

【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

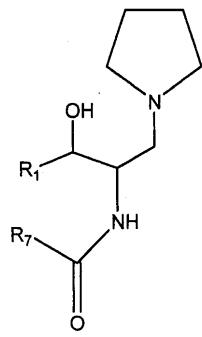
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造式：

【化1】



;

(式中：

R₁は、メタ／パラ位において-OCH₂、O-もしくは-OCH₂CH₃、O-で置換されたフェニルまたはパラ位においてハロ、CH₃O-、CH₃CH₂O-、CH₃CH₂C

H₂O-、CH₃(CH₃)CHO-、CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、CH₃(CH₃)CH-、-OHもしくは-OCH₂(フェニル)で置換されたフェニルである；および

R₇は、非置換C7～C10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。

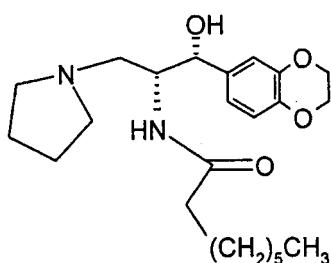
【請求項2】

R₁がメタ／パラにおいて-OCH₂CH₂O-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：

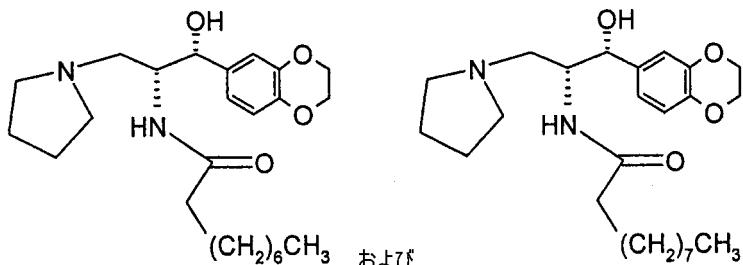
【化2】



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G1cCerシンターゼを阻害するかまたはGSL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】

ティ-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】

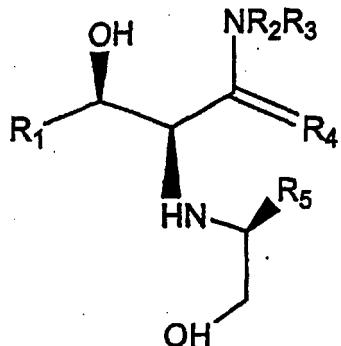
【0145】

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、R₁は置換または非置換芳香族基であり；

R₂およびR₃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；

R₄は=OまたはH₂であり；

R₅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] R₁およびR₅が独立して置換または非置換フェニル基であり；

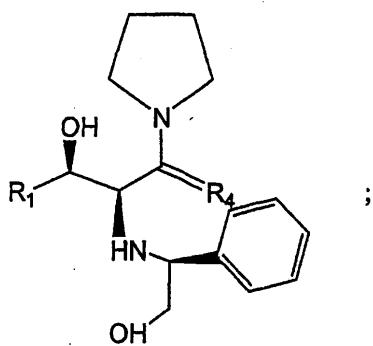
R₂およびR₃が独立して-H、非置換C1～C5アルキル基またはそれらが結合される窒素原子と共に非置換C3～C10非芳香族複素環式環である、前記[1]記載の化合物、

[3] R₅がフェニル基である前記[2]記載の化合物、

[4] R₂およびR₃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[3]記載の化合物、

[5] 以下の構造式：

【化34】



;

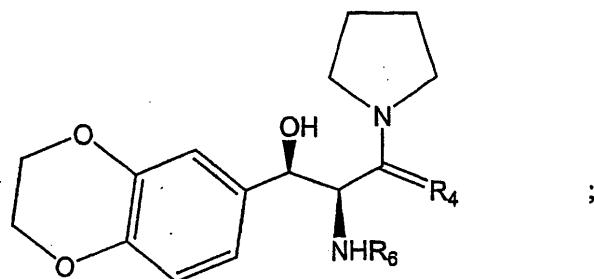
(式中、R₁は置換または非置換フェニル基であり、R₄が-H₂または=Oである)

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、

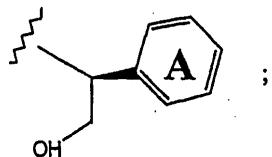
[6] R₁で表されるフェニル基が-OCH₂O-、-OCH₂CH₂O-、ハロ、-O(低級アルキル)、-OH、低級アルキルチオール、-O(フェニル)、-OCH₂(フェニル)、-O-CH₂- (フェニル)、低級アルキル、アミノ、低級アルキルアミノまたは低級ジアルキルアミノで置換される前記[5]記載の化合物、

[7] 以下の構造式：

【化35】

(式中、R₄は-H₂または=Oであり；かつR₆は以下の構造式：

【化36】



(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

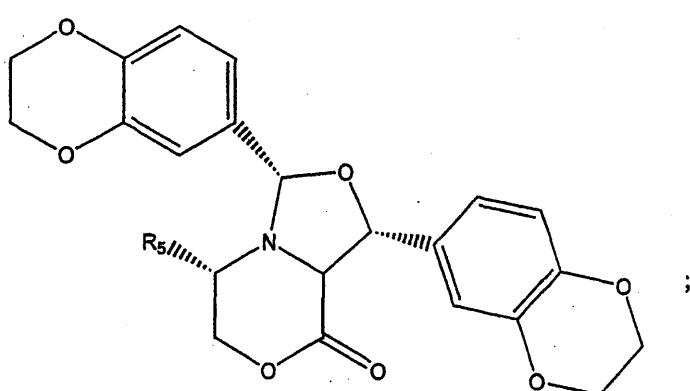
R₄はH₂であり、かつR₆は-Hである)

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37】

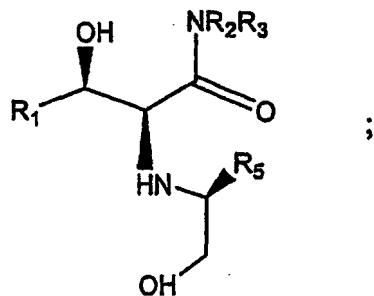
(式中、R₅は置換または非置換芳香族基である)

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、

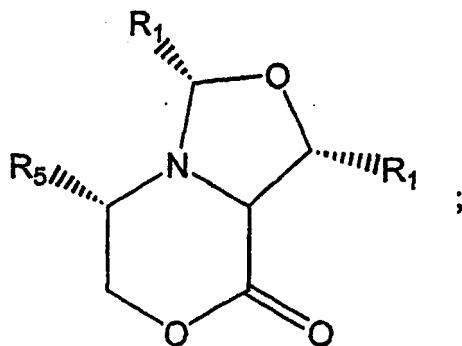
[10] R₅がフェニルである前記[9]記載の化合物、

[11] 以下の構造式：

【化38】

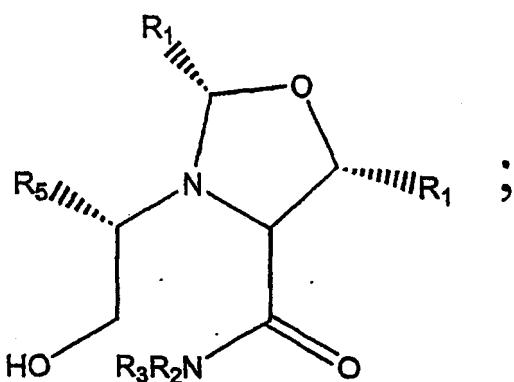
(式中、R₁は置換または非置換芳香族基であり；R₂およびR₃は独立して-H、置換もしくは非置換脂肪族基、またはそれらが結合される窒素原子と共に置換もしくは非置換非芳香族複素環式環であり；R₅は置換または非置換芳香族基である)で表される非環式化合物を調製する方法であって、アミン化合物HNR₂R₃と以下の構造式：

【化39】



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40】



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、

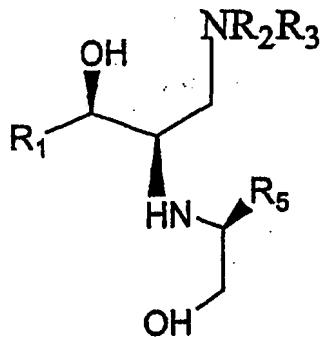
[12] R₁およびR₅が独立して置換または非置換フェニル基であり；R₂およびR₃が独立して-H、非置換C1～C5アルキル基またはそれらが結合される窒素原子と共に非置換C3～C10非芳香族複素環式環である、前記[11]記載の方法、[13] R₅がフェニル基である前記[12]記載の方法、[14] R₂およびR₃が、それらが結合される窒素原子と共にピロリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アザシクロヘプチル、ピペリジニルまたはN-フェニルピペラジニルである前記[13]記載の方法、

[15] 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[14]記載の方法、

[16] R_1 で表されるフェニル基が- OCH_2O- 、- OCH_2CH_2O- 、ハロ、-0(低級アルキル)、低級アルキルチオール、-OH、-0(フェニル)、-OCH₂(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[15]記載の方法

[17] 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41】



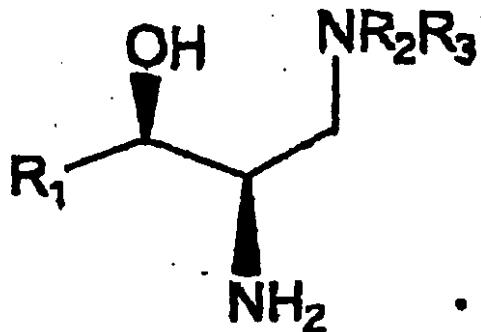
で表されるアミン化合物を形成する工程をさらに含む、前記[11]記載の方法、

[18] 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[17]記載の方法、

[19] アミド還元剤がボラン・テトラヒドロフランである前記[17]記載の方法、

[20] アミン化合物の-NHCH(-CH₂OH)R₅基を脱ベンジル化し、それにより以下の構造式

【化42】



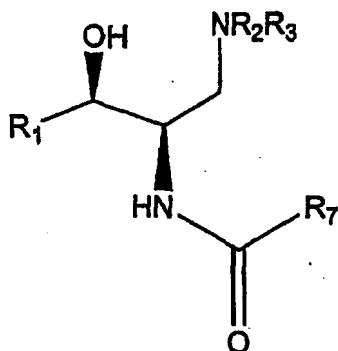
で表されるスフィンゴシン様化合物を形成する工程をさらに含む、前記[17]記載の方法

[21] 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[18]記載の方法、

[22] 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[20]記載の方法、

[23] 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43】

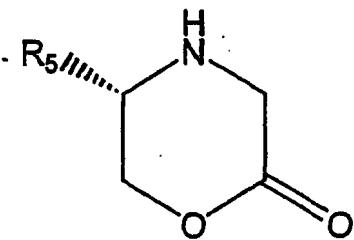


で表されるアシル化セラミド化合物を形成する工程をさらに含む、前記[19]記載の方法

[24] セラミド化合物がR7COX(式中、Xは-CI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：

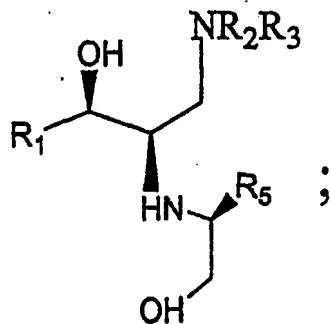
【化44】



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R1CHO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45】



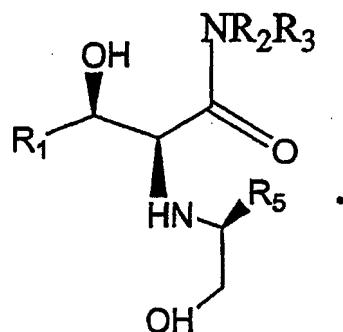
(式中、R1は置換または非置換芳香族基であり；

R2およびR3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；

R5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：

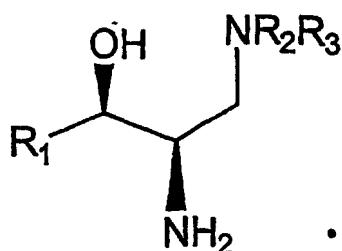
【化46】



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、

[27] R₁およびR₅が独立して置換または非置換フェニル基であり；R₂およびR₃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[25]記載の方法、[28] R₅がフェニル基である前記[26]記載の方法、[29] R₂およびR₃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[27]記載の方法、[30] R₁が置換または非置換フェニル基であり、R₂およびR₃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[28]記載の方法、[31] R₁で表されるフェニル基が-OCH₂O-、-OCH₂CH₂O-、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)、-OCH₂(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[29]記載の方法[32] アミン化合物の-NHCH(-CH₂OH)R₅基を脱ベンジル化し、以下の構造式：

【化47】



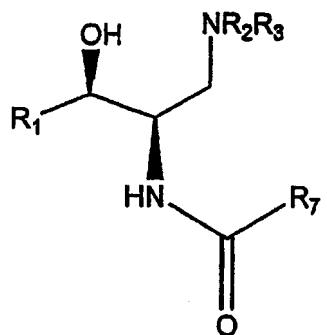
で表されるスフィンゴシン様化合物を形成する工程をさらに含む、前記[25]記載の方法

[33] 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[31]記載の方法、

[34] 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[32]記載の方法、

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

【化48】

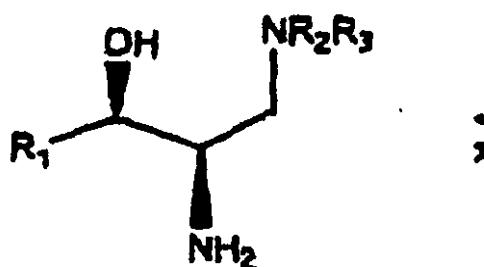


で表されるセラミド様化合物を形成する工程をさらに含む、前記[32]記載の方法、

[36] セラミド化合物がR7COX(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、R7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[34]記載の方法、

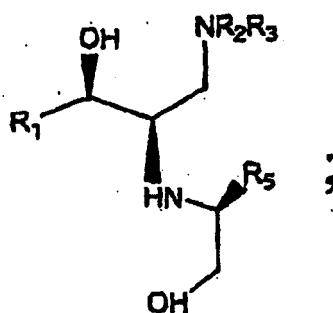
[37] 以下の構造式：

【化49】



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50】



(式中、R1は置換または非置換芳香族基であり；

R2およびR3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；

R5は置換または非置換芳香族基である)

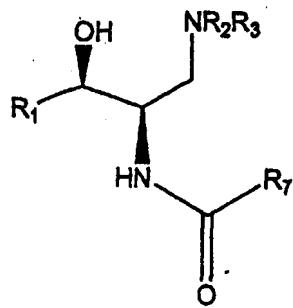
で表されるアミン化合物の-NHCH(-CH2OH)R5基を脱ベンジル化する工程を含む、方法、

[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51】

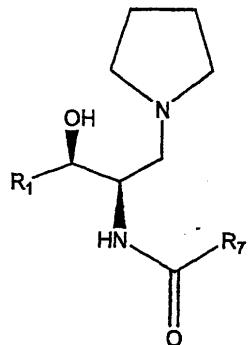


で表されるセラミド様化合物を形成する工程をさらに含む、前記[37]記載の方法、

[41] セラミド化合物がR7COX（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、R7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[39]記載の方法、

[42] 以下の構造式：

【化52】



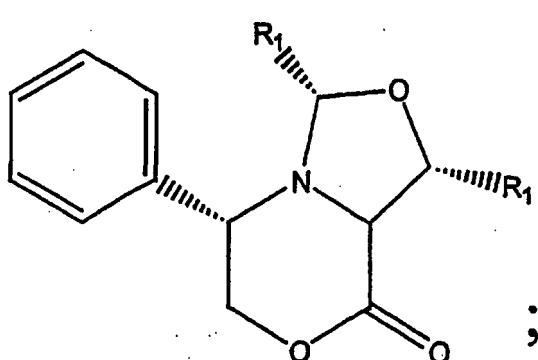
（式中、R1は置換または非置換フェニル基であり：

R7はC7～C10またはC10～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、

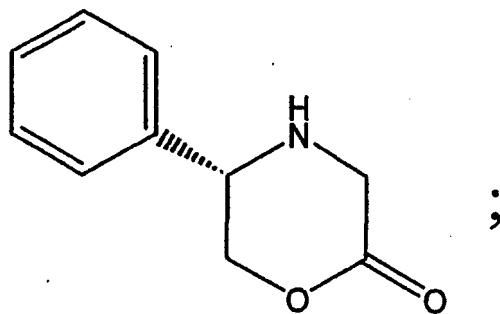
a) 環式ラクトンと少なくとも2当量のアルデヒドR1CHOとを反応させ、以下の構造式：

【化53】



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：

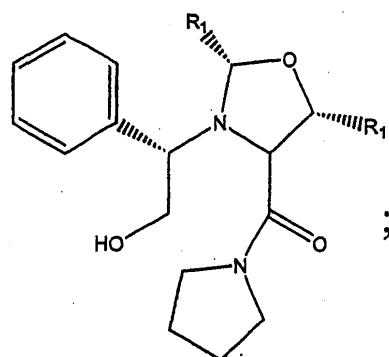
【化54】



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：

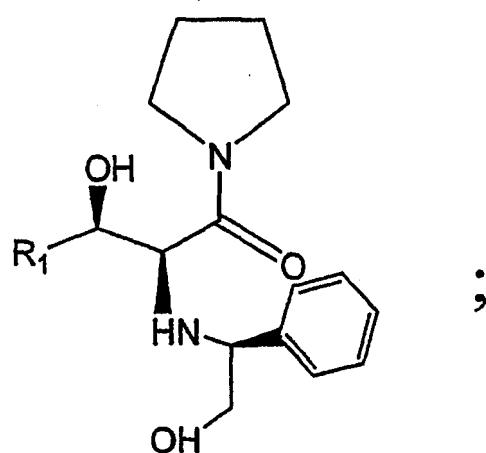
【化55】



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：

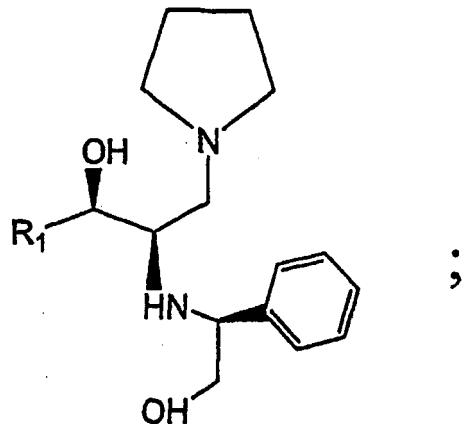
【化56】



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：

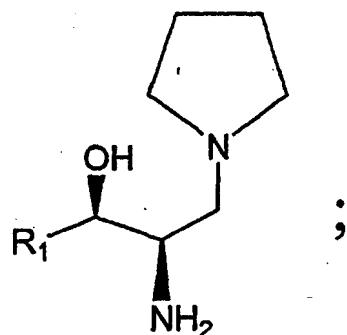
【化57】



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Pd(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58】

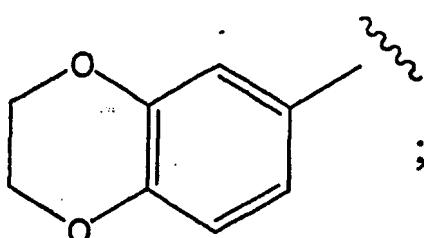


で表されるスフィンゴシン様化合物を形成する工程；ならびに

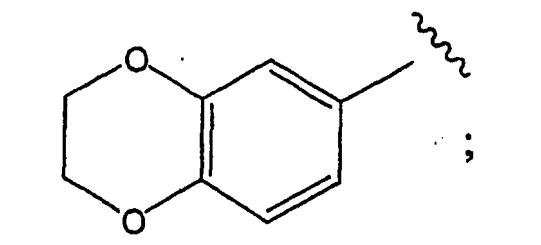
f) RCOX（式中、Xは-CIまたはN-ヒドロキシスクシニミジルである）で該スフィンゴシン様化合物をアシリ化し、セラミド様化合物を形成する工程を含む、方法、

[43] R₇がC10～C16アルキル基である前記[42]記載の方法、[44] R₁が-OCH₂O-、-OCH₂CH₂O-、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）、-OCH₂（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[43]記載の方法、[45] R₁が

【化59】

であり、R₇が-(CH₂)₁₄CH₃である前記[43]記載の方法、ならびに[46] R₁がパラ-ヒドロキシフェニルまたは

【化60】



であり、R₇がC7～C10アルキル基である前記[42a]記載の方法、
に関する。