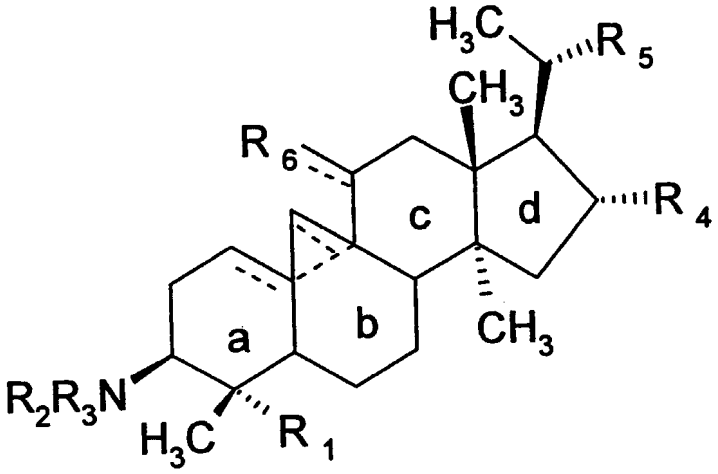
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成21年3月5日(2009.3.5)

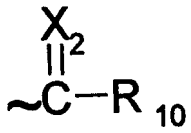
【公表番号】特表2008-528656(P2008-528656A)
【公表日】平成20年7月31日(2008.7.31)
【年通号数】公開・登録公報2008-030
【出願番号】特願2007-553576(P2007-553576)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｊ　53/00　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/57　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/28　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/16　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　21/04　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/02　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/58　　(2006.01)
Ｃ０７Ｊ　71/00　　(2006.01)
Ｃ０７Ｊ　63/00　　(2006.01)
Ｃ０７Ｂ　61/00　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｊ　53/00　　ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ　31/57
Ａ６１Ｐ　25/28
Ａ６１Ｐ　25/16
Ａ６１Ｐ　21/04
Ａ６１Ｐ　25/02
Ａ６１Ｋ　31/58
Ｃ０７Ｊ　71/00
Ｃ０７Ｊ　63/00
Ｃ０７Ｂ　61/00　　３００

【手続補正書】
【提出日】平成21年1月13日(2009.1.13)
【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】
下記の一般式(I) のトリテルペンアルカロイド：

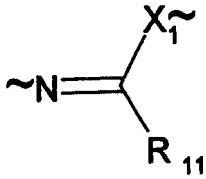
【化１】



[式中、
環aおよびbに存在する3本の点線のうち1本および1本のみが結合を表し、
R_1は$-CH_2X_1R_7$、$-CH=NR_8$または-CH=Oを表し、ここで、
X_1はO、NHまたはSであり、
R_7は水素原子、C_1-C_{10}アルキル、アルキル(C_1-C_{10})フェニル、アルキル(C_1-C_{10})カルボニル、アルキル(C_1-C_{10})-ビス[トリアルキル(C_1-C_{10})シリル]またはSO_2R_9であり、R_9はC_1-C_{10}アルキルまたはアルキル(C_1-C_{10})フェニルであり、但し、X_1がSであるときには、R_7はSO_2R_9ではなく、
R_8は水素原子、C_1-C_{10}アルキル、アルキル(C_1-C_{10})フェニル、アルキル(C_1-C_{10})カルボニル、アルキル(C_1-C_{10})-ビス[トリアルキル(C_1-C_{10})シリル]またはSO_2R_9であり、R_9はC_1-C_{10}アルキルまたはアルキル(C_1-C_{10})フェニルであり、
R_2およびR_3は、互いに独立して水素原子または
【化２】

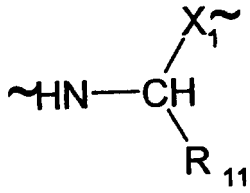


(式中、X_2はO、NHまたはSであり、R_{10}は水素原子、C_1-C_{10}アルキル、フェニル、C_3-C_{10}シクロアルキル、またはアルキル(C_1-C_{10})フェニルである)
を表し、但し、R_2またはR_3の少なくとも一つおよび一つだけは水素原子であるか、または
R_2は存在せず、R_1は$-CH_2X_1R_7$であり、$-NR_3$と$-X_1R_7$が一緒になって
【化３】

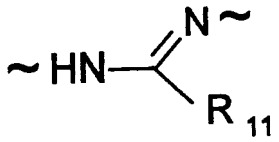


(式中、R_{11}は水素原子、C_1-C_{10}アルキル、フェニル、C_3-C_{10}シクロアルキル、アルキル(C_1-C_{10})フェニルである)
を表すか、または
R_2は水素原子であり、R_1は$-CH_2X_1R_7$であり、$-NHR_3$と$-X_1R_7$が一緒になって

【化４】



(式中、R_{11}は水素原子、C_1-C_{10}アルキル、フェニル、C_3-C_{10}シクロアルキルまたはアルキル(C_1-C_{10})フェニルである)
を表すか、または
R_2は水素原子であり、R_1は-CH_2=NR_8であり、-NHR_3と=NR_8が一緒になって
【化５】

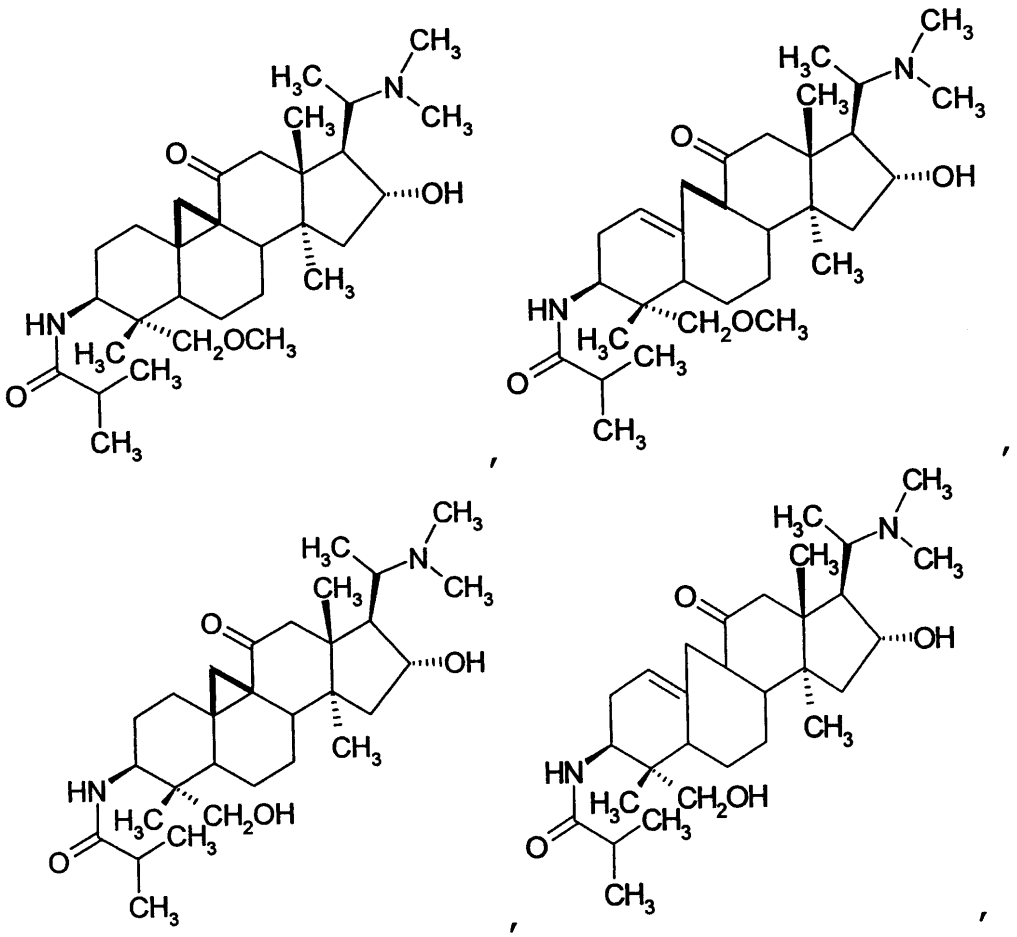


(式中、R_{11}は水素原子、C_1-C_{10}アルキル、フェニル、C_3-C_{10}シクロアルキルまたはアルキル(C_1-C_{10})フェニルである)
を表し、
R_4は水素原子、C_1-C_{10}アルキルまたは基-X_3R_{12}であり、ここで、X_3がO、NHまたはSであり、有利にはOであり、R_{12}が水素原子、アルキル(C_1-C_{10})カルボニル、アルキル(C_1-C_{10})フェニル、アルキル(C_1-C_{10})スルホニル、アルキル(C_1-C_{10})フェニルスルホニルまたはアルキル(C_1-C_{10})-ジアルキル(C_1-C_{10})シリルであり、有利には水素原子であり、
R_5はN-オキシド基$N^+OCH_3R_{13}$または基NCH_3R_{13}であり、ここで、R_{13}が水素原子、C_3-C_{10}シクロアルキル、C_1-C_{10}アルキル、フェニルまたはフタルイミド、有利には-CH_3であり、
【化６】

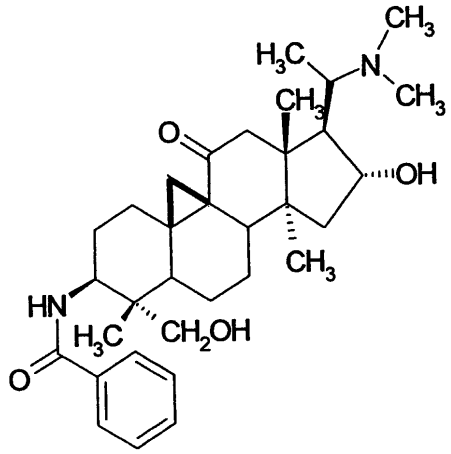


は=Oまたは-OR_{14}であり、ここで、R_{14}が水素原子、C_1-C_{10}アルキル、アルキル(C_1-C_{10})カルボニル、アルキル(C_1-C_{10})フェニルまたはアルキル(C_1-C_{10})スルホニルである。]
またはその薬学上許容可能な付加塩、異性体、鏡像異性体、またはジアステレオ異性体、並びにそれらの混合物
（但し、下式の化合物：

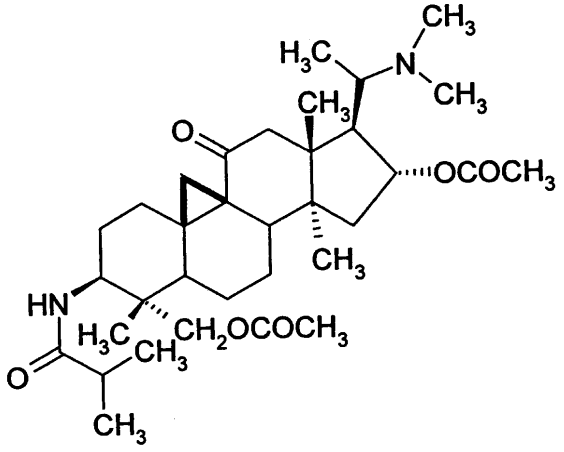
【化７】



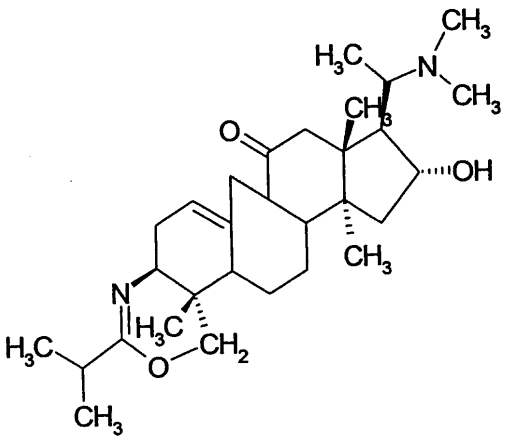
【化８】



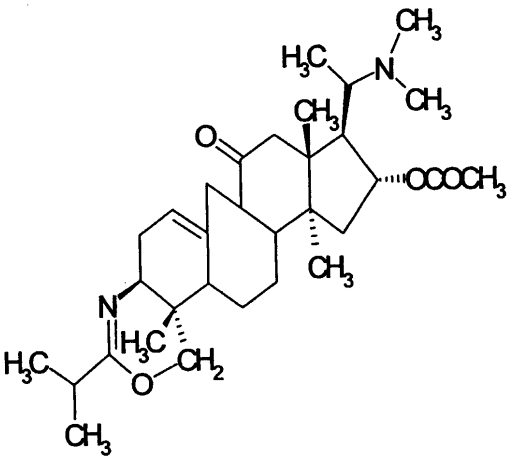
,



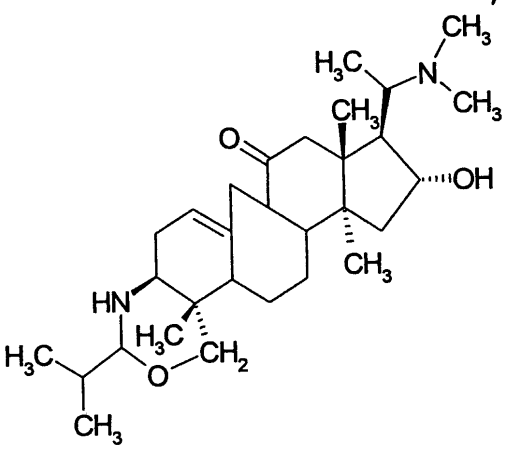
,



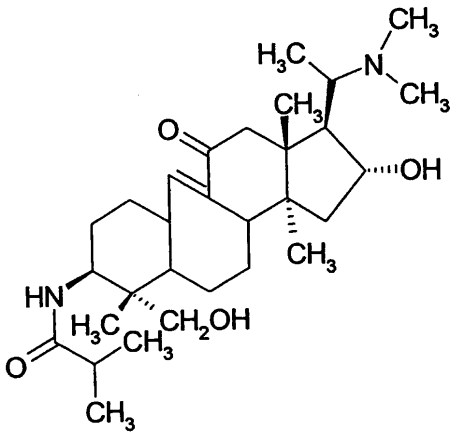
,



,

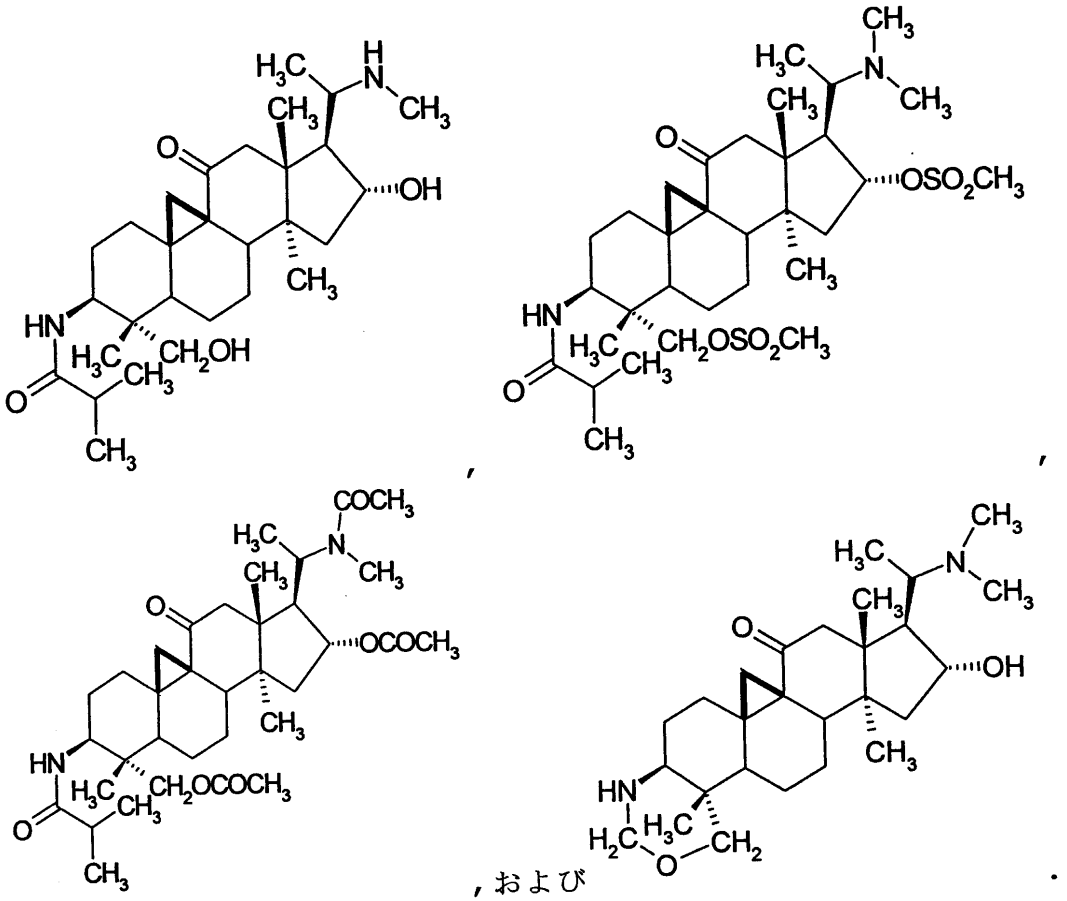


,



,

【化９】



を除く）。

【請求項２】

R_1が-$CH_2X_1R_7$である、請求項1に記載のトリテルペンアルカロイド。

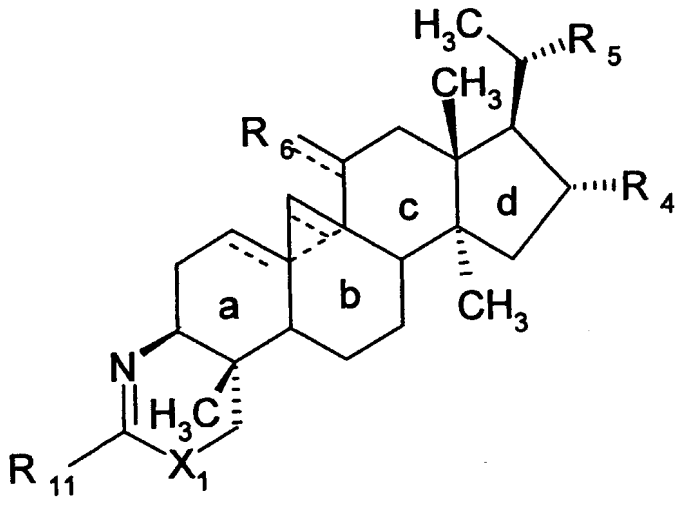
【請求項３】

X_1が0である、請求項1または2に記載のトリテルペンアルカロイド。

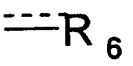
【請求項４】

前記トリテルペンアルカロイドが、下記の一般式(II)で表される、請求項1～3のいずれか一項に記載のトリテルペンアルカロイド、またはその薬学上許容可能な付加塩、異性体、鏡像異性体、およびジアステレオ異性体、並びにそれらの混合物：

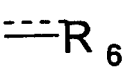
【化１０】



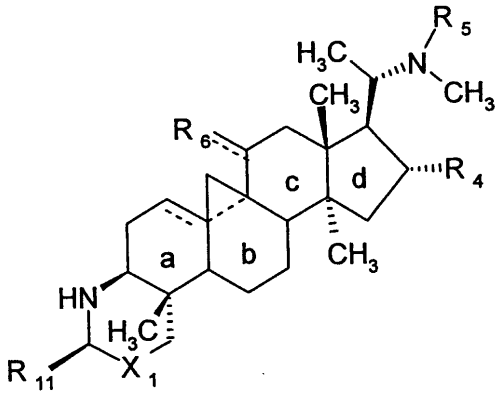
（式中、
環aおよびbに存在する3本の点線のうち1本および1本のみが結合を表し、
R_4、R_5、R_{11}および
【化１１】



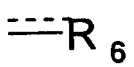
が請求項1で定義した通りであり、X_1は請求項1または3で定義した通りである）。
【請求項５】
【化１２】



が=0である、請求項1～4のいずれか一項に記載のトリテルペンアルカロイド。
【請求項６】
前記トリテルペンアルカロイドが、下記の一般式(III) で表される、請求項1～3または5のいずれか一項に記載のトリテルペンアルカロイド、またはその薬学上許容可能な付加塩、異性体、鏡像異性体、およびジアステレオ異性体、並びにそれらの混合物：
【化１３】

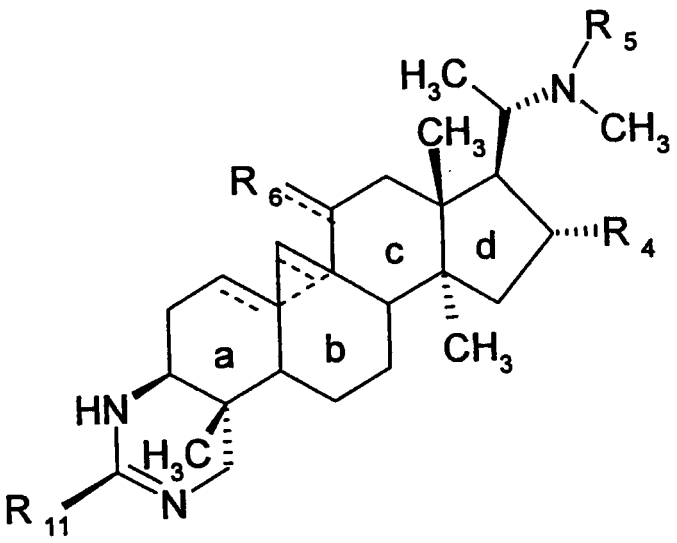


(式中、
環aおよびbに存在する3本の点線のうち1本および1本のみが結合を表し、
R_4、R_5、およびR_{11}が請求項1で定義した通りであり、X_1が請求項1または3で定義した通りであり、
【化１４】

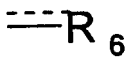


が請求項1または5で定義した通りである)。
【請求項７】
前記トリテルペンアルカロイドが、下記の一般式VIIIで表される、請求項1または5に記載のトリテルペンアルカロイド、またはその薬学上許容可能な付加塩、異性体、鏡像異性体、およびジアステレオ異性体、並びにそれらの混合物：

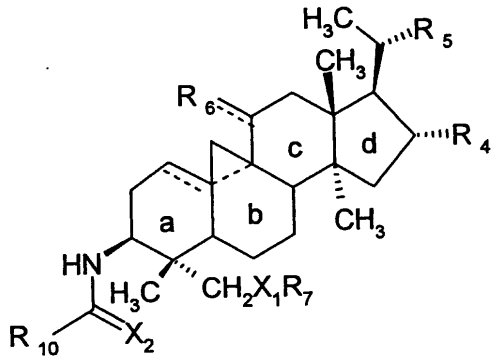
【化１５】



(式中、
環aおよびbに存在する3本の点線のうち1本および1本のみが結合を表し、
R_4、R_5、およびR_{11}が請求項1で定義した通りであり、
【化１６】

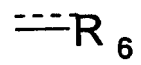


が請求項1または5で定義した通りである)。
【請求項８】
前記トリテルペンアルカロイドが、下記の一般式IVで表されるものである、請求項1～3または5のいずれか一項に記載のトリテルペンアルカロイド：
【化１７】



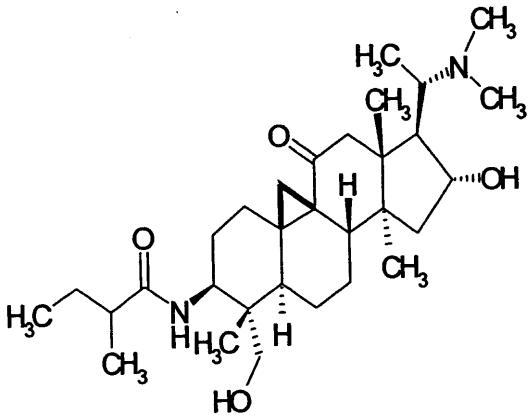
(式中、
環aおよびbに存在する3本の点線のうち1本および1本のみが結合を表し、
R_4、R_5、R_7、X_2およびR_{10}は請求項1で定義した通りであり、
X_1は請求項1または3で定義した通りであり、

【化１８】

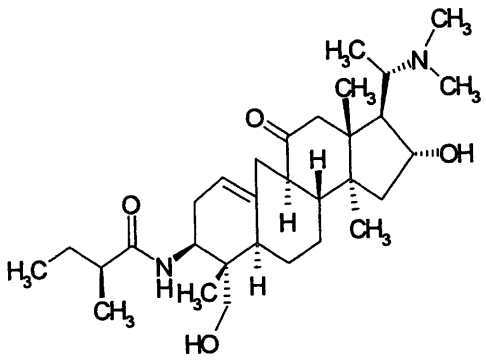


は請求項1または5で定義した通りである)
またはその薬学上許容可能な付加塩、異性体、鏡像異性体、およびジアステレオ異性体、並びにそれらの混合物。
【請求項９】
X_2が0である、請求項1～6または8のいずれか一項に記載のトリテルペンアルカロイド。
【請求項１０】
R_{10}またはR_{11}が互いに独立してC_1-C_{10}アルキルであり、有利には分岐状のものである、請求項1～9のいずれか一項に記載のトリテルペンアルカロイド。
【請求項１１】
前記トリテルペンアルカロイドが、下式から選択されるものである、請求項1～10のいずれか一項に記載のトリテルペンアルカロイド。

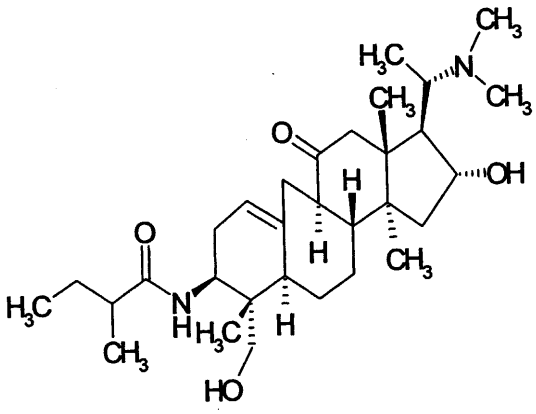
【化１９】



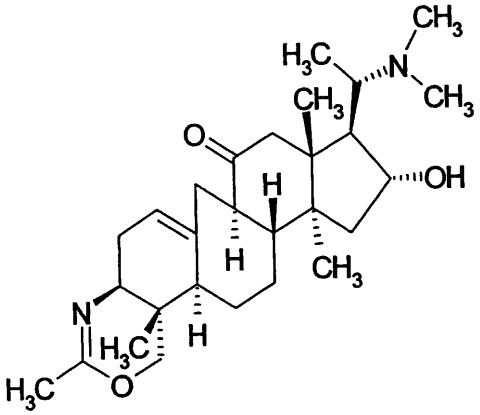
6h ,



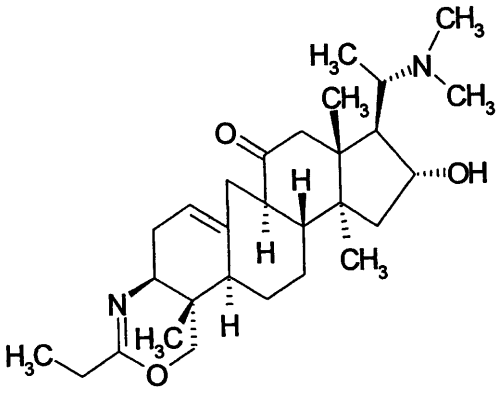
7e ,



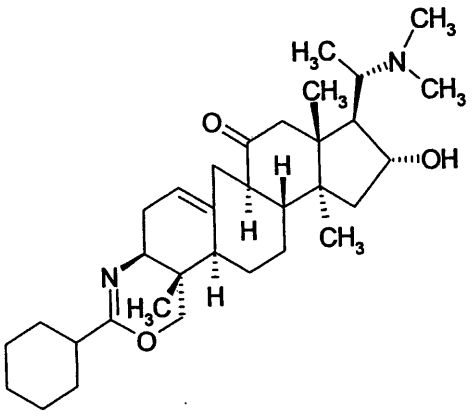
7h ,



8a ,

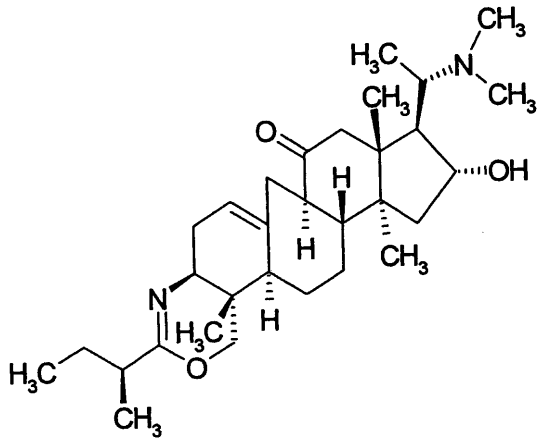


8c ,

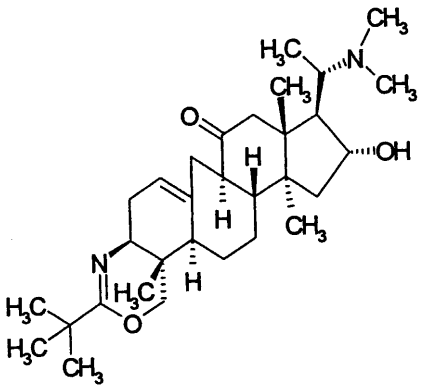


8d ,

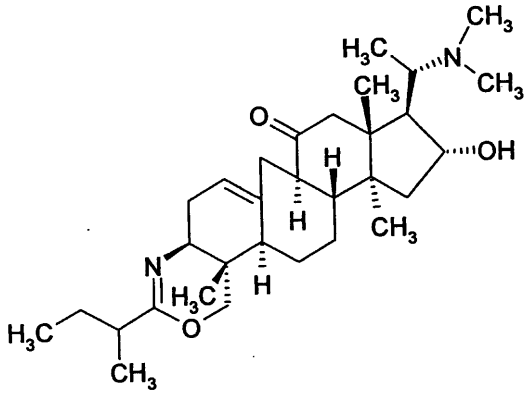
【化２０】



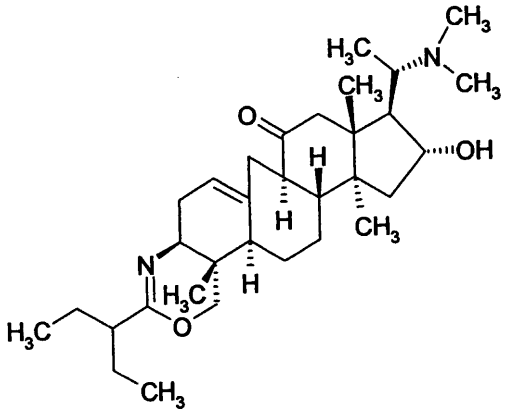
8e ,



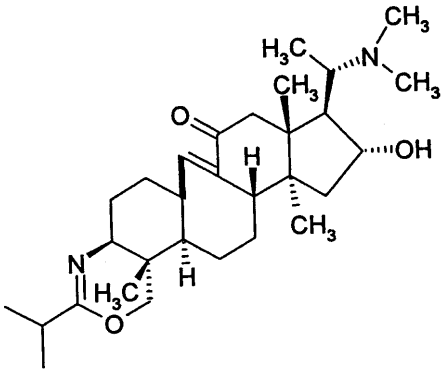
8f ,



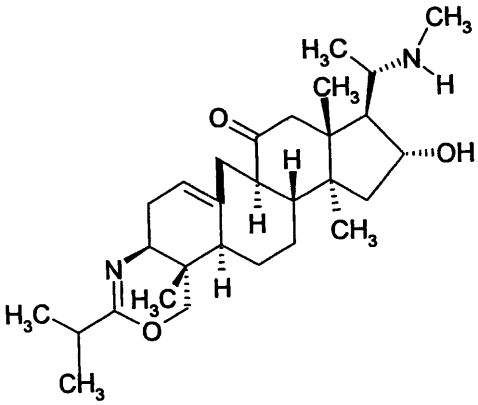
8h ,



8i ,

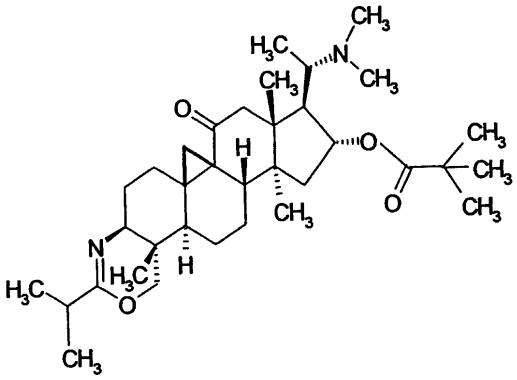


32 ,

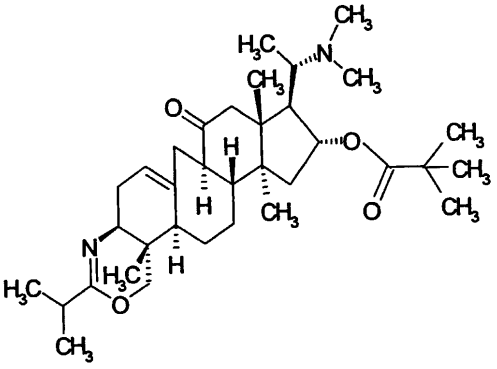


33 ,

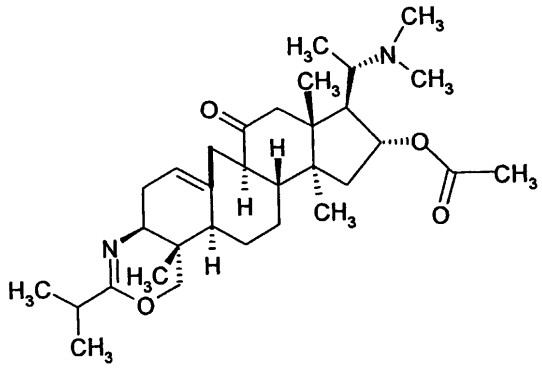
【化２１】



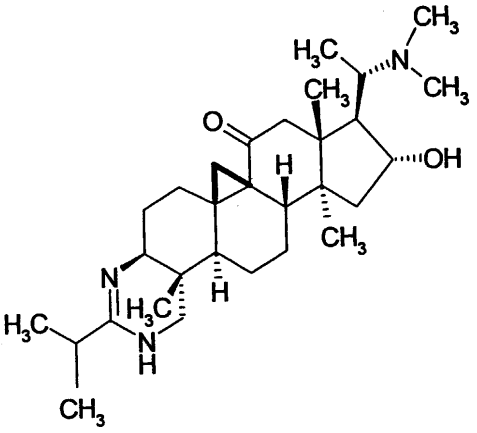
38 ,



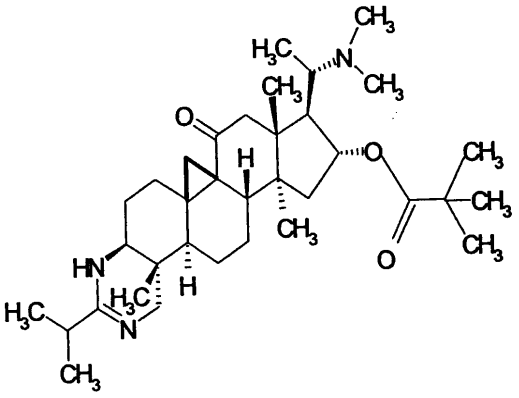
39 ,



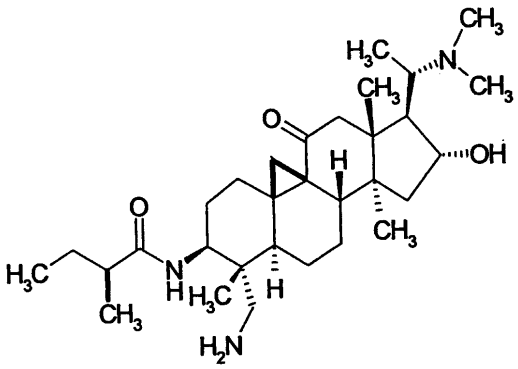
40 ,



51 ,

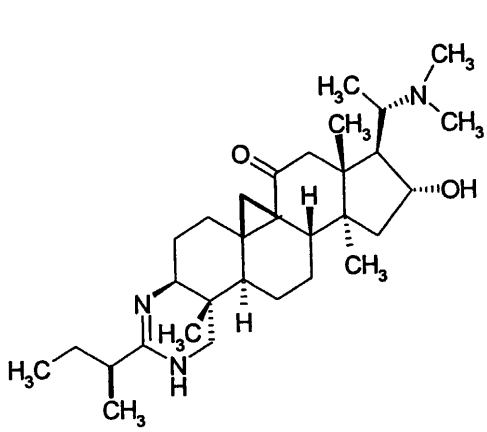


52 ,

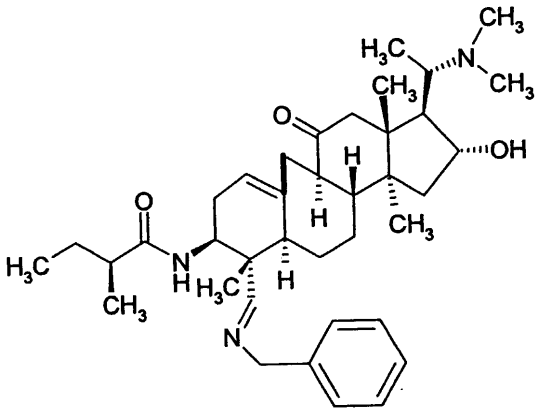


63 ,

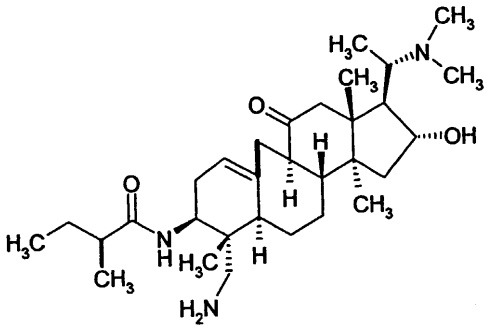
【化２２】



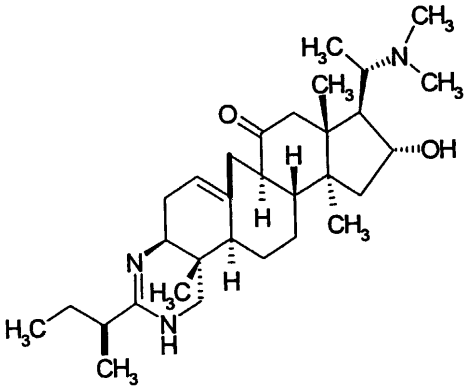
64 ，



68 ，



70 ，および

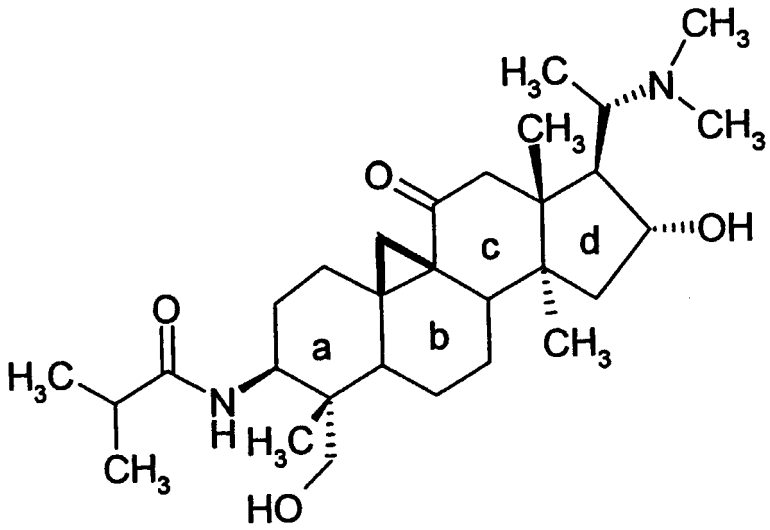


71 .

【請求項１２】

下記の式(2)の化合物の製造方法であって、

【化２３】



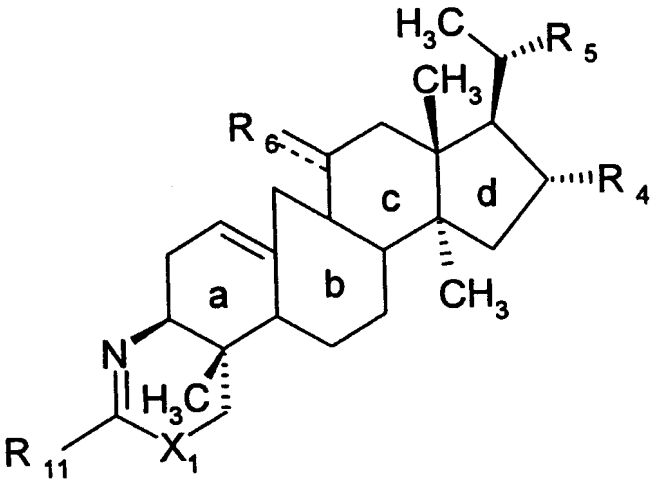
下記の連続工程：

a) バクサス バクテリカ ワイルド（Buxus balearica Wild）の粉砕して乾燥した葉をアルカリ化し、

b) CH_2Cl_2/EtOH混合物中での抽出および浸軟して固形抽出物を得て、
c) pH 5.8-6においてジクロロメタンで抽出して式(2)の化合物の粗製抽出物を得て、
d) 式(2)の化合物を、有利にはアセトン中での再結晶によって精製すること
を含んでなる、方法。

【請求項１３】
下記の一般式IIaの化合物：

【化２４】



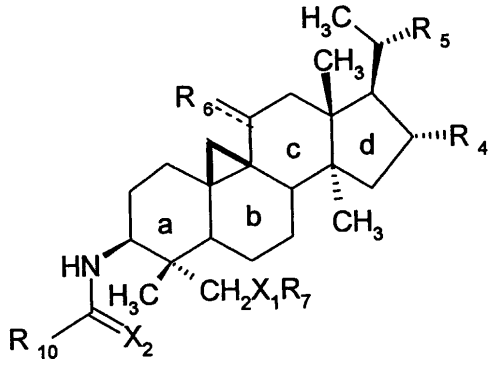
(式中、R_4、R_5、R_{11}、X_1、および

【化２５】



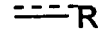
は請求項4で定義した通りである)
の製造方法であって、下記の連続工程：
a) 下記の式IVbの化合物：

【化２６】



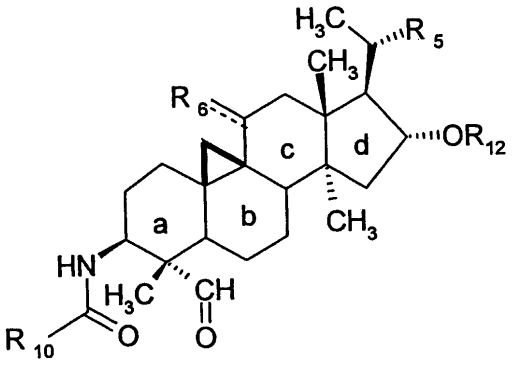
(式中、R_5、R_{10}、および

【化２７】

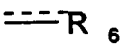


は請求項8で定義した通りであり、R_4は-OR_{12}であって、R_{12}は請求項1で定義した通りであり、X_1はNHであり、R_7はHであり、X_2はOである)
を0.03mmHgの圧力の下、235℃-270℃の温度で3時間熱分解し、

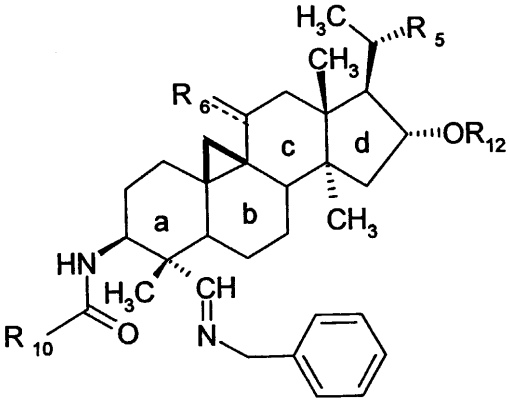
b) 工程aで得られた混合物を、有利には0.03mmHgの圧力の下、235℃-270℃の温度で水酸化テトラアルキルアンモニウム、有利には水酸化テトラエチルアンモニウムの存在下にて熱分解すること
を含んでなる、方法。
【請求項１４】
前記式IVbの化合物が、以下の連続工程：
下記の一般式IXの化合物：
【化２８】



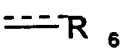
（式中、R_5、R_{10}、R_{12}、および
【化２９】



は上記一般式IVbで定義した通りである）
と、ベンジルアミンとをジクロロメタン中無水硫酸マグネシウムの存在下にて反応させて、下式Xの化合物：
【化３０】

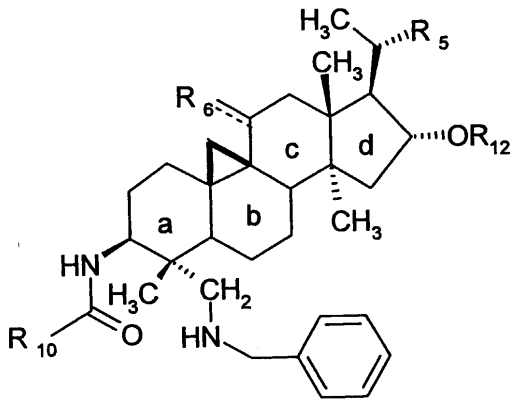


(式中、R_5、R_{10}、R_{12}、および
【化３１】



は前記一般式IXで定義した通りである）
を得、
前記式Xの化合物と、シアノ水素化ホウ素ナトリウムおよび氷酢酸とを、メタノール中で反応させて、下式XIの化合物：

【化３２】



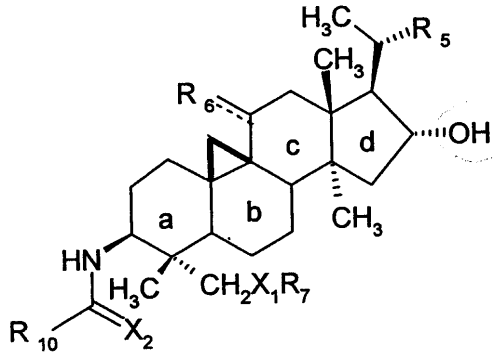
(式中、R_5、R_{10}、R_{12}、および

【化３３】



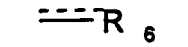
は前記一般式Xで定義した通りである)
を得、
メタノール中30% Pd/C触媒の存在下にて、式XIの化合物を、ギ酸アンモニウムとまたは水素圧下にてpH3で氷酢酸と反応させた後、アンモニア溶液でアルカリ性にして、式IVbの化合物を得ること
を含んでなる方法によって得られる、請求項13に記載の方法。
【請求項１５】
式IX(式中、R12は水素原子ではない)の化合物を、以下の連続工程：
ピリジン/ジクロロメタン混合物中で式$(R_{12})_2O$(式中、R_{12}は請求項8で定義した通りであるが、水素原子ではない)の化合物と反応させることによって、下記の一般式IVbの化合物：

【化３４】



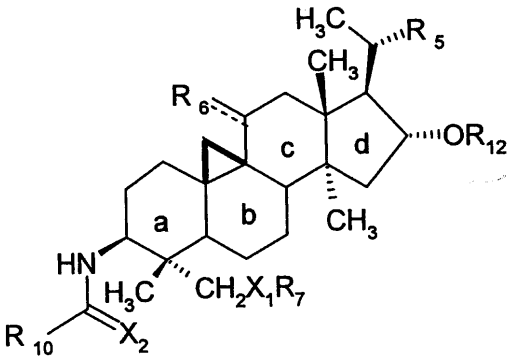
(式中、R_5、R_{10}、および

【化３５】

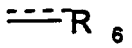


は請求項8で定義した通りであり、R_7はHであり、X_1およびX_2は0である)
のヒドロキシル基を保護し、下記の一般式IVbの化合物:

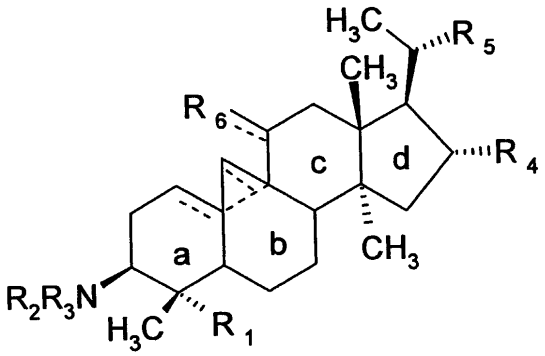
【化３６】



(式中、R_5、R_{10}、および
【化３７】

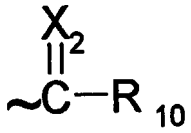


は請求項8で定義した通りであり、R_7はHであり、R_{12}は請求項1で定義した通りであるが、水素原子ではなく、X_1およびX_2は0である)
を得、
前記で定義した通りの式IVbの化合物を、ジクロロメタン中でデス－マーチン ペルイオジナンと反応させ、式IX (式中、R_{12}は水素原子ではない)の化合物を得ること
を含んでなる方法によって得る、請求項14に記載の方法。
【請求項１６】
式IX (式中、R_{12}は水素原子である)の化合物を、式IX(式中、R_{12}は水素原子ではない)の化合物の脱保護反応によって得る、請求項15に記載の方法。
【請求項１７】
下記の一般式(I) のトリテルペンアルカロイド：
【化３８】

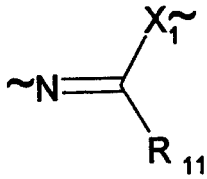


[上記式中、
環aおよびbに存在する3本の点線のうち1本および1本のみが結合を表し、
R1は$-CH_2X_1R_7$、$-CH=NR_8$または-CH=O
(式中、
X_1は0、NHまたはSであり、
R_7は水素原子、C_1-C_{10}アルキル、アルキル(C_1-C_{10})フェニル、アルキル(C_1-C_{10})カルボニル、アルキル(C_1-C_{10})-ビス[トリアルキル(C_1-C_{10})シリル]またはSO_2R_9であり、R_9はC_1-C_{10}アルキルまたはアルキル(C_1-C_{10})フェニルであり、但し、X_1がSであるときには、R_7はSO_2R_9ではなく、
R8は、水素原子、C_1-C_{10}アルキル、アルキル(C_1-C_{10})フェニル、アルキル(C_1-C_{10})

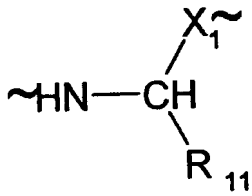
カルボニル、アルキル(C_1-C_{10})-ビス[トリアルキル(C_1-C_{10})シリル]またはSO_2R_9であって、R_9はC_1-C_{10}アルキルまたはアルキル(C_1-C_{10})フェニルである)
であり、
R_2およびR_3は、互いに独立して水素原子または
【化３９】



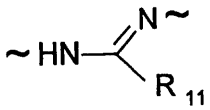
(式中、X_2はO、NHまたはSであり、R_{10}は水素原子、C_1-C_{10}アルキル、フェニル、C_3-C_{10}シクロアルキル、またはアルキル(C_1-C_{10})フェニルである)
であり、但し、R_2またはR_3の少なくとも一つおよび一つだけは水素原子であるか、または
R_2は存在せず、R_1は$-CH_2X_1R_7$であり、$-NR_3$と$-X_1R_7$が一緒になって
【化４０】



(式中、R_{11}は水素原子、C_1-C_{10}アルキル、フェニル、C_3-C_{10}シクロアルキル、アルキル(C_1-C_{10})フェニルである)
を表すか、または
R_2は水素原子であり、R_1は$-CH_2X_1R_7$であり、$-NHR_3$と$-X_1R_7$が一緒になって
【化４１】

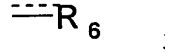


(式中、R_{11}は水素原子、C_1-C_{10}アルキル、フェニル、C_3-C_{10}シクロアルキルまたはアルキル(C_1-C_{10})フェニルである)
を表すか、または
R_2は水素原子であり、R_1は$-CH_2=NR_8$であり、$-NHR_3$と$=NR_8$が一緒になって
【化４２】



(式中、R_{11}は水素原子、C_1-C_{10}アルキル、フェニル、C_3-C_{10}シクロアルキルまたはアルキル(C_1-C_{10})フェニルである)
を表し、
R4は水素原子、C_1-C_{10}アルキルまたは基$-X_3R_{12}$であって、X_3がO、NHまたはSであり、有利にはOであり、R_{12}が水素原子、アルキル(C_1-C_{10})カルボニル、アルキル(C_1-C_{10})フェニル、アルキル(C_1-C_{10})スルホニル、アルキル(C_1-C_{10})フェニルスルホニルまたはアルキル(C_1-C_{10})-ジアルキル(C_1-C_{10})シリルであり、有利には水素原子であり、
R_5は基$N^+OCH_3R_{13}$または基NCH_3R_{13}であり、ここで、R_{13}が水素原子、C_3-C_{10}シクロアルキル、C_1-C_{10}アルキル、フェニルまたはフタルイミド、有利には$-CH_3$であり、

【化４３】

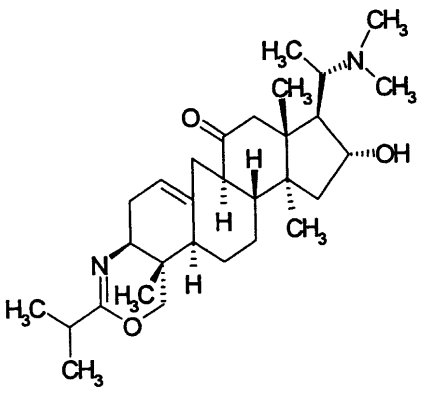


は=Oまたは-OR_{14}であり、ここで、R14が水素原子、C_1-C_{10}アルキル、アルキル(C_1-C_{10})カルボニル、アルキル(C_1-C_{10})フェニルまたはアルキル(C_1-C_{10})スルホニルである]
またはその薬学上許容可能な付加塩、異性体、鏡像異性体、またはジアステレオ異性体、並びにそれらの混合物。

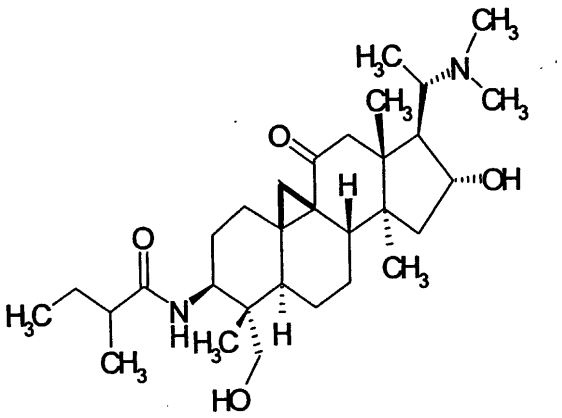
【請求項１８】

前記トリテルペンアルカロイドが下式の化合物から選択されるものである、請求項17に記載の、薬剤として使用するためのトリテルペンアルカロイド。

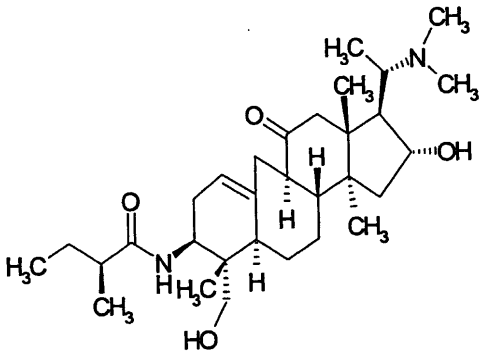
【化４４】



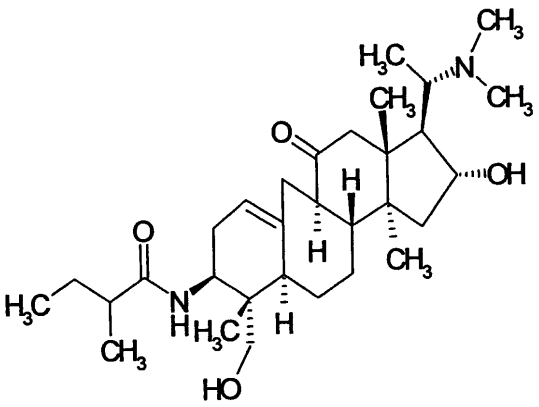
1 ,



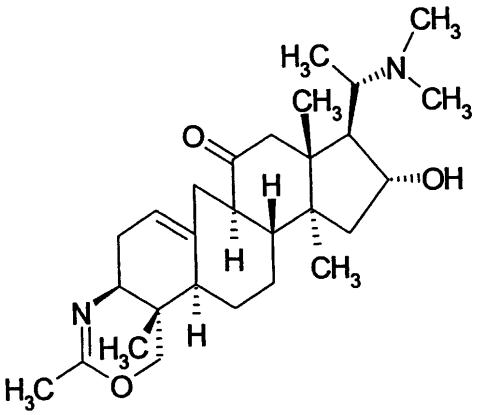
6h ,



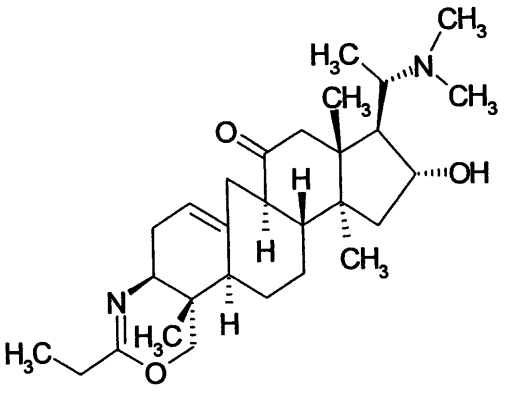
7e ,



7h ,

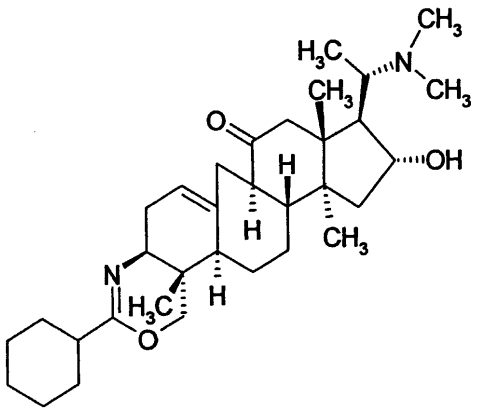


8a ,

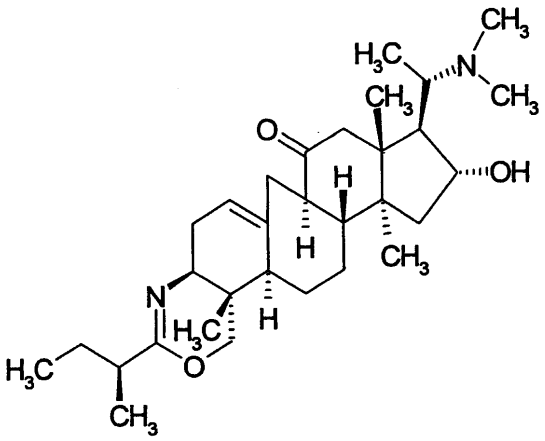


8c ,

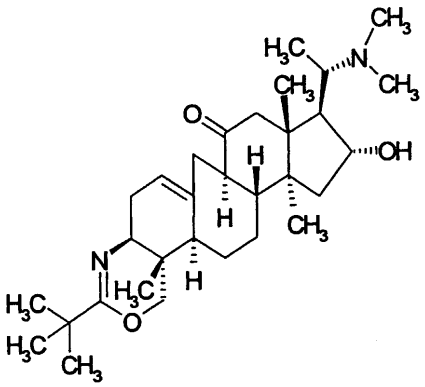
【化４５】



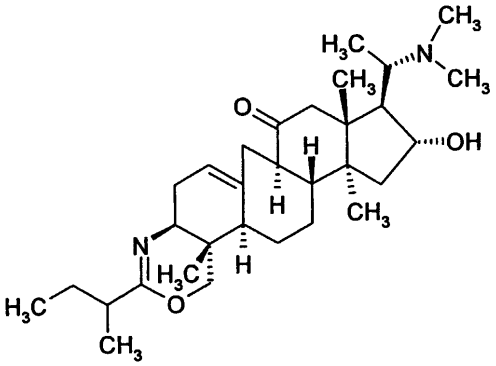
8d ,



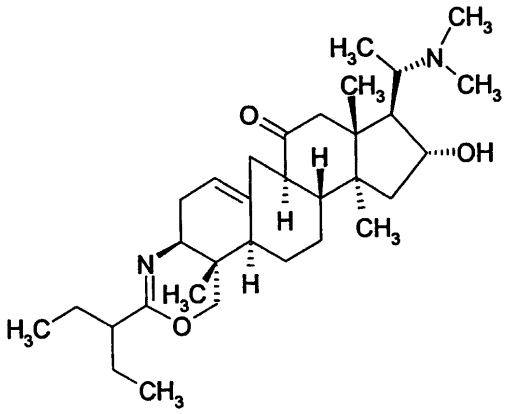
8e ,



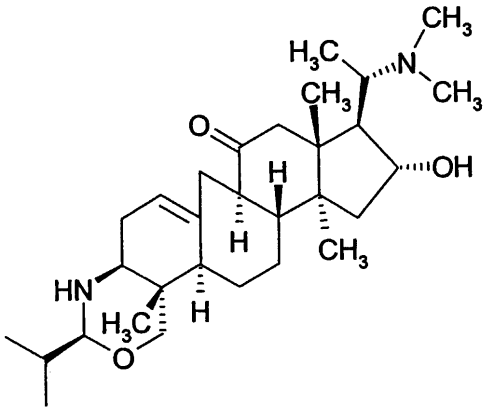
8f ,



8h ,

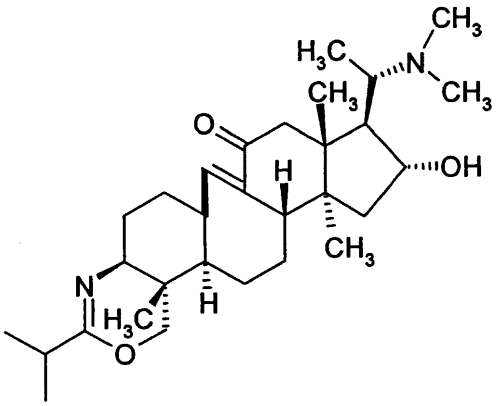


8i ,

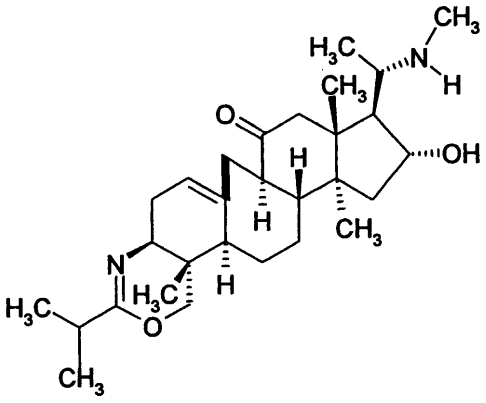


12 ,

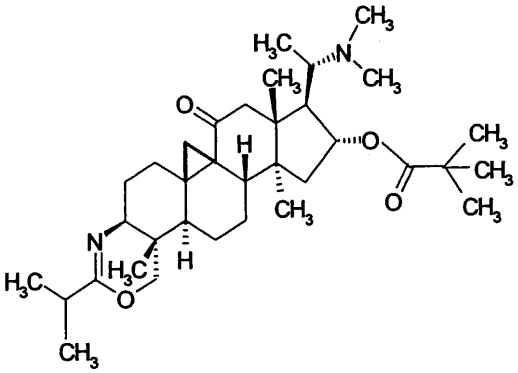
【化４６】



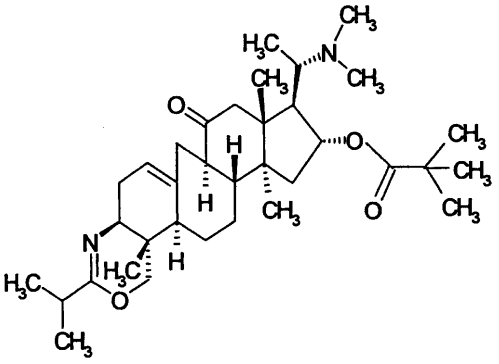
32 ,



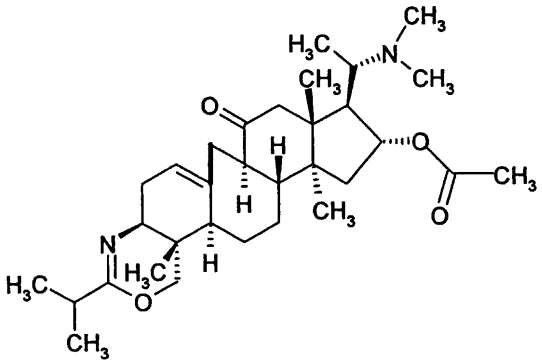
33 ,



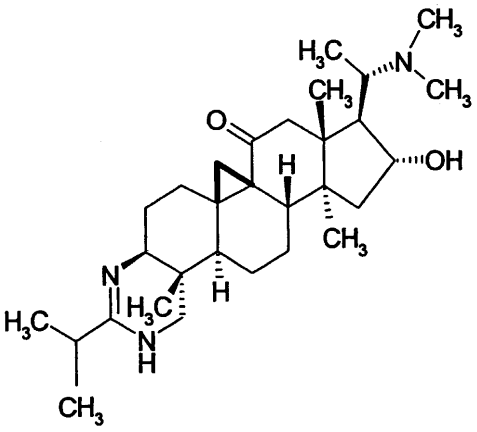
38 ,



39 ,

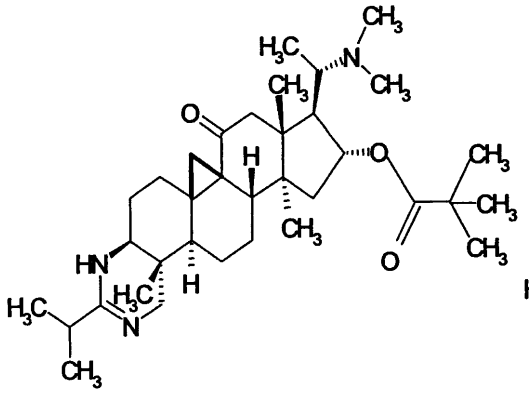


40 ,

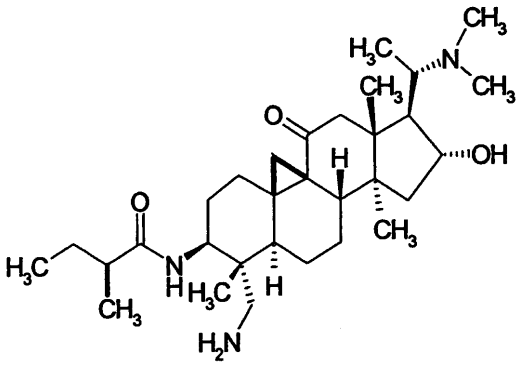


51 ,

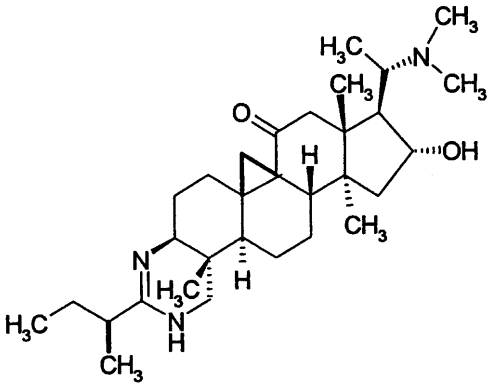
【化４７】



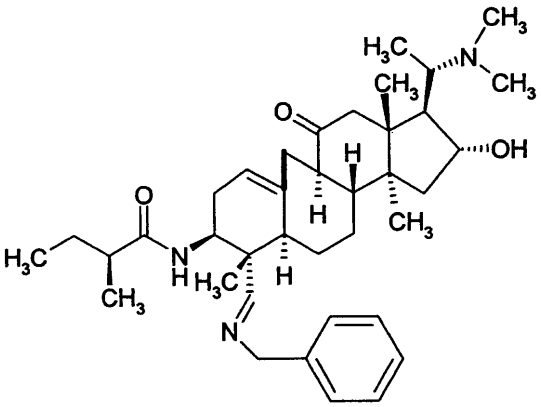
52 ,



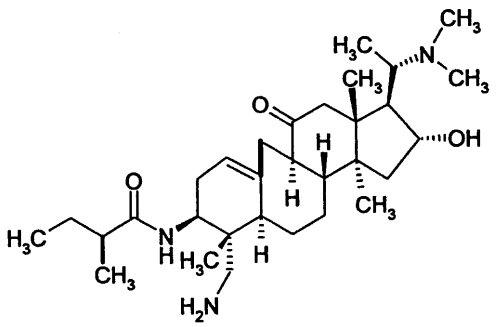
63 ,



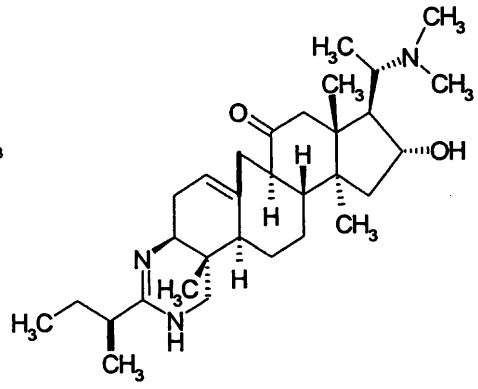
64 ,



68 ,



70 および



71 .

【請求項１９】

前記薬剤が中枢または末梢神経系の疾患に罹っている患者の治療を意図するものである、請求項17または18に記載のトリテルペンアルカロイド。

【請求項２０】

中枢または末梢神経系の前記疾患が、アルツハイマー病、加齢またはアルツハイマー病に関連した記憶障害、21トリソミーに関連した障害、レヴィー小体痴呆、パーキンソン痴呆、血管性痴呆、譫妄、外傷性脳障害、筋シナプス後受容体に作用する神経筋遮断薬を放出する先天性または自己免疫性の筋無力症、任意のコリン作動性症候群であって、放出されるアセチルコリンエステラーゼの量が減少するものを含んでなる群から選択されるものである、請求項19に記載のトリテルペンアルカロイド。