

【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27年2月19日 (2015.2.19)

【公表番号】特表2014-504593(P2014-504593A)

【公表日】平成26年2月24日 (2014.2.24)

【年通号数】公開・登録公報2014-010

【出願番号】特願2013-548554(P2013-548554)

【国際特許分類】

C 0 7 H 15/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/7032 (2006.01)

A 6 1 K 31/706 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 H 1/00 (2006.01)

C 0 7 H 15/26 (2006.01)

C 0 7 D 213/65 (2006.01)

C 0 7 C 59/68 (2006.01)

B 0 1 J 23/44 (2006.01)

C 0 7 B 53/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 H 15/18

A 6 1 K 31/7032

A 6 1 K 31/706

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 43/00 1 0 5

C 0 7 H 1/00 C S P

C 0 7 H 15/26

C 0 7 D 213/65

C 0 7 C 59/68

B 0 1 J 23/44 Z

C 0 7 B 53/00 G

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成26年12月24日 (2014.12.24)

【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

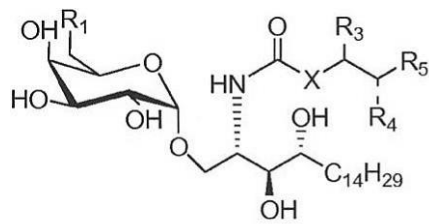
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)のグリコスフィンゴ脂質のR型又はS型を含む、キラル化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスであって、

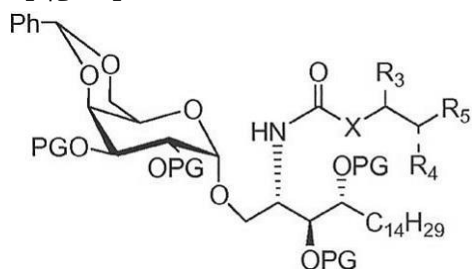
【化1】



(1)

式中、 $R_1 = OH, NH_2, NHCOR_2$ であり、 $R_2 = H$ 又はアルキル、アルケニル、又はアリール中で終結するアルキル、置換されたアリール、ヘテロアリール、又は置換されたヘテロアリールであり、 $X =$ アルキル基であり、 $R_3 = OH$ 又は H であり、 $R_4 = OH$ 又は H であり、 $R_5 =$ アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、又は置換されたヘテロアリールであり、ここで、式1の化合物は、(a) 水素化触媒作用の下で水素により、式(2)の化合物を脱保護することによって調製され、

【化2】



(2)

式中、PGはヒドロキシル保護基であることを特徴とする、プロセス。

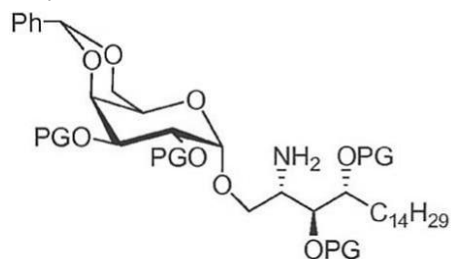
【請求項2】

水素化触媒作用が、 Pd/C 、 $Pd(OH_2)$ 、又は $Raney-Ni$ から選択され、ここで、 $R_1 = OH$ であることを特徴とする、請求項1に記載のプロセス。

【請求項3】

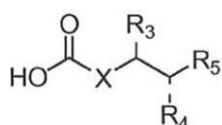
式2に記載の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩は、式(3)の化合物と式(4)の化合物を組み合わせることにより、カップリング試薬を用いたアミド結合形成を行う工程によって調製され、

【化3】



(3)

【化4】



(4)

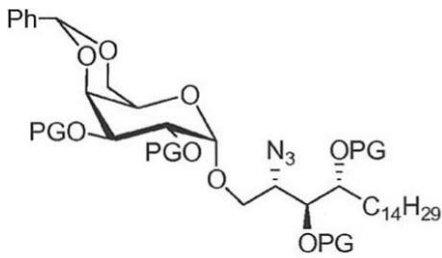
式中、 $X =$ アルキル基、アルケニルであり、 $R_3 = H, OH$ であり、 $R_4 = H, OH$ であり、 $R_5 =$ アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、又は置換されたヘテロアリールであることを特徴とする、請求項1に記載のプロセス。

【請求項4】

式3の化合物は、以下の式の化合物によって還元されることを特徴とする、請求項3に

記載のプロセス。

【化 5】



(5)

【請求項 5】

還元は、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ボラン複合体、酵素還元、水素化、又は移動水素化を使用して達成されることを特徴とする、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 6】

チオール含有脱離基はチオトルエン (S T o l)であることを特徴とする、請求項 1 に記載のプロセス。

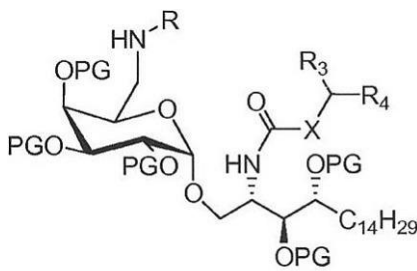
【請求項 7】

ルイス酸は、T M S O T f、T f₂ O、B F₃・O E t₂、T f O H、M e₂ S₂-T f₂ O から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 8】

R₁ N H₂、N H C O R₂、R₂ = H 又はアルキル、アルケニル、又はアリールにおいて終結するアルキル、置換されたアリール、ヘテロアリール、又は置換されたヘテロアリールであり、化合物は、式 (8) の化合物から調製され：

【化 6】



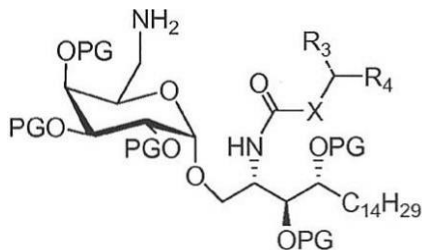
(8)

式中、P G はヒドロキシル保護基であることを特徴とする、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 9】

式 8 の化合物は、式 (9) の化合物を、アルカノン酸、アリール酸、アリール - アルカノン酸、置換されたアレイ - アルカノン酸、及び複素環酸と反応させることによって調製されることを特徴とする、請求項 8 に記載のプロセス。

【化 7】

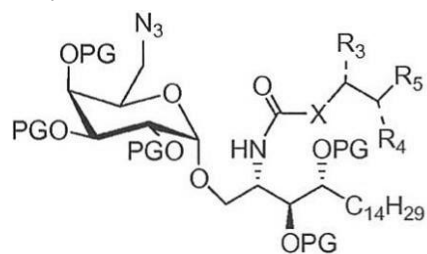


(9)

【請求項 10】

式 9 の化合物は、式 (10) の化合物のアジドを還元することにより調製されることを特徴とする、請求項 9 に記載のプロセス。

【化 8】

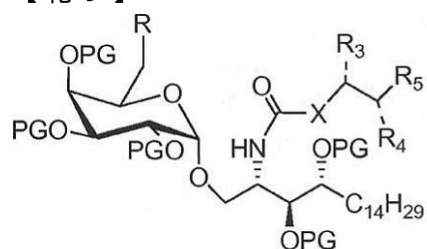


(10)

【請求項 1 1】

式 1 0 の化合物は、脱離基を、式 (1 1) の化合物のアジ化ナトリウムで置換することにより調製され、

【化 9】



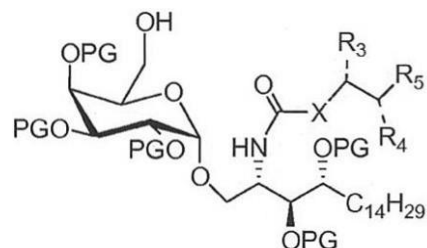
(11)

式中、R は脱離基であることを特徴とする、請求項 1 0 に記載のプロセス。

【請求項 1 2】

式 1 1 の化合物は、塩基と塩化メタンスルホニル又は塩化トルエンスルホニルの存在下で行われる置換により、式 (1 2) の化合物から調製されることを特徴とする、請求項 1 1 に記載のプロセス。

【化 1 0】

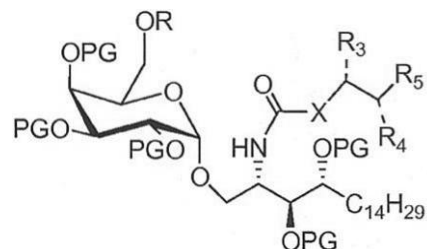


(12)

【請求項 1 3】

式 1 2 の化合物は、式 (1 3) の化合物からの加水分解によって調製され、

【化 1 1】



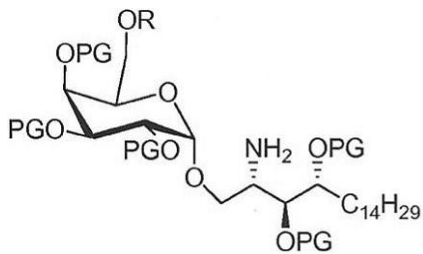
(13)

式中、R は、酸又は塩基において不安定なヒドロキシル保護基であることを特徴とする、請求項 1 2 に記載のプロセス。

【請求項 1 4】

式 1 3 の化合物は、式 (1 4) の構造によって表わされる化合物のアミド結合形成により調製されることを特徴とする、請求項 1 3 に記載のプロセス。

【化 1 2】

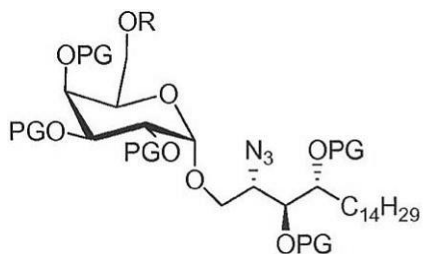


(14)

【請求項 1 5】

式 1 4 の化合物は、式 (1 5) の化合物のアジド還元により調製されることを特徴とする、請求項 1 4 に記載のプロセス。

【化 1 3】

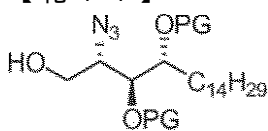


(15)

【請求項 1 6】

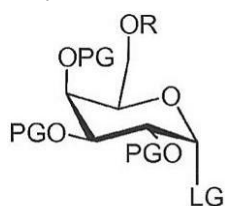
式 1 5 の化合物は、触媒としてルイス酸の存在下でアルファグリコシド結合を形成するため、式 (7) の構造によって表わされる化合物による、式 (1 6) の化合物のグリコシル化によって調製され、

【化 1 4】



(7)

【化 1 5】



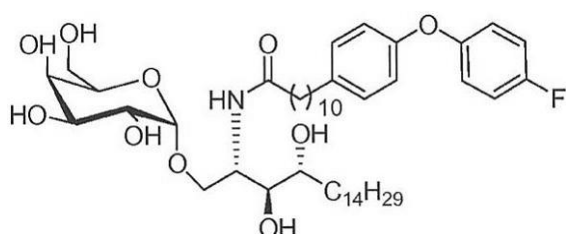
(16)

式中、P G はヒドロキシル保護基であり、L G は脱離基であり、及び R はエステルであることを特徴とする、請求項 1 5 に記載のプロセス。

【請求項 1 7】

式 1 の化合物は、以下の式を有する 1 - O - (- D - ガラクトピラノシル) - 2 - (1 1 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル) ウンデカノイル) アミノ - D - リボ - オクタデカン - 1 , 3 , 4 - トリオール (C 3 4) であることを特徴とする、請求項 1 に記載のプロセス。

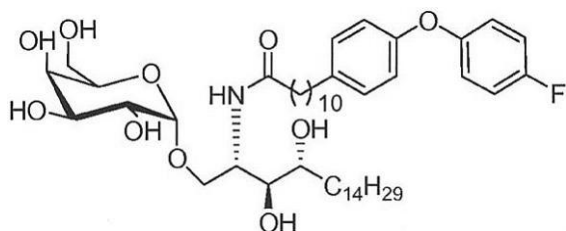
【化 1 6】



【請求項 1 8】

請求項 1 に従った方法によって調製される、化合物 1 - O - (- D - ガラクトピラノシル) - 2 - (11 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル) ウンデカノイル) アミノ - D - リボ - オクタデカン - 1 , 3 , 4 - トリオール (C 3 4) であって、該化合物は、以下の式を有することを特徴とする、化合物。

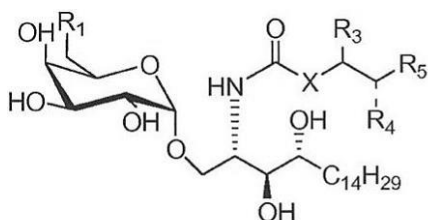
【化 1 7】



【請求項 1 9】

式 1 のグリコスフィンゴ脂質の R 型又は S 型を含む、キラル化合物、又はその薬学的に活性なアイソフォーム、変異体、置換基、誘導体、塩、又はエステル。

【化 1 8】

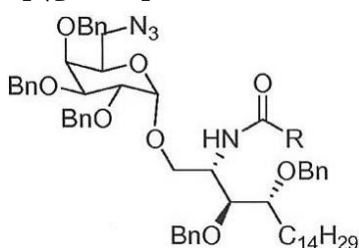


(1)

【請求項 2 0】

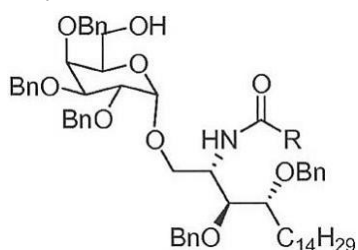
以下の式：

【化 1 9】



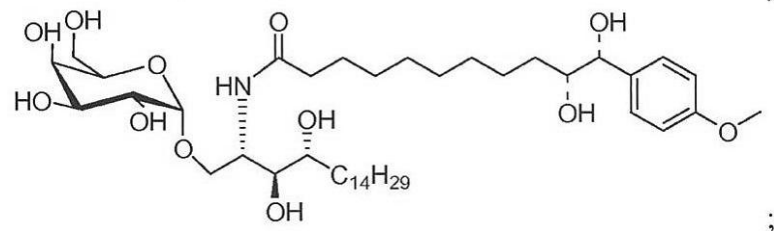
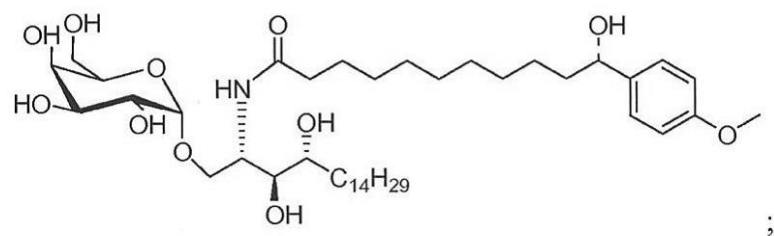
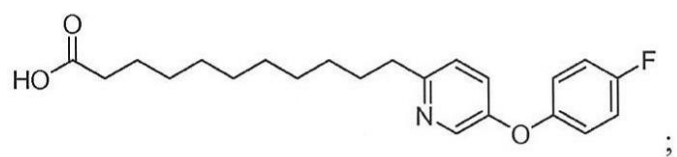
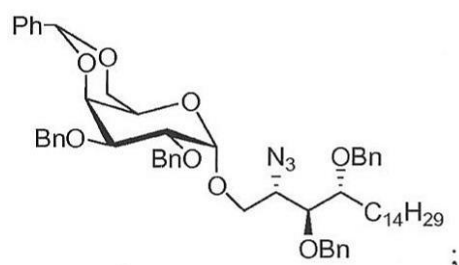
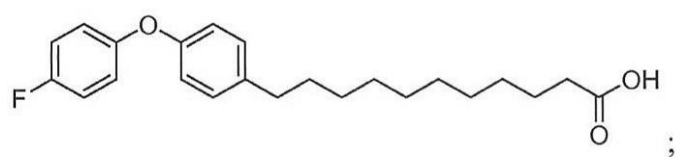
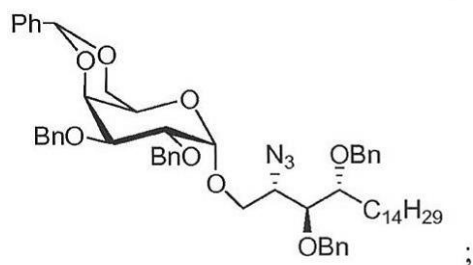
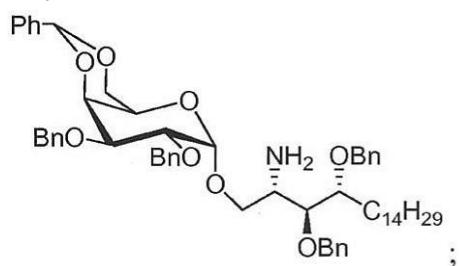
式中、R はアルキル基、アルケニル、アリーールで終結するアルキル、置換されたアリーール、ヘテロアリーール、又は置換されたヘテロアリーールであり；

【化 2 0】

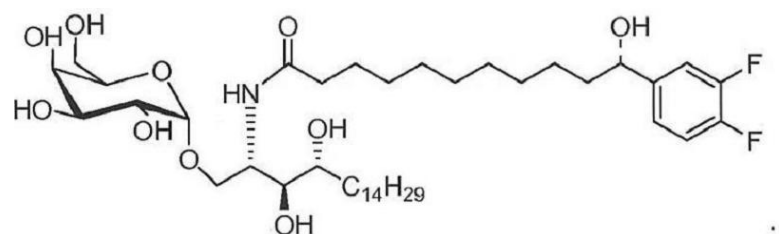


式中、R はアルキル基、アルケニル、アリーールで終結するアルキル、置換されたアリーール、ヘテロアリーール、又は置換されたヘテロアリーールであり；

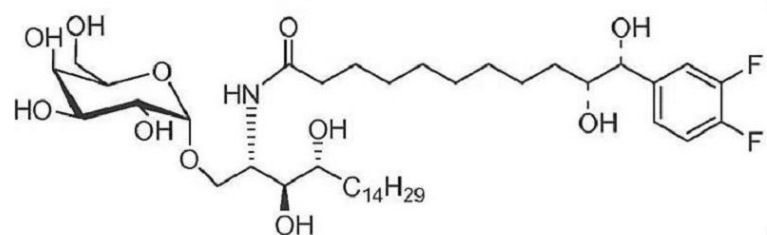
【化 2 1】



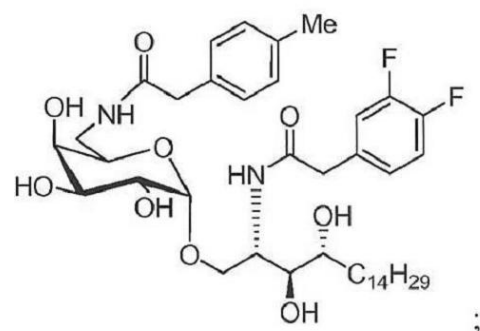
【化 2 2】



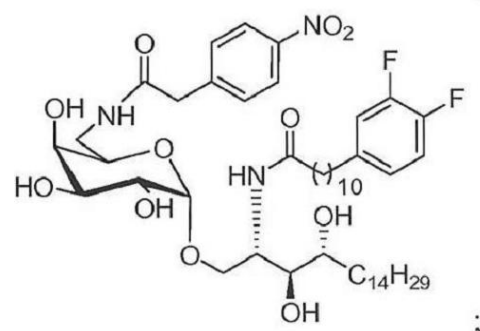
;



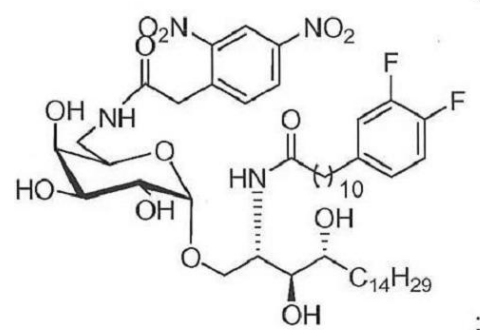
;



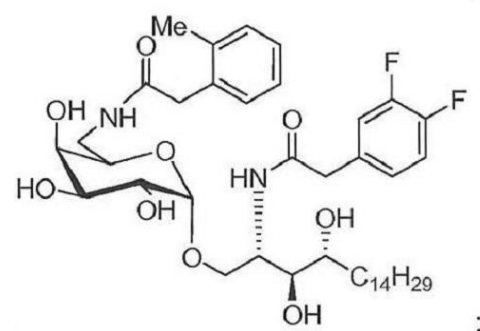
;



;

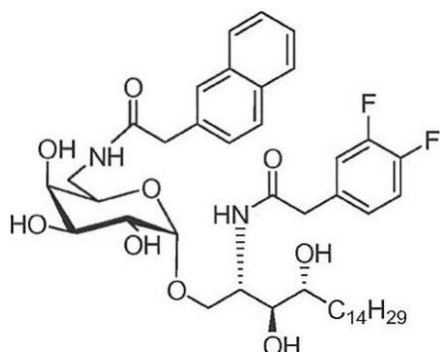


;



; 及び

【化 2 3】



から成る群から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 1】

化合物は請求項 1 に記載のプロセスに従って調製されることを特徴とする、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

抗腫瘍性、抗ウイルス性、抗菌性、又はアジュバントの薬剤として使用するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、請求項 1 に従ったプロセスによって調製され、且つ、 $T_H - 1$ に偏ったサイトカイン分泌特性を有する化合物、並びに薬学的に許容可能な担体又は賦形剤を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 2 3】

被験体の $T_H - 1$ に偏ったサイトカイン分泌特性を増加させる製剤の製造における、請求項 1 に従ったプロセスにより調製される化合物、及び薬学的に許容可能な担体又は賦形剤を含む医薬組成物の使用であって、被験体の $T_H - 1$ に偏ったサイトカイン分泌特性の増加において、請求項 1 に従ったプロセスにより調製される化合物、及び薬学的に許容可能な担体又は賦形剤を含む医薬組成物は、 $T_H - 1$ に偏ったサイトカイン分泌特性を増加させるのに十分な量で、それを必要とする被験体に投与される、使用。

【請求項 2 4】

サイトカインは、IL - 2、IFN - ガンマ及び IL - 4 から選択されることを特徴する、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

$T_H - 1$ に偏ったサイトカイン分泌特性の増加は、抗腫瘍性、抗ウイルス性、抗菌性、又はアジュバントの活性をもたらすことを特徴とする、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 6】

化合物は、請求項 1 に従ったプロセスにより調製され、且つ以下の式を有する C 3 4 であることを特徴とする、請求項 2 3 に記載の使用。

【化 2 4】

