

【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 17 年 12 月 22 日 (2005.12.22)

【公表番号】特表 2005-502635 (P2005-502635A)

【公表日】平成 17 年 1 月 27 日 (2005.1.27)

【年通号数】公開・登録公報 2005-004

【出願番号】特願 2003-513958 (P2003-513958)

【国際特許分類第 7 版】

C 0 7 D 295/12

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 319/18

C 0 7 D 498/04

【F I】

C 0 7 D 295/12 Z

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 319/18

C 0 7 D 498/04 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 3 月 30 日 (2005.3.30)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

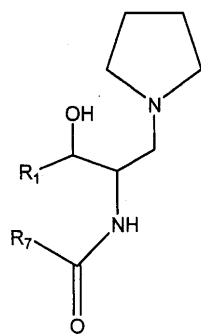
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式：

【化 1】



(式中：

R_1 は、メタ / パラ位において $-OCH_2O-$ もしくは $-OCH_2CH_2O-$ で置換されたフェニルまたはパラ位においてハロ、 CH_3O- 、 CH_3CH_2O- 、 CH_3CH_2C

H_2O- 、 $CH_3(CH_3)CHO-$ 、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $CH_3(CH_3)CH-$ 、 $-OH$ もしくは $-OCH_2$ （フェニル）で置換されたフェニルである；および

R_7 は、非置換 $C_7 \sim C_{10}$ 直鎖アルキル基またはアルケニル基である）

で表される化合物またはその生理学的に許容され得る塩。

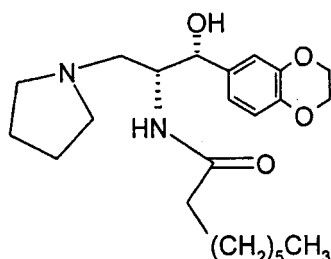
【請求項 2】

R_1 がメタ/パラにおいて $-OCH_2CH_2O-$ で置換されたフェニル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

以下の構造式：

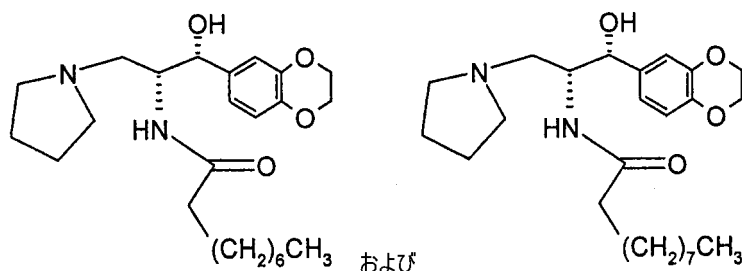
【化 2】



で表される化合物またはその生理学的に許容され得る塩。

【請求項 4】

【化 3】



から選択される構造式で表される化合物またはその生理学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

治療に使用するための請求項 1 ~ 4 いずれか記載の化合物。

【請求項 6】

処置を必要とする被験体において $Gl c C e r$ シンターゼを阻害するかまたは $G S L$ 濃度を低減する医薬の製造のための請求項 1 ~ 4 いずれか記載の化合物の使用。

【請求項 7】

テイ・サックス病、ゴーシェ病またはファブリー病の処置のための医薬の製造のための請求項 1 ~ 4 いずれか記載の化合物の使用。

【請求項 8】

癌の処置のための医薬の製造のための請求項 1 ~ 4 いずれか記載の化合物の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0145

【補正方法】変更

【補正の内容】

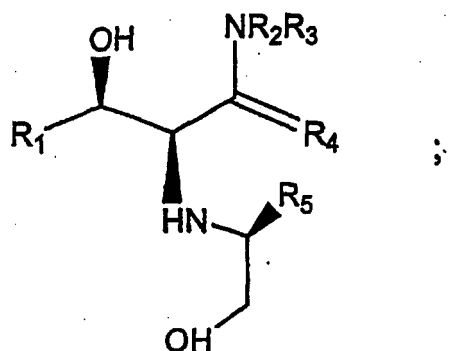
【0145】

本発明は、その好ましい態様を参照して詳細に示され、記載されているが、形式およ

び詳細における種々の変更は、添付の特許請求の範囲により包含される本発明の範囲から逸脱せずにその中でなされ得ることが当業者により理解される。具体的には、本発明の好ましい態様は、

[1] 以下の構造式：

【化33】



(式中、 R_1 は置換または非置換芳香族基であり；

R_2 および R_3 は独立して-H、置換もしくは非置換脂肪族基、またはそれらが結合される窒素原子と共に置換もしくは非置換非芳香族複素環式環であり；

R_4 は=Oまたは H_2 であり；

R_5 は置換または非置換芳香族基である)

で表される化合物、該化合物のエナンチオマーおよび該化合物の塩および該エナンチオマーの塩、

[2] R_1 および R_5 が独立して置換または非置換フェニル基であり；

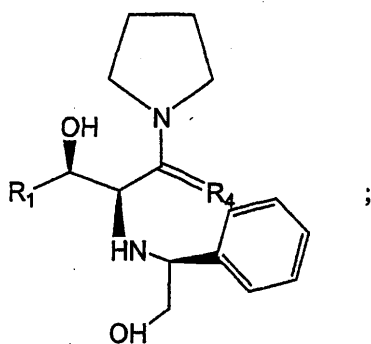
R_2 および R_3 が独立して-H、非置換C1~C5アルキル基またはそれらが結合される窒素原子と共に非置換C3~C10非芳香族複素環式環である、前記[1]記載の化合物、

[3] R_5 がフェニル基である前記[2]記載の化合物、

[4] R_2 および R_3 が、それらが結合される窒素原子と共にピロリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アザシクロヘブチル、ピペリジニルまたはN-フェニルピペラジニルである前記[3]記載の化合物、

[5] 以下の構造式：

【化34】



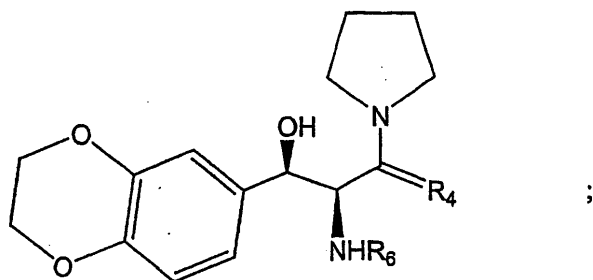
(式中、 R_1 は置換または非置換フェニル基であり、 R_4 が-H₂または=Oである)

で表される化合物、該化合物のエナンチオマーおよび該化合物の塩および該エナンチオマーの塩、

[6] R_1 で表されるフェニル基が-OCH₂O-、-OCH₂CH₂O-、ハロ、-O(低級アルキル)、-OH、低級アルキルチオール、-O(フェニル)、-OCH₂(フェニル)、-O-CH₂-(フェニル)、低級アルキル、アミノ、低級アルキルアミノまたは低級ジアルキルアミノで置換される前記[5]記載の化合物、

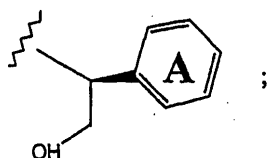
[7] 以下の構造式：

【化 3 5】



(式中、 R_4 は $-H_2$ または $=O$ であり；かつ
 R_6 は以下の構造式：

【化 3 6】



(式中、フェニル環 A は置換または非置換である)
 で表される；または

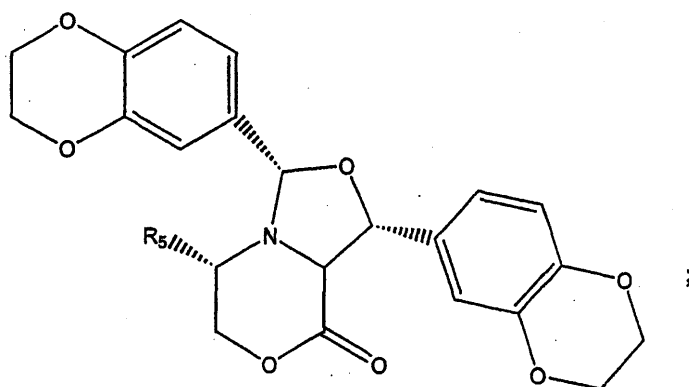
R_4 は H_2 であり、かつ R_6 は $-H$ である)

で表される化合物、該化合物のエナンチオマーおよび該化合物の塩および該エナンチオマーの塩、

[8] フェニル環 A が非置換である前記 [7] 記載の化合物、

[9] 以下の構造式：

【化 3 7】



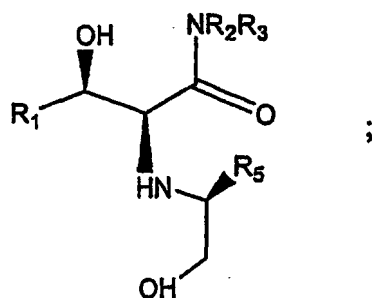
(式中、 R_5 は置換または非置換芳香族基である)

で表される化合物、該化合物のエナンチオマーおよび該化合物の塩および該エナンチオマーの塩、

[1 0] R_5 がフェニルである前記 [9] 記載の化合物、

[1 1] 以下の構造式：

【化 3 8】



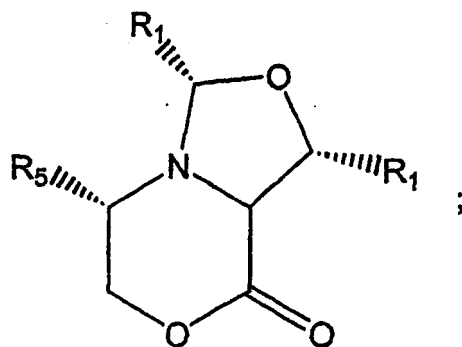
(式中、 R_1 は置換または非置換芳香族基であり；

R_2 および R_3 は独立して-H、置換もしくは非置換脂肪族基、またはそれらが結合される窒素原子と共に置換もしくは非置換非芳香族複素環式環であり；

R_5 は置換または非置換芳香族基である)

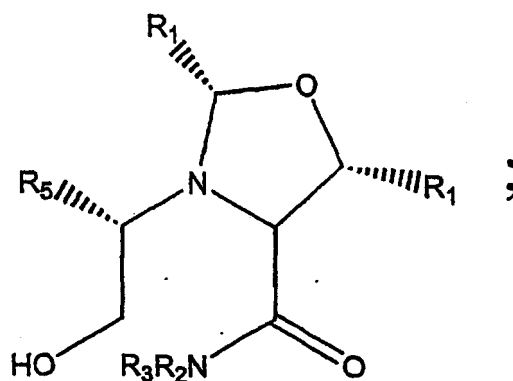
で表される非環式化合物を調製する方法であって、アミン化合物 HNR_2R_3 と以下の構造式：

【化 3 9】



で表される環式開始物質とを反応させ、それにより以下の構造式：

【化 4 0】



で表される中間体を形成する工程、

および該中間体のアミノアセタール基を加水分解し、それにより該非環式化合物を形成する工程を含む、方法、

[1 2] R_1 および R_5 が独立して置換または非置換フェニル基であり；

R_2 および R_3 が独立して-H、非置換C1~C5アルキル基またはそれらが結合される窒素原子と共に非置換C3~C10非芳香族複素環式環である、前記[1 1]記載の方法、

[1 3] R_5 がフェニル基である前記[1 2]記載の方法、

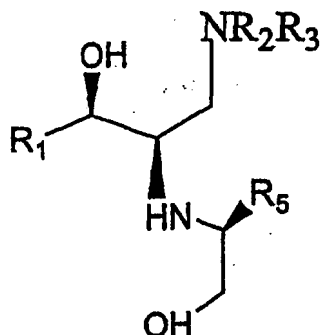
[1 4] R_2 および R_3 が、それらが結合される窒素原子と共にピロリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アザシクロヘプチル、ピペリジニルまたはN-フェニルピペラジニルである前記[1 3]記載の方法、

[1 5] R_1 が置換または非置換フェニル基であり、 R_2 および R_3 が、それらが結合される窒素原子と共にピロリジニル基である前記 [1 4] 記載の方法、

[1 6] R_1 で表されるフェニル基が $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、ハロ、 $-O$ (低級アルキル)、低級アルキルチオール、 $-OH$ 、 $-O$ (フェニル)、 $-OCH_2$ (フェニル)、低級アルキル、アミノ、低級アルキルアミノまたは低級ジアルキルアミノで置換される前記 [1 5] 記載の方法

[1 7] アミド還元剤と非環式化合物とを反応させ、それにより以下の構造式：

【化 4 1】



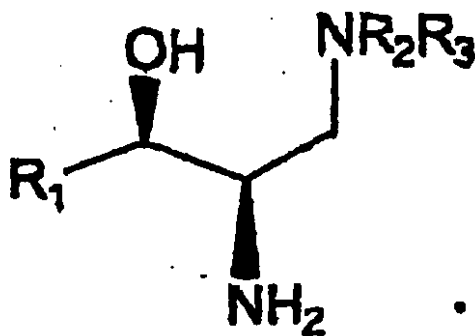
で表されるアミン化合物を形成する工程をさらに含む、前記 [1 1] 記載の方法、

[1 8] アミド還元剤が水素化アルミニウムリチウムである前記 [1 7] 記載の方法、

[1 9] アミド還元剤がボラン・テトラヒドロフランである前記 [1 7] 記載の方法、

[2 0] アミン化合物の $-NHCH(-CH_2OH)R_5$ 基を脱ベンジル化し、それにより以下の構造式：

【化 4 2】



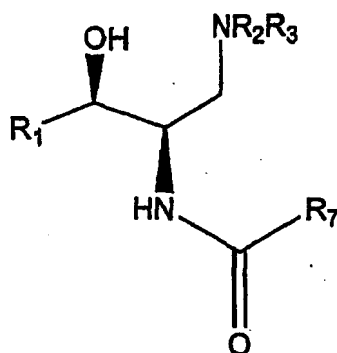
で表されるスフィンゴシン様化合物を形成する工程をさらに含む、前記 [1 7] 記載の方法

[2 1] アミン化合物が水素添加により脱ベンジル化される前記 [1 8] 記載の方法、

[2 2] アミン化合物が水素添加触媒の触媒作用量を用いて水素雰囲気下で水素添加される前記 [2 0] 記載の方法、

[2 3] アミン化合物の第一級アミン基をアシル化し、それにより以下の構造式：

【化 4 3】

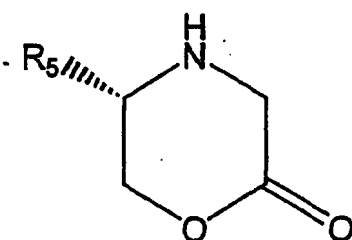


で表されるアシル化セラミド化合物を形成する工程をさらに含む、前記[19]記載の方法

[24] セラミド化合物が R_7COX (式中、Xは -Cl または N-ヒドロキシスクシンイミジルであり、Rは C1 ~ C30 直鎖アルキルまたはアルケニル基である) でアシル化される前記[22]記載の方法、

[25] 非環式化合物が、以下の構造式：

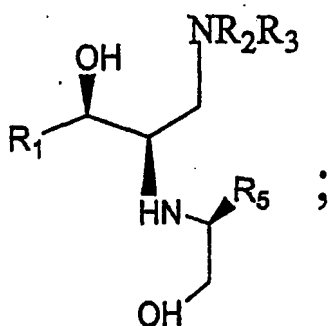
【化 4 4】



で表される環式ラクトンと少なくとも 2 当量のアルデヒド化合物 R_1CHO とを反応させることにより調製される前記[11]記載の方法、

[26] 以下の構造式：

【化 4 5】



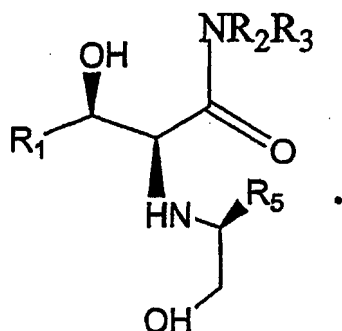
(式中、 R_1 は置換または非置換芳香族基であり；

R_2 および R_3 は独立して -H、置換もしくは非置換脂肪族基、またはそれらが結合される窒素原子と共に置換もしくは非置換非芳香族複素環式環であり；

R_5 は置換または非置換芳香族もしくは脂肪族基である)

で表されるアミン化合物を調製する方法であって、アミド還元剤と以下の構造式：

【化 4 6】



で表される非環式前駆体化合物とを反応させる工程を含む、方法、

[2 7] R_1 および R_5 が独立して置換または非置換フェニル基であり、

R_2 および R_3 が独立して-H、非置換C1~C5アルキル基またはそれらが結合される窒素原子と共に非置換C3~C10非芳香族複素環式環である、前記[2 5]記載の方法、

[2 8] R_5 がフェニル基である前記[2 6]記載の方法、

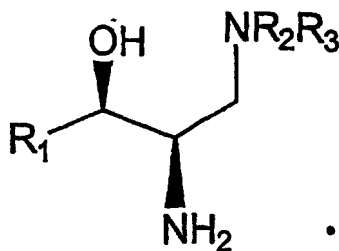
[2 9] R_2 および R_3 が、それらが結合される窒素原子と共にピロリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アザシクロヘプチル、ピペリジニルまたはN-フェニルピペラジニルである前記[2 7]記載の方法、

[3 0] R_1 が置換または非置換フェニル基であり、 R_2 および R_3 が、それらが結合される窒素原子と共にピロリジニル基である前記[2 8]記載の方法、

[3 1] R_1 で表されるフェニル基が $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、ハロ、 $-O$ (低級アルキル)、低級アルキルチオール、 $-OH$ 、 $-O$ (フェニル)、 $-OCH_2$ (フェニル)、低級アルキル、アミノ、低級アルキルアミノまたは低級ジアルキルアミノで置換される前記[2 9]記載の方法

[3 2] アミン化合物の $-NHCH(-CH_2OH)R_5$ 基を脱ベンジル化し、以下の構造式：

【化 4 7】



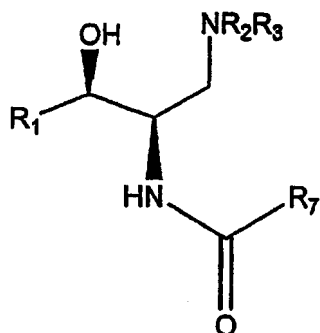
で表されるスフィンゴシン様化合物を形成する工程をさらに含む、前記[2 5]記載の方法

[3 3] アミン化合物が水素添加により脱ベンジル化される前記[3 1]記載の方法、

[3 4] アミン化合物が触媒作用量の $Pd(OH)_2$ を用いて水素雰囲気下で水素添加される前記[3 2]記載の方法、

[3 5] スフィンゴシン様化合物の第一級アミン基をアシル化し、それにより以下の構造式：

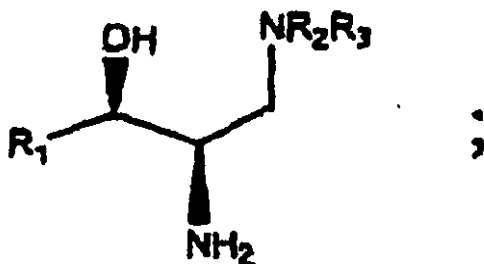
【化 4 8】



で表されるセラミド様化合物を形成する工程をさらに含む、前記[32]記載の方法、
 [36] セラミド化合物が R_7COX （式中、 X は $-Cl$ または N -ヒドロキシスクシンイミジル基
 であり、 R_7 は $C1 \sim C30$ 直鎖アルキルまたはアルケニル基である）でアシル化される前記[3
 4]記載の方法、

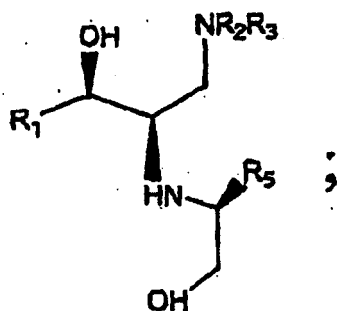
[37] 以下の構造式：

【化 4 9】



で表されるスフィンゴシン様化合物を調製する方法であって、以下の構造式：

【化 5 0】



（式中、 R_1 は置換または非置換芳香族基であり；

R_2 および R_3 は独立して $-H$ 、置換もしくは非置換脂肪族基、またはそれらが結合される窒素
 原子と共に置換もしくは非置換非芳香族複素環式環であり；

R_5 は置換または非置換芳香族基である）

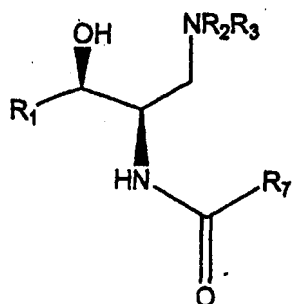
で表されるアミン化合物の $-NHCH(-CH_2OH)R_5$ 基を脱ベンジル化する工程を含む、方法、

[38] アミン化合物が水素添加により脱ベンジル化される前記[36]記載の方法、

[39] アミン化合物が触媒作用量の $Pd(OH)_2$ を用いて水素雰囲気下で水素添加される前
 記[37]記載の方法、

[40] スフィンゴシン様化合物の第一級アミン基をアシル化し、それにより以下の構造
 式：

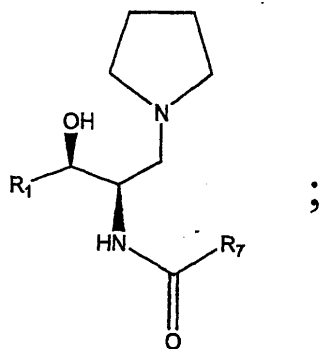
【化 5 1】



で表されるセラミド様化合物を形成する工程をさらに含む、前記[37]記載の方法、
 [41] セラミド化合物が R_7COX （式中、 X は $-Cl$ または N -ヒドロキシスクシンイミジル基
 であり、 R_7 は $C1 \sim C30$ 直鎖アルキルまたはアルケニル基である）でアシル化される前記[3
 9]記載の方法、

[42] 以下の構造式：

【化 5 2】



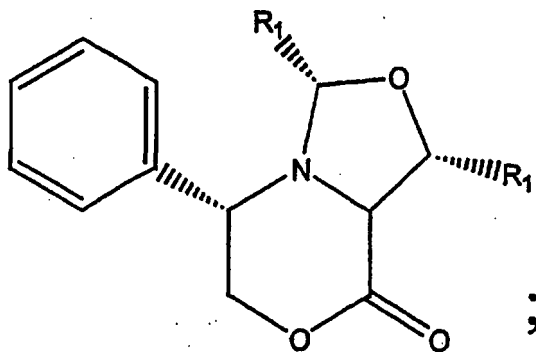
（式中、 R_1 は置換または非置換フェニル基であり：

R_7 は $C7 \sim C10$ または $C10 \sim C16$ アルキル基である）

で表されるセラミド様化合物を調製する方法であって、

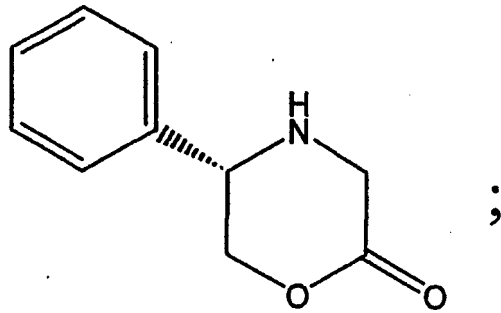
a) 環式ラクトンと少なくとも2当量のアルデヒド R_1CHO とを反応させ、以下の構造式：

【化 5 3】



で表される第1の中間体を形成する工程であって、該環式ラクトンが以下の構造式：

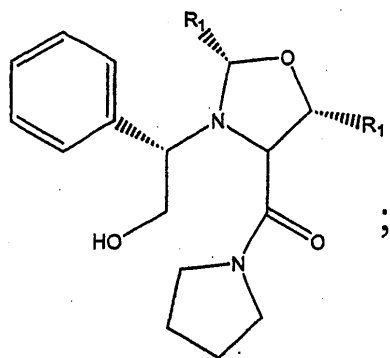
【化 5 4】



で表される、工程；

b) ピロリジンと該第 1 の中間体とを反応させ、以下の構造式：

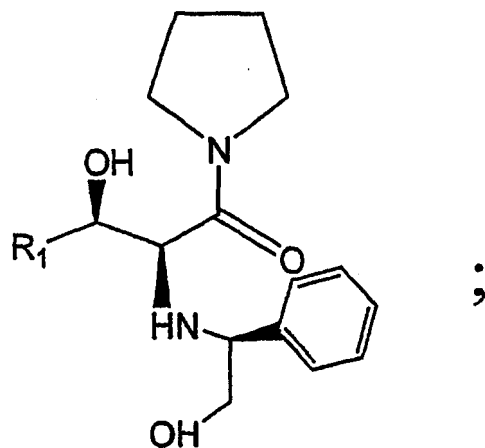
【化 5 5】



で表される第 2 の中間体を形成する工程；

c) 該第 2 の中間体のアミノアセタール基を加水分解し、以下の構造式：

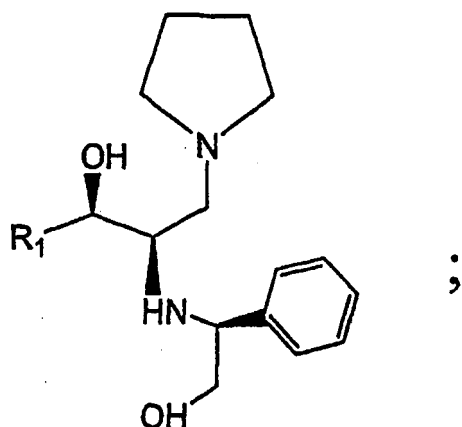
【化 5 6】



で表される第 3 の中間体を形成する工程；

d) 水素化アルミニウムリチウムまたはボラン・テトラヒドロフランで該第 3 の中間体を還元し、以下の構造式：

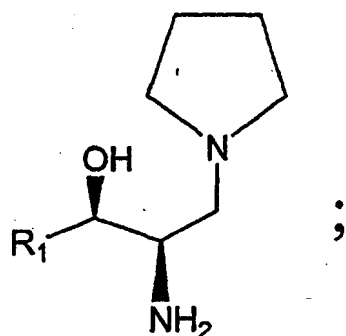
【化 5 7】



で表される第 4 の中間体を形成する工程；

e) 触媒作用量の $\text{Pd}(\text{OH})_2$ を用いて水素雰囲気下で該第 4 の中間体を水素添加し、以下の構造式：

【化 5 8】



で表されるスフィンゴシン様化合物を形成する工程；ならびに

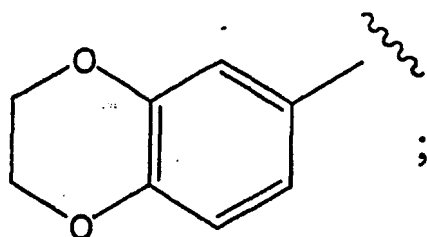
f) RCOX (式中、 X は $-\text{Cl}$ または N -ヒドロキシスクシンイミジルである) で該スフィンゴシン様化合物をアシル化し、セラミド様化合物を形成する工程を含む、方法、

[4 3] R_7 が $\text{C}_{10} \sim \text{C}_{16}$ アルキル基である前記 [4 2] 記載の方法、

[4 4] R_1 が $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、ハロ、 $-\text{O}$ (低級アルキル)、低級アルキルチオール、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ (フェニル)、 $-\text{OCH}_2$ (フェニル)、低級アルキル、アミノ、低級アルキルアミノおよび低級ジアルキルアミノで置換されたフェニル基である前記 [4 3] 記載の方法、

[4 5] R_1 が

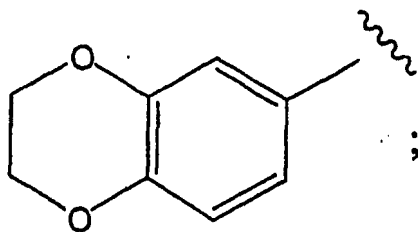
【化 5 9】



であり、 R_7 が $-(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ である前記 [4 3] 記載の方法、ならびに

[4 6] R_1 がパラ-ヒドロキシフェニルまたは

【化 6 0】



であり、 R_7 がC7～C10アルキル基である前記[42a]記載の方法、
に関する。