

(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2014-520876

(P2014-520876A)

(43) 公表日 平成26年8月25日(2014.8.25)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 D 211/56	(2006.01)	C O 7 D 211/56	C S P	4 C O 5 4
C O 7 D 401/04	(2006.01)	C O 7 D 401/04		4 C O 6 3
C O 7 D 401/06	(2006.01)	C O 7 D 401/06		4 C O 8 6
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445		
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願2014-520667 (P2014-520667)	(71) 出願人	510035462
(86) (22) 出願日	平成24年7月19日 (2012.7.19)		ユニヴェルシテ ビエール エ マリー
(85) 翻訳文提出日	平成26年3月17日 (2014.3.17)		キュリー (パリ 6)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/064212		フランス国, エフ-75005 パリ, プ
(87) 国際公開番号	W02013/011098		ラス ジュジュー 4
(87) 国際公開日	平成25年1月24日 (2013.1.24)	(71) 出願人	592236245
(31) 優先権主張番号	11305942.2		サントル・ナショナル・ドゥ・ラ・ルシェ
(32) 優先日	平成23年7月20日 (2011.7.20)		ルシュ・シアンティフィク
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		CENTRE NATIONAL DE
			LARECHERCHE SCIENTI
			FIQUE
			フランス75794パリ、セデックス16
			、リュ・ミケランジュ3番
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 イミノ糖C-グリコシド、その製造および使用

(57) 【要約】

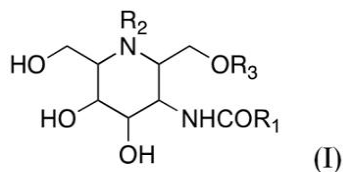
本発明は、イミノ糖誘導体およびその製造方法に関する。本発明の化合物は、グリコシダーゼ阻害特性を有しており、2型糖尿病、神経変性疾患またはリソソーム蓄積症などの種々の疾患の治療に有用である。本発明は、また、本発明の化合物を含有する医薬組成物およびそれらの生物学的ツールとしての使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



[式中、

R_1 は、($C_1 \sim C_{10}$)アルキル基、($C_2 \sim C_{10}$)アルケニル基、($C_2 \sim C_{10}$)アルキニル基、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル基、($C_3 \sim C_{18}$)複素環基、($C_6 \sim C_{18}$)アリール基、またはアリールアルキル基を表し；

R_2 は、水素原子、($C_1 \sim C_{10}$)アルキル基、($C_2 \sim C_{10}$)アルケニル基、($C_2 \sim C_{10}$)アルキニル基、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル基、($C_3 \sim C_{18}$)複素環基、($C_6 \sim C_{18}$)アリール基、アリールアルキル基、または($C_4 \sim C_{16}$)ヘテロアリール基を表し；

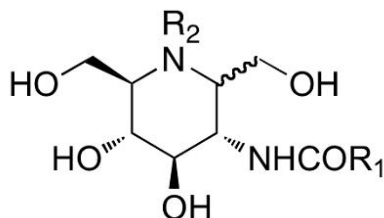
R_3 は、水素原子、($C_1 \sim C_{10}$)アルキル基、($C_2 \sim C_{10}$)アルケニル基、($C_2 \sim C_{10}$)アルキニル基、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル基、($C_3 \sim C_{18}$)複素環基、($C_6 \sim C_{18}$)アリール基、またはアリールアルキル基を表す]

で示される化合物またはその幾何異性体もしくは光学異性体。

【請求項 2】

化合物が、下記式：

【化 2】

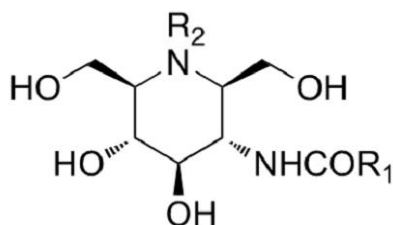
[式中、 R_1 および R_2 は、請求項 1 における定義と同じである]

で示されるものである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

化合物が、下記式：

【化 3】

[式中、 R_1 および R_2 は、請求項 1 における定義と同じである]

で示されるものである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

化合物が、下記式：

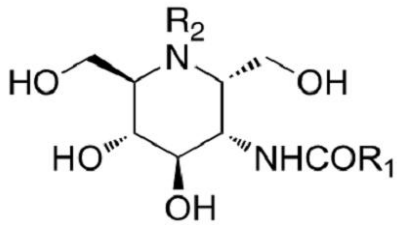
10

20

30

40

【化 4】



〔式中、 R_1 および R_2 は、請求項 1 における定義と同じである〕
 で示されるものである、請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 5】

R_2 が、水素原子、($C_1 \sim C_8$)アルキル基、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル基、または少なくとも 1 つの複素環および / または ($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル基および / またはアルコキシ基で置換されている ($C_8 \sim C_{10}$)アルキル基であり、好ましくは、 R_2 が水素原子である、請求項 1 ~ 4 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

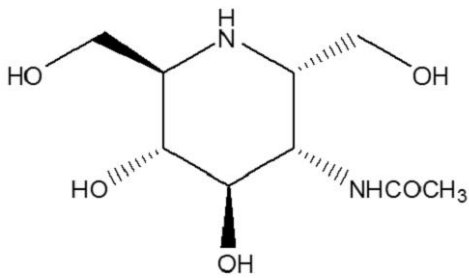
R_1 が、($C_1 \sim C_8$)アルキル基、好ましくはメチルもしくはトリフルオロメチル、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル基、好ましくはアダマンチル、または ($C_3 \sim C_{18}$)複素環基を表し、好ましくは、 R_1 がメチル基である、請求項 1 ~ 5 いずれか 1 項記載の化合物。

20

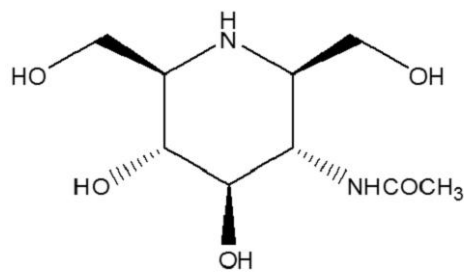
【請求項 7】

化合物が、下記式：

【化 5】

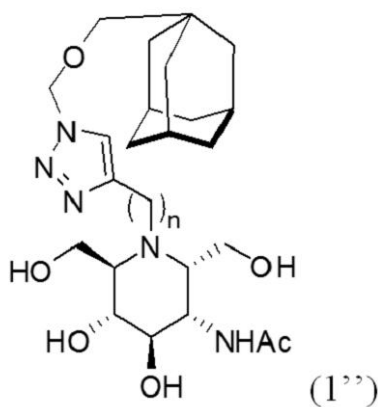


(1)

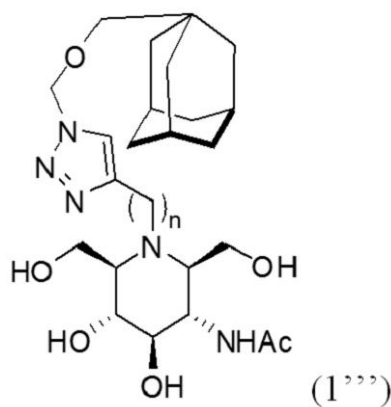


(1')

30



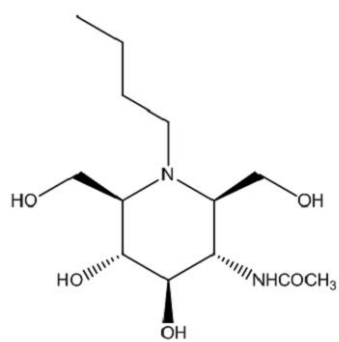
(1'')



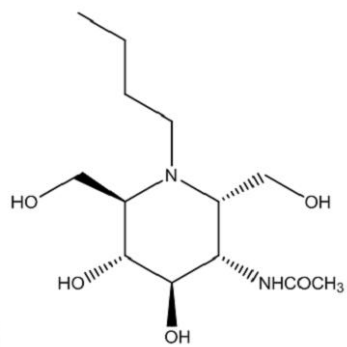
(1''')

40

【化 6】

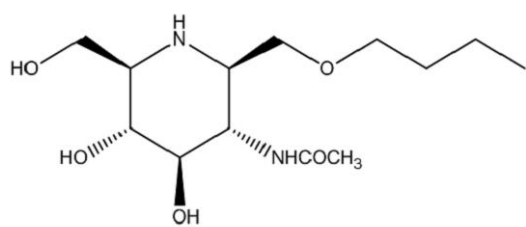


(2)

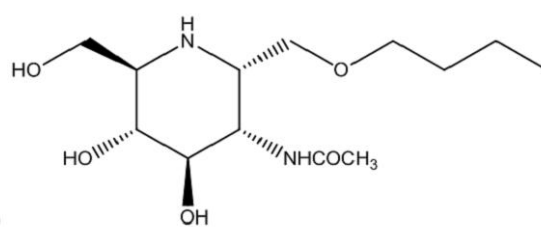


(2')

10

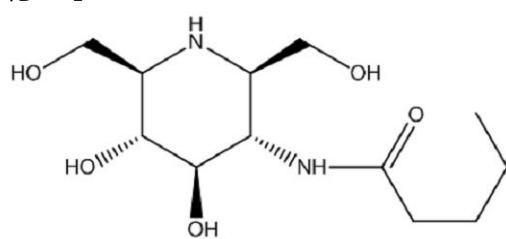


(3)

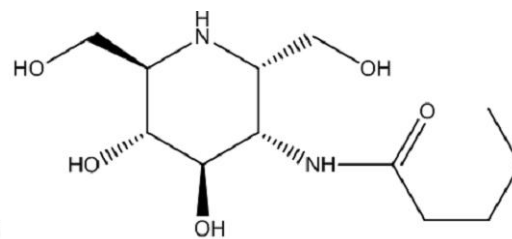


(3')

【化 7】

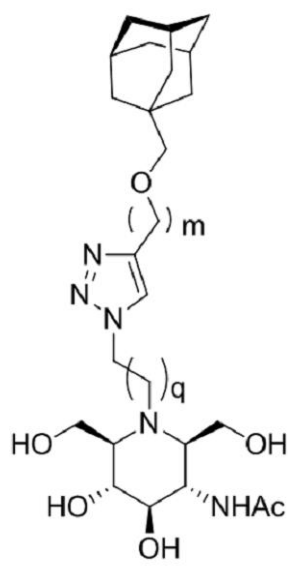


(4)

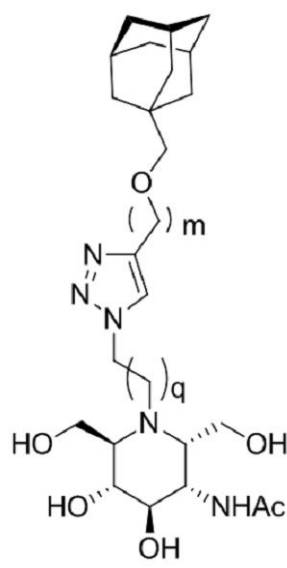


(4')

20



(5)

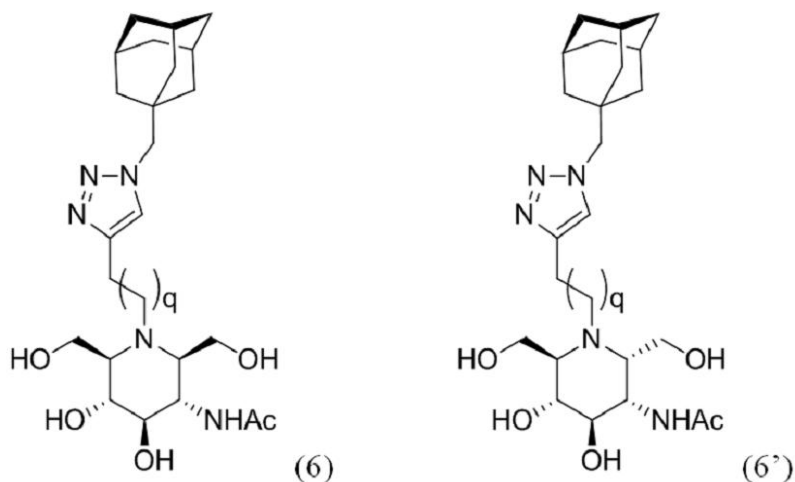


(5')

30

40

【化 8】



10

[式中、 n は、1 ~ 10 の整数であり、 m は、1 ~ 10 の整数であり、 q は、0 ~ 9 の整数である]

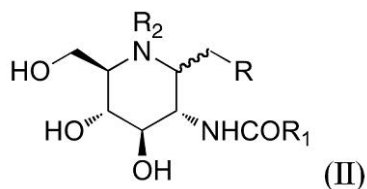
のうちの 1 つで示されるものである、請求項 1 ~ 6 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

一般式 (I I) :

20

【化 9】



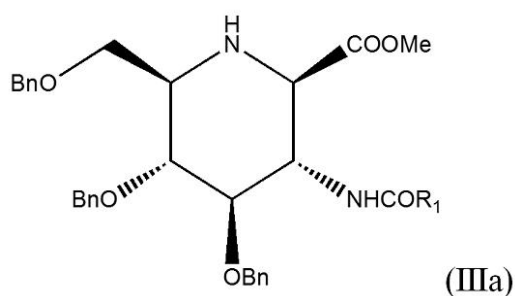
[式中、 R_1 および R_2 は、請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項における定義と同じであり、 R は、ハロゲン原子、例えば、フルオロを表すか、または脂肪族および/または芳香族の基を含む基、例えば、アルコキシ (例えば、メチルオキシ (-OMe)、エチルオキシ (-OEt))、ハロゲノアルコキシ (例えば、-OEtBr)、ニトロフェノキシ、有機リン酸エステル、リン酸基、アミノ酸、ペプチド、炭水化物またはその誘導体を表す]

30

【請求項 9】

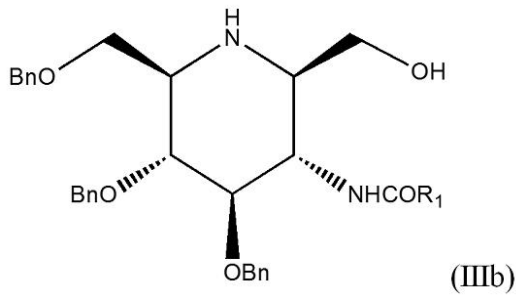
式 (I I I a) または (I I I b) :

【化 10】



40

【化 1 1】



[式中、 R_1 は、請求項 1 または 6 における定義と同じである]
 で示される化合物。

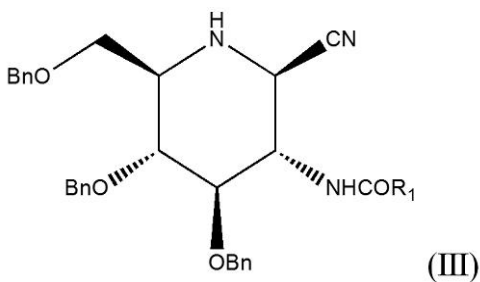
10

【請求項 1 0】

請求項 3 ~ 6 いずれか 1 項で定義された化合物の製造方法であって、

(i) 下記式 (I I I) :

【化 1 2】



20

[式中、 R_1 は、上記で定義したとおりであり、B n は、ベンジル基または他のいずれかのアルコール保護基を表す]

で示される化合物を加水分解し、次いで、エステル化反応させてニトリル官能基をエステル基と置き換える工程、

(i i) エステル基を還元してアルコール基を得る工程、および

(i i i) アルコール保護基を、好ましくは水素化分解によって、除去してもよい工程を含む方法。

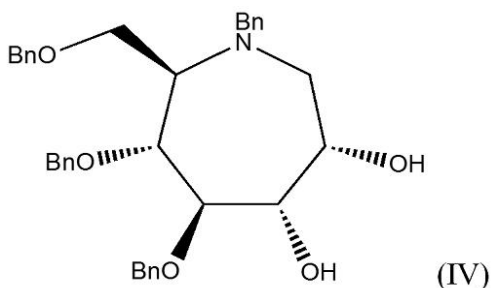
30

【請求項 1 1】

請求項 4 ~ 6 いずれか 1 項で定義された化合物の製造方法であって、

(i) 下記式 (I V) :

【化 1 3】

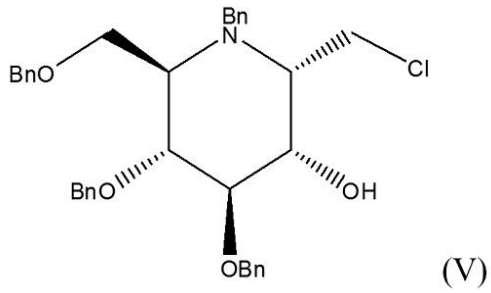


40

[式中、B n は、ベンジル基または他のいずれかの適切なアルコール保護基もしくはアミン保護基を表す]

で示される化合物を反応させて、下記式 (V) :

【化 1 4】

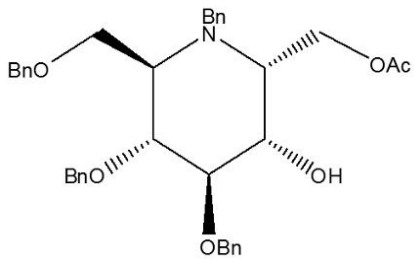


で示される化合物を得る工程、

10

(i i) 式 (V) で示される化合物から式 (V I) :

【化 1 5】

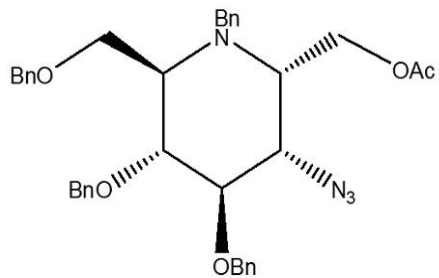


で示される化合物を製造する工程、

20

(i i i) 式 (V I) で示される化合物から式 (V I I) :

【化 1 6】

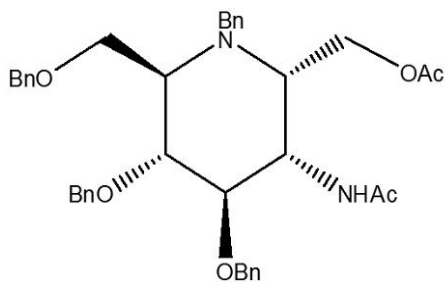


30

で示される化合物を製造する工程、

(i v) 式 (V I I) で示される化合物から式 (V I I I) :

【化 1 7】

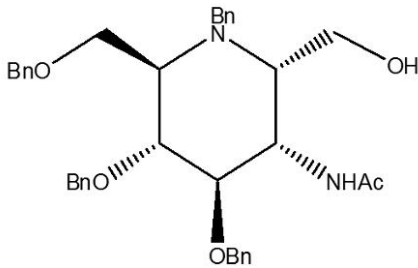


40

で示される化合物を製造する工程、

(v) 式 (V I I I) で示される化合物から式 (I X) :

【化 18】

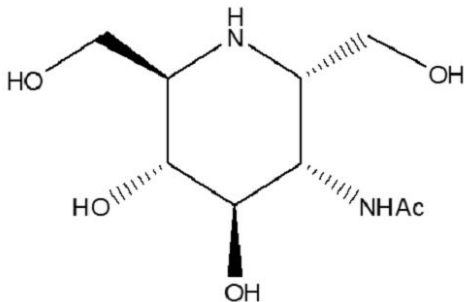


で示される化合物を製造する工程、

(vi) アルコール保護基およびアミン保護基を除去して式(1)：

10

【化 19】



20

で示される化合物を得てもよい工程を含む方法。

【請求項 12】

医薬としての使用するための、請求項 1～8 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 13】

特にグリコシダーゼ媒介酵素加水分解反応経路およびメカニズムを評価するための、生物学的ツールとして使用するための、請求項 1～8 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 14】

医薬上許容される支持体中に、請求項 1～8 いずれか 1 項で定義した少なくとも 1 種の化合物を含む、医薬組成物。

30

【請求項 15】

2 型糖尿病、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、癌、ウイルス疾患、またはリソソーム蓄積症、特にサンフィリポ症候群、ファブリー病、ティ-サックス病またはサンドホフ病の治療に使用するための、請求項 1～8 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 16】

脂質代謝異常の処置、止血または避妊において使用するための、請求項 1～8 いずれか 1 項記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本発明は、イミノ糖誘導体およびその製造方法に関する。本発明の化合物は、グリコシダーゼ阻害特性を有しており、2 型糖尿病、神経変性疾患またはリソソーム蓄積症などの種々の疾患の治療に有用である。本発明は、また、本発明の化合物を含有する医薬組成物およびそれらの生化学的ツールとしての使用に関する。

【背景技術】

【0002】

オリゴ糖プロセッシング酵素の選択的かつ有効な阻害剤の探索は、立体化学的に明確に定義されたポリヒドロキシル化ピペリジンの合成においてここ 20 年間集中している研究の目的である。有望なグリコシダーゼ阻害剤の研究によって、不安定なノジリマイシンのシュードアノマー（pseudoanomeric）OH 基がホモログ化されて、親イミノ糖の強力な生物

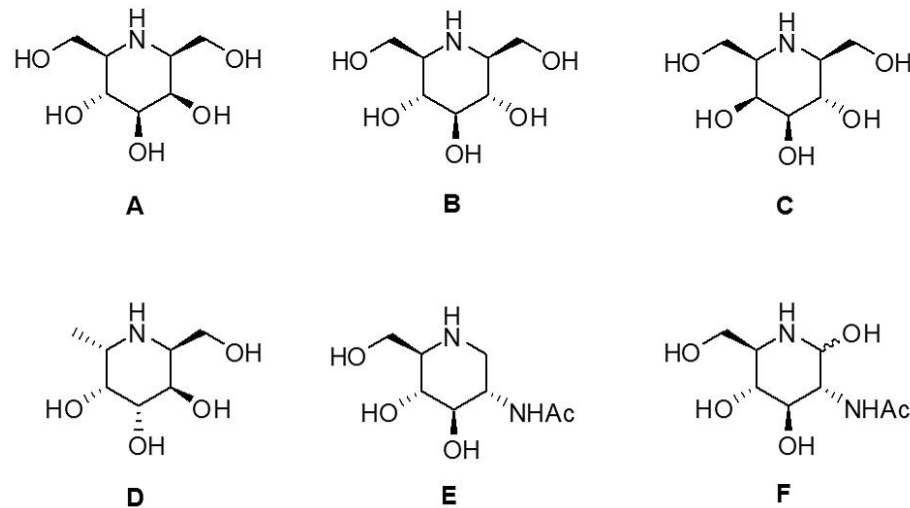
50

学的活性を保持したまま化学的および酵素的分解に対して安定な化合物が得られる、ホモイミノ糖またはホモグリコノジリマイシンが発見された。さらにまた、ホモイミノ糖は、グリコシダーゼのアグリコン結合部位と強く相互作用することができてこれら酵素に対する選択性をさらに増強することが期待される所定の立体化学を有するシュドアノマー置換基を呈する。それらのグリコシダーゼ阻害剤としての高い選択性および能力のために、該ホモイミノ糖は、独自のアイデンティティを獲得している。これまでに、マンノース A、グルコース B、ガラクトース C およびフルクトース D を包含する糖タンパク質の成熟に關与する全ての重要なグリコシドのホモイミノ糖模倣物が両方のアノマー配置で合成された（下記の構造を参照）。2 - アセトアミド - 1, 2 - ジデオキシ - ノジリマイシン E および 2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - ノジリマイシン F（下記の構造を参照）が合成され、広範囲にわたって研究されており、これらの G l c N A c ピペリジン模倣物（G l c N A c は、N - アセチルグルコサミンを表す）の、複合糖質における N - アセチル - D - グルコサミンの開裂の原因であるグリコシダーゼのプロープまたは阻害剤としての高い生物学的潜在力が示されている。

10

【 0 0 0 3 】

【 化 1 】



20

30

ホモイミノ糖 A ~ D および G l c N A c 模倣物 E ~ F の構造

【 発 明 の 概 要 】

【 発 明 が 解 決 し よ う と す る 課 題 】

【 0 0 0 4 】

毒性プロファイルが改良されている可能性のある、新しくかつ改良されたグリコシダーゼ阻害剤の発見が依然として必要とされている。

【 課 題 を 解 決 す る た め の 手 段 】

【 0 0 0 5 】

本発明者らは、このたび、N - アセチル - D - グルコサミンから誘導されたイミノ糖 - C - グリコシドおよびその製造方法を開発した。

40

【 0 0 0 6 】

本発明の化合物は、グリコシダーゼ阻害特性、特に N - アセチルヘキソサミニダーゼ阻害特性を有しており、したがって、2 型糖尿病、神経変性疾患またはリソソーム蓄積症などの種々の疾患の処置に有用である。サンフィリポ症候群（リソソーム蓄積症）に罹患している患者由来の線維芽細胞を使用する、細胞に基づいたグリコシダーゼアッセイは、この疾患の処置のための本発明の化合物の開発に特に有望である。

【 0 0 0 7 】

本発明は、また、本発明の化合物を含有する医薬組成物、およびそれらの、特にグリコシダーゼ媒介酵素加水分解反応経路およびメカニズムを評価するための、生物学的ツール

50

としての使用に関する。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】種々の濃度（0～10 μM）の本発明の化合物1および化合物（B）で、3種類のMPS IIB線維芽細胞株（GM01426 - 図1（a）、GM00737 - 図1（b）、およびGM02931 - 図1（c））において得られた酵素NALU活性（タンパク質1 μgあたりのFU）。

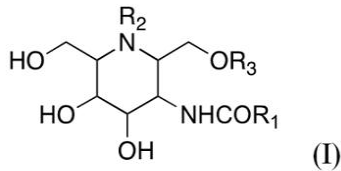
【発明を実施するための形態】

【0009】

したがって、本発明の第1の態様において、一般式（I）：

10

【化2】



[式中、

R₁は、（C₁～C₁₀）アルキル基、（C₂～C₁₀）アルケニル基、（C₂～C₁₀）アルキニル基、（C₃～C₁₀）シクロアルキル基、（C₃～C₁₈）複素環基、（C₆～C₁₈）アリール基、またはアリールアルキル基を表し；

20

R₂は、水素原子、（C₁～C₁₀）アルキル基、（C₂～C₁₀）アルケニル基、（C₂～C₁₀）アルキニル基、（C₃～C₁₀）シクロアルキル基、（C₃～C₁₈）複素環基、（C₆～C₁₈）アリール基、またはアリールアルキル基を表し；

R₃は、水素原子、（C₁～C₁₀）アルキル基、（C₂～C₁₀）アルケニル基、（C₂～C₁₀）アルキニル基、（C₃～C₁₀）シクロアルキル基、（C₃～C₁₈）複素環基、（C₆～C₁₈）アリール基、またはアリールアルキル基を表す]

で示される化合物またはその幾何異性体もしくは光学異性体が提供される。

【0010】

本発明によると、式（I）で示される化合物のヒドロキシル基および/またはアミノ基は、独立して、適切な保護基で保護されていてもよい。式（I）で示される化合物は、また、1個以上のアミノ保護基またはアルコール保護基を有する式（I）で示される化合物を包含する。

30

【0011】

アルコール保護基は、当該技術分野で周知である。例えば、メチル、ベンジル、アセチル、ベンゾイル、-メトキシエトキシメチルエーテル、メトキシメチルエーテル、またはp-メトキシベンジルエーテルが挙げられる。

【0012】

アミノ保護基は、当該技術分野で周知である。例えば、tert-ブチルオキシカルボニル、カルボベンジルオキシ、p-メトキシベンジルカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル、ベンジル、アセチル、またはベンゾイルが挙げられる。

40

【0013】

本発明によると、上記の基は、置換されていても非置換であってもよい。

【0014】

一般に、「置換された」という用語は、水素原子との結合の1つ以上が非水素原子との結合と置き換えられた以下に定義される官能基をいう。置換された基は、また、水素原子との結合の1つ以上がヘテロ原子との結合（二重結合または三重結合を含む）の1つ以上と置き換えられている基を包含する。いくつかの実施態様においては、置換された基は、1個、2個、3個、4個、5個または6個の置換基を有する。置換基の例としては、ハロゲン（すなわち、F、Cl、BrおよびI）；ヒドロキシル；アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシおよび

50

ヘテロシクリルアルコキシ基；カルボニル（オキシ）；カルボキル；エステル；エーテル；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；チオール；硫化物、例えば、硫化アルキル基、硫化アルケニル基、硫化アルキニル基、硫化アリール基、硫化アラールキル基、硫化ヘテロシクリル基および硫化ヘテロシクリルアルキル基；スルホキシド；スルホン；スルホニル；スルホンアミド；アミン；N - オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；アミド；尿素；アミジン；グアニジン；エナミン；イミド；イソチアナート；イソチオシアナート；シアナート；チオシアナート；イミン；ニトリル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキルおよびシクロアルキル基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0015】

置換シクロアルキル基、置換アリール基、置換ヘテロシクリル基および置換ヘテロアリール基のような置換された環の基は、また、水素原子との結合が炭素との結合に置き換えられている環および縮合環系を包含する。したがって、置換シクロアルキル基、置換アリール基、置換ヘテロシクリル基、および置換ヘテロアリール基は、また、以下に定義するアルコキシ基、アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基で置換されていてもよい。

【0016】

本発明によると、「(C₁ ~ C₁₀)アルキル」という用語は、炭素原子1 ~ 10個、好ましくは1 ~ 6個を有する、直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基を表す。直鎖アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、n - プロピル基、n - ブチル基、n - ペンチル基、n - ヘキシル基、n - ヘプチル基、n - オクチル基、n - ノニル基およびn - デシル基のような炭素原子1 ~ 10個を有するものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。分枝鎖アルキル基の例としては、イソプロピル基、iso - ブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、イソペンチル基、および2, 2 - ジメチルプロピル基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。アルキル基は、置換されていても非置換であってもよい。代表的な置換されたアルキル基は、上記の基、例えばアミノ基、オキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、アルコキシ基、F、Cl、Br、I、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクリル基およびヘテロアリール基のいずれかで1回以上置換されていてもよい。

20

【0017】

(C₃ ~ C₁₀)シクロアルキル基は、炭素原子3 ~ 10個を有する環状アルキル基であり、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基およびシクロオクチル基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施態様においては、シクロアルキル基は、環構成原子3 ~ 8個を有するが、別の実施態様においては、環原子の数は、3 ~ 7個の範囲であり、特に3個、4個、5個、6個または7個である。シクロアルキル基は、また、単環式環系、二環式環系および多環式環系、例えば、以下に記載するような架橋シクロアルキル基（例えば、アダマンチルであるが、これに限定されるものではない）、および縮合環（例えば、デカリニルであるが、これに限定されるものではない）および同類のものも包含する。シクロアルキル基は、置換されていても非置換であってもよい。シクロアルキル基は、上記で定義した非水素基（置換基）で1回以上置換されていてもよい。しかしながら、置換シクロアルキル基は、また、上記で定義した直鎖または分枝鎖アルキル基である環も包含する。代表的な置換されたシクロアルキル基は、一置換であっても二置換以上であってもよく、例えば、2, 2 - 、2, 3 - 、2, 4 - 、2, 5 - または2, 6 - 二置換シクロヘキシル基が挙げられるがこれらに限定されるものではなく、また、上記した基、例えばメチル基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、アルコキシ基、F、Cl、BrおよびIのいずれかで置換されていてもよい。

30

40

【0018】

(C₂ ~ C₁₀)アルケニル基は、炭素原子2個の間の二重結合が少なくとも1つ存在することを除いて上記で定義した直鎖または分枝鎖アルキル基およびシクロアルキル基を包含

50

する。かくして、アルケニル基は、炭素原子 2 ~ 10 個を有する。例えば、特に、ビニル、 $\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニルおよびヘキサジエニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。アルケニル基は、置換されていても非置換であってもよい。

【0019】

($\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$)アルキニル基は、炭素原子 2 個の間の三重結合が少なくとも 1 つ存在することを除いて直鎖または分枝鎖アルキル基を包含する。かくして、アルキニル基は、炭素原子 2 ~ 10 個を有する。例えば、特に、1 - エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、1 - ペンチニルまたは 2 - ペンチニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。アルキニル基は、置換されていても非置換であってもよい。

10

【0020】

アルキルオキシまたはアルコキシという用語は、酸素原子によって分子と連結（エーテル結合）するアルキル鎖をいう。該アルキル鎖は、上記定義に対応する。例えば、メトキシ、エトキシ、*n* - プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*n* - ブトキシ、*iso* - ブトキシ、*tert* - ブトキシ、*sec* - ブトキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。同じ定義が、鎖が酸素原子によって分子と連結する、アルケンオキシ基、アルキンオキシ基、アリールオキシ基、アラールキルオキシ基、ヘテロシクリルオキシ基およびヘテロシクリルアルコキシ基に当てはまる。

20

【0021】

アリール基は、ヘテロ原子を含有しない環状芳香族炭化水素である。

【0022】

アリール基は、単環式環系、二環式環系および多環式環系を包含する。かくして、アリール基としては、フェニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ピフェニレニル基、インダセニル基、フルオレニル基、フェナントレニル基、トリフェニレニル基、ピレニル基、ナフタセニル基、クリセニル基、ピフェニル基、アントラセニル基、インデニル基、インダニル基、ペントレニル基およびナフチル基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。置換または非置換フェニル基が特に好ましい。いくつかの実施態様においては、アリール基は、基の環部分において、炭素原子 6 ~ 14 個を有しており、別の実施態様においては、炭素原子 6 ~ 12 個または 6 ~ 10 個を有する。「アリール基」という用語は、縮合芳香族 - 脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルおよび同類のもの）のような縮合環を含有する基を包含する。アリール基は、置換されていても非置換であってもよい。トリルのような基は、置換アリール基である。代表的な置換アリール基は、一置換であっても二置換以上であってもよい。例えば、一置換アリール基としては、上記のような基で置換されていてよい、2 - 、3 - 、4 - 、5 - または 6 - 置換フェニル基または 2 - 、3 - 、4 - 、5 - または 6 - 置換ナフチル基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【0023】

ヘテロシクリル基は、環構成員 3 個以上を含有する非芳香環であり、該環構成員のうち 1 個以上が、限定されるものではないが N、O および S などの、ヘテロ原子である。いくつかの実施態様においては、ヘテロシクリル基は、1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施態様においては、ヘテロシクリル基は、環原子 3 ~ 6 個、10 個、12 個または 15 個を含む。ヘテロシクリル基は、不飽和、部分飽和および飽和の環系、例えば、イミダゾリニル基およびイミダゾリジニル基を包含する。「ヘテロシクリル基」という用語は、縮合環種を包含し、縮合芳香および非芳香基を含むもの、例えば、2,3 - ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニルが挙げられる。当該用語は、また、ヘテロ原子を含有する架橋多環式環系を包含し、例えば、キヌクリジルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。ヘテロシクリル基は、環構成員の 1 つと結合した、アルキル、オキソまたはハロの基のような他の基を有してもよい。これらは、「置換ヘテロシク

40

50

リル基」と称される。ヘテロシクリル基は、置換されていても非置換であってもよい。ヘテロシクリル基としては、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、ピラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリル、アザベンゾイミダゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、チアナフタレニル、キサンチニル、グアニニル、テトラヒドロキノリニル、および2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。代表的な置換ヘテロシクリル基は、一置換であっても二置換以上であってもよく、例えば、1-、2-、3-、4-、5-もしくは6-置換されているか、または、アルキル、オキソ、カルボニル、アミノ、アルコキシ、シアノおよび/またはハロを包含するがこれらに限定されるものではない、上記で定義した種々の基で二置換されている、トリアゾリル基、ピリジニル基またはモルホリニル基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0024】

ヘテロアリール基は、限定されるものではないがN、OおよびSなどの、1個以上のヘテロ原子を含有する環状芳香族炭化水素である。いくつかの実施態様においては、ヘテロアリール基は、1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施態様においては、ヘテロアリール基は、3~6個、10個、12個または15個の環原子を含有する。「ヘテロアリール基」という用語は、縮合環、例えば、ベンゾトリアゾリルおよびベンゾ[1,3]ジオキサリルを包含する。ヘテロアリール基は、環構成員の1つと結合した、アルキル、オキソまたはハロの基のような他の基を有してもよい。これらは、「置換ヘテロアリール基」と称される。ヘテロアリール基は、置換されていても非置換であってもよい。それらは、部分的に芳香族であってもよく、例えば、テトラゾリルである。ヘテロアリール基としては、イミダゾリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フラニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、チオフェニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾフラニル基、インドリル基、アザインドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、イソオキサゾロピリジニル基、プリニル基、アデニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、ベンゾトリアゾリルおよびベンゾ[1,3]ジオキサリル基が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

20

30

【0025】

アリールアルキル基という用語は、上記で定義したアリール基によって置換された、上記で定義したアルキルタイプの基を表す。ベンジルおよびフェネチル基が特に好ましい。

【0026】

本発明の化合物は、また、それらの立体異性体（ジアステレオ異性体、エナンチオマー）、純粋なものまたは混合したもの、ラセミ混合物、幾何異性体、互変異性体、塩、水和物、溶媒和物、固体形態、ならびにそれらの混合物を包含する。本発明のいくつかの化合物およびそれらの塩は、いくつかの固体形態で安定であり得る。本発明は、非結晶形態、多形体、単結晶形態および多結晶形態を包含する本発明の化合物の固体形態をすべて含む。

40

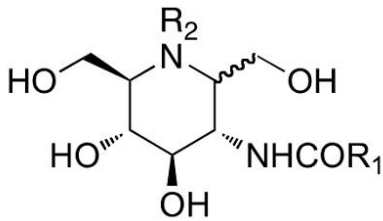
【0027】

本発明の化合物は、非溶媒和形態、または例えば水（水和物）もしくはエタノールのような医薬上許容される溶媒との溶媒和形態で存在し得る。

【0028】

さらに詳しくは、本発明は、下記式：

【化 3】



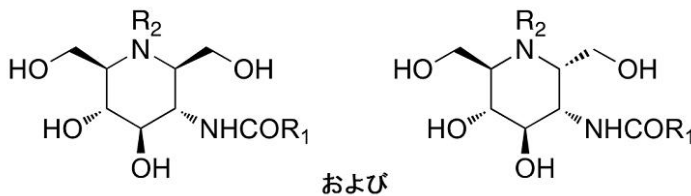
[式中、 R_1 および R_2 は、上記で定義したとおりである]
で示される化合物に関する。

【0029】

10

さらに詳しくは、当該化合物は、下記式：

【化 4】



[式中、 R_1 および R_2 は、上記で定義したとおりである]
のうちの1つである。

20

【0030】

好ましくは、 R_2 は、水素原子、($C_1 \sim C_{10}$)アルキル基または($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル基である。

【0031】

好ましくは、 R_1 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル基、好ましくはメチルまたはトリフルオロメチル；($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル基、好ましくはアダマンチル；または($C_3 \sim C_{18}$)複素環基であり、好ましくは、 R_2 は水素原子、($C_1 \sim C_{10}$)アルキル基または($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル基である。

【0032】

特定の実施態様によると、 R_2 は、水素原子であり、および/または、 R_1 は、メチル基である。

30

【0033】

別の実施態様によると、 R_2 は、少なくとも1個のヘテロアリールおよび/または複素環および/または($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル基および/またはアルコキシ基で置換されていてもよい($C_8 \sim C_{10}$)アルキル基である。

【0034】

特定の実施態様においては、 R_2 は、1個のヘテロアリール基（好ましくは、トリアゾリル）によって置換されている($C_1 \sim C_{10}$)アルキル基であり、該ヘテロアリール基は、ヘテロ原子（好ましくは、酸素原子）が間に入っているアルキル基によって置換されており、該アルキル基は、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル基（好ましくは、アダマンチル基）によって置換されている。

40

【0035】

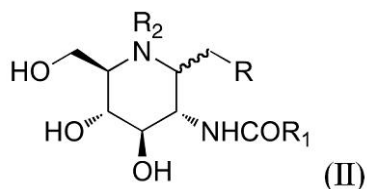
式(I)で示される化合物は、生物学的目的もしくは治療目的で使用され得るか、または、特に有機リン酸エステル、リン酸基、アミノ酸、炭水化物、タンパク質、またはペプチドのような別の基または分子との共有結合のための足場用として、さらなる合成のために使用され得る。式(I)で示される化合物の $-CH_2OR_3$ 基（または、より詳しくは、 $-CH_2OH$ 基）は、修飾され、 $-CH_2R$ 基（ここで、Rは、下記に定義する）に置き換えられ得る。

【0036】

別の実施態様によると、本発明は、一般式(II)：

50

【化 5】



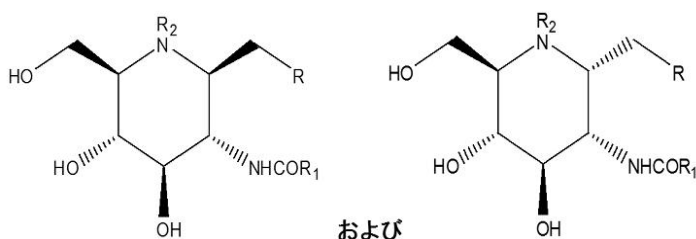
[式中、 R_1 および R_2 は、記載された特定の実施態様を包含する上記で定義したとおりであり、 R は、ハロゲン原子（例えば、フルオロ）を表すか、または脂肪族および／または芳香族の基を含有する基、例えば、アルコキシ（例えば、メチルオキシ（ $-\text{OMe}$ ）、エチルオキシ（ $-\text{OEt}$ ））、ハロゲノアルコキシ（例えば、 $-\text{OEtBr}$ ）、ニトロフェノキシ、有機リン酸エステル、リン酸基、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、炭水化物またはその誘導体を表す]

で示される化合物に関する。

【0037】

さらに詳しくは、式（II）で示される化合物は、下記式：

【化 6】

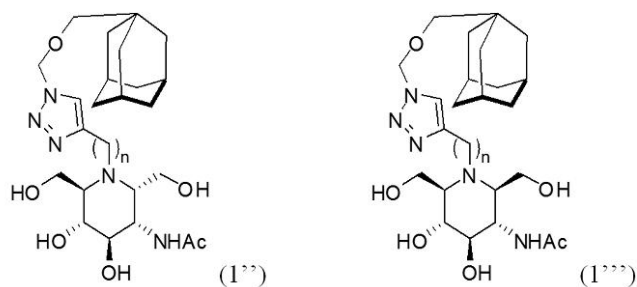
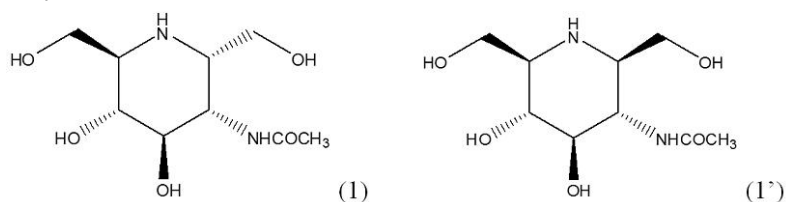


[R 、 R_1 および R_2 は、上記で定義したとおりである]
のうちの1つである。

【0038】

本発明で特に有用な化合物の例は、下記のものである。

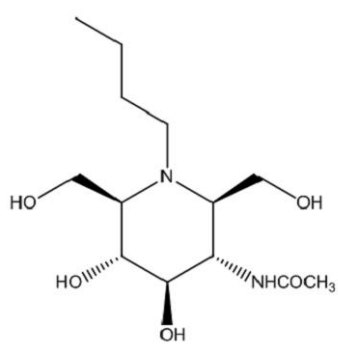
【化 7】



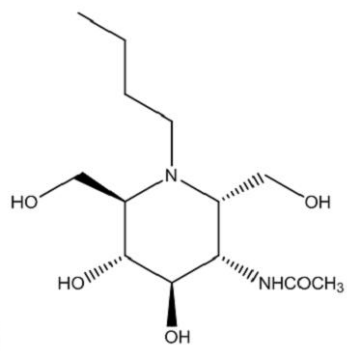
式中、 n は、1～10の整数である。

好ましくは、 n は、8、9または10である。

【化 8】

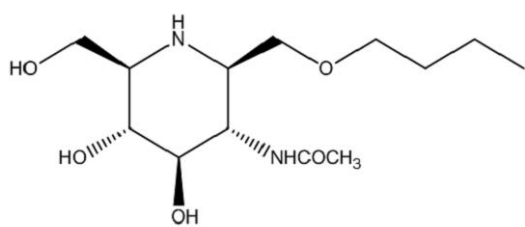


(2)

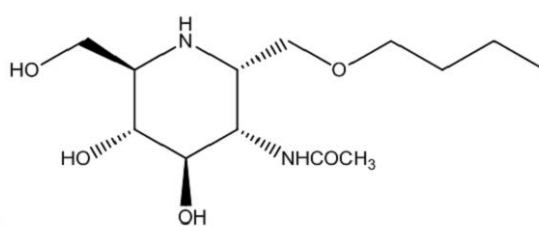


(2')

10

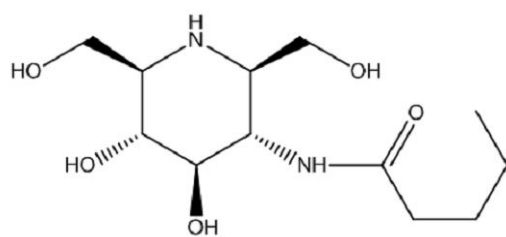


(3)

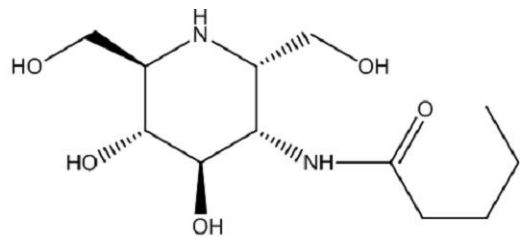


(3')

【化 9】

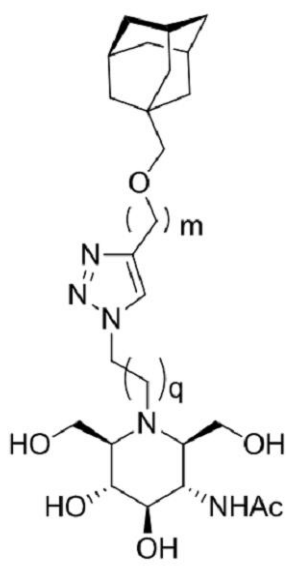


(4)

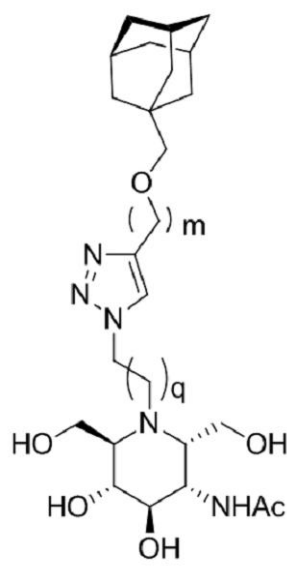


(4')

20



(5)

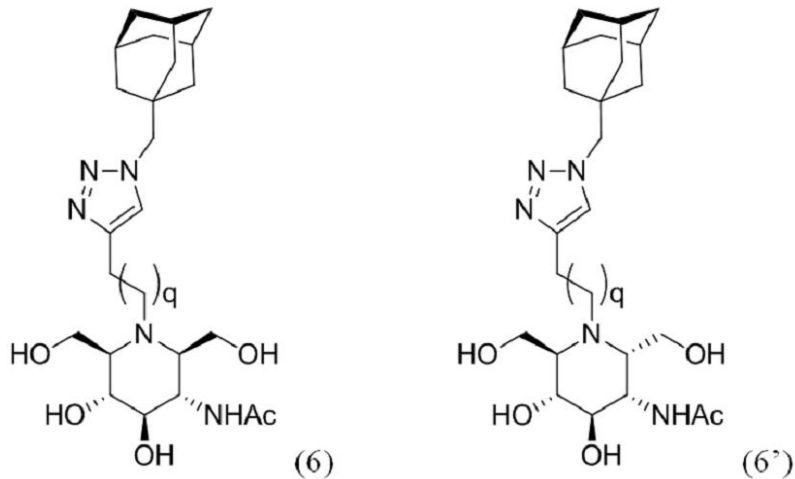


(5')

30

40

【化 1 0】



10

式中、 m は、1～10の整数であり、 q は、0～9の整数である。好ましくは、 m は、1、2、3または4である。 Ac は、 $-COCH_3$ を表す。

【0039】

本発明の化合物は、当業者に知られている種々の方法によって製造され得る。さらに好ましくは、いくつかの化学経路が行われた。本発明は、また、本発明の化合物の製造方法に関する。

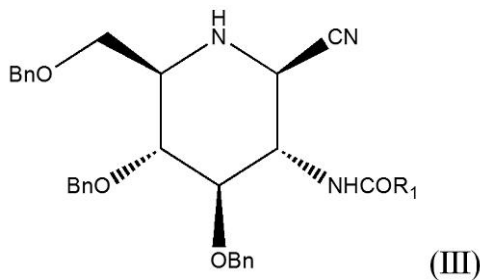
20

【0040】

一の実施態様によると、本発明は、上記で定義した化合物、より詳しくは化合物(1')または化合物(1')と同じ立体化学を有する式(I)で示される化合物の製造方法であって、

(i) 下記式(III)：

【化 1 1】



30

[式中、 R_1 は、上記で定義したとおりであり、 Bn は、ベンジル基または他のいずれかのアルコール保護基を表す]

で示される化合物を加水分解し、次いで、エステル化反応させてニトリル官能基をエステル基と置き換える工程、

(ii) エステル基を還元してアルコール基を得る工程、および

40

(iii) アルコール保護基を、好ましくは水素化分解によって、除去してもよい工程を含む方法に関する。

【0041】

式(III)で示される化合物は、A. Vasella, Helvetica Chimica Acta, 1998, 865に記載された製造方法に従って、例えばN-アセチル-3,4,6-トリ-O-ベンジルグルコサミンから得ることができる。

【0042】

アルコール保護基は、上記で定義したとおりである。特に上記の方法の工程(i)では、ベンジル基が使用される。

【0043】

50

工程 (i) の加水分解は、好ましくは、例えば NaOH 、 KOH 、 LiOH または CsOH を用いて得られる塩基性条件下 (7 を超える pH)、特に約 14 の pH で行われる。この反応は、40 ~ 80 の範囲の温度、好ましくは約 70 で有利に行われる。

【 0 0 4 4 】

該加水分解後にそのままエステル化反応が行われる。該エステル化反応は、アルコール、例えばメタノール、エタノールまたは他のいずれかのアルコールの存在下にて行われる。かくして、得られるエステルは、メチルエステル、エチルエステルまたは他のいずれかのエステルであり得る。この反応は、一般に、室温 (すなわち、18 ~ 25) で行われる。

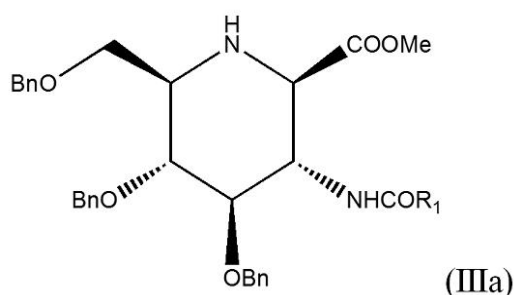
【 0 0 4 5 】

得られたエステルは、抽出し、洗浄し、乾燥し、次いで、例えばクロマトグラフィー (例えば、シリカゲルクロマトグラフィー) によって、精製することができる。

【 0 0 4 6 】

得られたエステルの式は、例えば、下記式 (I I I a) であり得る：

【 化 1 2 】



【 0 0 4 7 】

工程 (i i) は、得られた化合物のエステル基を還元してアルコール基を得るための公知のいずれかの方法で行われる。この反応は、一般的に、室温 (すなわち、18 ~ 25) で行われる。さらに詳しくは、該エステルは、水素化ホウ素リチウムまたは水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元される。該反応は、エタノールのようないずれかの好適な溶媒中にて行われる。好ましくは、 pH は、6 ~ 8 で維持される。

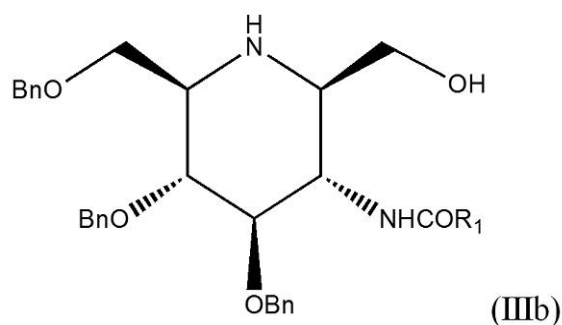
【 0 0 4 8 】

得られたアルコールは、抽出し、洗浄し、乾燥し、次いで、例えばクロマトグラフィー (例えば、シリカゲルクロマトグラフィー) によって、精製することができる。

【 0 0 4 9 】

工程 (i i) が式 (I I I a) で示される化合物から行われる場合、得られるアルコールは、下記式 (I I I b) で示されるものである：

【 化 1 3 】



【 0 0 5 0 】

工程 (i i) に次いで、好ましくは、工程 (i i i) を行って、好ましくは水素化分解によって、アルコール保護基を除去する。水素化分解は、好ましくは、パラジウム活性炭 (Pd/C) を水素と一緒に使用して行われる。この反応は、一般に、室温 (すなわち、18 ~ 25) で行われる。該反応は、メタノールのようないずれかの好適な溶媒中に

て行われる。

【 0 0 5 1 】

得られた生成物は、好ましくは、濾過され、次いで、蒸発させられて固体を生じる。

【 0 0 5 2 】

本発明の別の目的は、式 (I I I a) または (I I I b) で示される化合物である。

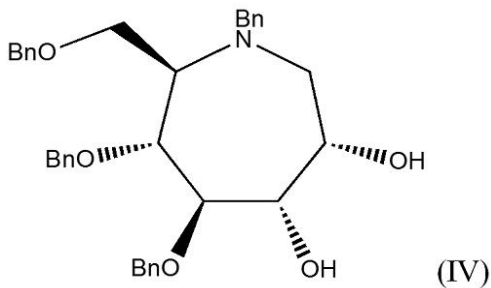
【 0 0 5 3 】

別の実施態様によると、本発明は、上記で定義した化合物、より詳しくは化合物 (1) または化合物 (1) と同じ立体化学を有する式 (I) で示される化合物の製造方法であって、

(i) 下記式 (I V) :

10

【 化 1 4 】

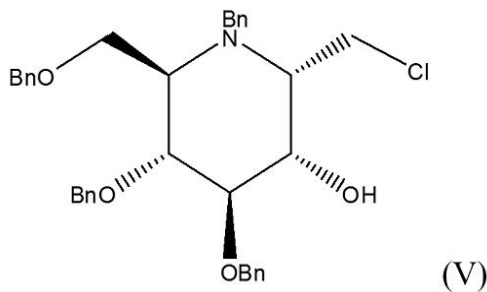


[式中、 B n は、ベンジル基または他のいずれかの適切なアルコール保護基もしくはアミン保護基を表す]

20

で示される化合物を反応させて、下記式 (V) :

【 化 1 5 】

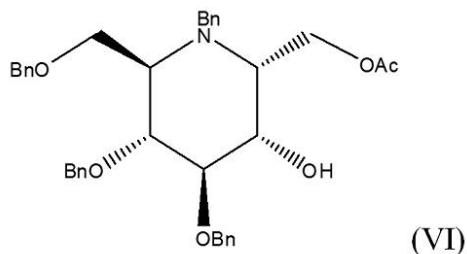


30

で示される化合物を得る工程、

(i i) 式 (V) で示される化合物から式 (V I) :

【 化 1 6 】

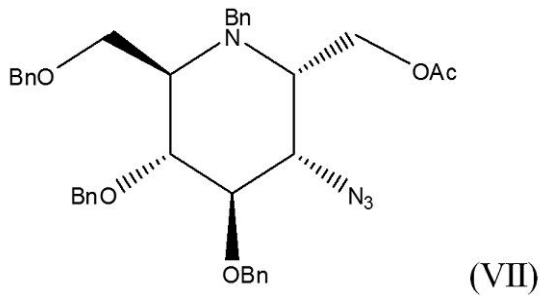


40

で示される化合物を製造する工程、

(i i i) 式 (V I) で示される化合物から式 (V I I) :

【化 1 7】

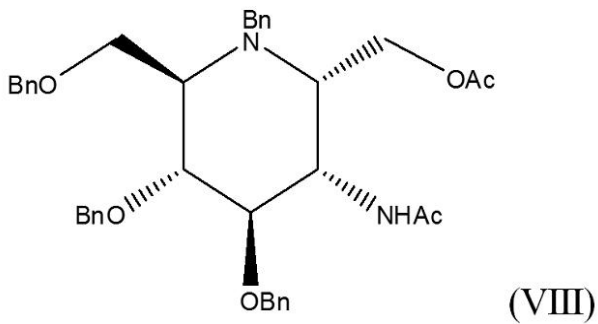


で示される化合物を製造する工程、

10

(i v) 式 (V I I) で示される化合物から式 (V I I I) :

【化 1 8】

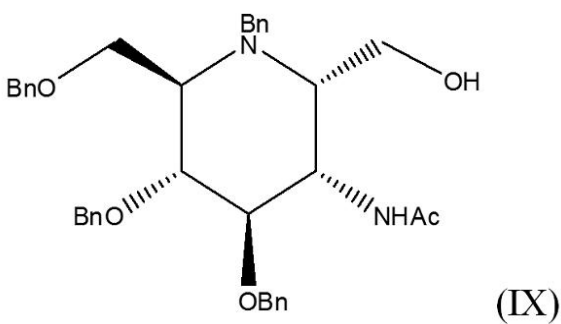


20

で示される化合物を製造する工程、

(v) 式 (V I I I) で示される化合物から式 (I X) :

【化 1 9】

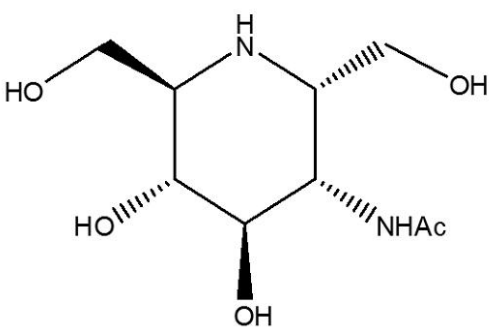


30

で示される化合物を製造する工程、

アルコール保護基およびアミン保護基を除去して式 (1) :

【化 2 0】



40

で示される化合物を得てもよい工程を含む方法に関する。

【 0 0 5 4】

さらに詳しくは、工程 (i) は、塩基、好ましくは Et_3N 、ピリジンまたはジエチルアミン、さらに好ましくは Et_3N の存在下で、塩化物溶媒 (例えば、ジクロロメタン)

50

中の式 (I V) で示される化合物を塩化トシルまたは好ましくは塩化メシルと接触させることによって行われる。好ましくは、反応温度は、 $-10 \sim +10$ で、さらに好ましくは約 0 であり、有利にはアルゴンのような不活性雰囲気下である。式 (I V) で示される化合物およびその製造方法は、T. Liu, YM Zhang, Y. Bleriot, Synlett 2007, 905-908に記載されている。

【0055】

アルコール保護基またはアミン保護基は、上記で定義したとおりである。

【0056】

さらに詳しくは、工程 (i i) は、式 (V) で示される化合物を酢酸銀と接触させることによって行われる。好ましくは、式 (V) で示される化合物は、ジメチルホルムアミド (またはDMFとも称される) のような極性非プロトン性溶媒中にある。

10

【0057】

一般に、工程 (i i i) は、ミツノブ反応に対応しており、より詳しくは、 PPH_3 およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIADとも称される)、または好ましくはアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) を式 (VI) で示される化合物の溶液に添加し、次いで、ジフェニルホスホリルアジドを添加する。好ましくは、式 (VI) で示される化合物は、テトラヒドロフラン (THF) のような水混和性有機溶媒中にある。好ましくは、該反応は、室温で行われる。

【0058】

さらに詳しくは、工程 (i v) に従って、工程 (i i i) で得られた式 (VII) で示されるアジドピペリジンを、特に PPH_3 の存在下で、好ましくはTHF / H_2O 中にて、還元する。さらに詳しくは、次いで、該反応混合物を、室温で数時間、特に $20 \sim 50$ 時間 (さらに詳しくは、 40 時間)、 50 以上の温度で (さらに詳しくは約 65 で) 1 時間を超えて、さらに詳しくは 4 時間、撹拌し、次いで、濃縮する。好ましくは、該残留物をEtOAc / H_2O に溶解する。好ましくは、次いで、該反応混合物に $KHCO_3$ および Ac_2O を添加して、式 (VIII) で示される化合物を得る。

20

【0059】

さらに詳しくは、工程 (v) に従って、式 (VIII) で示される化合物の加水分解を行って、式 (IX) で示される化合物を得る。さらに詳しくは、式 (VIII) で示される化合物のメタノールのような適切な溶媒中溶液にKOHを添加する。

30

【0060】

好ましくは、工程 (v) に次いで、工程 (v i) を行って、好ましくは水素化分解によって、アルコールおよび / またはアミン保護基を除去する。水素化分解は、好ましくは、式 (IX) で示される化合物をHClと接触させることによって行われる。別の実施態様において、水素化分解は、好ましくは、水素と共に活性炭パラジウム (Pd/C) を用いて行われる。この反応は、一般に、室温 (すなわち、 $18 \sim 25$) で行われる。該反応は、メタノールのような適切な溶媒中にて行われる。

【0061】

好ましくは、得られた生成物を濾過し、次いで、蒸発させて、固体を生じさせる。

【0062】

当然のことながら、当業者は、常識に基づいて、また、本明細書に記載のガイダンスに従って、これらの化合物を製造する他の方法を設計することができる。

40

【0063】

上記の方法によって得られた生成物は、生物学的応用に直接使用することができるか、または、ピペリジン環の窒素原子が置換された (水素原子以外の R_2 基を有する) 化合物および / またはピペリジン環の6位の $-CH_2OH$ 基に代えて $-CH_2-R$ 基を有する化合物のような、式 (I) および (II) で示される化合物を包含する他の化合物を得るためのさらなる合成のために使用することができる。ピペリジン環の6位の $-CH_2OH$ 基に代えて $-CH_2-R$ 基を有する化合物は、塩基の存在下で化合物 (V) 中の塩素原子を種々の求核試薬で置換することによって得ることができる。ピペリジン環の窒素原子が置換

50

された化合物は、式 (I) で示される化合物中の窒素原子上の水素原子を種々の求核試薬で置換することによって得ることができる。それらは、官能化アダマンチル、またはN. Ardes-Guisot et al., Org. Biomol.Chem., 2011, 9, 5373に記載された他の基とのクリック結合によって、製造され得る。

【0064】

特定の実施態様によると、本発明の化合物は、医薬用のものである。本発明は、また、医薬上許容される支持体中に上記で定義した少なくとも1種の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0065】

本発明の化合物は、さらに詳しくは、2型糖尿病、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、癌、またはウイルス疾患の処置用のものである。別の実施態様によると、本発明の化合物は、さらに詳しくは、リソソーム蓄積症、特にサンフィリボ症候群、ファブリー病、ティ-サックス病またはサンドホフ病の処置用のものである。

【0066】

本発明の化合物は、脂質代謝異常の処置、止血または避妊に用いることもできる。

【0067】

別の特の実施態様によると、本発明の化合物は、特にグリコシダーゼ媒介酵素加水分解反応経路およびメカニズムを評価するための、生物学的ツールとして用いるものである。

【0068】

したがって、本発明は、2型糖尿病、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、癌、ウイルス疾患、リソソーム蓄積症、特にサンフィリボ症候群、ファブリー病、ティ-サックス病またはサンドホフ病の処置方法であって、該処置を必要とする対象体に、本発明の化合物の少なくとも1種の有効量を投与することを含む、方法である。

【0069】

本発明は、また、脂質代謝異常の処置、止血または避妊の方法であって、該処置を必要とする本発明の化合物の少なくとも1種の有効量を投与することを含む、方法である。

【0070】

該対象体は、ヒトまたはいずれかの動物であってよく、好ましくはヒト、またはウシ、ヒツジ、ウマ、イヌ、ネコ、ヤギなどの哺乳動物である。家禽類、魚、または他の食品工業用の動物もまた包含する。好ましくは、該対象体は、ヒト患者であり、その年齢および性別を問わない。新生児、乳児、小児もまた包含される。

【0071】

処置に関連して、本発明の化合物は、経口、局所、舌下、非経口（好ましくは、静脈内）、経皮、直腸などのいずれかの適切な経路によって対象体に投与され得る。

【0072】

薬物送達の現行法の簡単な説明については、Langer, Science 249: 1527-1533 (1990)（出典明示により本明細書の一部を構成する）を参照。

【0073】

本発明は、また、本発明の化合物、特に上記の式 (I) または (II) で示される化合物、および医薬上許容される担体および/または賦形剤を含む医薬組成物に関する。この特定の態様は、また、本発明の化合物について上記した好ましい実施態様に関する。特定の実施態様において、当該医薬組成物は、上記の実施態様の化合物を含む。

【0074】

本発明の医薬組成物は、当業者に知られている標準的な製薬プラクティスに従って製剤化される（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000およびEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York）。該組成物の賦形剤は、特定の細胞、細胞コンパートメントまたは組織を標的とし得る特定の担体を包含するいずれかの医薬上許容される賦形剤であり得る。上記

のように、可能な医薬組成物としては、経口投与、直腸投与、局所投与、経皮投与、頬側投与、舌下投与または非経口投与（皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与および皮内投与など）に適したものが挙げられる。これらの製剤化のために、当業者に周知の技術に従って、慣用的な賦形剤を使用することができる。非経口投与用組成物は、一般に、使用直前に固体または凍結乾燥形態から調製されることもある、生理学的に適合した滅菌溶液または滅菌懸濁液である。経口投与については、該組成物は、慣用の経口投与剤形、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤および液体製剤、例えばシロップ剤、エリキシル剤、および濃縮点滴剤に製剤化され得る。非毒性固体担体または希釈剤を使用することができ、例えば、製剤用のマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリン・ナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、シュクロース、マグネシウム、カーボネートおよび同類のものが挙げられる。圧縮錠については、粉末材料に凝集性を与える剤である結合剤もまた必要である。結合剤として、例えば、デンプン、ゼラチン、糖、例えばラクトースまたはデキストロース、および天然または合成ガムを使用することができる。錠剤には、錠剤の分解を容易にするために崩壊剤も必要である。

崩壊剤としては、デンプン、クレイ、セルロース、アルギン、ガムおよび架橋ポリマーが挙げられる。さらにまた、製造工程中の表面への錠剤材料の付着を防止するために、また、製造中の粉末材料の流動性を向上させるために、滑沢剤および流動促進剤もまた錠剤に含まれる。流動促進剤としてコロイド状二酸化ケイ素が最も一般的に使用され、滑沢剤としてタルクまたはステアリン酸のような化合物が使用される。経皮投与のために、該組成物は、軟膏剤、クリーム剤またはゲル剤に製剤化することができ、浸透を促進するためにジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミドおよびジメチルホルムアミドのような適当な浸透剤または洗剤を使用することができる。経皮投与については、鼻スプレー剤、直腸用坐剤または膣用坐剤を使用することができる。活性化化合物を、当該技術分野において知られている方法によって公知の坐剤基剤に組み込むことができる。かかる塩基の例としては、カカオバター、ポリエチレングリコール（カルボワックス）、モノステアリン酸ポリエチレンソルビタン、およびそれらの混合物が、融点または溶解速度を変更するための他の適合物質と共に挙げられる。好ましい実施態様において、本発明の医薬組成物は、非経口投与に適している。

【0075】

本発明の医薬組成物は、実質的に投与直後、所定時間、または投与から一定期間経過後に活性薬物を放出する様に製剤化され得る。

【0076】

特定の実施態様において、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物0.001mg~1gを含む。好ましくは、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物0.01mg~800mgを含む

【0077】

本発明の医薬組成物は、1種以上の本発明の化合物を医薬上許容される賦形剤および/または担体と一緒に含むことができる。これらの賦形剤および/または担体は、上記の投与の形態に従って選ばれる。

【0078】

下記の実施例によって本発明を例示するが、本発明の範囲を減縮するものではない。

【実施例】

【0079】

実施例1：

概要：10cm、1mLのセルを使用し、デジタル偏光計によって 20 ± 2 で旋光度を測定した。ポジティブESIモードの分光計によって高分解能質量分析(HRMS)を行った。周囲温度で分光計によってNMRスペクトルを記録した(400MHz)。 ^1H NMR化学シフトは、残留プロトン溶媒(CDCl_3 ; $^1\text{H} = 7.28 \text{ ppm}$)を参照する。 ^{13}C NMR化学シフトは、溶媒シグナル(CDCl_3 の中心線に対して $\text{C} = 77.00 \text{ ppm}$)を参照する。COSY、J-mod法およびHMQCによって帰属さ

10

20

30

40

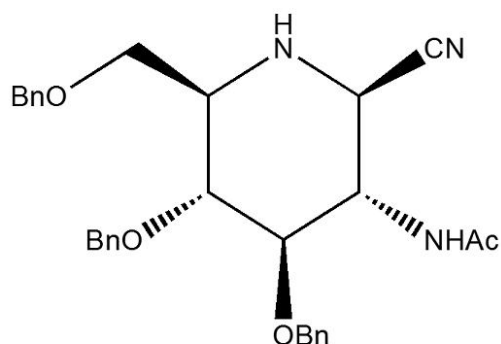
50

れた。反応を、プレコートされたシリカゲル 60 F 254 プレート (層厚 0.2 mm) による薄層クロマトグラフィー (TLC) によってモニターし、10% CAN 溶液でチャー (charring) 処理して検出した。シリカゲル 60 (230 ~ 400 メッシュ) によるフラッシュカラムクロマトグラフィーを行った。Na / ベンゾフェノン (THF、トルエン)、または P_2O_5 (CH_2Cl_2) から新たに溶媒を蒸留した。

【0080】

3 - アセトアミド - 4, 5, 7 - トリ - O - ベンジル - 2, 3, 6 - トリデオキシ - 2, 6 - イミノ - D - グロ - ヘプトニトリル (III) の合成

【化 2 1】



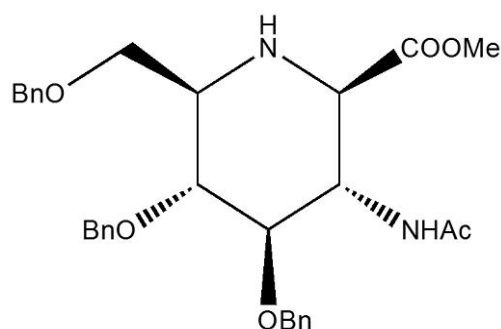
III

文献 (A. Vasella, Helvetica Chimica ACTA, 1998, 865) に記載の手順を用いて、該化合物 III を得た。

【0081】

(2R, 3S, 4R, 5R, 6R) - 3 - アセトアミド - 4, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 2 - カルボン酸メチル (IIIa) の合成

【化 2 2】



IIIa

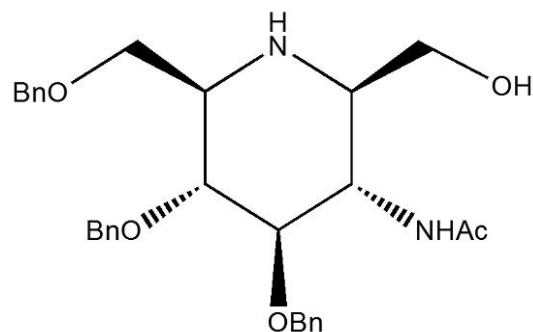
室温の化合物 III (120 mg、0.240 mmol) の MeOH / $CHCl_3$ 1 : 1 (25 mL) 中溶液に NaOH (192 mg、4.81 mmol) を添加した。該溶液を 70 で温め、3 時間放置して反応させた。その後、NaOH を HCl 水溶液でクエンチし、生成物を AcOEt (3 x 50 mL) で抽出し、ブライン (1 x 15 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、真空下にて蒸発させた。粗生成物をリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt / MeOH 9 : 1) によって精製して、黄色固体の IIIa (74 mg、収率 59%) を得た。融点 149 ~ 150 ; R_f 0.31 (AcOEt / MeOH 8 : 2)。[α] $_D^{20}$ = +20 (c 1.00, $CHCl_3$) ; 1H -NMR ($CDCl_3$) : 7.38 - 7.26 (m, 12H Bn)、7.22 - 7.10 (m, 3H Bn)、5.17 (d, J_{NH-C2} : 8.44, 1H)、4.86 (d, J : 11.76, C3 上の CH_2 - Bn の 1H)、4.81 (d, J : 10.88, C4 上の CH_2 - Bn の 1H)、4.64 (d, C3 上の CH_2 - Bn の 1H)、4.52 (d, J : 11.8, CH_2 上の CH_2 - Bn の 1H)、4.50 (d, C4 上の CH_2 - Bn の 1H)、4.43 (d, CH_2 上の CH_2 - B

nの1H)、3.82(m, 1H C2)、3.69(m, 1H CH₂)、3.68(s, 3H OMe)、3.61(m, CH₂の1H)、3.59(m, 1H C3)、3.56(t, J: 8.2, 1H C4)、3.37(d, J_{C1-C2}: 10.3, 1H C1)、2.74(m, 1H C5)、1.76(s, 3H CH₃); ¹³C-NMR(CDCl₃): 171.19(C_q COOMe)、170.36(C_q NHCOMe)、138.53(C_q Bn)、138.27(C_q Bn)、138.01(C_q Bn)、128.80(2×CH Bn)、128.65(2×CH Bn)、128.64(2×CH Bn)、128.53(2×CH Bn)、128.23(2×CH Bn)、128.17(1×CH Bn)、128.15(2×CH Bn)、128.02(2×CH Bn)、82.82(C3)、80.57(C4)、75.28(C3上のCH₂-Bn) 74.80(C4上のCH₂-Bn)、73.62(CH₂上のCH₂-Bn)、69.16(CH₂)、61.53(C1)、58.56(C5)、55.25(C2)、52.70(OMe)、23.46(CH₃); ESI-Mass: 533.0720(M+H, C₃₁H₃₇N₂O₆は533.2646を要する)、555.2474、(M+Na)。IR: 3284(ストレッチング NH)、2923-2853、1736(ストレッチング COOMe)、1651(ストレッチング NHCOCH₃)、1551、1454、1095、748、697。

【0082】

N-((2R, 3R, 4R, 5S, 6R)-1-ベンジル-3,4-ビス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-6-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-5-イル)アセトアミド(IIIb)の合成

【化23】



IIIb

0 の化合物II Ia(30mg、0.057mmol)の溶液にNaBH₄(21.4mg、0.565mmol)を添加した。HClの1M溶液を滴下して、該懸濁液のpHを7.5~8.0に調整した。該白色懸濁液を0 で1時間放置して反応させ、次いで、NaBH₄(10.7mg、0.285mmol)を添加し、再度pHをHCl溶液で調整した。さらに1時間後、NaBH₄(10.7mg、0.285mmol)を添加し、pHを調整し、反応を0 でさらに1時間放置して反応させた。この時点で、NH₄Cl水溶液(20mL)を添加し、生成物をAcOEt(3×30mL)で抽出し、ブライン(1×10mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(AcOEt/MeOH 8:2)によって精製して、白色固体のIIIb(25.3mg、収率88%)を得た。融点206。R_f0.28(AcOEt/MeOH 7:3)。[α]_D²⁰=+30(c 1.00、CHCl₃); ¹H-NMR(CDCl₃): 7.42-7.27(m, 12H Bn)、7.25-7.21(m, 3H Bn)、5.29(s, 1H NH)、4.89(d, J: 12.1, C3上のCH₂-Bnの1H)、4.83(d, J: 10.8, C4上のCH₂-Bnの1H)、4.65(d, C3上のCH₂-Bnの1H)、4.53(d, C4上とCH₂上のCH₂-Bnの2H重複)、4.45(d, J: 11.9, CH₂上のCH₂-Bnの1H)、3.72(m, 1H C2)、3.69(d.d, J₁: 2.44, J₂: 9.1, CH₂の1CH)、3.56(t, J_{C3-C4}=J_{C3-C5}: 9.0, 1H C4)、3.52(d, J_{CH₂OH-C1}: 1.96, CH₂OHの2

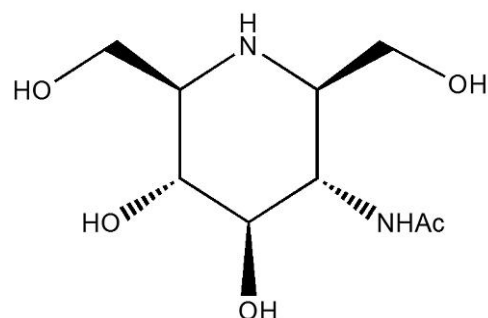
H)、3.41 (d.d, J_{C3-C2} : 8.8, 1H C3)、2.74 (m, 1H C5)、2.26 (d, J_{C1-C2} : 10.3, 1H C1)、1.75 (s, 3H CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): 172.22 (C_q NHCOMe)、138.62 (C_q Bn)、138.26 (C_q Bn)、138.08 (C_q Bn)、129.09 (2×CH Bn)、128.94 (2×CH Bn)、128.70 (2×CH Bn)、128.66 (2×CH Bn)、128.50 (1×CH Bn)、128.34 (2×CH Bn)、128.24 (2×CH Bn)、128.10 (1×CH Bn)、128.01 (1×CH Bn)、82.78 (C3)、81.20 (C4)、75.30 (C4上のCH₂-Bn)、74.22 (C3上のCH₂-Bn)、73.70 (CH₂上のCH₂-Bn)、69.28 (CH₂-OBn)、62.21 (CH₂OH)、60.97 (C1)、59.18 (C5)、52.57 (C2)、23.24 (CH₃); ESI-Mass: 505.2711 (M+H, C₃₀H₃₇N₂O₅は505.2697を要する)、527.2523 (M+Na); IR: 3280 (ストレッチ OH)、2923-2853、1650 (ストレッチ CO)、1560、1453、1099、742、695。

10

【0083】

N-((2R,3R,4R,5S,6R)-3,4-ジヒドロキシ-2,6-ビス(ヒドロキシメチル)ピペリジン-5-イル)アセトアミド(1)の合成

【化24】



(1')

20

室温の化合物 I I I b (30 mg、0.059 mmol) の MeOH (3 mL) 中溶液に Pd/C を添加した。該黒色懸濁液を 24 時間水素処理した。その後、生成物を 0.45 μm フィルターで濾過し、真空下で蒸発させて、白色固体 1' (12.3 mg、収率 89%) を得た。R_f 0.65 (AcOEt / MeOH 1:1)。[α]_D²⁰ = +2 (c 1.00, MeOH); ¹H-NMR (CDCl₃): 3.89 (d.d, J_{C6-CH2} : 12.0, J : C6 上の CH₂ のジアステレオトピックなプロトンの 3.1, 1H)、3.61 (d.d, J : 2.6, J : 8.4, 1H C)、3.59 (m, C1 上の CH₂ の 1H)、3.56 (t, $J_{C3-C2} = J_{C3-C4}$: 10.5, 1H C3)、3.46 (d.d, J_{C6-CH2} : 11.5, C6 上の CH₂ の 1H) 3.33 (d.d, J_{C4-C3} : 8.8, 1H C4)、3.18 (d.d, J_{C5-C6} : 8.8, 1H C5)、2.52-2.58 (m, 2H C1 および C6); ¹³C-NMR (CDCl₃): 174.24 (C_q NHCOMe)、77.88 (C4)、74.17 (C5)、63.50 (C1 上の CH₂)、63.30 (C6 上の CH₂)、61.88 (C6 上の CH₂)、61.33 (C1 上の CH₂)、54.53 (C3)、22.69 (CH₃); ESI-Mass: 257.1118 (M+Na, C₉H₁₈N₂NaO₅は257.1108を要する)、491.2336 (2M+Na); IR: 3283 (ストレッチ OH)、2863、1639、1533、1445、1114、739、697。

30

40

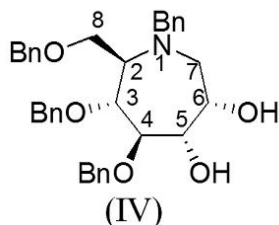
【0084】

実施例 2:

((2R,3R,4R,5S,6S)-1-ベンジル-3,4-ビス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)アゼパン-5,6-ジオール(IV)の合成

50

【化 2 5】



T. Liu, YM Zhang, Y. Bleriot, Synlett 2007, 905-908の記載に従って、式 (I V)
で示される化合物を製造した。

10

^1H - NMR (CDCl_3) : 7.45 - 7.18 (m , 20 H , H_{ar})、4.84、4.65 (2 d , 2 H , $^2J = 11.3 \text{ Hz}$, CH_2Ph)、4.75、4.42 (2 d , 2 H , $^2J = 11.2 \text{ Hz}$, CH_2Ph)、4.49、4.44 (2 d , 2 H , $^2J = 12.0 \text{ Hz}$, CH_2Ph)、3.99 (d , 1 H , $^2J = 13.4 \text{ Hz}$, NCHPh)、3.92 (dd , 1 H , $J = 7.5 \text{ Hz}$, $J = 7.4 \text{ Hz}$, H_4)、3.89 (ddd , 1 H , $J_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 5.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_6-\text{H}_7\text{b}} = 5.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_6-\text{H}_7\text{a}} = 2.7 \text{ Hz}$, H_6)、3.79 (d , 1 H , $^2J = 13.4 \text{ Hz}$, NCHPh)、3.76 - 3.66 (m , 4 H , H_3 , H_5 , H_8)、3.35 (dd , 1 H , $J_{\text{H}_7\text{a}-\text{H}_7\text{b}} = 14.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_7\text{a}-\text{H}_6} = 2.7 \text{ Hz}$, $\text{H}_{7\text{a}}$)、3.10 (ddd , 1 H , $J = 7.2 \text{ Hz}$, $J = 4.1 \text{ Hz}$, $J = 3.7 \text{ Hz}$, H_2)、2.80 (dd , 1 H , $J_{\text{H}_{7\text{b}}-\text{H}_7\text{a}} = 14.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_{7\text{b}}-\text{H}_6} = 5.8 \text{ Hz}$, $\text{H}_{7\text{b}}$) ; ^{13}C - NMR (CDCl_3) : 139.3、138.3、138.3、138.2 (C_{ipso})、129.0、128.7、128.6、128.5、128.5、128.1、128.0、127.9、127.8、127.8、127.5 (CH_{ar})、82.4 (C_4)、79.6 (C_3)、76.6 (C_5)、74.6、74.0、73.4 (CH_2Ph)、69.1 (C_6)、67.3 (C_8)、62.5 (C_2)、60.8 (NCH_2Ph)、52.0 (C_7)。

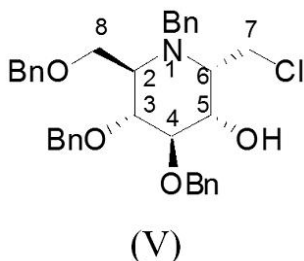
20

【 0 0 8 5】

(2 R , 3 R , 4 R , 5 S , 6 S) - 1 - ベンジル - 3 , 4 - ビス(ベンジルオキシ) - 2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 6 - (クロロメチル) - 5 - ヒドロキシピペリジン (V) の合成

【化 2 6】

30



アルゴン下にて 0 でジオール (I V) * (856 mg、1.55 mmol) の乾燥 D C M (20 mL) 中溶液に Et_3N (650 μL 、4.65 mmol、3 当量) を添加し、次いで、 MsCl (155 μL 、2.01 mmol、1.3 当量) を添加した。該反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、そのまま乾燥シリカゲルカラムに移し、 PE / EtOAc (100 : 0 ~ 90 : 10) で溶離して、クロロメチルピペリジン (V) (293 mg、33 %、透明な油) を得た。 R_f 0.35 ($\text{PE} / \text{EtOAc} = 9 : 1$) ; ^1H - NMR (CDCl_3) : 7.42 - 7.22 (m , 20 H , H_{ar})、4.67、4.61 (2 d , 2 H , $^2J = 11.7 \text{ Hz}$, CH_2Ph)、4.54、4.51 (2 d , 2 H , $^2J = 11.5 \text{ Hz}$, CH_2Ph)、4.40 (s , 2 H , CH_2Ph)、4.07 (s , 2 H , NCH_2Ph)、3.95 - 3.89 (m , 1 H , H_5)、3.87 (dd , 1 H , $J_{\text{H}_{8\text{a}}-\text{H}_{8\text{b}}} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_{8\text{a}}-\text{H}_2} = 5.3 \text{ Hz}$, $\text{H}_{8\text{a}}$)、3.85 - 3.70 (m , 5 H , H_3 , H_4 , H_5 , H_7)、3.38 (ddd , 1 H , $J = 6.5 \text{ Hz}$, $J = 6.2 \text{ Hz}$, $J = 2.9 \text{ Hz}$, H_6)、3.31 (dd , 1 H , $J_{\text{H}_2-\text{H}_{8\text{a}}} = 5.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_2-\text{H}_{8\text{b}}} = 5.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 5.2 \text{ Hz}$, H_2)

40

50

、3.15 (d, 1H, $J_{\text{OH-H5}} = 8.5 \text{ Hz}$, OH); ^{13}C -NMR (CDCl₃): 140.6、138.3、138.1、137.9 (C_{ipso})、128.6、128.6、128.5、128.4、128.3、128.0、127.9、127.8、127.7、127.0 (CH_{ar})、78.7 (C_4)、76.0 (C_3)、73.2、73.2、72.6 (CH_2Ph)、69.2 (C_5)、66.9 (C_8)、58.7 (C_6)、58.6 (C_2)、53.8 (NCH_2Ph)、43.0 (C_7); HRMS: $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{ClNO}_4^+$ の計算値 572.2562、測定値 572.2588。

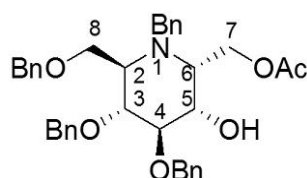
* 参考文献: T. Liu, Y. Zhang, Y. Bleriot, Synlett 2007, 905-908

【0086】

酢酸((2R, 3R, 4R, 5S, 6R) - 1 - ベンジル - 3, 4 - ビス(ベンジルオキシ) - 2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 6 - イル)メチル (VI) の合成

10

【化27】



(VI)

20

クロロピペリジン(V) (289 mg、0.51 mmol) の乾燥 DMF (6 mL) 中攪拌溶液に酢酸銀(I) (127 mg、0.76 mmol、1.5 当量) を添加した。反応混合物を 60 で一夜攪拌し、EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (PE / EtOAc、8 : 2) によって精製して、酢酸エステル (VI) (168 mg、55%、薄黄色の油) を得た。[α]_D²⁰ = +2 (c 1.68, CHCl₃); ^1H -NMR (CDCl₃): 7.39 - 7.19 (m, 20H, H_{ar})、4.71、4.61 (2d, 2H, $^2J = 11.7 \text{ Hz}$, CH_2Ph)、4.55、4.47 (2d, 2H, $^2J = 11.3 \text{ Hz}$, CH_2Ph)、4.39 (dd, 1H, $J_{\text{H7a-H7b}} = 11.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H7a-H6}} = 7.0 \text{ Hz}$, H_{7a})、4.38 (s, 2H, CH_2Ph)、4.29 (dd, 1H, $J_{\text{H7b-H7a}} = 11.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H7b-H6}} = 4.4 \text{ Hz}$, H_{7b})、4.00、3.97 (2d, 2H, $^2J = 14.2 \text{ Hz}$, NCH_2Ph)、3.87 (dd, 1H, $J_{\text{H8a-H8b}} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H8a-H2}} = 5.2 \text{ Hz}$, H_{8a})、3.84 - 3.73 (m, 3H, H_5 , H_3 , H_{8b})、3.68 (dd, 1H, $J = 6.7 \text{ Hz}$, $J = 5.8 \text{ Hz}$, H_4)、3.29 (ddd, 1H, $J_{\text{H6-H7a}} = 7.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H6-H7b}} = 4.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H6-H5}} = 4.0 \text{ Hz}$, H_6)、3.23 (ddd, 1H, $J_{\text{H2-H8a}} = 5.2 \text{ Hz}$, $J = 5.2 \text{ Hz}$, $J = 5.0 \text{ Hz}$, H_2)、2.05 (s, 3H, Ac); ^{13}C -NMR (CDCl₃): 170.9 (CO)、140.4、138.3、138.1 (C_{ipso})、128.7、128.5、128.5、128.5、128.3、128.0、127.8、127.8、127.7、127.7、127.0 (CH_{ar})、80.0 (C_4)、76.5 (C_3)、73.6、73.2、72.9 (CH_2Ph)、69.8 (C_5)、66.7 (C_8)、62.8 (C_7)、58.1 (C_2)、56.0 (C_6)、53.2 (NCH_2Ph)、21.3 (Ac); HRMS: $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{NO}_6^+$ の計算値 596.3007、測定値 596.3026。

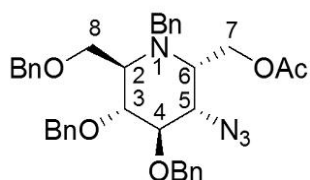
30

40

【0087】

酢酸((2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 5 - アジド - 1 - ベンジル - 3, 4 - ビス(ベンジルオキシ) - 2 - ((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン - 6 - イル)メチル (VII) の合成

【化 2 8】



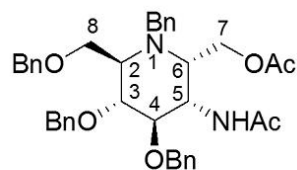
(VII)

化合物 (VI) (65 mg、0.11 mmol) の乾燥 THF (1 mL) 中撹拌溶液に PPh₃ (57 mg、0.22 mmol、2 当量) および DEAD (100 μL、0.22 mmol、2 当量) を添加した。室温で 5 分間撹拌した後、ジフェニルホスホリルアジド (240 μL、1.1 mmol、10 当量) を添加し、該反応混合物を室温で一夜撹拌し、次いで、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (PE/EtOAc、9:1) によって精製して、アジドピペリジン (VII) (51 mg、75%、薄黄色の油) を得た。[J]_D²⁰ = +27 (c 1.06、CHCl₃) ; ¹H-NMR (CDCl₃) : 7.40 - 7.20 (m, 20H, H_{ar})、4.86、4.61 (2d, 2H, ²J = 10.9 Hz, CH₂Ph)、4.85 (s, 2H, CH₂Ph)、4.39 (dd, 1H, J_{H7a-H7b} = 11.9 Hz, J_{H7a-H6} = 7.5 Hz, H_{7a})、4.38、4.34 (2d, 2H, ²J = 11.8 Hz, CH₂Ph)、4.17 (dd, 1H, J_{H7b-H7a} = 11.9 Hz, J_{H7b-H6} = 3.6 Hz, H_{7b})、4.04、3.94 (2d, 2H, ²J = 14.9 Hz, NCH₂Ph)、3.84 (dd, 1H, J_{H8a-H8b} = 10.5 Hz, J_{H8a-H2} = 4.2 Hz, H_{8a})、3.79 (dd, 1H, J_{H3-H2} = 10.0 Hz, J_{H3-H4} = 8.8 Hz, H₃)、3.78 (dd, 1H, J_{H5-H4} = 10.1 Hz, J_{H5-H6} = 6.0 Hz, H₅)、3.71 (dd, 1H, J_{H8b-H8a} = 10.5 Hz, J_{H8b-H2} = 1.8 Hz, H_{8b})、3.62 (dd, 1H, J_{H4-H5} = 10.1 Hz, J_{H4-H3} = 8.8 Hz, H₄)、3.17 (ddd, 1H, J_{H6-H7a} = 7.5 Hz, J_{H6-H5} = 6.0 Hz, J_{H6-H7b} = 3.6 Hz, H₆)、3.10 (ddd, 1H, J_{H2-H3} = 10.0 Hz, J_{H2-H8a} = 4.2 Hz, J_{H2-H8b} = 1.8 Hz, H₂)、2.05 (s, 3H, Ac) ; ¹³C-NMR (CDCl₃) : 170.8 (CO)、140.0、138.5、138.0、138.0 (C_{ipso})、128.6、128.5、128.4、128.4、128.2、128.0、127.8、127.8、127.7、127.1 (CH_{ar})、83.8 (C₄)、79.0 (C₃)、75.6、75.1、73.1 (CH₂Ph)、67.8 (C₈)、62.4 (C₅)、59.3 (C₇)、58.7 (C₂)、57.4 (C₆)、52.8 (NCH₂Ph)、21.2 (Ac) ; HRMS : C₃₇H₄₀N₄NaO₅⁺ の計算値 643.2891、測定値 643.2916。

【0088】

酢酸 ((2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 5 - アセトアミド - 1 - ベンジル - 3, 4 - ビス(ベンジルオキシ) - 2 - ((ベンジルオキシ)メチル)ピペリジン - 6 - イル)メチル (VII I) の合成

【化 2 9】



(VIII)

アジドピペリジン (VII I) (183 mg、0.29 mmol) の THF / H₂O (15 mL / 1 mL) 中撹拌溶液に PPh₃ (193 mg、0.74 mmol、2.5 当量) を添加した。該反応混合物を 65 °C で 4 時間撹拌し、濃縮した。残留物をピリジン (2 mL) に溶解した。Ac₂O (2 mL) を添加し、該反応混合物を室温で 3 時間撹拌し、EtO

Acで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc、6:4)によって精製して、アセトアミド(VIII)(176mg、94%、透明な油)を得た。 $[\alpha]_D^{20} = -10$ (c 0.62、CHCl₃) ; ¹H-NMR(CDCl₃) : 7.38 - 7.21 (m, 20H, H_{ar})、6.55 (d, 1H, J_{NH-H5} = 9.0 Hz, NH)、4.66、4.57 (2d, 2H, ²J = 11.6 Hz, CH₂Ph)、4.43、4.38 (2d, 2H, ²J = 12.1 Hz, CH₂Ph)、4.43 - 4.30 (m, 1H, H₅)、4.40、4.33 (2d, 2H, ²J = 11.2 Hz, CH₂Ph)、4.16 (dd, 1H, J_{H7a-H7b} = 11.8 Hz, J_{H7a-H6} = 6.2 Hz, H_{7a})、4.06 (dd, 1H, J_{H7b-H7a} = 11.8 Hz, J_{H7b-H6} = 5.2 Hz, H_{7b})、3.96、3.86 (2d, 2H, ²J = 14.2 Hz, NCH₂Ph)、3.90 (dd, 1H, J_{H8a-H8b} = 9.7 Hz, J_{H8a-H2} = 5.5 Hz, H_{8a})、3.80 (dd, 1H, J_{H8b-H8a} = 9.7 Hz, J_{H8b-H2} = 7.0 Hz, H_{8b})、3.79 - 3.74 (m, 1H, H₃)、3.66 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, J = 3.3 Hz, H₄)、3.51 - 3.50 (m, 1H, H₆)、3.37 - 3.31 (m, 1H, H₂)、2.03 (s, 3H, OAc)、1.78 (s, 3H, NHAc) ; ¹³C-NMR(CDCl₃) : 170.7 (CH₃CONH)、169.7 (CH₃COO)、140.4、138.4、138.1、138.1 (C_{ipso})、128.6、128.5、128.5、128.4、128.3、127.9、127.7、127.7、127.6、127.5、127.1 (CH_{ar})、76.4 (C₄)、75.4 (C₃)、73.3、72.3、71.7 (CH₂Ph)、66.0 (C₈)、64.2 (C₇)、58.3 (C₂)、53.4 (NCH₂Ph)、52.9 (C₆)、48.3 (C₅)、23.5 (NHAc)、21.1 (OAc) ; HRMS : C₃₉H₄₄N₂NaO₆⁺の計算値659.3092、測定値659.3108。

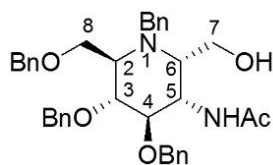
10

20

【0089】

N-((2R,3R,4R,5S,6S)-1-ベンジル-3,4-ビス(ベンジルオキシ)-2-((ベンジルオキシ)メチル)-6-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-5-イル)アセトアミド(IX)の合成

【化30】



(IX)

30

酢酸エステル(VIII)(17mg、27μmol)のMeOH(1mL)中攪拌溶液にKOH(3mg、53μmol、2当量)を添加した。該反応混合物を室温で1時間攪拌し、ブラインで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/PE、2:1)によって精製して、(ヒドロキシメチル)ピペリジン(IX)(14.6mg、91%、透明な油)を得た。 $[\alpha]_D^{20} = -5$ (c 0.36、CHCl₃) ; ¹H-NMR(CDCl₃) : 7.41 - 7.18 (m, 21H, H_{ar}、NH)、4.64、4.51 (2d, 2H, ²J = 11.8 Hz, CH₂Ph)、4.47、4.31 (2d, 2H, ²J = 11.1 Hz, CH₂Ph)、4.43、4.39 (2d, 2H, ²J = 12.1 Hz, CH₂Ph)、4.39 - 4.31 (m, 1H, H₅)、3.89 (dd, 1H, J_{H8a-H8b} = 9.5 Hz, J_{H8a-H2} = 5.7 Hz, H_{8a})、3.86 - 3.68 (m, 6H, NCH₂Ph, H₃, H₄, H_{7a}, H_{8b})、3.45 - 3.38 (m, 1H, H₆)、3.38 - 3.32 (m, 1H, H₂)、3.20 (m, 1H, H_{7b})、1.86 (s, 3H, Ac) ; ¹³C-NMR(CDCl₃) : 171.2 (CO)、140.9、138.4、137.9、137.8 (C_{ipso})、128.7、128.6、128.5、128.3、128.2、128.1、127.9、127.7、127.7、127.6、127.0 (CH_{ar})、75.8 (C₄)、75.2 (C₃)、73.4、72.0、7

40

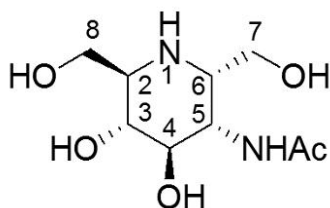
50

1.6 (CH₂Ph)、65.9 (C₈)、60.7 (C₇)、58.4 (C₂)、54.7 (C₆)、53.3 (NCH₂Ph)、46.9 (C₅)、23.2 (Ac); HRMS: C₃₇H₄₂N₂NaO₅⁺の計算値 617.2986、測定値 617.3004。

【0090】

N - ((2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2, 6 - ビス(ヒドロキシメチル)ピペリジン - 5 - イル)アセトアミド (1) の合成

【化31】



(1)

ピペリジン (IX) (12.4 mg、21 μmol) を MeOH (2 mL) および 1 M HCl 水溶液 (25 μL) に溶解した。10% Pd/C (24 mg) を添加した。該懸濁液を H₂ 下にて室温で 48 時間攪拌し、セライトで濾過し、MeOH で溶離した。溶媒を減圧下にて除去して、ピペリジン (1) を塩酸塩として得た (定量的収量) を得た。

[J]_D²⁰ = +47 (c 0.17、MeOH); ¹H - NMR (CD₃OD): 4.01 (dd, 1H, J_{H5-H4} = 10.5 Hz, J_{H5-H6} = 5.6 Hz, H₅)、3.89 (dd, 1H, J_{H8a-H8b} = 10.7 Hz, J_{H8a-H2} = 3.2 Hz, H_{8a})、3.74 (dd, 1H, J_{H7a-H7b} = 11.0 Hz, J_{H7a-H6} = 10.5 Hz, H_{7a})、3.63 - 3.55 (m, 2H, H_{7b}, H_{8b})、3.52 (dd, 1H, J_{H4-H5} = 10.5 Hz, J_{H4-H3} = 8.3 Hz, H₄)、3.37 (ddd, 1H, J_{H6-H7a} = 10.5 Hz, J_{H6-H5} = 5.6 Hz, J_{H6-H7b} = 5.1 Hz, H₆)、3.23 (dd, 1H, J_{H3-H2} = 9.3 Hz, J_{H3-H4} = 8.3 Hz, H₃)、2.90 (m, 1H, H₂)、1.98 (s, 3H, Ac); ¹³C - NMR (CD₃OD): 74.2 (C₃)、73.1 (C₄)、63.1 (C₈)、58.5 (C₇)、56.5 (C₂)、56.2 (C₆)、54.2 (C₅)、22.7 (Ac); HRMS: C₉H₁₉N₂O₅⁺の計算値 235.1288、測定値 235.1302。

【0091】

実施例 3:

インビトログリコシダーゼ阻害活性

本発明の化合物の種々のグリコシダーゼに対する IC₅₀ 値を下記の表 1 に示す。

グリコシダーゼおよび p - ニトロフェニルグリコシドはすべて、Sigma-Aldrich Co. から購入した。Kato, A.; Miyauchi, S.; Kato, N.; Nash, R. J.; Yoshimura, Y.; Nakagome, I.; Hirono, S.; Takahata, H.; Adachi, I. Bioorg. Med. Chem. 19, 3558-3568, 2011 に記載の方法に従って、酵素アッセイを行った。各酵素の至適な pH で、基質として適当な p - ニトロフェニルグリコシドを使用して、該活性を測定した。該反応混合物は 2 mM の基質と適当な量の酵素を含有していた。400 mM Na₂CO₃ 2 mL を添加して反応を停止させた。放出された p - ニトロフェノールを 400 nm で分光学的に測定した。

【0092】

10

20

30

40

【表 1】

酵素	表 1	
	I C ₅₀ (μM)	
	化合物β (1')	化合物α (1)
α-グルコシダーゼ		
酵母	NI ^a (15.4%) ^b	NI (18.5%)
コメ	NI (15.9%)	NI (32.3%)
ラットの腸内マルターゼ	NI (1.3%)	NI (26.7%)
β-グルコシダーゼ		
アーモンド	NI (18.3%)	NI (5.0%)
ウシの肝臓	NI (15.5%)	NI (4.4%)
α-ガラクトシダーゼ		
コーヒー豆	NI (13.1%)	NI (19.7%)
β-ガラクトシダーゼ		
ウシの肝臓	NI (5.7%)	NI (5.0%)
α-マンノシダーゼ		
タチナタマメ	NI (0%)	NI (2.3%)
β-マンノシダーゼ		
カタツムリ	NI (0%)	NI (1.9%)
β-N-アセチルヘキソサミニダーゼ		
ヒトのプラセンタ	72	56
ウシの腎臓	65	67
α-N-アセチルガラクトサミニダーゼ		
ニワトリの肝臓	NI (42.7%)	NI (42.4%)
^a NI : 阻害なし (1000 μMで50%未満の阻害)		
^b : 1000 μMでの阻害%		

10

20

30

40

【0093】

化合物(1)および(1')は、医薬品開発に特に関心のある、 - N - アセチルヘキ

50

ソサミニダーゼに対して選択的な阻害活性を呈示する。

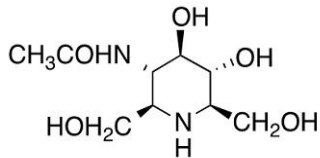
【0094】

実施例4：

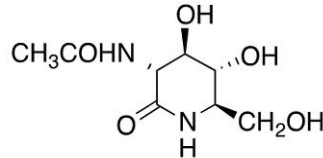
サンフィリポ細胞における酵素増強

化合物(1)および(B)(化合物(B)は、A. Vasella, Helvetica Chimica Acta, 1998, 865に記載されている)を3種類のサンフィリポ患者由来線維芽細胞株(以下、MPS I I I B線維芽細胞株と称する)において試験した。

【化32】



化合物(1)(またはBETA)



化合物(B)

10

【0095】

酵素活性アッセイ

MPS I I I B線維芽細胞(GM01426、GM02931およびGM00737)を種々の濃度(0~10 μM)の化合物(1)および(B)の存在下で3日間培養した後、基質として4-メチルウンベリフェリル-N-アセチルグルコサミン(4-MU-GlcNAc)を使用して、細胞ホモジネート中にて-N-アセチルグルコサミニダーゼ(NAGLU)活性を測定した。細胞をリン酸緩衝生理食塩水で2回洗浄し、小型のダウンス型ホモジナイザーを使用して水中にてホモジナイズし、800 gで5分間遠心分離し、タンパク質および酵素活性のために上清を取った。BCAアッセイ(Pierce、英国)を製造者の使用説明書に従って使用して、タンパク質濃度を測定した。2 mM 4-MU基質(水中)10 μlおよび0.2 M 酢酸ナトリウム緩衝液5 μl、pH 4.3を含有する96ウェルプレートのウェルに、ホモジネートのアリコート(5 μl)を添加した。加湿インキュベーター中にて37℃で3~4時間インキュベートした後、0.5 M グリシン/NaOH(pH 10.3)300 μlを添加して、反応を停止させ、350 nm~460 nmの励起波長を使用して、460 nmで蛍光を測定した。未処理細胞と比べて、処理細胞における酵素活性(タンパク質1 μg当たりのFU)に起因して蛍光が倍増した場合に酵素活性化と定義する。全てのアッセイを三重に行い、平均およびエラーバー(標準偏差)を示す。

20

30

【0096】

結果：化合物(1)および(B)

結果を図1(a)~(c)に示す。

化合物(1)は、細胞株において特異的な活性を有しており、GM01426細胞において1 μMまでの濃度依存性増加を示す(これまでに示された最良の活性化は2.4倍であった)、またはGM00737細胞およびGM02931細胞において低濃度で活性を示す。化合物(B)の効果は弱く、高濃度を必要とする可能性がある。

これらの結果を考慮すると、化合物(1)は、リソソーム蓄積症、特にサンフィリポ症候群の治療に特に有用であると考えられる。

40

【 図 1 】

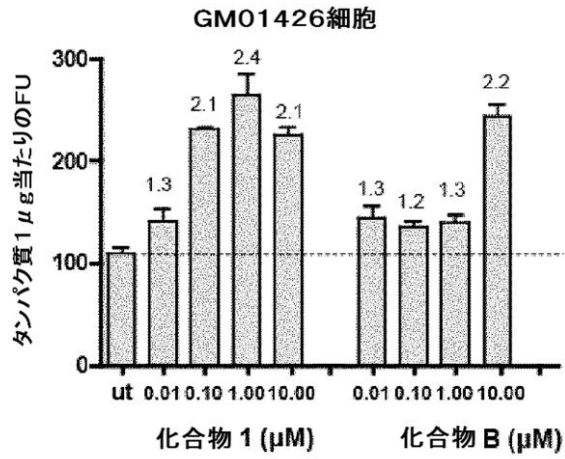


図1(a)

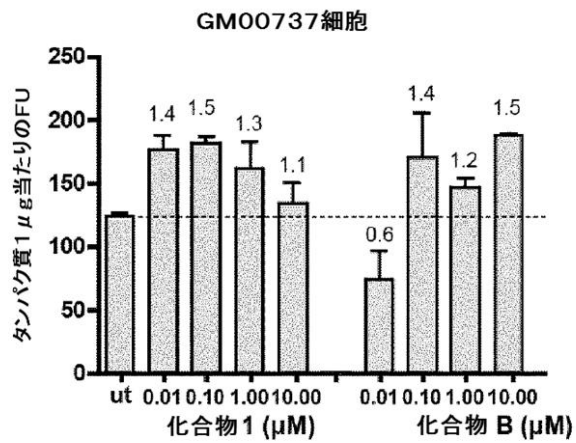


図1(b)

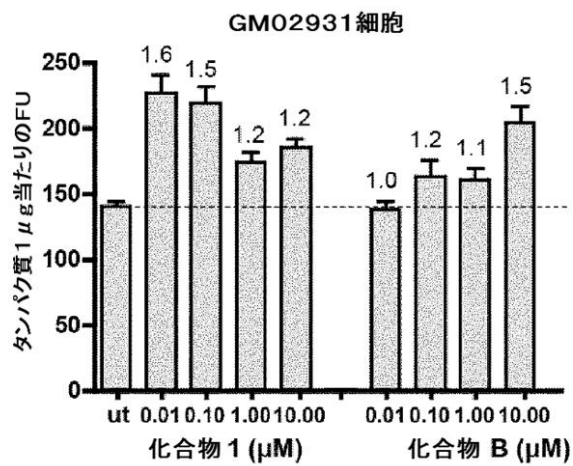


図1(c)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/064212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07H13/04 A61K31/7024 A61P3/10
ADD.

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)

C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 230 581 A2 (BAYER AG [DE]) 5 August 1987 (1987-08-05) claims	1-15
A	----- WO 2008/059267 A1 (UNIV DUNDEE [GB]; VAN AALTEN DANIEL MARINUS [GB]; BORODKIN VLADIMIR SE) 22 May 2008 (2008-05-22) claims ----- -/--	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* 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

14 August 2012

Date of mailing of the international search report

21/08/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/064212

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>ASANO N ET AL: "Homonojirimycin Isomers and N-Alkylated Homonojirimycins: Structural and Conformational Basis of Inhibition of Glycosidases", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 41, no. 14, 2 July 1998 (1998-07-02), pages 2565-2571, XP002293494, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM970836L page 2566</p> <p>-----</p>	1-15
A	<p>LEGLER G ET AL: "Bovine N-acetyl-beta-d-glucosaminidase: affinity purification and characterization of its active site with nitrogen containing analogs of N-acetylglucosamine", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. PROTEIN STRUCTURE AND MOLECULAR ENZYMOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM; NL, vol. 1080, no. 2, 25 October 1991 (1991-10-25), pages 89-95, XP023579140, ISSN: 0167-4838, DOI: 10.1016/0167-4838(91)90133-K [retrieved on 1991-10-25] table III</p> <p>-----</p>	1-15
A	<p>GRANIER, THIERRY ET AL: "Synthesis and some transformations of 2-acetamido-5-amino-3,4,6-tri-O-benzyl-2,5-dideoxy-D-glucono-1,5-lactam", HELVETICA CHIMICA ACTA, 81(5), 865-880 CODEN: HCACAV; ISSN: 0018-019X, 1998, XP002659909, page 686; compounds 30,37,36</p> <p>-----</p>	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/064212

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0230581	A2	05-08-1987	DE	3620645 A1	02-07-1987
			DK	617686 A	21-06-1987
			EP	0230581 A2	05-08-1987
			US	4871747 A	03-10-1989

WO 2008059267	A1	22-05-2008	EP	2086539 A1	12-08-2009
			US	2010087477 A1	08-04-2010
			WO	2008059267 A1	22-05-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)		A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)		A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)		A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 15/18 (2006.01)		A 6 1 P 15/18	
A 6 1 P 15/16 (2006.01)		A 6 1 P 15/16	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)		A 6 1 P 3/06	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)		A 6 1 K 31/454	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, 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, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA

(71)出願人 514015031
 ドルファン・ソシエテ・アノニム
 D O R P H A N S . A .
 スイス、ツェーハー - 1 0 1 5 ローザンヌ、パルク・シアンティフィーク・ウペエフエル、ペエス
 ウ

(74)代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二

(74)代理人 100062144
 弁理士 青山 葆

(74)代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100156144
 弁理士 落合 康

(72)発明者 マチュー・ソログーブ
 フランス、エフ - 7 5 0 1 8 パリ、スクエア・ドゥ・クリニャンクール 2 番

(72)発明者 イヴ・ブレリオ
 フランス、エフ - 8 6 0 0 0 ボアティエ、プロムナード・デ・クール 1 1 5 番

(72)発明者 ジュゼッペ・プレンチペ
 フランス、エフ - 7 5 0 1 3 パリ、リュ・デュ・モリネ 1 2 番

(72)発明者 ニコラ・オーベルジェ
 フランス、エフ - 8 6 0 0 0 ボアティエ、ブルヴァール・ポン・アシャール 5 番

F ターム(参考) 4C054 AA02 BB03 CC01 CC02 DD04 DD12 DD32 EE04 EE30 FF05
 FF24 FF25
 4C063 AA01 BB02 BB03 CC42 DD10 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC60 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA15
 ZA16 ZA53 ZA86 ZB26 ZB33 ZC21 ZC33 ZC35