

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年3月6日(2008.3.6)

【公表番号】特表2004-506604(P2004-506604A)

【公表日】平成16年3月4日(2004.3.4)

【年通号数】公開・登録公報2004-009

【出願番号】特願2001-569403(P2001-569403)

【国際特許分類】

C 0 7 F 9/09 (2006.01)

A 6 1 K 31/685 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 F 9/10 (2006.01)

C 0 7 F 9/11 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 0 7 F 9/09 Z N A U

A 6 1 K 31/685

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

C 0 7 F 9/10 B

C 0 7 F 9/11

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成20年1月15日(2008.1.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

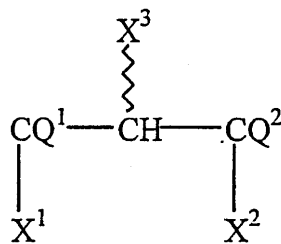
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)に記載の化合物：

【化1】



(I)

ここで、 X^1 、 X^2 および X^3 のうち少なくとも1つが、 $(\text{HO})_2\text{PO}-\text{Z}^1$ -もしくは $(\text{HO})_2\text{PO}-\text{Z}^2-\text{P}(\text{OH})\text{O}-\text{Z}^1$ -であり、 X^1 および X^2 が互いに結合した $-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})-\text{O}-$ であるか、または X^1 および X^3 が互いに結合した $-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})-\text{NH}-$ であり；

X^1 、 X^2 および X^3 のうち少なくとも1つが、 $\text{R}^1-\text{Y}^1-\text{A}-$ であり、 X^1 、 X^2 および X^3 のうち2つが R^1

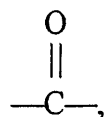
-Y¹-A-であればそれぞれが同一であっても異なってもよく、またはX²とX³が互いに結合した-N(H)-C(O)-N(R¹)-であり；

選択的にX¹、X²およびX³のうちの1つがHであり；

Aが、kが0～30の整数である直接的結合(CH₂)_k、もしくは0であり、Y¹が、lが1～30の整数である-(CH₂)_l-、

-O-、-S-、

【化2】



または-NR²-であり、

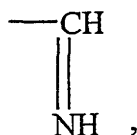
Z¹が、mが1～50の整数である-(CH₂)_m-もしくは-O(CH₂)_m-、-C(R³)H-、NH-、-O-、もしくは-S-であり；

Z²が、nが1～50の整数である-(CH₂)_n-もしくは-O(CH₂)_n-、もしくは-O-であり；

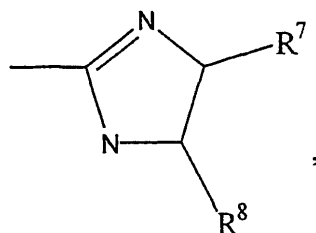
Q¹およびQ²が独立にH₂、=NR⁴、=O、Hおよび-NR⁵R⁶の組み合わせであり；

X¹、X²またはX³のそれぞれについてR¹が独立に水素、直鎖もしくは分岐鎖C1～C30のアルキル、直鎖もしくは分岐鎖C2～C30のアルケニル、環に1、2もしくは3置換基を有するもしくは有していない芳香族環または複素環式芳香族環、C1～C30のアルキルもしくは芳香族環または複素環式芳香族環を含むアシル、直鎖もしくは分岐鎖C1～C30のアルキルを含むアリールアルキル、直鎖もしくは分岐鎖C1～C30のアルキルを含むアリールオキシアルキル、

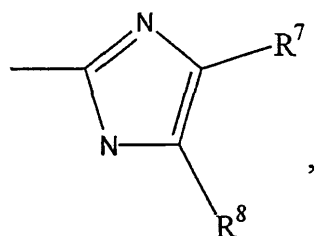
【化3】



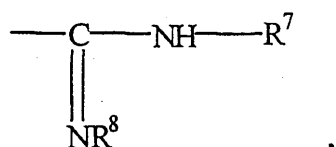
【化4】



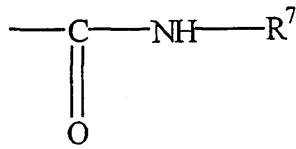
【化5】



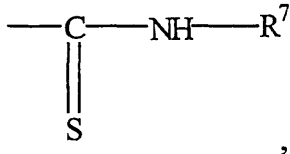
【化6】



【化7】

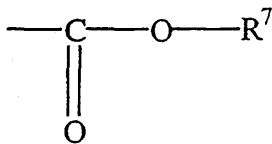


【化 8】



または

【化 9】



であり、

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が、独立に水素、直鎖もしくは分岐鎖C1～C30のアルキル、直鎖もしくは分岐鎖C2～C30のアルケニル、環に1、2もしくは3置換基を有するもしくは有していない芳香族環または複素環式芳香族環、C1～C30のアルキルもしくは芳香族環または複素環式芳香族環を含むアシル、直鎖もしくは分岐鎖C1～C30のアルキルを含むアリールアルキル、または直鎖もしくは分岐鎖C1～C30のアルキルを含むアリールオキシアルキルであり、

ここで式(1)の化合物がリゾホスファチジン酸、ホスファチジン酸、環状ホスファチジン酸、アルケニルグリセロールリン酸、ジオクチルグリセロールピロリン酸、またはN-パルミトイル-L-セリンでない。

【請求項 2】 Q^1 および Q^2 がいずれも H_2 であり、

X^1 、 X^2 および X^3 のうちの1つが $(HO)_2PO-Z^2-P(OH)O-Z^2-$ であり、ここで Z^1 と Z^2 がOであり、さらに、

X^1 、 X^2 および X^3 のうちの2つが R^1-Y^1-A- であり、ここでそれぞれAが直接結合であり Y^1 がOである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】 Q^1 が H_2 であり、

Q^2 が=Oであり、

X^1 が $(HO)_2PO-Z^1-$ であり、ここで Z^1 がOであり、かつ

X^2 と X^3 が R^1-Y^1-A- であり、ここでそれぞれAが直接結合であり Y^1 が-NH-である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】 X^3 が $-NH_2$ であり、 X^2 が $-NHR^1$ であり、ここで R^1 がC14からC18のアルキルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項 5】 R^1 がC14アルキルである、請求項4に記載の化合物。

【請求項 6】 R^1 がC18アルキルである、請求項4に記載の化合物。

【請求項 7】 X^3 が $-NHR^1$ であり、ここで R^1 がアセチル基であり、 X^2 が $-NHR^1$ であり、ここで R^1 がC14アルキルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項 8】 Q^1 が $=NR^4$ であり、

Q^2 が H_2 であり、

X^1 および X^2 が互いに結合した $-O-PO(OH)-O-$ であり、かつ

X^3 が R^1-Y^1-A- であり、ここでAが直接結合しており、 Y^1 が-NH-である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 9】 Q^1 および Q^2 がいずれも H_2 であり、 X^1 、 X^2 および X^3 のうちの2つが $(HO)_2$

PO-Z¹-であり、ここでZ¹がOであり、かつ

X¹、X²およびX³のうちの1つがR¹-Y¹-A-であり、ここでAが直接結合しており、Y¹が-O-である、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】 R¹がC21アルキルを含むアシルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】 R¹がC18アルキルある、請求項9に記載の化合物。

【請求項12】 薬学的に許容される担体と請求項1に記載の化合物を含む薬学的組成物。

【請求項13】 LPA受容体上でLPA活性を阻害する方法であって、LPA受容体の拮抗薬としての活性を有する請求項1に記載の化合物を提供する段階、およびLPAによって誘導されるLPA受容体の活性を効果的に阻害する条件下でLPA受容体を化合物と接触させる段階を含む方法。

【請求項14】 LPA受容体が細胞表面に存在し、前記接触をインビトロで実施する、請求項13に記載の方法。

【請求項15】 LPA受容体が細胞表面に存在し、前記接触をインビボで実施する、請求項13に記載の方法。

【請求項16】 LPA受容体がEDG-2、EDG-4、EDG-7およびPSP-24からなる群より選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項17】 LPA受容体活性を調節する方法であって、LPA受容体作用薬もしくはLPA受容体拮抗薬のいずれかとしての活性を有する請求項1に記載の化合物を提供する段階、およびLPA受容体の活性を効果的に調節する条件下でLPA受容体を化合物と接触させる段階を含む方法。

【請求項18】 LPA受容体が細胞表面に存在し、前記接触をインビトロで実施する、請求項17に記載の方法。

【請求項19】 LPA受容体が細胞表面に存在し、前記接触をインビボで実施する、請求項17に記載の方法。

【請求項20】 LPA受容体がEDG-2、EDG-4、EDG-7およびPSP-24からなる群より選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項21】 化合物がLPA受容体作用薬としての活性を有し、前記接触を、LPA受容体活性を効果的に誘導する条件下で実施する、請求項17に記載の方法。

【請求項22】 化合物がLPA受容体拮抗薬としての活性を有し、前記接触を、LPA受容体の活性を効果的に低下させる条件下で実施する、請求項17に記載の方法。

【請求項23】 癌の治療法であって、請求項1に記載の化合物を提供する段階、および癌の治療に効果的な方法で化合物を効果的な量投与する段階を含む治療法。

【請求項24】 癌が前立腺癌もしくは卵巣癌である、請求項23に記載の方法。

【請求項25】 化合物がLPA受容体拮抗薬であり、前記投与が、癌細胞の増殖もしくは転移を阻害するLPA受容体に化合物が結合する癌細胞に化合物を送達する段階を含む、請求項23に記載の方法。

【請求項26】 化合物を癌細胞に送達すると、癌細胞を破壊する、請求項23に記載の方法。

【請求項27】 細胞増殖を促進する方法であって、LPA受容体の作用薬としての活性を有する請求項1に記載の化合物を提供する段階、および細胞表面のLPA受容体をLPA受容体誘導型細胞増殖を促進するために効果的である方法で化合物と接触させる段階を含む方法。

【請求項28】 LPA受容体がEDG-2、EDG-4、EDG-7およびPSP-24からなる群より選択される、請求項27に記載の方法。

【請求項29】 細胞がインビトロである、請求項27に記載の方法。

【請求項30】 細胞がインビボである、請求項27に記載の方法。

【請求項31】 創傷の治療法であって、

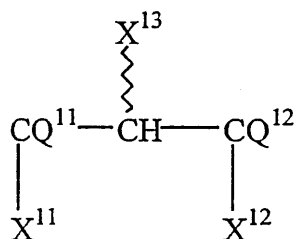
LPA受容体の作用薬としての活性を有する請求項1に記載の化合物を提供する段階、および創傷治癒を促進する細胞のLPA受容体に化合物が結合する創傷部位に効果的な量の化合物を送達することによって、創傷治癒を促進するためにLPA受容体の作用薬により誘導される細胞増殖を刺激する段階を含む治療法。

【請求項32】 送達化合物と薬学的に許容される担体からなる組成物の創傷部位へ導入する段階を含む、請求項31の方法。

【請求項33】 創傷部位が体の外側のものであって、前記導入が組成物を創傷部位に局所的に投与することを含む、請求項32に記載の方法。

【請求項34】 請求項1に記載の化合物を生成する方法であって、
 $(Y^2O)_2PO-Z^{11}-Z^{13}$ もしくは $(Y^2O)_2PO-Z^{12}-P(OH)O-Z^{11}-Z^{13}$ を (ここで、 Z^{11} が m が1~50の整数である $-(CH_2)_m-$ もしくは $-O(CH_2)_m-$ 、 $-C(R^3)H-$ もしくは $-O-$ であり；
 Z^{12} が n が1~50の整数である $-(CH_2)_n-$ もしくは $-O(CH_2)_n-$ 、もしくは $-O-$ であり；
 Z^{13} が H もしくは第一の脱離基、もしくは第一の脱離基とともに形成している $-Z^{11}-Z^{13}$ であり；
 かつ Y^2 が H もしくは保護基である)、式(VI)の中間体化合物と反応させ、

【化10】



(VI)

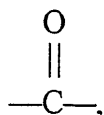
ここで、 X^{11} 、 X^{12} および X^{13} のうち少なくとも1つが、 $R^{11}-Y^{11}-A-$ であり、 X^{11} 、 X^{12} および X^{13} のうち2つが $R^{11}-Y^{11}-A-$ であればそれぞれが同一であっても異なってもよく、または X^{12} と X^{13} が互いに結合した $-N(H)-C(O)-N(R^1)-$ であり；

X^{11} 、 X^{12} および X^{13} のうち少なくとも1つが、 OH 、 NH_2 、 SH もしくは第二の脱離基であり；
 選択的に、 X^{11} 、 X^{12} 、および X^{13} の1つが H であり；

A が、 k が0~30の整数である直接的結合 $(CH_2)_k$ 、もしくは0であり、

Y^{11} が、 l が1~30の整数である $-(CH_2)_l-$ 、 $-O-$ 、

【化11】

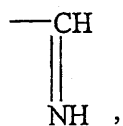


$-S-$ 、または $-NR^{12}-$ であり、

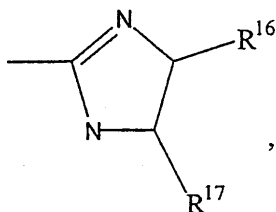
Q^1 および Q^2 が独立に H_2 、 $=NR^{13}$ 、 $=O$ 、 H および $-NR^{14}R^{15}$ の組み合わせであり；

X^{11} 、 X^{12} および X^{13} のそれぞれについて R^{11} が独立に水素、直鎖もしくは分岐鎖 $C1 \sim C30$ のアルキル、直鎖もしくは分岐鎖 $C2 \sim C30$ のアルケニル、環に1、2もしくは3置換基を有するもしくは有していない芳香族環もしくは複素環式芳香族環、 $C1 \sim C30$ のアルキルもしくは芳香族環もしくは複素環式芳香族環を含むアシル、直鎖もしくは分岐鎖 $C1 \sim C30$ のアルキルを含むアリールアルキル、もしくは直鎖もしくは分岐鎖 $C1 \sim C30$ のアルキルを含むアリールオキアルキル、

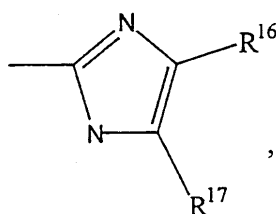
【化12】



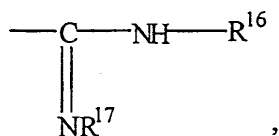
【化 1 3】



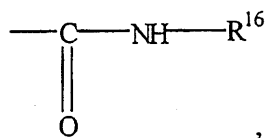
【化 1 4】



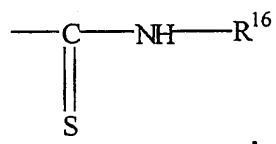
【化 1 5】



【化 1 6】

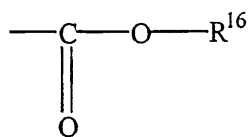


【化 1 7】



または

【化 1 8】



であり、

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} が、独立に水素、直鎖もしくは分岐鎖C1～C30アルキル、直鎖もしくは分岐鎖C2～C30アルケニル、環に1、2もしくは3置換基を有するもしくは有していない芳香族環もしくは複素環式芳香族環、C1～C30アルキルもしくは芳香族環もしくは複素環式芳香族環を含むアシル、直鎖もしくは分岐鎖C1～C30アルキルを含むアリ

ールアルキル、もしくは直鎖もしくは分岐鎖C1～C30アルキルを含むアリーロキシアルキルであり、

反応後に、脱保護の工程を実施し、必要に応じて、 X^1 、 X^2 および X^3 のうち1つまたは2つが $(HO)_2PO-Z^1$ -もしくは $(HO)_2PO-Z^2-P(OH)O-Z^1$ -である式(1)に記載の化合物を生産するために効果的な条件の下で反応および脱保護の両方の工程を実施することを含む方法。