキシメチルエステル)によりエステル化することができ、これは次に分解して活性化合物を生じる。

【0083】

プロドラッグの例およびその使用は当該技術分野においてよく知られている(例えば、Berger(1977年)「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci. 66: 1-19を参照)。プロドラッグは化合物の最終的な単離および精製の間はその場で調製することもできるし、あるいは、精製した化合物を適切な誘導

体化剤と別個に反応させることによって調製することもできる。例えば、ヒドロキシ基は、触媒の存在下でのカルボキシル酸による処理によってエステルに転化させることができる。切断可能なアルコールプロドラッグ部分の例には、置換および非置換の分枝状または非分枝状の低級アルキルエステル部分（例えば、エチルエステル）、低級アルケニルエステル、ジ - 低級アルキル - アミノ低級アルキルエステル（例えば、ジメチルアミノエチルエステル）、アシルアミノ低級アルキルエステル、アシルオキシ低級アルキルエステル（例えば、ピバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル（フェニルエステル）、アリール - 低級アルキルエステル（例えば、ベンジルエステル）、置換（例えば、メチル、ハロ、またはメトキシ置換基による）アリールおよびアリール - 低級アルキルエステル、アミド、低級アルキルアミド、ジ - 低級アルキルアミド、ならびにヒドロキシアミドが含まれる。

10

【0084】

本明細書において開示される化合物の全ての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）（これらの化合物の塩、溶媒和物およびプロドラッグ、ならびにプロドラッグの塩および溶媒和物の異性体を含む）、例えば、エナンチオマー型（不斉炭素が存在しなくても存在し得る）、回転異性体型、アトロプ異性体、およびジアステレオマー型を含む、種々の置換基上の不斉炭素のために存在し得る異性体などは、本発明の範囲内であると考えられる。これらの化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含んでいなくてもよいし、あるいは、例えばラセミ体として、または他の全てもしくは他の選択された立体異性体と混合されていてもよい。上記の化合物のキラル中心は、IUPAC 1974 勧告により定義されるようにS配置またはR配置を有することができる。「塩」、「溶媒和物」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本明細書において開示される本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、互変異性体、ラセミ体またはプロドラッグの塩、溶媒和物およびプロドラッグに等しく適用されることが意図される。

20

【0085】

製剤

治療薬は、例えば、経口的に錠剤またはカプセルまたは液体の形態、あるいは注射用の無菌水溶液などにおいて、任意の投与経路に適するように処方することができる。治療薬が経口投与のために処方される場合、錠剤またはカプセルは、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸水素カルシウム）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）、崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはグリコール酸ナトリウムデンプン）、または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの薬学的に許容可能な賦形剤と共に、従来手段によって調製され得る。錠剤は、当該技術分野においてよく知られている方法によってコーティングされてもよい。経口投与のための液体調製物は、例えば、溶液、シロップまたは懸濁液の形態をとってもよいし、あるいは使用前に水または別の適切な媒体を用いて構成するための乾燥製品として提供されてもよい。このような液体調製物は、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導體または水素化食用脂）、乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）、非水性媒体（例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコールまたは分画された植物油）、または防腐剤（例えば、- p - ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸）などの薬学的に許容可能な添加剤と共に、従来手段によって調製され得る。液体調製物は、緩衝塩、風味料、着色剤または甘味剤を適切に含有していてもよい。経口投与のための調製物は、治療薬の制御または持続放出を与えるように適切に処方されてもよい。

30

40

【0086】

本発明の特定の実施形態では、治療薬は、治療薬が血液脳関門を越えて神経細胞に効果を及ぼすことができるように全身的な摂取を可能にする剤形で投与される。例えば、非経口/注射可能な使用に適した治療薬の医薬製剤は、通常、無菌水溶液（水溶性の場合）または分散液、および注射可能な無菌溶液または分散液の即時調製のための無菌粉末を含む

50

。全ての場合に、剤形は無菌でなければならず、そして容易に注射できる程度まで流動性でなければならない。剤形は、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、そして細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されなければならない。キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、これらの適切な混合物、または植物油を含有する溶媒または分散媒体であり得る。例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合には必要とされる粒径の維持によって、そして界面活性剤の使用によって、適切な流動性を保持することができる。微生物の作用の予防は、種々の抗菌薬および抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ベンジルアルコール、ソルビン酸などによってもたらすことができる。多くの場合、等張剤、例えば糖または塩化ナトリウムを含むことは合理的であろう。注射可能な組成物の長期にわたる吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム (aluminum monostearate) またはゼラチンを組成物中に使用することによってもたらすことができる。

10

20

30

40

50

【0087】

注射可能な無菌溶液は、必要とされる量の治療薬を、必要に応じて上記で列挙した様々な他の成分と共に適切な溶媒中に取り込んだ後、ろ過または最終滅菌を行うことによって調製される。一般に、分散液は、基本的な分散媒体および上記で列挙したものからの必要とされる他の成分を含有する無菌媒体中に、滅菌された種々の活性成分を取り込むことによって調製される。注射可能な無菌溶液の調製のための無菌粉末の場合、好ましい調製方法は真空乾燥および凍結乾燥技術であり、予め無菌ろ過されたその溶液から、活性成分および任意の付加的な所望の成分の粉末が得られる。

【0088】

製剤は、賦形剤を含有することができる。製剤中に含まれ得る薬学的に許容可能な賦形剤は、緩衝液（クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、および重炭酸緩衝液など）、アミノ酸、尿素、アルコール、アスコルビン酸、リン脂質、タンパク質（血清アルブミン、コラーゲン、およびゼラチンなど）、塩（EDTAまたはEGTA、および塩化ナトリウムなど）、リポソーム、ポリビニルピロリドン、糖（デキストラン、マンニトール、ソルビトール、およびグリセロールなど）、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコール（例えば、PEG-4000、PEG-6000）、グリセロール、グリシンまたは他のアミノ酸、ならびに脂質である。製剤と共に使用するための緩衝系には、クエン酸、酢酸、重炭酸、およびリン酸緩衝液が含まれる。リン酸緩衝液は好ましい実施形態である。

【0089】

また製剤は、非イオン性洗剤を含有することもできる。好ましい非イオン性洗剤には、ポリソルベート20、ポリソルベート80、Triton X-100、Triton X-114、Nonidet P-40、オクチル - グルコシド、オクチル - グルコシド、Brij 35、Pluronic、およびTween 20が含まれる。

【0090】

投与経路

治療薬は、経口または非経口（静脈内、皮下、動脈内、腹腔内、点眼、筋肉内、経頬、経直腸、経膈、眼窩内、脳内、皮内、頭蓋内、脊髄内、脳室内、くも膜下腔内、大槽内、関節内、肺内、鼻腔内、経粘膜、経皮、または吸入を含む）で投与することができる。1つの好ましい実施形態では、治療薬は経口投与される。

【0091】

治療薬の投与は定期的な製剤のボラス注射によるものでもよいし、あるいは外部（例えば、点滴バッグ）または内部（例えば、生体侵食性 (bioerodable) 埋没物）のリザーバーから静脈内または腹腔内投与によって投与されてもよい。例えば、米国特許第4,407,957号明細書および米国特許第5,798,113号明細書（それぞれ参照によって本明細書中に援用される）を参照されたい。肺内送達方法および装置は、例えば、米国特許第5,654,007号明細書、米国特許第5,780,014号明細

書、および米国特許第5,814,607号明細書(それぞれ参照によって本明細書中に援用される)に記載されている。その他の有用な非経口送達システムには、エチレン-酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み型点滴システム、ポンプ送達、カプセル化細胞送達、リポソーム送達、ニードル送達注射、ニードルレス注射、噴霧器、エアロゾル化装置(aerosolizer)、エレクトロポレーション、および経皮パッチが含まれる。ニードルレス注射デバイスは、米国特許第5,879,327号明細書、米国特許第5,520,639号明細書、米国特許第5,846,233号明細書および米国特許第5,704,911号明細書(その明細書は参照によって本明細書中に援用される)に記載されている。上記の製剤はいずれもこれらの方法を用いて投与することができる。

10

【0092】

皮下注射は自己投与を可能にする利点を有し、静脈内投与と比べて長期の血漿中半減期ももたらす。さらに、患者の利便性のために設計された詰め替え可能な注射ペンおよびニードルレス注射デバイスなどの様々なデバイスを、本明細書において議論されるような本発明の製剤と共に使用することができる。

【0093】

投薬量

適切な薬剤調製物は単位剤形である。このような剤形では、調製物は、適切な量、例えば所望の目的を達成するために有効な量の活性成分を含有する適切なサイズの単位用量に細分される。特定の実施形態では、治療薬は、1日に1回または複数回の用量(例えば、1日1回、1日2回、1日3回)が投与される。特定の実施形態では、治療薬は間欠的に投与される。

20

【0094】

例示的な投薬計画は、2008年6月11日に国際公開第2008/134628号パンフレットとして公開された国際特許出願第PCT/US08/61764号明細書、および2008年10月24日出願された米国仮特許出願第61/108,192号明細書(これらはいずれも参照によってその全体が本明細書中に援用される)に記載されている。一実施形態では、治療薬は、間欠的な投薬計画(最初は「負荷用量」が毎日与えられ、その後毎日でない間隔の投与が行われることを含む)において投与される。

30

【0095】

言及された障害を予防または治療するために有効な治療薬の量は、当業者によってケースバイケースで決定することができる。治療薬の投与の量および頻度は、患者の年齢、状態および体格、ならびに障害を発症する危険度、または治療中の言及された障害の症状の重症度などの因子を考慮して、担当臨床医(医師)の判断に従って調節されるであろう。

【0096】

併用薬物療法

本発明の治療薬は、少なくとも1つの他の治療薬と併用して投与することもできる。少なくとも1つの他の治療薬を伴った本発明の治療薬の投与は、連続的な投与または同時の投与を包含すると理解される。一実施形態では、治療薬は、別個の剤形において投与される。別の実施形態では、2つ以上の治療薬が同一の剤形において同時に投与される。

40

【0097】

特定の実施形態では、本発明の治療薬は、抗ジスキネジア薬(例えば、カルビドパ、レボドパ)、抗感染症薬(例えば、ミグルスタット)、抗悪性腫瘍薬(例えば、ブスルファン、シクロホスファミド)、胃腸薬(例えば、メチルプレドニゾロン)、微量栄養素(例えば、カルシトリオール、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンD)、血管収縮薬(例えば、カルシトリオール)である少なくとも1つの他の治療薬と併用して投与される。

【0098】

特定の実施形態では、本発明の治療薬は、アロプレグナノロン、低コレステロール食、またはスタチン(例えば、Lipitor(登録商標))などのコレステロール低下薬、

50

フェノフィブラート (Lipidil (登録商標)) などのフィブラート、ナイアシン、および/またはコレステラミン (Questran (登録商標)) などの結合樹脂と併用して投与される。

【0099】

一実施形態では、本発明の治療薬は、遺伝子治療と併用して投与される。遺伝子治療は、グルコセレブロシダーゼなどの置換遺伝子、またはSNCA遺伝子の抑制RNA (siRNA) の両方によるものが企図される。遺伝子治療は、2004年2月17日に出願された米国特許第7,446,098号明細書にさらに詳細に記載されている。

【0100】

一実施形態では、本発明の治療薬は、抗炎症薬 (例えば、イブプロフェンまたは他のNSAID) である少なくとも1つの他の治療薬と併用して投与される。

10

【0101】

一実施形態では、本発明の治療薬は、N-ブチル-デオキシノジリマイシン (Zavesca (登録商標)、Actelion Pharmaceuticals, US, Inc., (South San Francisco, CA, US) から入手可能なミグルスタット) などのグルコセレブロシダーゼの基質阻害薬と併用して投与される。

【0102】

本発明の治療薬と、1つまたは複数の他のリソソーム酵素の治療薬である少なくとも1つの他の治療薬との併用も企図される。以下は、リソソーム酵素の治療薬の非限定的な一覧である。

20

【0103】

【表 1】

表 1

リソソーム酵素	治療薬
α-グルコシダーゼ GenBank 受入番号 Y00839	1-デオキシノジリマイシン (DNJ) α-ホモノジリマイシン カスタノスペルミン
酸 β-グルコシダーゼ (β-グルコセレブロシダーゼ) GenBank 受入番号 J03059	イソファゴミン C-ベンジルイソファゴミンおよび誘導体 N-アルキル (C9-12)-DNJ グルコイミダゾール (および誘導体) C-アルキル-IFG (および誘導体) N-アルキル-β-バリエナミン (valeinamines) フルフェナジン (Fluphenazine) カリステジン A ₃ , B ₁ , B ₂ および C ₁
α-ガラクトシダーゼ A GenBank 受入番号 NM000169	1-デオキシガラクトノジリマイシン (DGJ) α-allo-ホモノジリマイシン α-ガラクト-ホモノジリマイシン β-1-C-ブチル-デオキシノジリマイシン カリステジン A ₂ および B ₂ N-メチルカリステジン A ₂ および B ₂
酸 β-ガラクトシダーゼ GenBank 受入番号 M34423	4-epi-イソファゴミン 1-デオキシガラクトノジリマイシン
ガラクトセレブロシダーゼ (酸 β-ガラクトシダーゼ) GenBank 受入番号 D25283	4-epi-イソファゴミン 1-デオキシガラクトノジリマイシン
酸 α-マンノシダーゼ GenBank 受入番号 U68567	1-デオキシマンノジリマイシン スウェインソニン マンノスタチン A
酸 β-マンノシダーゼ GenBank 受入番号 U60337	2-ヒドロキシ-イソファゴミン

10

20

30

【表 2】

表 2

酸 α -L-フコシダーゼ GenBank 受入番号 NM_000147	1-デオキシフコノジリマイシン β -ホモフコノジリマイシン 2,5-イミノ-1,2,5-トリデオキシ-L-グルシトール 2,5-デオキシ-2,5-イミノ-D-フシトール 2,5-イミノ-1,2,5-トリデオキシ-D-アルトリトール	10
α -N-アセチルグルコサミニダーゼ GenBank 受入番号 U40846	1,2-ジデオキシ-2-N-アセトアミド-ノジリマイシン	
α -N-アセチルガラクトサミニダーゼ GenBank 受入番号 M62783	1,2-ジデオキシ-2-N-アセトアミド-ガラクトノジリマイシン	
β -ヘキソサミニダーゼ A GenBank 受入番号 NM_000520	2-N-アセチルアミノ-イソファゴミン 1,2-ジデオキシ-2-アセトアミド-ノジリマイシン ナグスタチン	
β -ヘキソサミニダーゼ B GenBank 受入番号 NM_000521	2-N-アセトアミド-イソファゴミン 1,2-ジデオキシ-2-アセトアミド-ノジリマイシン ナグスタチン	20
α -L-イズロニダーゼ GenBank 受入番号 NM_000203	1-デオキシイズロノジリマイシン 2-カルボキシ-3,4,5-トリデオキシピペリジン	
β -グルクロニダーゼ GenBank 受入番号 NM_000181	6-カルボキシ-イソファゴミン 2-カルボキシ-3,4,5-トリデオキシピペリジン	
シアリダーゼ GenBank 受入番号 U84246	2,6-ジデオキシ-2,6, イミノ-シアル酸 シアスタチン B	30
イズロン酸スルファターゼ GenBank 受入番号 AF_011889	2,5-アンヒドロマンニトール-6-スルファート	
酸 スフィンゴミエリナーゼ GenBank 受入番号 M59916	デシプラミン, ホスファチジルイノシトール- 4,5-ジホスファート	

【 0 1 0 5 】

特定の実施形態では、本発明の治療薬は、抗ジスキネジア薬（例えば、カルビドパ、レボドパ）、抗感染薬（例えば、シクロスポリン、ミゲルスタット、ピリメタミン）、抗悪性腫瘍薬（例えば、アレムツズマブ、アザチオプリン、ブスルファン、クロファラビン、シクロホスファミド、メルファラン、メトトレキセート、リツキシマブ）、抗リウマチ薬（例えば、リツキシマブ）、胃腸薬（例えば、メチルプレドニゾロン）、微量栄養素（例えば、カルシトリオール、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、葉酸、ビタミンD）、妊娠調節薬（例えば、メトトレキセート）、呼吸器系作用薬（例えば、テトラヒドロゾリン）、血管収縮薬（例えば、カルシトリオール、テトラヒドロゾリン）である少なくとも1つの治療薬と併用して投与される。

【 0 1 0 6 】

特定の実施形態では、本発明の治療薬は、 β -ヘキソサミニダーゼ A の治療薬および/または酸 α -ガラクトシダーゼの治療薬である少なくとも1つの治療薬と併用して投与さ

10

20

30

40

50

れる。特定の実施形態では、本発明の治療薬は、抗感染症薬（例えば、ミグルスタット）、抗悪性腫瘍薬（例えば、アレムツズマブ、プスルファン、シクロホスファミド）、胃腸薬（例えば、メチルプレドニゾロン）である少なくとも1つの治療薬と併用して投与される。

【0107】

本発明の治療薬は、RNAi、ドーパミン置換薬（例えば、レボドパ（Levodopa）（L-DOPA））、ドーパミン置換安定剤（例えば、カルビドパ、およびエンタカポン）、抗コリン薬（例えば、トリヘキシフェニジル、ベンゾトロピンメシラート（Cogentin（登録商標））、トリヘキシフェニジルHCL（Artane（登録商標））、およびプロシクリジン）、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害薬（例えば、エンタカポン（Comtan（登録商標））およびトルカポン（Tasmar（登録商標）））、ドーパミン受容体アゴニスト（例えば、プロモクリプチン（Parlodel（登録商標））、プラミペキソール（Mirapex（登録商標））、ロピニロール（Requip（登録商標））、ペルゴリド（Permax）、およびAPOKYNTM注射薬（アポモルフィン塩酸塩）、モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害薬（すなわち、MAO-Aおよび/またはMAO-B阻害薬、例えば、セレギリン（Deprenyl、Eldipryl（登録商標）、Carbex（登録商標））、セレギリンHCL口腔内崩壊錠（Zelapar（登録商標））、およびラサギリン（Azilect（登録商標））、末梢デカルボキシラーゼ阻害薬、アマンタジン（Symmetrel（登録商標））、および酒石酸リバスチグミン（Exelon（登録商標））を含むが、これらに限定されない少なくとも1つの他の治療薬と併用して投与することができる。

10

20

【0108】

また、本発明の治療薬と、2つ以上の他の治療薬との併用も企図される。他の治療薬の例示的な組み合わせには、カルビドパ/レボドパ（Sinemet（登録商標）またはParcopa（登録商標））、カルビドパ、レボドパおよびエンタカポン（Stalevo（登録商標））、レボドパと、ドーパミン受容体アゴニスト（プロモクリプチン（Parlodel（登録商標））、プラミペキソール（Mirapex（登録商標））、ロピニロール（Requip（登録商標））、ペルゴリド（Permax）、またはAPOKYNTM注射薬（アポモルフィン塩酸塩）など）との組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0109】

一実施形態では、本発明の治療薬は、シヌクレインおよびアジュバントを含むワクチンなどのワクチン治療と併用して投与される（Pilcherら, Lancet Neurol. 2005年, 4(8): 458-9）。

【0110】

一実施形態では、本発明の治療薬は、デキストロメトルフアン（Liら, FASEB J. 2005年4月, 19(6): 489-96）、ゲニステイン（Wangら, Neuroreport. 2005年2月28日, 16(3): 267-70）、またはミノサイクリン（minocycline）（Blumら, Neurobiol Dis. 2004年, 12月, 17(3): 359-66）などの保護的であり得る少なくとも1つの他の治療薬と併用して投与される。

40

【0111】

一実施形態では、本発明の治療薬は、シヌクレインの治療薬（例えば、Hsp70）である少なくとも1つの他の治療薬と併用して投与される。

【0112】

パーキンソン病を有する患者は、振戦、硬直、運動緩徐、および姿勢のアンバランスを経験する。レビー小体認知症を有する患者は、記憶喪失、および単純作業の実行ができないことなどの知的低下に加えて、強い精神病の症状（幻視）を経験する。注目すべき症状の改善、または障害を発症する危険性のある患者の特定の症状の発症の遅延、または障害

50

の進行の遅延は、本明細書で提供される治療に対する良好な反応の証拠になるであろう。

【0113】

さらに、測定可能な代用マーカーも、治療への反応を評価するために有用であり得る。例えば、ある研究者らは、より高いレベルの シヌクレインまたは シヌクレインのオリゴマー形態がパーキンソン病の患者の血漿中で検出されたと報告している (Leeら, J Neural Transm. 2006年, 113(10):1435-9、El-Agnafら, FASEB J. 2006年, 20(3):419-25)が、ある研究者らは、正常対照と比較してパーキンソン病患者の血漿中の シヌクレインの低下を報告している (Liら, Exp Neurol. 2007年, 204(2):583-8)。

【0114】

特定の実施形態では、本発明の治療薬は、嫌酒薬 (例えば、アカンプロセート)、麻薬性鎮痛薬 (例えば、レミフェンタニル)、抗ジスキネジア薬 (例えば、アマンタジン、アポモルフィン、ベンセラジド、プロモクリプチン、カベルゴリン、カルビドパ、デキセチミド、ドロキシドパ、エンタカボン、レボドパ、リスリド、メマンチン、ピリベジル、プラミペキソール、ロピニロール、セレギリン、シネメット)、抗感染症薬 (例えば、アマンタジン、アモキシシリン、クラリスロマイシン、エタノール、インターフェロン、ミノサイクリン、PS-K)、抗肥満薬 (例えば、フェニルプロパノールアミン、トピラマート)、鎮痙薬 (例えば、エチラセタム、トピラマート)、制吐剤 (例えば、トリメトベンズアミド)、降圧薬 (例えば、トランドラプリル)、抗悪性腫瘍薬 (例えば、カベルゴリン、PS-K)、中枢神経系抑制薬 (例えば、アリピプラゾール、ベンゾカイン、クロザピン、コカイン、デクスedetミジン、ジフェンヒドラミン、イソフルラン、リチウム、炭酸リチウム、メチルペロン (Methylperon)、モルヒネ、プロポフォール、クエチアピン、ラクロプリド、レミフェンタニル、ナトリウムオキシベート)、中枢神経系刺激薬 (例えば、クエン酸カフェイン、モダフィニル、ニコチンボラクリレックス)、凝固剤 (例えば、アルギニンバソプレシン、デアミノアルギニンバソプレシン、バソプレシン)、皮膚科用薬物 (例えば、ロラタジン、プロメタジン)、胃腸薬 (例えば、ジフェンヒドラミン、ドンペリドン、オメプラゾール、トリメトベンズアミド)、睡眠薬および/または鎮静薬 (例えば、レミフェンタニル)、微量栄養素 (例えば、-トコフェロール、補酵素Q10、エルゴカルシフェロール、ヒドロキシコバラミン、鉄、酢酸トコフェロール、トコフェロール、ビタミンB12、ビタミンD、ビタミンE)、神経保護薬 (例えば、エリプロディル、モダフィニル、ラサギリン、リバスチグミン、トピラマート)、向知性薬 (例えば、ドネペジル、エチラセタム)、向精神薬 (例えば、アリピプラゾール、シタロプラム、クロザピン、デュロキセチン、リチウム、炭酸リチウム、メチルペロン、ノルトリプチリン、パロキセチン、クエチアピン、ラクロプリド、ベンラファキシン)、呼吸器系作用薬 (例えば、デキストロメトルファン、グアイフェネシン、イプラトロピウム、ナファゾリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン)、血管収縮薬 (例えば、ナファゾリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン)である少なくとも1つの他の治療薬と併用して投与される。

【0115】

1つの好ましい実施形態では、上記の他の治療薬は、障害がパーキンソン病である場合に投与される。

【0116】

特定の実施形態では、本発明の治療薬は、ニコチン性 7アゴニスト (例えば、MEM3454またはMEM63908、これらはいずれもMemory Pharmaceuticalsから入手可能である)である少なくとも1つの他の治療薬と併用して投与される。特定の実施形態では、本発明の治療薬は、R3487および/またはR4996 (これらはいずれもRochéから入手可能)である少なくとも1つの他の治療薬と併用して投与される。また、本発明の治療薬と、2つ以上の他の治療薬との併用も企図される。他の治療薬の例示的な組み合わせには、R3487/MEM3454およびR4996/MEM63908が含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0117】

特定の実施形態では、本発明の治療薬は、少なくとも1つのコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、ドネペジル（商標名 Aricept）、ガランタミン（商標名 Razadyne）、およびリバスチグミン（ExelonおよびExelon Patchのような商標）と併用して投与される。

【0118】

特定の実施形態では、本発明の治療薬は、少なくとも1つの非競合的なNMDA受容体アンタゴニスト（例えば、メマンチン（商標名 Akatinol、Axura、Ebixa / Abixa、Memoxおよび Namenda））と併用して投与される。

【0119】

特定の実施形態では、本発明の治療薬は、非麻薬性鎮痛薬（例えば、セレコキシブ、リスベラトロール、ロフェコキシブ、TNFR-Fc融合タンパク質）、抗ジスキネジア薬（例えば、デキセチミド、ガバペンチン、レボドパ、メマンチン）、抗感染症薬（例えば、アセチルシステイン、アシクロビル、ベンゾアート、デオキシグルコース、ドキシサイクリン、インターフェロン-2a、インターフェロン-、インターフェロン、モキシフロキサシン、PS-K、キナクリン、リファンピン、サリチル酸、バラシクロビル）、抗炎症薬（例えば、アスピリン、セレコキシブ、クルクミン、イブプロフェン、インドメタシン、ナプロキセン、リスベラトロール、ロフェコキシブ、TNFR-Fc融合タンパク質）、抗肥満薬（例えば、フェニルプロパノールアミン）、鎮痙薬（例えば、ガバペンチン、ホモタウリン、ラモトリギン）、制吐剤（例えば、オランザピン）、降圧薬（例えば、トランドラプリル）、抗高脂血症薬（例えば、アトルバスタチン、コリン、クロフィブリン酸、プラバスタチン、シンバスタチン）、抗悪性腫瘍薬（例えば、プリオスタチン1、カルムスチン、シクロホスファミド、インターフェロン-2a、ロイプロリド、メドロキシプロゲステロン17-アセタート、メチルテストステロン、PK11195、ブレドニゾン、PS-K、リスベラトロール、2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ（1,2-b）ピラゾール）、抗リウマチ薬（例えば、アスピリン、セレコキシブ、クルクミン、イブプロフェン、インドメタシン、ナプロキセン、リスベラトロール、ロフェコキシブ、TNFR-Fc融合タンパク質）、中枢神経系抑制薬（例えば、アリピプラゾール、ベンゾカイン、コカイン、ガバペンチン、ハロペリドール、デカン酸ハロペリドール、リチウム、炭酸リチウム、ロラゼパム、ミダゾラム、オランザピン、ペルフェナジン、プロポフォール、クエチアピン、リスペリドン、ナトリウムオキシベート、トラゾドン、バルプロ酸、ゾルピデム）、中枢神経系刺激薬（例えば、クエン酸カフェイン、モダフィニル、ニコチンポラクリレックス）、チャンネル遮断薬（例えば、ガバペンチン、ラモトリギン）、凝固剤（例えば、抗プラスミン薬、ビタミンK）、皮膚科用薬物（例えば、鉱油、サリチル酸）、胃腸薬（例えば、コリン、ハロペリドール、ロラゼパム、オランザピン、オメプラゾール、TNFR-Fc融合タンパク質）、睡眠薬および/または鎮静薬（例えば、ゾルピデム）、血糖降下剤（例えば、インスリン、Asp(B28)-、ロシグリタゾン）、微量栄養素（例えば、-トコフェロール、アスコルビン酸、補酵素Q10、銅、葉酸、ヒドロキソコバラミン、イノシトール、鉄、ナイアシン、ナイアシンアミド、ニコチン酸、ピリドキシン、セレン、チオクト酸、酢酸トコフェロール、トコフェロール、ビタミンB12、ビタミンB6、ビタミンE、ビタミンK）、神経保護薬（例えば、フェルジンA、モダフィニル、ネフィラセタム、ラサギリン、リバスチグミン、（3-アミノプロピル）（n-ブチル）ホスフィン酸）、向知性薬（例えば、ドネペジル、ネフィラセタム）、血小板凝集阻害薬（例えば、リスベラトロール）、向精神薬（例えば、アリピプラゾール、プロピオン、シタロプラム、デュロキセチン、ガバペンチン、ハロペリドール、デカン酸ハロペリドール、リチウム、炭酸リチウム、ロラゼパム、ミダゾラム、ネフィラセタム、オランザピン、パロキセチン、ペルフェナジン、クエチアピン、リスペリドン、セルトラリン、トラゾドン、トリプトファン、バルプロ酸、ベンラファキシン）、妊娠調節薬（例えば、エストラジオール17-シピオナート、エストラジオール3-ベンゾアート、吉草酸エストラジオール、インドメタシン、ロイプロリド、メドロキシプロゲステロ

10

20

30

40

50

ン、メドロキシプロゲステロン17-アセタート、ミフェプリストン)、呼吸器系作用薬(例えば、アセチルシステイン、デキストロメトルファン、グアイフェネシン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン)、または血管収縮薬(例えば、ナファゾリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン)である少なくとも1つの他の治療薬と併用して投与される。

【0120】

1つの好ましい実施形態では、上記の他の治療薬は、障害がアルツハイマー病である場合に投与される。

【実施例】

【0121】

本発明はさらに以下に提示される実施例によって説明される。このような実施例の使用は説明のためだけのものであって、本発明または例示された任意の用語の範囲および意味を決して限定しない。同様に、本発明は、本明細書に記載される特定の好ましい実施形態のどれにも限定されない。実際、本明細書を読めば、本発明の多くの修正および変更は当業者には明らかになるであろう。従って、本発明は、特許請求の範囲が権利を与えられる均等物の全範囲と共に、特許請求の範囲の用語によってのみ限定されるべきである。

【0122】

実施例1 阻害定数の決定

酵素阻害アッセイを用いて、本発明の新規の化合物に対するGCaseの結合親和性(ここでは、 K_i 結合定数により定義される)を実験的に決定した。簡単に言うと、使用した酵素阻害アッセイは、試験化合物が結合して蛍光発生基質の加水分解を防止する能力を濃度依存的な形で監視した。特に、種々の量の各試験化合物の存在または不在下で、4-メチルウンベリフェリル-D-グルコピラノシド(4-MU-D-Glc)蛍光発生基質を用いて、組換えヒトGCase(rhGCase、Cerezyme(登録商標)、Genzyme Corp.)の酵素活性を測定した。得られたデータは、全ての試験サンプルを非阻害対照サンプル(化合物なし、100%の酵素活性に相当する)と比較することによって分析し、試験化合物の存在下での残留酵素活性を決定した。続いて、規格化した残留活性データ(y軸)を試験化合物の濃度(x軸)に対してグラフに描き、酵素活性の50%の阻害をもたらす試験化合物濃度(IC₅₀と定義)を外挿した。次に、各試験化合物のIC₅₀値をCheng-Prusoff式(以下に詳述される)に挿入して、試験化合物に対するGCaseの結合親和性を正確に反映する絶対阻害定数 K_i を得た。pH7.0(小胞体のpH)およびpH5.2(リソソームのpH)の両方で酵素阻害アッセイを実施して、小胞体およびリソソームにおけるGCaseに対する化合物の結合親和性(すなわち、効力)を洞察した。

【0123】

In vitro(生体外)アッセイ

pH7.0およびpH5.2において、0.25%のタウロコール酸ナトリウムを含む50mMのリン酸ナトリウム緩衝液からなる緩衝液「M」中、種々の濃度の試験化合物を調製した。pH7.0およびpH5.2において、同じ緩衝液「M」中に、酵素(Cerezyme(登録商標)、ヒト酵素-D-グルコセレブロシダーゼの組換え型)も希釈した。基質溶液は、両方のpHにおいて、0.15%のTriton X-100を含む緩衝液「M」中、3mMの4-メチルウンベリフェロン-D-グルコピラノシドから構成した。15μlの種々の阻害薬濃度または緩衝液「M」のみに、5マイクロリットルの希釈酵素を添加し、50μlの基質調製物と共に37で1時間インキュベートして、pH7.0およびpH5.2における-D-グルコシダーゼ活性を査定した。同量の0.4Mのグリシン(pH10.6)の添加により反応を停止させた。355nmの励起および460nmの発光を用いて、プレートリーダーにおいて1秒/ウェルで蛍光を測定した。酵素を添加しない、または阻害剤を添加しないインキュベーションを用いて、それぞれ、酵素のない場合の活性および最大活性を定義し、所与のアッセイの阻害%を規格化した。参照化合物の酒石酸IFGおよびいくつかの試験化合物についてのこのようなin vitro

10

20

30

40

50

阻害アッセイの結果は、以下の表 2 A に要約される。

【 0 1 2 4 】

【 表 3 】

化合物番号	化合物名	IC ₅₀ (μM) pH 5.2	K _i (μM) pH 5.2	IC ₅₀ (μM) pH 7.0	K _i (μM) pH 7.0
6	(3R,4R,5S)-5-(ジフルオロメチル)-ピペリジン-3,4-ジオール	0.0259±0.0014	0.0136±0.0008	0.0058±0.00023	0.00306±0.00012
13	(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロエチル)-ピペリジン-3,4-ジオール*	0.0946±0.0028	0.0498±0.0015	0.0171±0.0008	0.009±0.0004
9	(3R,4R,5R)-5-(1-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-3,4-ジオール*	0.107±0.0041	0.044±0.0017	0.020±0.0008	0.010±0.0004
10	(3R,4R,5R)-5-(1-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-3,4-ジオール*	0.343±0.021	0.142±0.0088	0.066±0.0041	0.035±0.0021
14	(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロエチル)-ピペリジン-3,4-ジオール*	0.038±0.0016	0.016±0.0007	0.007±0.0003	0.004±0.0001
無	(3R,4R,5S)-5-((R)-1-フルオロプロピル)-ピペリジン-3,4-ジオール塩酸塩	0.291±0.006	0.121±0.0026	0.060±0.0029	0.031±0.0015
無	(3R,4R,5S)-5-ベンジルピペリジン-3,4-ジオール	0.659±0.028	0.273±0.012	0.127±0.01	0.067±0.005
無	(3R,4R,5R)-5-((S)-ヒドロキシ(フェニル)メチル)-ピペリジン-3,4-ジオール	3.29±0.25	1.36±0.10	0.017±0.0035	0.0089±0.0018
無	(3R,4R,5S)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-3,4-ジオール	0.234±0.0037	0.097±0.0015	0.029±0.0013	0.015±0.0007
無	酒石酸 IFG	0.049±0.0029	0.026±0.0015	0.0074±0.00007	0.0039±0.000037
注釈: * 立体異性体A および/またはB					

10

20

30

【 0 1 2 5 】

In situ (その場) アッセイ

正常な被験者から樹立した線維芽細胞を用いて、リソソームGCASE活性に対する本発明の新規の化合物の効果をその場でアッセイした。48ウェルプレートに播種した細胞を、指示される濃度の化合物と共に16~24時間インキュベートした。用量-反応アッセイのために、細胞をin situ基質5-(ペンタフルオロベンゾイルアミノ)フルオレセインジ-D-グルコピラノシド(PFBFD Glu)と共に1時間インキュベートし、続いて溶解させて、化合物の存在下での基質の加水分解の程度を決定した。このアッセイでは、IC₅₀を中心に5桁を包含する様々な12の濃度を使用した。特に、以下の濃度範囲を使用した:(3R,4R,5S)-5-(ジフルオロメチル)ピペリジン-3,4-ジオール、(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロエチル)ピペリジン-3,4-ジオール、(3R,4R,5R)-5-(1-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-3,4-ジオール、(3R,4R,5S)-5-((R)-1-フルオロプロピル)ピペリジン-3,4-ジオール塩酸塩、および(3R,4R,5S)-5-ベンジルピペリジン-3,4-ジオール: $1.0 \times 10^{-3} \sim 3.0 \times 10^{-9}$ M、(3R,4R,5R)-5-(1-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-3,4-ジオール: $1.0 \times 10^{-4} \sim 3.0 \times 10^{-10}$ M、ならびに(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロエチル)ピペリジン-3,4-ジオール: $1.0 \times 10^{-3} \sim 3.0 \times 10^{-11}$ M。ここで、

40

50

化合物は、指定される範囲内で、最高濃度から 1 : 3 で連続的に希釈した。化合物が存在しない場合の活性に対する化合物の存在下での活性の比率として阻害を決定した。ウォッシュアウトアッセイのために、細胞を IC90 に等しい濃度で 16 ~ 24 時間、化合物により処理した。細胞を徹底的に洗浄し、薬物を含まない培地中でインキュベートして、細胞からの正味の化合物の流出を可能にした。次に、化合物を除去した後 2 時間の間隔で、全部で 8 時間にわたってリソソーム GC a s e 活性について細胞を試験した。経時的な活性の増大を単一指数関数に当てはめて、化合物のウォッシュアウト時間を決定した。参照化合物の酒石酸 I F G およびいくつかの試験化合物についてのこれらの *i n s i t u* 阻害アッセイの結果は、以下の表 2 B に要約される。

【 0 1 2 6 】

10

【 表 4 】

化合物番号	化合物名	<i>In situ</i> IC ₅₀ (μM)	<i>in situ</i> ウォッシュアウト (hr)	EC ₅₀ (μM)	E _{max} (%)
6	(3R,4R,5S)-5-(ジフルオロメチル)-ピペリジン-3,4-ジオール	0.408 ± 0.046	2.1 ± 0.30	0.018 ± 0.008	105.6 ± 8.7
13	(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロエチル)-ピペリジン-3,4-ジオール*	0.650 ± 0.172	2.7 ± 0.12	0.044 ± 0.005	92.8 ± 6.6
9	(3R,4R,5R)-5-(1-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-3,4-ジオール*	0.518 ± 0.022	10.5 ± 1.75	0.49 ± 0.06	83.7 ± 2.9
10	(3R,4R,5R)-5-(1-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-3,4-ジオール*	0.798 ± 0.043	12 ± 1.65	1.06 ± 0.12	99.3 ± 4.9
14	(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロエチル)-ピペリジン-3,4-ジオール*	0.061 ± 0.019	3.7 ± 0.63	0.026 ± 0.003	89.7 ± 3.5
無	(3R,4R,5S)-5-((R)-1-フルオロプロピル)-ピペリジン-3,4-ジオール塩酸塩	0.972 ± 0.201	ND	0.086 ± 0.002	84.0 ± 4.1
無	(3R,4R,5S)-5-ベンジル-ピペリジン-3,4-ジオール	1.299 ± 0.323	1.2 ± 0.13	0.18 ± 0.01	98.0 ± 4.5
無	(3R,4R,5R)-5-((S)-ヒドロキシ(フェニル)メチル)-ピペリジン-3,4-ジオール	ND	ND	4.99 ± 0.86	72.1 ± 3.5
無	(3R,4R,5S)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-3,4-ジオール	ND	ND	0.791 ± 0.162	109.3 ± 3.6
無	酒石酸IFG	0.271 ± 0.012	8.2 ± 0.04	0.31 ± 0.11	105.5 ± 12.8
注釈: * 立体異性体 A および/または B Cheng-Prusoff 式: $K_i = IC_{50} / (1 + [S]/K_m)$ 式中、[S] = 基質濃度; 2.5 mM 4-MU-β-D-Glc を使用した K _m = 基質親和性を定義する Michaelis 定数; 4-MU-β-D-Glc については 1.8 ± 0.6 mM (Liou et al., (2006) J Biol. Chem. 281 (7), 4242-53)					

20

30

40

【 0 1 2 7 】

参照化合物の酒石酸 I F G と比較すると、以下が注目に値する：(i) 試験化合物 (3 R , 4 R , 5 S) - 5 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 3 , 4 - ジオール、(3 R , 4 R , 5 S) - 5 - (1 - フルオロエチル) ピペリジン - 3 , 4 - ジオール、(3 R , 4

50

R, 5 R) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((R) - 1 - フルオロプロピル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩、および(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオールは、G C a s e 活性の濃度依存性の増大を引き起こし、はるかに低い濃度で参照化合物の酒石酸 I F G と同じ最大レベルまで酵素活性を高めることが分かった、(i i) 試験化合物(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (1 - フルオロエチル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール、および(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオールは、参照化合物の酒石酸 I F G よりもかなり速くリソソームコンパートメントから洗い流された(i n s i t u ウォッシュアウト)、そして(i i i)、試験化合物の(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (1 - フルオロエチル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((R) - 1 - フルオロプロピル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩、および(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオールは G C a s e 活性を阻害した。

【0128】

実施例 2 : 血液脳関門の透過

マウスへの経口投与の後に、参照化合物の酒石酸 I F G およびいくつかの本発明の化合物(すなわち、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (1 - フルオロエチル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((R) - 1 - フルオロプロピル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩、および(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオール)の血液脳関門(B B B)の透過をアッセイした。このために、8週齢の野生型雄マウス(C 5 7 B L / 6)に単回の30 mg / kg(遊離塩基相当)の経口用量の参照化合物または試験化合物を経管栄養によって投与した(n = 3 マウス / 時点)。投薬溶液を水中で調製した。投薬後、次の時点: 投薬後0、0.5、1、および4時間において、マウスをCO₂で安楽死させた。安楽死の後、全血を下大静脈からリチウムヘパリン管内に採取した。同様に、各マウスから脳を採取した。全血を4 において2, 700 × gで10分間回転させることによって血漿が得られ、その後これをドライアイス上で保存した。全脳を冷P B S中で洗浄して、汚染血液を除去し、プロット乾燥し、ドライアイス上で瞬時に凍結させ、最後に分析まで-80 で保存した。分析のための脳サンプルを調製するために、組織1 mgあたり400 μlの水中で50 ~ 100 mgの組織をホモジナイズした。次に、サンプルを遠心分離により浄化した。次に、25 μlの脳ホモジネートの上澄みまたは25 μlの血漿を25 μlのアセトニトリル:水(95 / 5)と混ぜ合わせた。これに、25 μlのアセトニトリルおよび50 μLの内部標準((70 : 30)アセトニトリル:メタノール中0.5%のギ酸中、100 ng / mLの酒石酸 I F G 13 C 2 - 15 N)を追加した。サンプルを再び遠心分離により浄化し、75 μlの上澄みを75 μlのアセトニトリルと混ぜ合わせた。次に、P P D I n c . (3230 D e m i n g W a y , M i d d l e t o n , W I 5 3 5 6 2)においてLC - M S / M Sによりサンプルを化合物レベルについて分析した。簡単に言うと、(A)95 : 5のアセトニトリル:水、または(B)70 : 20 : 10のメタノール:水:アセトニトリル中の5 mMのギ酸アンモニウムおよび0.05%のギ酸からなる移動相の混合物で平衡化された、T h e r m o B e t a s i l , S i l i c a - 1 0 0、50 × 3 mm、5 μカラムを使用した。20 μl ~ 30 μlの間のサンプルを分析のために注入した。薬物濃度を計算するために、それぞれの化合物の分子量を用い、そして1 gの組織が1 mLの体積に相当すると仮定して、血漿(ng / mL)および脳(ng / g)の生データをnMに変換した。時間の関数としての濃度をG r a p h P a d P r i s mバージョン4.02でプロットした。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 9 】

単回の 30 mg / kg (遊離塩基相当)の経口用量の参照化合物(すなわち、酒石酸 I F G)または試験化合物(すなわち、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (ジフルオロメチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (1 - フルオロエチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((R) - 1 - フルオロプロピル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩、または(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオール)を投与したマウスにおいて検出された血漿中レベルおよび脳内レベルは、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (ジフルオロメチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (1 - フルオロエチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((R) - 1 - フルオロプロピル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩、および(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオールが、酒石酸 I F Gと比較して血液脳関門をより容易に通過することを反映する。さらに、酒石酸 I F Gの投与の後に観察されたレベルよりも高いレベルの(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (ジフルオロメチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (1 - フルオロエチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((R) - 1 - フルオロプロピル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩、および(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオールが脳内で検出された。

10

【 0 1 3 0 】

20

実施例 3 : G C a s e の 増 強

経口投与された試験化合物((3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (ジフルオロメチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (1 - フルオロエチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((R) - 1 - フルオロプロピル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩、または(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオール)が G C a s e レベルを高める能力をマウスにおいて査定した。このために、8週齢の野生型雄マウス(C57BL/6)に、単回の経口(経管栄養)用量の本発明の化合物(すなわち、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (ジフルオロメチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - (1 - フルオロエチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ((R) - 1 - フルオロプロピル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール塩酸塩、または(3 R, 4 R, 5 S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオール)を投与した。各化合物の投与される用量の詳細は、表 3 A および 3 B に提供されている。投薬溶液を水中で調製した。化合物は以下のように2週間にわたって投与した: 1週目の月曜日~金曜日(オン)、土曜日~日曜日(オフ)、2週目の月曜日~木曜日(オン)、金曜日に剖検。従って、全部で9回の用量(投薬溶液は毎日新たに調製した)を各マウスに与え、最後の投薬と剖検の間に24時間のウォッシュアウトを置いた。

30

【 0 1 3 1 】

投薬が完了したら、マウスをCO₂で安楽死させ、全血を下大静脈からリチウムヘパリン管内に吸い込んだ。血液を2700 g、4 で10分間回転させることによって、血漿を採取した。肝臓、脾臓、肺、および脳の組織を取り出し、冷PBS中で洗浄し、プロット乾燥し、ドライアイス上で瞬時に凍結させ、分析まで-80 で保存した。マイクロホモジナイザを用いて氷上で約50 mgの組織をpH 5.2の500 μLのMcIlvane (MI)緩衝液(100 mMのクエン酸ナトリウム、200 mMの二塩基性リン酸ナトリウム、0.25%のタウロコール酸ナトリウム、および0.1%のTriton X-100、pH 5.2)中に3~5秒間ホモジナイズすることにより、G C a s e レベルを測定した。次に、2.5 mMのコンズリトール - B - エポキシド(CBE)と共に、そしてCBEを加えずに、ホモジネートを室温で30分間インキュベートした。最後に、3.7 mMの4 - メチルウンベリフェリル - グルコシド(4 - MUG)基質を添加し、37 で60分間インキュベートした。0.4 Mのグリシン(pH 10.6)の添加により

40

50

反応を停止させた。355 nmの励起および460 nmの発光を用いて、プレートリーダーにおいて1秒/ウェルで蛍光を測定した。製造業者の使用説明書に従ってMicro BCAキットを用いて、ライセート中の全タンパク質を決定した。生の蛍光データを絶対GCase活性(CBEの存在および不在下)に変換するために1.0 nM ~ 50 μMの範囲の4-メチルウンベリフェロン(4-MU)標準曲線を平衡に描き、1時間にタンパク質1ミリグラム当たりの放出される4-MUのナノモル(nmol/mgタンパク質/時)として表した。Microsoft Excel (Redmond, WA)およびGraphPad Prismバージョン4.02を用いてGCaseレベルおよびタンパク質レベルを計算した。

【0132】

表3Aおよび3Bは、マウスにおいて上記のように検査された各化合物の投与された用量、ならびに脳および脾臓においてそれぞれ得られたGCaseの増強のレベル、組織中の化合物濃度、GCaseアッセイにおける化合物濃度および阻害定数(Ki)を要約する。

【0133】

【表 5】

表 3A: 脳中のGCCase の増強					
化合物名	用量 (mg/kg) FBE	GCCaseの 増大 (fold)	組織中の 化合物濃度 2.2 nmol/kg	GCCaseアッセイ における化合物 濃度(μM)	Ki pH 5.2 (uM)
(3R,4R,5S)-5-(ジフルオロ メチル)-ピペリジン-3,4- ジオール	10	2.1	55	0.0002	0.0136±0.0008
(3R,4R,5S)-5-(ジフルオロ メチル)-ピペリジン-3,4- ジオール	100	2.6	301	0.0010	
(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロ エチル)-ピペリジン-3,4- ジオール*	10	1.5	50	0.0002	0.0498±0.0015
(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロ エチル)-ピペリジン-3,4- ジオール*	100	2.4	415	0.0014	
(3R,4R,5R)-5-(1-ヒドロキシ エチル)-ピペリジン-3,4- ジオール*	ND	ND	ND	ND	0.044±0.0017
(3R,4R,5R)-5-(1-ヒドロキシ エチル)-ピペリジン-3,4- ジオール*	ND	ND	ND	ND	0.142±0.0088
(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロ エチル)-ピペリジン-3,4- ジオール*	10	1.5	BLQ (1)	BLQ	0.016±0.0007
(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロ エチル)-ピペリジン-3,4- ジオール*	100	2.2	41	0.0001	
(3R,4R,5S)-5-((R)-1-フルオ ロプロピル)-ピペリジン-3,4- ジオール塩酸塩	10	0.9	BLQ (2)	BLQ	0.121±0.0026
(3R,4R,5S)-5-((R)-1-フルオ ロプロピル)-ピペリジン-3,4- ジオール塩酸塩	100	1.1	38	0.0001	
(3R,4R,5S)-5-ベンジル- ピペリジン-3,4-ジオール	10	1.2	ND	ND	0.273±0.012
(3R,4R,5S)-5-ベンジル- ピペリジン-3,4-ジオール	100	1.4	ND	ND	
(3R,4R,5R)-5-((S)-ヒドロ キシ(フェニル)メチル)- ピペリジン-3,4-ジオール	ND	ND	ND	ND	1.36±0.10
(3R,4R,5S)-5-(2-ヒドロ キシプロパン-2-イル) ピペリジン-3,4-ジオール	ND	ND	ND	ND	0.097±0.0015
注釈: * 立体異性体 A および/または B (1) BLQ < 7.4 nmol/kg; (2) BLQ < 2.2 nmol/kg ND: 未決定					

10

20

30

40

【 0 1 3 4 】

【表 6】

表 3B: 脾臓中のGCCase の増強					
化合物名	用量 (mg/kg) FBE	GCCaseの 増大 (fold)	組織中の 化合物 濃度	GCCaseアッセイ における 化合物濃度	Ki pH 5.2 (uM)
(3R,4R,5S)-5-(ジフルオロメチル)ピペリジン-3,4-ジオール	10	1.9	100	0.0003	0.0136±0.0008
(3R,4R,5S)-5-(ジフルオロメチル)ピペリジン-3,4-ジオール	100	2.4	435	0.0015	
(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロエチル)ピペリジン-3,4-ジオール*	10	1.0	BLQ (1)	BLQ	0.0498±0.0015
(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロエチル)ピペリジン-3,4-ジオール*	100	1.5	948	0.0032	
(3R,4R,5R)-5-(1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3,4-ジオール*	ND	ND	ND	ND	0.044±0.0017
(3R,4R,5R)-5-(1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3,4-ジオール*	ND	ND	ND	ND	0.142±0.0088
(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロエチル)ピペリジン-3,4-ジオール*	10	1.6	BLQ (2)	BLQ	0.016±0.0007
(3R,4R,5S)-5-(1-フルオロエチル)ピペリジン-3,4-ジオール*	100	2.3	99	0.0003	
(3R,4R,5S)-5-((R)-1-フルオロプロピル)ピペリジン-3,4-ジオール塩酸塩	10	0.7	21	0.0001	0.121±0.0026
(3R,4R,5S)-5-((R)-1-フルオロプロピル)ピペリジン-3,4-ジオール塩酸塩	100	0.7	60	0.0002	
(3R,4R,5S)-5-ベンジルピペリジン-3,4-ジオール	10	1.0	ND	ND	0.273±0.012
(3R,4R,5S)-5-ベンジルピペリジン-3,4-ジオール	100	1.2	ND	ND	
(3R,4R,5R)-5-((S)-ヒドロキシ(フェニル)メチル)ピペリジン-3,4-ジオール	ND	ND	ND	ND	1.36±0.10
(3R,4R,5S)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-3,4-ジオール	ND	ND	ND	ND	0.097±0.0015
注釈: * 立体異性体 A および/または B (1) BLQ < 6.8 nmol/kg; (2) BLQ < 7.9 nmol/kg ND: 未決定					

10

20

30

40

【 0 1 3 5 】

表 3 A および 3 B に反映されるように、(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3R, 4R, 5S) - 5 - (1 - フルオロエチル)ピペリジン - 3, 4 - ジオール、または(3R, 4R, 5S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオールが投与されたマウスは脳および脾臓中における著しいGCCaseの増強を実証した。

【 0 1 3 6 】

実施例 4 : ラットの薬物動態

50

試験化合物のバイオアベイラビリティを査定するためにラットにおいて薬物動態学的 (PK) データを得た。特に、以下のPKパラメータを計算した：濃度/時間曲線下面積 (AUC) により測定されるバイオアベイラビリティ、利用可能な用量の画分 (fraction of dose available) (%F、以下でさらに定義される)、クリアランス (CL)、分布容積 (V_D)、および半減期 (t_{1/2})。このために、8週齢のSprague-Dawley雄ラットに、3 mg/kgの遊離塩基に相当する単回の静脈内 (IV) 用量、または10、30、および100 mg/kgの遊離塩基に相当する単回の漸増経口 (経管栄養) 用量の試験化合物を与えた。投薬群当たり3匹のラットを使用した。24時間にわたって血液を採取した。静脈内投与後の血液採取の時点は、0、2.5、5、10、15、30、45分、1、2、4、8、12、および24時間であり、経口投与後の血液採取の時点は、0、5、15、30、45分、1、2、3、4、8、12、および24時間であった。PPDにおけるLC-MS/MSによって血漿サンプルを化合物レベルについて分析した。Win-nonLinにおける非コンパートメント分析により生データを分析し、V_D、%F、CL、およびt_{1/2}を計算した。

10

【0137】

(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3R, 4R, 5S) - 5 - (1 - フルオロエチル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール、および(3R, 4R, 5S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオールの上記の研究に基づいた種々の薬物動態パラメータは以下の表4A~Dに詳述される。

20

【0138】

【表7】

用量 (mg/kg)		経路	AUC _{last} (hr*ng/ml)	%F	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	CL (mL/hr/kg)	V _D (mL/kg)
塩	遊離塩基							
3.65	3	IV	AUC _{0-12hr} 2044 ± 294	N/A	1.1 ± 0.05	2323 ± 348	1555 ± 218	2612 ± 269
12.18	10	PO	AUC _{0-12hr} 6714 ± 524	106 ± 8.6	2.58 ± 0.78	3363 ± 219	N/A	N/A
36.54	30	PO	AUC _{0-24hr} 21685 ± 1515	101 ± 6.9	2.75 ± 0.36	10037 ± 865	N/A	N/A
121.81	100	PO	AUC _{0-24hr} 79389 ± 8570	121 ± 12.9	2.41 ± 0.16	33200 ± 4990	N/A	N/A

注釈:
 非コンパートメント分析の平均値 (N=3 ラット)
 BLD 検出限界未満 (<0.5ng/mL)
 BLQ 定量限界未満
 %F = $\frac{\text{AUC PO} \times 100}{\text{規格化された用量}} \div \frac{\text{AUC IV}}{\text{規格化された用量}}$
 AUC_{last} = 最後のデータ点までの濃度/時間曲線下面積

30

40

【0139】

【表 8】

用量 (mg/kg)								
塩	遊離塩基	経路	AUC _{last} (hr*ng/ml)	%F	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	CL (mL/hr/kg)	V _D (mL/kg)
3.67	3	IV	AUC _{0-24hr} 1421 ± 188.1	N/A	2.6 ± 0.64	2328 ± 373	2708 ± 410	9774 ± 1551
12.23	10	PO	AUC _{0-24hr} 7097 ± 606	148 ± 12.5	2.8 ± 0.50	2680 ± 167	N/A	N/A
36.70	30	PO	AUC _{0-24hr} 21664 ± 1708	155 ± 12.2	2.7 ± 0.12	6917 ± 451	N/A	N/A
122.34	100	PO	AUC _{0-24hr} 59481 ± 1005	142 ± 2.5	2.5 ± 0.19	19433 ± 3031	N/A	N/A

注釈:
* 立体異性体A および/または B

10

【 0 1 4 0 】

【表 9】

用量 (mg/kg)								
塩	遊離塩基	経路	AUC _{last} (hr*ng/ml)	%F	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	CL (mL/hr/kg)	V _D (mL/kg)
3.67	3	IV	AUC _{0-24hr} 1370 ± 109	N/A	2.06 ± 0.47	2427 ± 192	2188 ± 173	6304 ± 927
12.23	10	PO	AUC _{0-24hr} 4251 ± 88	98 ± 1.85	3.0 ± 0.22	1127 ± 60	N/A	N/A
36.70	30	PO	AUC _{0-24hr} 14229 ± 127	104 ± 0.88	2.6 ± 0.16	4680 ± 369	N/A	N/A
122.34	100	PO	AUC _{0-24hr} 50946 ± 713	104 ± 1.5	2.4 ± 0.16	15733 ± 622	N/A	N/A

注釈:
* 立体異性体A および/または B

20

30

【 0 1 4 1 】

【表 10】

用量 (mg/kg)		経路	AUC _{last} (hr*ng/ml)	%F	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	CL (mL/hr/kg)	V _D (mL/kg)
塩	遊離塩基							
3.53	3	IV	AUC _{0-12hr} 592 ± 60.9	N/A	1.7 ± 1.5	969 ± 104	5145 ± 532	12570 ± 1792
11.76	10	PO	AUC _{0-24hr} 1200 ± 46.4	61.7 ± 2.4	3.86 ± 0.6	641 ± 48.7	N/A	N/A
35.28	30	PO	AUC _{0-24hr} 3690 ± 71.5	62.3 ± 1.2	3.8 ± 0.19	1703 ± 133	N/A	N/A
117.59	100	PO	AUC _{0-24hr} 13519 ± 2177	68.3 ± 10.8	2.9 ± 0.11	7140 ± 1357	N/A	N/A

10

【0142】

表 4 A ~ D に反映されるように、(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3R, 4R, 5S) - 5 - (1 - フルオロエチル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール、および (3R, 4R, 5S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオールは、薬物開発のために好ましい薬物動態プロファイルを有する。特に、(3R, 4R, 5S) - 5 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール、(3R, 4R, 5S) - 5 - (1 - フルオロエチル) ピペリジン - 3, 4 - ジオール、および (3R, 4R, 5S) - 5 - ベンジルピペリジン - 3, 4 - ジオールは、優れた経口バイオアベイラビリティ (約 50 ~ 100%) および用量比例性、1.0 ~ 4.0 時間の半減期、ならびに分布容積を示し、これにより末梢組織内への適切な透過が示唆される。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/51447

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/40; A61K 31/445 (2010.01) USPC - 514/327-328 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) USPC: 514/327-328 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/315, 317 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Electronic Database Searched: PubWest (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB), Google. Search Terms Used hydroxy alkyl piperidine, piperidine\$, pyrrolidine\$, methyloctahydro\$, pyridin\$ carboxaldehyde, formulation, composition																					
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>X</td> <td>US 2008/0009516 A1 (Wustman) 10 January 2008 (10.01.2008) entire document especially para [0021]-[0022], [0097]-[0099], [0148], [0162], [0166]</td> <td>1-3, 10-13 and 20-22</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td rowspan="2">EP 1860101 A1 (Benjamin et al.) 28 November 2007 (28.11.2008) entire document especially para [0031], [0037], [0043]</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>5-9 and 14-19</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,863,903 A (Lundgren et al.) 26 January 1999 (26.01.1999) especially claim 1</td> <td>5-9 and 14-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6,774,135 B2 (Fan et al.) 10 August 2004 (10.08.2004) entire document</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6,274,597 B1 (Fan et al.) 14 August 2001 (14.08.2001) entire document</td> <td>1-22</td> </tr> </tbody> </table>	Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2008/0009516 A1 (Wustman) 10 January 2008 (10.01.2008) entire document especially para [0021]-[0022], [0097]-[0099], [0148], [0162], [0166]	1-3, 10-13 and 20-22	X	EP 1860101 A1 (Benjamin et al.) 28 November 2007 (28.11.2008) entire document especially para [0031], [0037], [0043]	4	Y	5-9 and 14-19	Y	US 5,863,903 A (Lundgren et al.) 26 January 1999 (26.01.1999) especially claim 1	5-9 and 14-19	A	US 6,774,135 B2 (Fan et al.) 10 August 2004 (10.08.2004) entire document	1-22	A	US 6,274,597 B1 (Fan et al.) 14 August 2001 (14.08.2001) entire document	1-22	<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																			
X	US 2008/0009516 A1 (Wustman) 10 January 2008 (10.01.2008) entire document especially para [0021]-[0022], [0097]-[0099], [0148], [0162], [0166]	1-3, 10-13 and 20-22																			
X	EP 1860101 A1 (Benjamin et al.) 28 November 2007 (28.11.2008) entire document especially para [0031], [0037], [0043]	4																			
Y		5-9 and 14-19																			
Y	US 5,863,903 A (Lundgren et al.) 26 January 1999 (26.01.1999) especially claim 1	5-9 and 14-19																			
A	US 6,774,135 B2 (Fan et al.) 10 August 2004 (10.08.2004) entire document	1-22																			
A	US 6,274,597 B1 (Fan et al.) 14 August 2001 (14.08.2001) entire document	1-22																			
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																					
Date of the actual completion of the international search 6 November 2010 (6.11.2010)	Date of mailing of the international search report 19 NOV 2010																				
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. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																				

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ロバート・ボイド

アメリカ合衆国 1 9 0 4 4 ペンシルベニア州ホーシャム、ダンブリッジ・ドライブ 3 番

(72)発明者 ゲイリー・リー

アメリカ合衆国 0 8 5 5 0 ニュージャージー州ウエスト・ウィンザー、リーズ・コート 7 番

(72)発明者 フィリップ・リブチンスキー

アメリカ合衆国 0 8 8 7 6 ニュージャージー州ブランチバーグ、タスカローラ・トレイル 2 9 番

Fターム(参考) 4C054 AA02 BB03 CC01 CC02 CC03 DD01 EE04 EE05 EE24 FF24

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA02