

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480016299.4

[51] Int. Cl.

C07D 211/46 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 10 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 100422150C

[22] 申请日 2004.6.9

[21] 申请号 200480016299.4

[30] 优先权

[32] 2003.6.13 [33] GB [31] 0313677.7

[86] 国际申请 PCT/GB2004/002450 2004.6.9

[87] 国际公布 WO2004/111001 英 2004.12.23

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.12

[73] 专利权人 埃科特莱茵药品有限公司

地址 瑞士阿施威尔

[72] 发明人 迈克·葛雷恩·奥查德

大卫·艾恩·卡特尔·斯科珀

审查员 田丁丁

[74] 专利代理机构 中国商标专利事务所有限公司

代理人 徐小琴

权利要求书 2 页 说明书 17 页

[54] 发明名称

用作葡糖苷酰鞘氨醇合酶(GCS)的 2-(羟基甲基)-1-[(4-(戊氧基)苯基)甲基]-3,4,5-哌啶三醇

[57] 摘要

(2S, 3S, 4R, 5S)-2-(羟基甲基)-1-[(4-(戊氧基)苯基)甲基]-3,4,5-哌啶三醇, 及其药学上可接受的盐或前药, 可以用作葡糖苷酰鞘氨醇合酶的抑制剂。

1. (2S,3S,4R,5S) -2-(羟基甲基) -1-[(4-(戊氧基) 苯基) 甲基] - 3,4,5-哌啶三醇, 或其药学上可接受的盐。
2. 一种药物组合物, 其包含如权利要求 1 所定义的化合物, 和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂。
3. 如权利要求 1 所定义的化合物在制造葡萄糖苷酰鞘氨醇合酶的抑制剂中的用途。
4. 如权利要求 1 所定义的化合物在制造用于治疗糖脂贮积病的药物中的用途。
5. 如权利要求 4 所述的用途, 其中所述的糖脂贮积病为戈谢病、桑霍夫氏疾病、泰-萨氏病、法布莱病或 GM1 神经节苷脂沉积症。
6. 如权利要求 1 所定义的化合物在制造用于治疗 C 型尼曼-皮克症、I 型粘多糖病、IIIA 型粘多糖病、IIIB 型粘多糖病、VI 型粘多糖病、或 VII 型粘多糖病、 α -甘露糖苷过多症或 IV 型粘脂病的药物中的用途。
7. 如权利要求 1 所定义的化合物在制造用于治疗糖脂合成不正常的癌症的药物中的用途。
8. 根据权利要求 7 的用途, 其中所述的糖脂合成不正常的癌症选自大脑癌症、神经元癌症、成神经细胞瘤、肾腺癌、恶性黑色素瘤、多发性骨髓瘤和多耐药性癌症。
9. 如权利要求 1 所定义的化合物在制造用于治疗阿尔茨海默氏症、癫痫症、中风、帕金森氏症或脊椎损失中的药物中的用途。
10. 如权利要求 1 所定义的化合物在制造用于治疗由于感染性微生物引起的疾病, 其中所述的微生物利用细胞表面上的糖脂作为有机体本身的受体或作为有机体所产生的毒素的受体, 或者由其中葡萄糖苷酰鞘氨醇的合成是一个必要或重要的过程的感染性微生物引起的疾病的药物中的用途。
11. 如权利要求 1 所定义的化合物在制造用于治疗与非正常糖脂合成相关的

疾病的药物中的用途。

12. 根据权利要求 11 用途，其中与非正常糖脂合成相关的疾病选自多囊肾疾病、糖尿病性肾过度生长或动脉粥样硬化。

13. 如权利要求 1 所定义的化合物在制造用于治疗可以通过服用神经节苷脂来治疗的疾病的药物中的用途。

14. 如权利要求 1 所定义的化合物在制造用于治疗可以通过服用 GM1 神经节苷脂来治疗的疾病的药物中的用途。

15. 如权利要求 1 所定义的化合物在制造用于可逆地导致雄性哺乳动物不育的药物中的用途。

16. 如权利要求 1 所定义的化合物在制造用于治疗肥胖症的药物中的用途。

17. 如权利要求 1 所定义的化合物在制造用于治疗与巨噬细胞恢复和活化相关的炎症性疾病和病症的药物中的用途。

18. 根据权利要求 17 的用途，其中与巨噬细胞恢复和活化相关的炎症性疾病和病症选自风湿性关节炎、克罗恩氏病、哮喘或脓毒病。

用作葡萄糖苷酰鞘氨醇合酶（GCS）的

2-（羟基甲基）-1-[(4-（戊氧基）苯基）甲基]-3,4,5-吡啶三醇

本发明涉及用作葡萄糖苷酰鞘氨醇合酶（GCS；UDP-葡萄糖：神经酰胺葡萄糖基转移酶、UDP-葡萄糖：N-酰基鞘氨醇 D-葡萄糖基转移酶、EC 2.4.1.80）的抑制剂的新的吡啶衍生物，其制备方法以及它们在医药，特别是在通过 GCS 介导的疾病状态的治疗和预防中的用途。发现该化合物在下述疾病的治疗中是有用的：糖脂贮积病、与糖脂积累相关的疾病、其中糖脂合成不正常的癌症、由使用细胞表面糖脂作为受体的微生物引起的感染性疾病、其中葡萄糖苷酰鞘氨醇的合成是必需和重要的感染性疾病、其中发生过度的糖脂合成的疾病、神经元疾病和神经元损伤。

GCS 是一种将尿苷二磷酸盐-葡萄糖和神经酰胺的组合催化成糖脂、葡萄糖苷酰鞘氨醇内的细胞内酶。由于该分子能够引起凋亡性细胞死亡，已经对 GCS 在调节神经酰胺水平中的作用进行了研究（J. Biol. Chem., 2000, 275（10），7138-43）。还对 GCS 在保持胆固醇/糖脂“筏”、似乎涉及各种信号转导事件的特定的渗透性和功能性的细胞表面薄膜范围中的作用进行了研究（Nature, 1997, 387（6633），569-72）。

GCS 被认为是用于治疗某些人类疾病的标靶。葡萄糖苷酰鞘氨醇以及结构上相关的糖脂被贮积在带有遗传性疾病的病人的溶酶体中，这导致在必要的糖脂退化酶之一中的突变（例如，Gaucher, Tay Sachs, Sandhoffs, GM1 gangliosidosis and Fabry diseases）。在一些患有遗传性贮积病的组织（例如神经元组织）中，作为副效应，也会出现糖脂贮积，其中所述的遗传性贮积病包括例如 Niemann-Pick C 疾病、粘多糖贮积症、IV 型粘多糖症（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, 5 月 26 日, 95（11），6373-8）和 α -甘露糖苷贮积症（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 12 月 15 日, 88（24），11330-4）。GCS 抑制剂可被用于降

低患病细胞的糖脂合成的速度，以便较少的糖脂被贮积起来，这是一种被称为基质剥夺的治疗方法。已有研究显示 GCS 抑制剂可被用于降低糖脂贮积病的细胞和动物模型中的糖脂累积 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96 (11), 6388—93; Science, 1997, 276 (5311), 428—31; J. Clin. Invest., 2000, 105 (11), 1563—71)。此外，临床试验已经显示 GCS 抑制剂，例如 N—丁基脱氧野尻霉素 (NB-DNJ) 在患有戈谢病 (Gaucher disease) 人类患者的治疗中是有用的 (Lancet, 2000, 355 (9214), 1481—5)。在 EP—A—0698012 中公开了亚氨基糖 NB-DNJ 作为 GCS 抑制剂的用途。EP—A—0536402 和 EP—A—0698012 公开了脱氧半乳野尻霉素的 N—衍生物，例如 N—丁基脱氧半乳野尻霉素 (NB—DGJ) 也可用于糖脂贮积病的治疗。EP—A—0698012 还公开了相应的甘露糖的 N—丁基衍生物 (NB—DMJ)、岩藻糖的 N—丁基衍生物 (NB—DFJ) 和 N—乙酰葡萄糖胺 (NB—NAG) 不能够作为糖脂生物合成的抑制剂。

还已经提出了 GCS 抑制剂在治疗人类恶性肿瘤中的用途。肿瘤可以合成大量的通常存在/不存在于正常组织中的糖脂。此外，糖脂，或特别是神经节苷脂可以通过肿瘤细胞扩散并被释放到细胞外间隙和血流中。肿瘤扩散和细胞表面结合的肿瘤神经节苷脂都能够影响肿瘤宿主细胞相互作用，例如细胞间接触或粘合 (Methods Enzymol., 2000, 312, 447—58)、细胞运动性 (Mol. Chem. Neuropathol., 1995, 24 (2—3), 121—35)、生长因子信号事件 (J. Biol. Chem., 2000, 275 (44), 34213—23)、肿瘤受激血管形成 (Acta. Oncol., 1997, 36 (4), 383—7) 和肿瘤特异性免疫响应 (J. Immunol., 1999, 10 月 1 日, 163 (7), 3718—26)。所有这些事件都可以影响肿瘤发育和发展。已知糖脂，特别是葡萄糖苷酰鞘氨醇积累在多药耐药 (MDR) 肿瘤细胞中 (Anticancer Res., 1998, 18 (1B), 475—80) 以及在使用 GCS 抑制剂治疗这些细胞的体外治疗中可以逆转该 MDR 表现型 (J. Biol. Chem., 1997, 272 (3), 1682—7; Br. J. Cancer, 1999, 81 (3), 423—30)。

细胞表面糖脂还在传染病中具有作为能够结合病原菌 (APMIS, 1990, 12

月 98 年 (12), 1053—60, Review)、真菌 (Infect. Immun., 1990 年 7 月, 58 (7), 2085—90) 和病毒 (FEBS Lett., 1984, 5 月 7 日, 170 (1), 15—8) 的受体的作用。此外, 在细胞表面上的糖脂通过细菌毒素 (Methods Enzymol., 2000, 312, 459—73), 例如霍乱菌毒素 (神经节苷脂 GM1) 和毒素 (verocytotoxin), (神经酰胺三己糖苷 (globotriaosylceramide) GB3) 的 B 亚组被结合起来 (J. Infect. Dis., 2001, 增刊, 70—73, 183)。

GCS 抑制剂的用途还可能适合用于多种与不正常的糖脂合成相关的临床疾病。人类主动脉的动脉粥样硬化病变比未受影响的主动脉区域具有更高的神经节苷脂含量, 并且动脉粥样硬化的病人中的血清神经节苷脂浓度比正常个体更高 (Lipids, 1994, 29 (1), 1—5)。来源于带有多囊性肾病的患者的肾的组织含有较高水平的葡萄糖苷酰鞘氨醇和乳糖基酰基鞘氨醇 (J. Lipid. Res., 1996, Jun, 37 (6), 1334—44)。在糖尿病动物模型中的肾过度生长与糖脂合成的上升有关 (J. Clin. Invest., 1993 年 3 月, 91 (3), 797—803)。

糖脂代谢还在神经元素乱, 例如阿尔茨海默氏病和癫痫症中扮演着关键性的作用。例如, 尼曼-皮克 (Niemann-Pick) C (NPC) 患者神经元存在类似阿尔茨海默氏病中所发现的形态的纤维状的缠结。

通过淀粉状蛋白 β —蛋白质结合的 GM1 神经节苷脂引起支持形成纤维性聚合物的形成的构象变化, 并且该蛋白质的纤维状的沉积是阿尔茨海默氏病的一个早期症状 (Yanagisawa 等, 1995, Nat. Med. 1, 1062—6; Choo-Smith 等, 1997, Biol. Chem., 272, 22987—90)。因此, 通过使用例如 GCS 抑制剂 (例如 NB-DNJ) 等试剂减少 GM1 合成能够抑制在阿尔茨海默氏病中所发现的纤维形成。

相比之下, 初步的临床试验已经证明, 在帕金森氏症、中风和脊髓损伤中所发现的神经变性过程似乎可以通过使用 GM1 神经节苷脂治疗患者来加以改善 (Alter, (1998), Ann. NY Acad. Sci., 845, 391—4011; Schneider, 1998, Ann. NY. Acad. Sci., 845, 363—73; Geisler, (1998), Ann. NY. Acad. Sci., 845, 374—81)。共同服用葡萄糖苷酰鞘氨醇合成抑制剂将可能给临床医生提供

对该治疗过程的更大的控制。像 NB-DNJ 这样的 GCS 抑制剂将通过阻滞患者的神经元糖脂合成来抑制患者一特异性的不一致。此外，抑制葡萄糖苷酰鞘氨醇合成可以将所服用的糖脂的代谢限制在其他的，或许是无益的形式。因此，使用 GCS 抑制剂调节葡萄糖苷酰鞘氨醇合成的能力或许能够用于治疗各种各样的神经元疾病。

此外，还表明，亚氨基糖可以可逆地引起男性不育症，并因而可以用作男性避孕用品。此外，GCS 抑制剂可被用于治疗肥胖。

还已经建议将糖脂用于炎症性的或免疫者反应的某些方面。在炎症性刺激，例如通过巯基乙酸盐得到的炎症性刺激之后，鼠科动物腹膜腔巨噬细胞的神经节苷脂形态从一个闲置巨噬细胞的简单型（3 个主要种类）转变为一个活化和恢复的巨噬细胞中更复杂的形态（超过 14 个种类），参阅 Ryan, J. L.等, *Yale J Biol Med*, 1985, 58 (2), 125—31; Yohe, H.C.等, *Biochim Biophys Acta*, 1985, 818 (1), 81—6; Yohe, H.C.等, *Immunol*, 1991, 146 (6), 1900—8。此外，体内服用炎症性试剂（例如细菌内毒素）的体内导致两种酶（丝氨酸软脂酰转移酶和葡萄糖苷酰鞘氨醇合酶）的表达升高，而这两种酶对于糖脂的再次合成具有关键性的作用，参阅 Memon, R.A.等, *J Biol Chem*, 1999, 274 (28), 19707—13, Memon, R.A.等, *J Lipid Res*, 2001, 42 (3), 452—9。

糖脂的这种作用得到了带有遗传缺陷的动物中的糖脂表达变化的进一步的支持，从而导致对炎症性刺激的过度敏感性或次敏感性反应。例如，当使用内毒素治疗带有钟状受体 4 突变并对于细菌内毒素具有次反应的 C3H/HeJ 老鼠时，恢复的巨噬细胞被发现缺乏神经节苷脂 G_{M1b} ，而神经节苷脂 G_{M1b} 是一种发现于正常老鼠的恢复巨噬细胞中的主要的神经节苷脂，参阅 Yohe, H.C.等, *Immunol*, 1991, 146 (6), 1900—8; Yohe, H.C.等, *Immunol*, 1986, 137 (12), 3921—7。

因此，GCS 抑制剂可被用于治疗炎症性疾病以及其他与巨噬细胞恢复和活化相关的疾病，这包括但不限于类风湿性关节炎、局限性回肠炎（Crohn 氏疾病）、

哮喘和脓血症。

WO02/055498 公开了用作 GCS 抑制剂的哌啶衍生物。

既然 GCS 在许多疾病中具有重要的作用，那么开发一种能够调节该酶的功能的手段的新工具是必要的。为了实现该目的，我们已经合成了可以用于抑制 GCS 的催化活性的新化合物。

相对于已知的羟基化的哌啶衍生物，相对于非溶酶体- β -葡萄糖脑苷脂酶活性而言，本发明的化合物显示出对于 GCS 的改善了的效力和/或选择性。

本发明提供了 (2S,3S,4R,5S)-2-(羟基甲基)-1-[(4-(戊氧基)苯基)甲基]-3,4,5-哌啶三醇，及其药学上可接受的盐和前药。

如本说明书所述，对本发明的所有方面而言，涉及本发明的化合物包括其药学上可接受的盐和前药。

如本说明书所述，本发明的化合物可被用于 GCS 的抑制。因此，本发明的第二个方面提供了本发明化合物在医药上的用途。

适宜的本发明的化合物的药学上可接受的盐包括但不限于：与无机酸形成的盐，例如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、氢溴酸盐和硝酸盐，或者与有机酸形成的盐，例如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、棕榈酸盐、水杨酸盐和硬脂酸盐。

适宜的本发明的化合物的前药包括但不限于药学上可接受的酯，例如 C_{1-6} 烷基酯。

本发明的化合物可以是结晶化的或从溶剂（例如水溶性溶剂或有机溶剂）中重结晶的。在这种情况下可以形成溶剂合物。本发明在其范围内包括化学计量的溶剂化物，包括可通过例如升华干燥等处理方法制造的水合物以及含有不同的含水量的化合物。

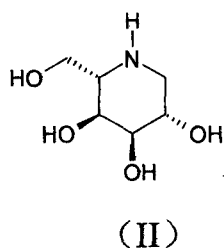
既然本发明的化合物是用于药物组合物中的，将能容易地理解的是各个化合物优选是以基本上纯的形式，例如至少 60% 纯、更适宜为至少 75% 纯并优选

至少 85% 纯，特别优选至少 98% 纯（% 是基于重量基准的重量）。不纯的化合物的制剂可以被用来制备药物组合物中所使用的更纯的形式；这些较不纯的化合物的制剂将包含至少 1%、更适宜为至少 5% 和例如 10~59% 的本发明的化合物或其药学上可接受的衍生物。

可以通过一种本领域认可的方法从已知的或市售的起始原料制备本发明的化合物。如果无法从商业来源获得该起始原料，可以通过本说明书所述的方法来合成，或者通过本领域已知的方法来制备。

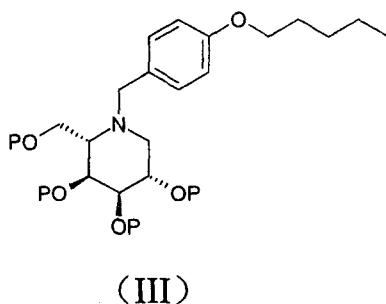
具体来说，可以通过包括如下步骤的方法制备本发明的化合物：

(a) 使用溶于乙酸一甲醇或 HCl—甲醇的 NaBH_3CN ，或负载的反应剂，例如（聚苯乙烯基甲基）三甲基铵氰基硼氢化物，或者使用溶于溶剂（例如二氯甲烷）的 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 中，使式 (II) 化合物与 4—（戊氧基）苯甲醛反应



或

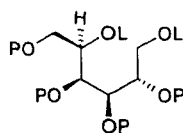
(b) 脱保护式 (III) 化合物：



其中 P 可以是相同的或不同的，为羟基保护剂，例如苯甲基（Bn）。当 P 为 CH_2Ph 时，脱保护是在氢气和催化剂（例如炭负载的 PdCl_2 或钯）的存在下，在适当的溶剂（例如醇，如乙醇）中进行的。可以理解的是，当 P 为 CH_2Ph 时，还可以在这些条件下除去该氮取代基得到式 (II) 化合物。因此，优选使用上述方法 (a) 制造本发明的化合物。

式(II)化合物是已知的,参阅例如 Tet. Lett., 1997, 38(45), 8009-12。

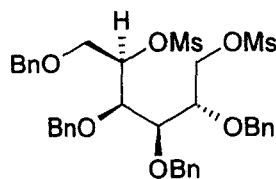
可以通过在干净环境下或者在溶剂(例如四氢呋喃)中,式(IV)化合物与4-(戊氧基)苯甲胺反应,制备式(III)化合物。



(IV)

其中 L 可以是相同的或不同的,为离去基团,例如甲磺酰基,且 P 的定义同式(III)中的定义。

化合物(IVa),其中 L 为甲磺酰基且 P 为苯甲基,可以在碱(例如吡啶)的存在下,通过 2,3,4,6-四-O-苯甲基-D-半乳糖醇与甲磺酰氯反应制得。



(IVa)

此处所述的任何新中间体化合物也落入了本发明的范围内。

因此,根据本发明的另一个方面,提供了上述定义的式(III)化合物。

在本发明的化合物的合成期间,可以将中间体中的不稳定的官能团,例如羟基,保护起来。在例如 *Protective Groups in Organic Chemistry*, T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts (Wiley-Interscience, 纽约,第2版,1991年)中对各种不稳定基团的保护方法以及切断所得到的保护的衍生物的方法进行了全面的讨论。

在实施例中对本发明的化合物的制备进行了更详细的描述。

该药学上有效的本发明的化合物可以常规的剂量形式服用,该剂量形式是按照本领域已知的常规方法通过将本发明的化合物(“活性成分”)与标准药理学载体、赋形剂或稀释剂混合得到的。这些步骤可以包括混合、造粒和压缩或溶解以适应于所需要的制剂。

根据本发明的另一个方面,本发明提供一种药物组合物,其包括本发明的化

合物以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或稀释剂。

可以在进行所欲治疗的疾病的治疗的同时、或者单独、或随后服用该活性成分或药物组合物。

可以通过任何用于服用药物的常规路线给患者服用该活性成分或药物组合物，例如可以采用口服给药（包括面颊给药、舌下给药）、局部给药（包括透皮给药）、经鼻给药（包括吸入给药）、直肠给药、阴道给药或非肠道给药（包括皮下给药、肌肉给药、静脉给药或真皮给药）的形式给动物（包括人）给药。在任何给定的情形中最适宜的路线取决于该特定的化合物或药物组合物、对象、疾病的性质和严重程度以及对象的物理状态。这种组合物可以通过药物技术中任何已知的方法来制备，例如通过将活性成分与载体、赋形剂和/或稀释剂混合。

用于口服给药的药物组合物可以离散的形式，例如胶囊剂或片剂；粉末或颗粒；在水中或非水液体中的溶液或悬浮液；可食用的泡沫或甜食（whips）；或者水包油液体乳液或油包水液体乳液。

口服的片剂和胶囊可以是单位剂量形式，并且可以包含常规赋形剂，例如粘合剂，例如糖浆、阿拉伯胶、凝胶、山梨糖醇、黄蓍胶、或聚乙烯吡咯烷酮；填充剂，例如乳糖、糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨糖醇或甘氨酸；压片润滑剂，例如硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇或二氧化硅；分解质，例如马铃薯淀粉；或可接受的润湿剂，例如十二烷基硫酸钠。可以通过常规的药物实践中已知的方法涂布该片剂。口服液体制剂可以是例如水溶性或油溶性的悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酏剂的形式，或者可以是在使用前与水或其他的适宜的载体重新组合的干燥制品的形式存在。这种液体药剂可以包含常规添加剂，例如悬浮剂，例如山梨糖醇、纤维素、葡萄糖浆、凝胶、羟基乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂肪、乳化剂，例如卵磷脂、单油酸山梨醇酐酯、或阿拉伯胶；非水溶性载体（其可以包括食用油类），例如杏仁油、油性酯例如丙三醇、丙二醇、或乙醇；防腐剂，例如甲基或丙基对羟基苯甲酸盐或山梨酸，和，如果需要，常规的香味剂和着色剂。

用于局部给药的药物组合物可以配制成膏剂、乳膏、悬浮液、洗涤剂、粉末、溶液、浆糊、凝胶剂、浸渍敷料、喷雾剂、烟雾剂或油类，并且可以在膏剂或乳膏中包含适当的常规添加剂，例如防腐剂、溶剂，以协助药物渗透，和润肤剂。这种应用包括对眼部的应用或对其他的外部组织（例如嘴和皮肤）的应用，并且该组合物优选被用作局部膏剂或乳膏。当配制成膏剂时，该活性成分可以与石蜡或者可与水混溶的软膏基质一起使用。或者，可以将该活性成分与水包油乳膏基质或油包水基质一起配制成乳膏。该组合物还可能包含相容的常规载体，例如乳膏或软膏基质和用于洗涤剂的乙醇或油醇。

用于眼部局部给药的药物组合物包括其中活性成分被溶解或悬浮在适当的载体，特别是水溶性溶剂中的滴眼剂。

用于口中局部给药的药物组合物包括糖锭、锭剂和漱口剂。

用于透皮给药的药物组合物可以是用于与使用者的表皮保持密切接触一段时间的离散的碎片形式。例如，可以通过中 *Pharmaceutical Research*, 3 (6), 318, (1986) 所通常描述的离子电渗法从该碎片释放该活性成分。

其中载体为固体的用于经鼻给药的药物组合物包括粒径为例如 20~500 微米的粗粉，所述的粗粉通过快速吸入通过鼻部通道从粉末容器中向鼻部接近。其中载体为液体的适宜的用于鼻喷入法或滴鼻剂形式给药的组合物包括该活性成分的水溶液或油溶液。

通过吸入给药的药物组合物包括可通过各种形式的计量剂量加压烟雾剂、喷雾器或吹药器产生的微细颗粒粉末或烟雾。

用于直肠给药的药物组合物可以是栓剂或灌肠剂的形式。栓剂将包含常规栓剂基质，例如可可油或其他的甘油酯。

用于阴道给药的药物组合物可以是子宫托、棉塞、乳膏、凝胶剂、浆糊、泡沫或喷雾组合物的形式。

用于非肠道投药法给药的药物组合物包括水溶性或非水溶性的灭菌注射液，其包含抗氧化剂、缓冲剂、杀菌剂以及使得该制剂与用药者的血液呈等离子性的

溶质；以及可以包含悬浮剂和增稠剂的水溶性或非水溶性的灭菌悬浮液。该组合物可以存在于单剂量或多剂量容器中，例如密封安瓿瓶和管形瓶，并且可以在使用之前保存在一种仅需要加入灭菌液体载体，例如注射用水中的冷冻干燥（冻干）条件下。可以从灭菌粉末、颗粒和片剂制备临时的注射溶液或悬浮液。

对于非肠道给药而言，流体单位剂量形式是使用活性成分和灭菌载体（例如水）制备的。取决于所使用的载体和粘度，该活性成分可以是被悬浮或溶解于该载体中。在制备溶液中，在被填充到适宜的管形瓶或安瓿瓶中并密封之前，可将该活性成分溶解于注射和过滤灭菌用水中。

优选，可与将例如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂等试剂溶解于该载体中。为了提高稳定性，可以在填充到该管形瓶中之后将该组合物冷冻并在真空条件下除去水份。然后将该冻干的粉末密封到该管形瓶中，并且可以在使用之前将一个注射用水的伴行管形瓶用于重新组合。非肠道悬浮液是通过一种基本上相同的方式制备的，不同之处仅在于将该活性成分悬浮在载体中以代替被溶解，并且不能通过过滤完成灭菌。可以通过在悬浮与该灭菌载体中之前将该活性成分暴露在环氧乙烷之下进行灭菌。优选在该药物中包括表面活性剂或湿润剂以促进该活性成分的均匀分布。

优选将本发明的药物组合物制成口服给药的形式。

应当理解的是，除了上述特别指出的活性成分之外，考虑到所讨论的制剂的类型，该组合物还可能包含本领域常见的其他试剂，例如适合用于口服给药的组合物可以包括调味剂。除了本发明的化合物之外，它们还可能包含治疗活性制剂。在制剂中可以存在大约 1%~大约 98%的这种载体。更常见的是载体高达制剂的大约 80%。

该组合物可以包含 0.1 重量%，例如 10~60 重量%的活性物质，这取决于给药的方法。

药物组合物可以每一剂量包含预定量的活性成分的单位剂量的形式存在。这种单位可以包含例如 0.1mg/kg~750mg/kg，更优选 0.1mg/kg~10mg/kg，这取决

于接受治疗的病况、给药途径和年龄、体重和患者状况。优选的单位剂量组合物为其中包含日剂量或亚剂量、或适当馏分的活性成分。

本领域技术人员将能够认识到：活性成分的最佳数量和单独剂量的间隔将取决于所治疗的疾病的程度、以及给药的形式、路线和部位、以及特定的治疗对象，并且，这种可以通过常规方法测定这种最佳条件。本领域技术人员还可以理解的是，本领域技术人员可以使用常规的治疗过程测试来决定最佳的治疗过程，即，预定天数内所给予的活性成分的剂量数。

当在上述剂量范围内服用本发明的化合物时，并未显示出毒理学作用。

本发明的化合物由于其能够抑制葡糖苷酰鞘氨醇合酶，因而是有用的。因此，本发明的化合物可被用于多种糖脂贮积病，例如戈谢（Gaucher）氏病、桑霍夫（Sandhoff）氏疾病、泰-萨（Tay-Sachs）氏病、法布莱（Fabry）病、GM1 神经节苷脂沉积症等等。此外，这些化合物还可被用于其中发生糖脂累积的疾病，例如尼曼-皮克（Niemann-Pick）病、粘多糖贮积症（MPS I、MPS IIIA、MPS IIIB、MPS VI 和 MPS VII，优选 MPS I）、IV 型粘多糖症和 α -甘露糖苷过多症的治疗。

通常，本发明的化合物还可以用于其中糖脂合成不正常的癌症，例如脑瘤、神经母细胞瘤、恶性黑色素瘤、肾腺癌和多耐药性癌症的治疗。

本发明的化合物还可以用于治疗由于感染性微生物所引起的疾病的治疗，其中所述的微生物使用细胞表面糖脂作为该感染性有机体本身的受体或者通过该感染性有机体造的毒素的受体（例如用于附着和/或侵入到宿主细胞之上/之内）。

本发明的化合物还可以用于治疗由其中葡糖苷酰鞘氨醇的合成是必要或重要的过程的感染性微生物（例如病原霉菌新型隐球菌）引起的疾病的治疗。

本发明的化合物还可被用于其中发生过度的糖脂合成的疾病的治疗，所述疾病包括但不限于动脉粥样硬化、多囊肾疾病和糖尿病性的肾过度生长。

本发明的化合物还可以用于神经元疾病（例如阿尔茨海默氏病和癫痫症）和神经元变质性疾病（例如帕金森病）的治疗。

本发明的化合物还可以用于神经元损伤（例如脊髓损伤或中风）的治疗。

本发明的化合物还可以用于肥胖的治疗。

本发明的化合物还可以用于炎症性疾病或与巨噬细胞的恢复或活化相关的病症，包括但不限于类风湿性关节炎、局限性回肠炎（Crohn 氏病）、哮喘和脓血症的治疗。

因此，在其他的方面，本发明提供：

(i) 本发明的化合物在制造用作葡糖苷酰鞘氨醇合酶的抑制剂的药剂中的用途。

(ii) 本发明的化合物在制造用于治疗糖脂贮积病的药剂中的用途。可被治疗的糖脂贮积病的实例包括但不限于戈谢（Gaucher）病、桑霍夫（Sandhoff）氏疾病、泰-萨（Tay-Sachs）氏病、法布莱（Fabry）病或 GM1 神经节苷脂沉积症。

(iii) 本发明的化合物在制造用于治疗和 A 型和 C 型尼-曼（Niemann-Pick）病的药剂中的用途。

(iv) 本发明的化合物在制造用于治疗 I 型粘多糖贮积病、IIIA 型粘多糖贮积病、IIIB 型粘多糖贮积病、VI 型粘多糖贮积病或 VII 型粘多糖贮积病中的药物中的用途。优选该化合物用于治疗 I 型粘多糖贮积病。

(v) 本发明的化合物在制造用于治疗 α -甘露糖苷过多症或 IV 型粘多糖症的药物中的用途。

(vi) 本发明的化合物在制造用于治疗其中糖脂合成不正常的癌症，包括但不限于大脑癌症、神经元癌症、神经母细胞瘤、肾腺癌、恶性黑色素瘤、多发性骨髓瘤和多耐药性癌症的药物中的用途。

(vii) 本发明的化合物在制造用于治疗阿尔茨海默氏病、癫痫症或中风的药物中的用途。

(viii) 本发明的化合物在制造用于治疗帕金森症的药物中的用途。

(ix) 本发明的化合物在制造用于治疗脊椎损伤的药物中的用途。

(x) 式 II 化合物在制造用于治疗由感染性微生物引起的疾病的药物中的用

途，其中所述的微生物利用细胞表面上的糖脂作为有机体本身或者由有机体产生的毒素的受体。

(xi) 本发明的化合物在制造用于治疗由其中葡萄糖苷酰鞘氨醇的合成是必要或重要的过程的感染性微生物，例如，但不局限于病原霉菌新型隐球菌引起的疾病，的药物中的用途。

(xii) 本发明的化合物在制造用于治疗与不正常的糖脂合成相关的疾病，包括但不限于多囊肾疾病、糖尿病性肾过度生长和动脉粥样硬化，的药物中的用途。

(xiii) 本发明的化合物在制造用于治疗可通过服用神经节苷脂，例如 GM1 神经节苷脂治疗的疾病的药物中的用途。这种疾病的实例为帕金森氏病、中风和脊髓损伤。

(xiv) 本发明的化合物在制造用于可逆地引起男性不育的药物中的用途。

(xv) 本发明的化合物在制造用于治疗肥胖的药物，例如作为食欲抑制剂的药物中的用途。

(xvi) 本发明的化合物在制造用于治疗炎症性疾病或与巨噬细胞恢复或活化相关的病症，包括但不限于类风湿性关节炎、局限性回肠炎（Crohn 疾病）、哮喘和脓血症的药物中的用途。

(xvii) 一种用于治疗糖脂贮积病，例如戈谢（Gaucher）病、桑霍夫（Sandhoff）病、泰-萨（Tay-Sachs）氏病或 GM1 神经节苷脂沉积症的方法，其包括给患者服用有效量的本发明的化合物的步骤。

(xviii) 一种用于治疗 A 型和 C 型尼曼-皮克（Niemann-Pick）氏病的方法，其包括给患者服用有效量的本发明的化合物的步骤。

(xix) 一种用于治疗 I 型粘多糖贮积病、IIIA 型粘多糖贮积病、IIIB 型粘多糖贮积病、VI 型粘多糖贮积病或 VII 粘多糖贮积病的方法，其包括给患者服用有效量的本发明的化合物的步骤。

(xx) 一种方法用于治疗 α -甘露糖苷过多症或 IV 型粘多糖症的方法，其包括给患者服用有效量的本发明的化合物的步骤。

(xxi) 一种用于治疗其中糖脂合成不正常的癌症，包括但不限于大脑癌症、神经元癌症、肾腺癌、恶性黑色素瘤、多发性骨髓瘤和多耐药性癌症的方法，其包括给患者服用有效量的本发明的化合物的步骤。

(xxii) 一种用于治疗阿尔茨海默氏病、癫痫症或中风的方法，其包括给患者服用有效量的本发明的化合物的步骤。

(xxiii) 一种用于治疗帕金森病的方法，其包括给患者服用有效量的本发明的化合物的步骤。

(xxiv) 一种用于治疗脊椎损伤的方法，其包括给患者服用有效量的本发明的化合物的步骤。

(xxv) 一种治疗由感染性微生物所引起的疾病的方法，其中所述的微生物利用细胞表面上的糖脂作为有机体本身或者由有机体产生的毒素的受体，其包括给患者服用有效量的本发明的化合物。

(xxvi) 一种治疗由其中葡萄糖苷酰鞘氨醇的合成是必要或重要的过程的感染性微生物，例如但不局限于病原霉菌新型隐球菌，引起的疾病的方法，其包括给患者服用有效量的本发明的化合物的步骤。

(xxvii) 一种用于治疗与不正常的糖脂合成相关的疾病，包括但不限于多囊肾疾病、糖尿病性肾过度生长和动脉粥样硬化，的方法，其包括给患者服用有效量的本发明的化合物的步骤。

(xxviii) 一种用于治疗可通过服用神经节苷脂，例如 GM1 神经节苷脂治疗的疾病的方法，其包括给患者服用有效量的式 II 化合物的步骤。这种疾病的实例为帕金森氏病、中风和脊髓损伤。

(xxix) 一种用于可逆地引起雄性哺乳动物不育的方法，其包括给所述的雄性哺乳动物服用有效量的本发明的化合物的步骤。

(xxx) 一种方法用于治疗肥胖的方法，其包括给患者服用有效量的本发明的化合物的步骤。

(xxxi) 一种用于治疗炎症性疾病或与巨噬细胞恢复或活化相关的病症，包

括但不限于类风湿性关节炎、局限性回肠炎（Crohn）疾病、哮喘和脓血症的方法，其包括给患者服用有效量的本发明的化合物的步骤。

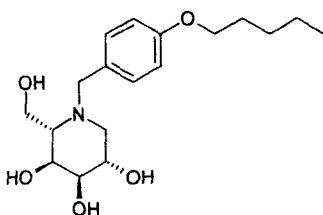
本发明还提供了本发明的化合物用于治疗上述疾病和病症的用途。

在本说明书中引用的所有的出版物，包括但不限于专利和专利申请，通过引用的方式包括在本申请中，并且每个单独的出版物被具体地且单独地通过引用的方式被包括在本申请中，使得本申请看上去得到了充分的阐述。

现在参照下述实施例对本发明进行说明，但这些实施例仅仅是说明性的，并且不可以认为这些实施例是对本发明的范围的限制。

实施例 1

(2S,3S,4R,5S)-2-(羟基甲基)-1-[(4-(戊氧基)苯基)甲基]-3,4,5-哌啶三醇



向(2S,3S,4R,5S)-2-(羟基甲基)-3,4,5-哌啶三醇(50 mg, 0.31 mmol)和(聚苯乙烯基甲基)三甲基氰基硼氢化物(178 mg, 0.78 mmol)溶于10%的乙酸的甲醇溶液(2 mL)的混合物中加入4-(戊氧基)苯甲醛(146 mg, 0.76 mmol)，并在室温下将反应混合物搅拌一整夜。使用酸性Dowex 50X4-200树脂(3 g)的塞子(其已经过10%的盐酸水溶液预冲洗)纯化该粗品反应混合物。使用甲醇(25 mL)洗脱该树脂以除去所有的非碱性副产品。然后使用2:2:1的甲醇/水/氢氧化铵溶液(100 mL)洗脱所需要的化合物。将所得到的溶液浓缩至较小的体积(1 mL)并冷冻干燥得到白色固体状的标题化合物(30 mg, 29%)。¹H NMR (d₄-甲醇) δ 0.94 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.45 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.52 (1H dd, J = 6.4, 12.0 Hz), 2.65 (1H dd, J = 3.4, 12.0 Hz), 2.75 (1H, m), 3.52-4.05 (9H, m), 6.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.7 Hz)。

MS m/z 340.1 ($M+H$)⁺。

生物学评价

可以按照下述试验评价本发明的化合物的生物活性：

GCS 的抑制

GCS 的抑制的评价基本上是按照如 Platt 等, J. Biol. Chem., (1994), 269, 27108 所述的方法进行的, 酶源为在昆虫细胞中表达的人重组 GCS。

非溶酶体- β -葡萄糖脑苷脂酶的抑制

非溶酶体- β -葡萄糖脑苷脂酶的抑制的评价基本上是按照如 Overkleeft, H. S. 等, J. Biol. Chem. (1998) 273, 26522-26527 所述的方法进行的, 不同之处仅在于: 使用整个 MCF7 (人胸肿瘤细胞株) 的细胞提取物作为酶的来源以代替脾脏薄膜悬浮液; 使用 5 mM (而不是 3 mM) 的 4-MU- β -糖苷作为基质, 并 0.2M 的使用柠檬酸盐/磷酸盐 (pH 为 5.8) 代替 McIlvaine 缓冲液。

表 I 显示了本发明的化合物对人 GCS 和非溶酶体- β -葡萄糖脑苷脂酶的 IC₅₀ 值。

表 I

实 施 例	葡萄糖苷酰鞘氨醇合酶的 抑制 (IC ₅₀ μ M)	非溶酶体- β -葡萄糖脑苷脂酶的 抑制 (IC ₅₀ μ M)
实 施 例 1	4.8	2.5

通过测量葡萄糖苷酰鞘氨醇 (GlcCer) 的消耗评估基于细胞的 GCS 抑制的 IC₅₀ 值

使用不同浓度 (0; 0.01; 0.05; 0.25; 1.25 和 6.25 μ M) 的被测试的本发明的

化合物培养人乳腺上皮细胞 (MCF-7) 5~7 天。收集细胞并提取总的细胞脂质。通过按照本领域已知的方法, 在 DIPE/1-丁醇/盐水悬浮液中分配将中性的糖脂分离出来。然后按照本领域已知的方法, 使用非极性 TLC 条件 (氯仿: 甲醇: 0.2 %CaCl₂; 65:35:8) 通过高效薄层层析法 (HPTLC) 分离该中性的糖脂提取物。将 GlcCer 带显色并且立即扫描薄层色谱板。然后使用 Scion 图像软件对照 GlcCer 标准品对样品中的气液色谱进行定量。这样能够计算用于抑制 GCS 的本发明的化合物的基于细胞的 IC₅₀ 值。