

【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30年9月6日(2018.9.6)

【公表番号】特表2015-527406(P2015-527406A)

【公表日】平成27年9月17日(2015.9.17)

【年通号数】公開・登録公報2015-058

【出願番号】特願2015-531307(P2015-531307)

【国際特許分類】

C 0 7 D 453/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 K 38/46 (2006.01)

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

C 0 7 D 471/18 (2006.01)

C 0 7 D 487/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 31/439 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 453/02 C S P

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/28

A 6 1 K 37/54

A 6 1 K 37/48

C 0 7 D 471/18

C 0 7 D 487/08

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/495

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/501

【誤訳訂正書】

【提出日】平成30年7月25日(2018.7.25)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

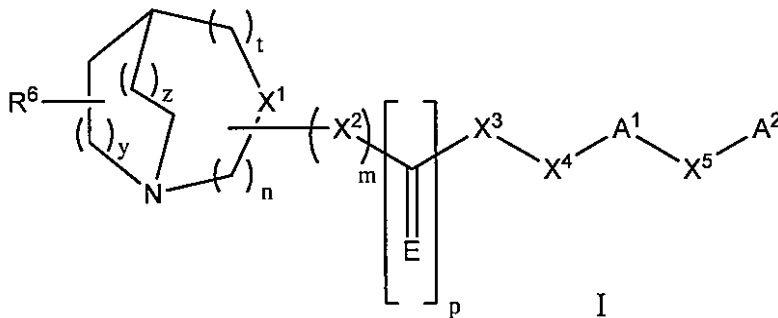
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法で使用するための医薬組成物であって、有効量の以下の構造式によって表される化合物を含む、上記医薬組成物。

【化1】



または薬学的に許容されるその塩 [式中 :

n は、1、2 または 3 であり ;

m は、0 または 1 であり ;

p は、1 であり ;

t は、0、1 または 2 であり ;

y は、1 であり ;

z は、0 または 1 であり ;

E は、S、O、NH、NOH、NNO₂、NCN、NR、NOR または NSO₂R であり ;

X¹ は、m が 1 である場合は CR¹ であり、または m が 0 である場合は N であり ;

X² は、O、-NH、-CH₂-、SO₂、NH-SO₂; CH(C₁~C₆) アルキル または -NR² であり ;

X³ は、直接結合、O、-NH、-CH₂-、CO、-CH(C₁~C₆) アルキル、SO₂NH、-CO-NH- または -NR³ であり ;

X⁴ は、直接結合、CR⁴R⁵、CH₂CR⁴R⁵ または CH₂-(C₁~C₆) アルキル - CR⁴R⁵ であり ;

X⁵ は、直接結合、O、S、SO₂、CR⁴R⁵; (C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) アルキルオキシ、-O-(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) アルケニル、(C₁~C₆) アルケニルオキシ、-R⁷-(C₃~C₁₀) シクロアルキル、(C₃~C₁₀) シクロアルキル - R⁷-、-R⁷-(C₆~C₁₂) アリール、(C₆~C₁₂) アリール - R⁷-、-R⁷-(C₂~C₉) ヘテロアリール、(C₂~C₉) ヘテロアリール - R⁷-、-R⁷-(C₂~C₉) ヘテロシクロアルキル、および (C₂~C₉) ヘテロシクロアルキル - R⁷- であり、ここで R⁷ は、直接結合、O、S、SO₂、CR⁴R⁵、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) アルキルオキシ、-O-(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) アルケニル、(C₁~C₆) アルケニルオキシであり ; さらに X⁵ が、-R⁷-(C₃~C₁₀) シクロアルキル、(C₃~C₁₀) シクロアルキル - R⁷-、-R⁷-(C₆~C₁₂) アリール、(C₆~C₁₂) アリール - R⁷-、-R⁷-(C₂~C₉) ヘテロアリール、(C₂~C₉) ヘテロアリール - R⁷-、-R⁷-(C₂~C₉) ヘテロシクロアルキル、および (C₂~C₉) ヘテロシクロアルキル - R⁷

- と定義される場合、(C₃~C₁₀)シクロアルキル、(C₆~C₁₂)アリーール、(C₂~C₉)ヘテロアリーール、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル基は、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルケニル、アミノ、(C₁~C₆)アルキルアミノ、(C₁~C₆)ジアルキルアミノ、(C₁~C₆)アルコキシ、O(C₃~C₆シクロアルキル)、(C₃~C₆)シクロアルコキシ、ニトロ、CN、OH、(C₁~C₆)アルキルオキシ、(C₃~C₆)シクロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシカルボニル、(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル、R⁸R⁹N-CO- (ここで、R⁸およびR⁹は、それぞれ独立に、水素および(C₁~C₆)アルキルからなる群から選択され、またはR⁸およびR⁹は、それらが結合する窒素と一緒にあって、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキルまたは(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル基(場合により、1~3個のハロ基によって置換される)を形成することができる)、(C₁~C₆)アルキルスルホニル(場合により、(C₁~C₆)アルコキシおよび(C₃~C₁₀)シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される)；

ハロ、ヒドロキシ、シアノ、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルコキシ、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₂~C₉)ヘテロアリーール(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)；または(C₃~C₁₀)シクロアルコキシ(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1~4個の置換基で置換される(C₁~C₆)アルキル；およびハロ、ヒドロキシ、シアノ、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルコキシ、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₂~C₉)ヘテロアリーール(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)；または(C₃~C₁₀)シクロアルコキシ(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1~4個の置換基で置換される(C₁~C₆)アルキルオキシからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換され；

Rは、(C₆~C₁₂)アリーール、(C₂~C₉)ヘテロアリーール、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₉)ヘテロアリーール(C₁~C₆)アルキルであり；

R¹は、H、CN、(C₁~C₆)アルキルカルボニルまたは(C₁~C₆)アルキルであり；

R²およびR³は、それぞれ独立に、-H、(C₁~C₆)アルキル(場合により、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₂)アリーール、(C₂~C₉)ヘテロアリーール、(C₁~C₆)アルキル(C₆~C₁₂)アリーール、ハロ(C₆~C₁₂)アリーールおよびハロ(C₂~C₉)ヘテロアリーールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される)であり、または場合により、X²が-NR²であり、X³が-NR³である場合、R²およびR³は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₂)アリーール、(C₂~C₉)ヘテロアリーール、(C₁~C₆)アルキル(C₆~C₁₂)アリーール、ハロ(C₆~C₁₂)アリーールおよびハロ(C₂~C₉)ヘテロアリーールから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される非芳香族複素環式環を形成することができ；

R⁴およびR⁵は、独立に、H、(C₁~C₆)アルキルから選択され、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ(C₃~C₁₀)シクロアルキル環を形成し；

R⁶は、-H、ハロゲン、-CN、(C₆~C₁₂)アリーール、(C₆~C₁₂)アリーールオキシ、(C₁~C₆)アルキルオキシ；(C₁~C₆)アルキル(場合により、1~4個のハロまたは(C₁~C₆)アルキルによって置換される)であり；

A¹は、(C₂~C₆)アルキニル；(C₃~C₁₀)シクロアルキル、(C₆~C₁₂)アリーール、(C₂~C₉)ヘテロアリーール、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキルであり、ここでA¹は、場合により、ハロ、1~3個のハロによって場合により置換される(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルケニル、アミノ、(C₁~C₆)アルキルアミノ、(C₁~C₆)ジアルキルアミノ、(C₁~C₆)アルコキシ、ニトロ、CN、-OH、1~3個のハロによって場合により置換される(C₁~C₆)アルキルオキシ；(C₁~C₆)アルコキシカルボニルおよび(C₁~C₆)アルキル

カルボニルからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；

A^2 は、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで A^2 は、場合により、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ ジアルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $O(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル)、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルコキシ、ニトロ、 CN 、 OH 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $R^8 R^9 N - CO -$ （ここで、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立に、水素および $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択され、または R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素と一緒にあって、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたは $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル基（場合により、1～3個のハロ基によって置換される）を形成することができる）、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニル（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシおよび $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される）；

ハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）；または $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；および

ハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）；または $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；

ただし、 $n + t + y + z$ の合計は、6以下であり；そして

ただし、 X^3 が、 O 、 $-NH$ 、 $-CH_2-$ 、 CO 、 $-CH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 SO_2 、 NH 、 $-CO-NH-$ または $-NR^3$ であり； X^4 が、 $CR^4 R^5$ 、 $CH_2 CR^4 R^5$ または $CH_2 - (C_1 \sim C_6)$ アルキル $-CR^4 R^5$ である場合、 A^2 は、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル $[(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $R^8 R^9 N - CO -$ （ここで、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立に、水素および $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択され、または R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素と一緒にあって、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたは $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル基（場合により、1～3個のハロ基によって置換される）を形成することができる）、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニル（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシおよび $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される）；

ヒドロキシ、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）；もしくは $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；

またはヒドロキシ、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）；もしくは $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される]でなくてはならない]。

【請求項2】

n が 1 であり ; t が 0 であり ; y が 1 であり、 z が 1 である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

m が 1 であり、 X^1 が CR^1 である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

m が 1 であり ; E が 0 であり ; X^2 が 0 であり、 X^3 が NH である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

R^4 および R^5 が、それぞれ ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル環を形成する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

X^4 が CR^4R^5 であり、ここで、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立にメチルである、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

A^1 が ($C_2 \sim C_6$) アルキニルまたは ($C_6 \sim C_{12}$) アリールまたは ($C_2 \sim C_9$) ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

R^6 が H である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

X^5 が直接結合である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

A^2 が ($C_6 \sim C_{12}$) アリールである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

R^1 が、水素またはメチルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 1 であり ; z が 0 または 1 であり ; X^1 が CR^1 であり ; m が 1 であり ; p が 1 であり ; E が 0 であり ; X^2 が 0 であり ; X^3 が NH であり ; R^1 が H であり ; X^4 が CR^4R^5 であり、ここで R^4 および R^5 は、それぞれ独立にメチルであり ; R^6 が、水素またはメチルであり ; A^1 が ($C_6 \sim C_{12}$) アリールであり ; X^5 が、直接結合、 O または CR^4R^5 であり、 A^2 が ($C_6 \sim C_{12}$) アリールである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 1 であり ; z が 0 または 1 であり ; X^1 が CR^1 であり ; m が 1 であり ; p が 1 であり ; E が 0 であり ; X^2 が 0 であり ; X^3 が NH であり ; R^1 が H であり ; X^4 が CR^4R^5 であり、ここで R^4 および R^5 は、それぞれ独立にメチルであり ; R^6 が、水素またはメチルであり ; A^1 が ($C_2 \sim C_9$) ヘテロアリールであり ; X^5 が、直接結合、 O または CR^4R^5 であり、 A^2 が ($C_6 \sim C_{12}$) アリールである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

A^2 が、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、($C_6 \sim C_{12}$) アリール、($C_2 \sim C_9$) ヘテロアリール、($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ ($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキルであり、 A^2 が、($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキル、 R^8R^9N-CO- (ここで、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立に、水素および ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群から選択され、または R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素と一緒にあって、($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキルまたは ($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキル基 (場合により、1 ~ 3 個のハロ基によって置換される) を形成することができる)、($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニル (場合により、($C_1 \sim C_6$) アルコキシおよび ($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキルから選

択される1つまたは2つの基によって置換される)；

ヒドロキシ、シアノ、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルコキシ、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₂~C₉)ヘテロアリール(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)；または(C₃~C₁₀)シクロアルコキシ(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1~4個の置換基で置換される(C₁~C₆)アルキル；および

ヒドロキシ、シアノ、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルコキシ、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₂~C₉)ヘテロアリール(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)；または(C₃~C₁₀)シクロアルコキシ(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1~4個の置換基で置換される(C₁~C₆)アルキルオキシからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項15】

X³が、O、-NH、-CH₂-、CO、-CH(C₁~C₆)アルキル、SO₂NH、-CO-NH-または-NR³であり；X⁴が、CR⁴R⁵、CH₂CR⁴R⁵またはCH₂-(C₁~C₆)アルキル-CR⁴R⁵であり；A²が、(C₃~C₁₀)シクロアルキル、(C₆~C₁₂)アリール、(C₂~C₉)ヘテロアリール、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキルであり、A²が、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル、R⁸R⁹N-CO-(ここで、R⁸およびR⁹は、それぞれ独立に、水素および(C₁~C₆)アルキルからなる群から選択され、またはR⁸およびR⁹は、それらが結合する窒素と一緒に、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキルまたは(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル基(場合により、1~3個のハロ基によって置換される)を形成することができる)、(C₁~C₆)アルキルスルホニル(場合により、(C₁~C₆)アルコキシおよび(C₃~C₁₀)シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される)；

ヒドロキシ、シアノ、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルコキシ、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₂~C₉)ヘテロアリール(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)；もしくは(C₃~C₁₀)シクロアルコキシ(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1~4個の置換基で置換される(C₁~C₆)アルキル；

またはヒドロキシ、シアノ、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルコキシ、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₂~C₉)ヘテロアリール(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)；もしくは(C₃~C₁₀)シクロアルコキシ(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1~4個の置換基で置換される(C₁~C₆)アルキルオキシからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項16】

A²が、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルコキシによって置換されるフェニルである、請求項1に記載の医薬組成物。

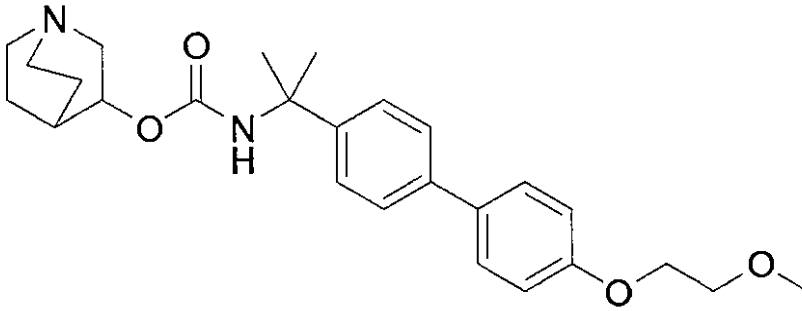
【請求項17】

nが1であり；tが0であり；yが1であり；zが1であり；X¹がCR¹であり；mが1であり；pが1であり；Eが0であり；X²がOであり；X³がNHであり；R¹がHであり；X⁴がCR⁴R⁵であり、ここでR⁴およびR⁵が、それぞれ独立にメチルであり；R⁶が水素であり；A¹がフェニルであり；X⁵が直接結合、OまたはCR⁴R⁵であり、A²が(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルコキシによって置換されるフェニルである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項18】

次式の化合物

【化 2】

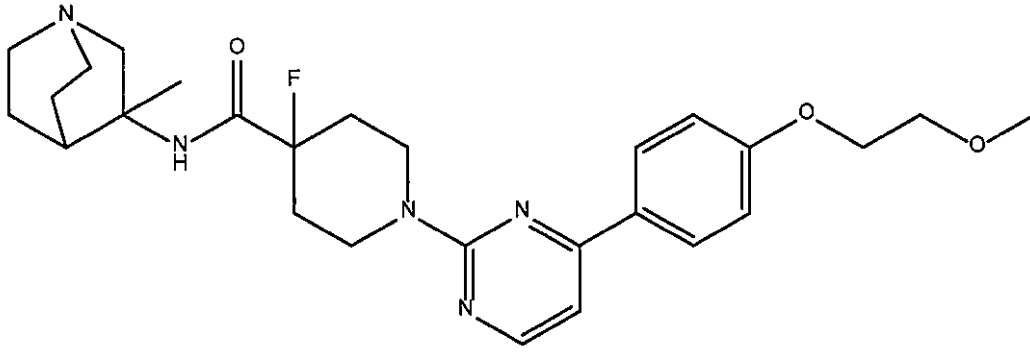


または薬学的に許容されるその塩の有効量を含む請求項 1 に記載の医薬組成物。

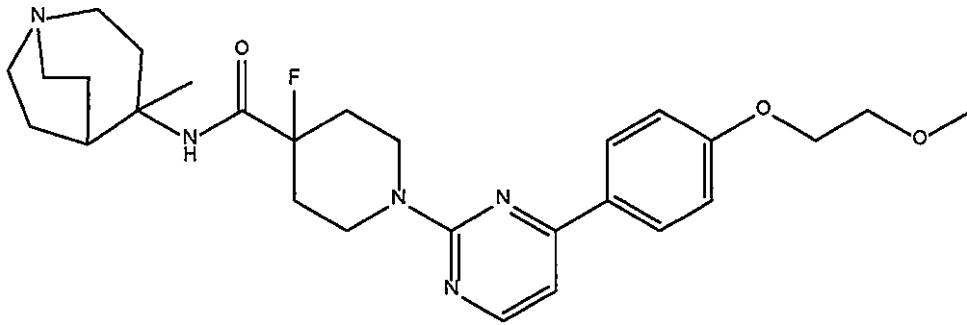
【請求項 19】

以下から選択された構造式によって表される化合物

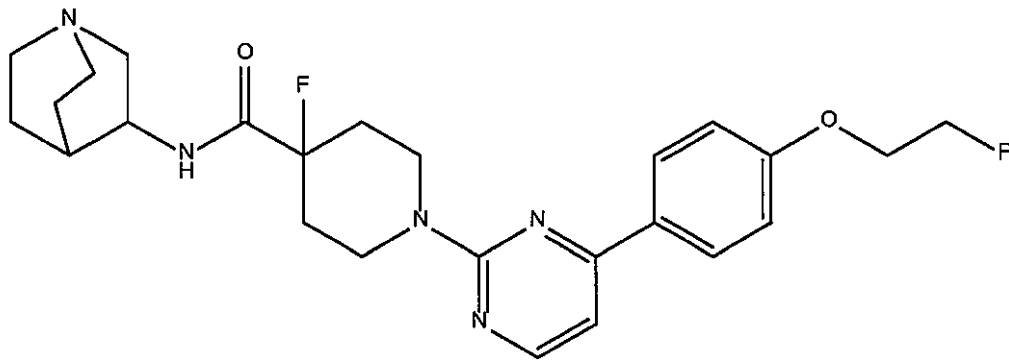
【化 3】



;

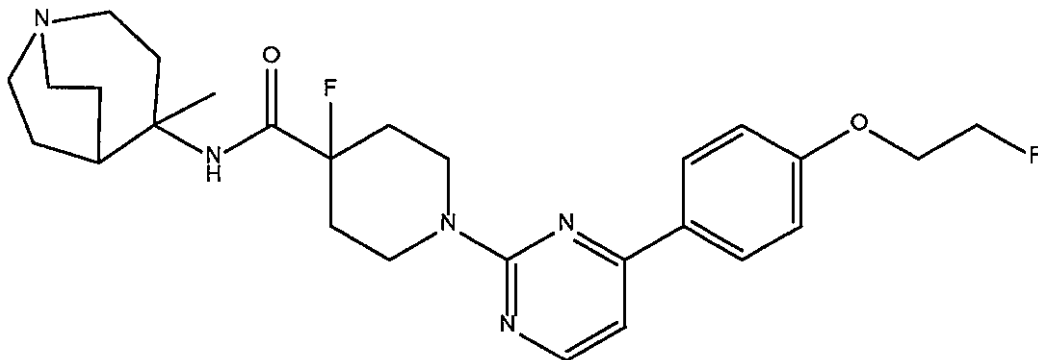


;



;

および



または薬学的に許容されるその塩の有効量を含む請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

リソソーム蓄積症が、スフィンゴ糖脂質経路の欠陥から生じる、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

リソソーム蓄積症が、ゴーシェ、ファブリ、 G_{M1} -ガングリオシドーシス、 G_{M2} 活性化因子欠損、テイ-サックスおよびサンドホフからなる群から選択される、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

リソソーム蓄積症が、ファブリである、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

リソソーム蓄積症が、ゴーシェ2型またはゴーシェ3型である、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項24】

方法が治療有効量のリソソーム酵素を対象に投与する工程をさらに含む、請求項1~19のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項25】

リソソーム酵素が、グルコセレブロシダーゼ、アルファ-ガラクトシダーゼA、ヘキサミニダーゼA、ヘキサミニダーゼBおよび G_{M1} -ガングリオシド-ガラクトシダーゼからなる群から選択される、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項26】

リソソーム酵素が、アルファ-ガラクトシダーゼAである、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項27】

リソソーム酵素が、グルコセレブロシダーゼである、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項28】

治療前に、対象が高レベルのリソソーム基質を有している、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項29】

治療を受けた対象が、リソソーム酵素または化合物のいずれか単独による治療を受けた対象よりも、尿および血漿中のリソソーム基質の総量が低下する、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項30】

基質が、グロボトリアオシルセラミドおよびリゾ-グロボトリアオシルセラミド、ならびにその組合せからなる群から選択される、請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項31】

リソソーム蓄積症を有すると診断された対象のグルコシルセラミド合成酵素(GCS)活性を低減する方法で使用するための医薬組成物であって、方法は有効量の医薬組成物を単独で、または酵素補充療法との併用療法として投与する工程を含み、医薬組成物は請求項1~19のいずれか1項に定義された化合物を含む、上記医薬組成物。

【請求項32】

リソソーム蓄積症を有すると診断された対象のGCSから導出された物質の蓄積を低減する方法で使用するための医薬組成物であって、方法は有効量の医薬組成物を単独で、または酵素補充療法との併用療法として患者に投与する工程を含み、医薬組成物は請求項1~19のいずれか1項に定義された化合物を含む、上記医薬組成物。

【請求項33】

細胞におけるグルコシルセラミド合成酵素触媒活性の低減をインビトロで誘発するための方法であって、細胞を有効量の請求項1~19のいずれか1項に定義された化合物と接触させる工程を含む上記方法。

【請求項34】

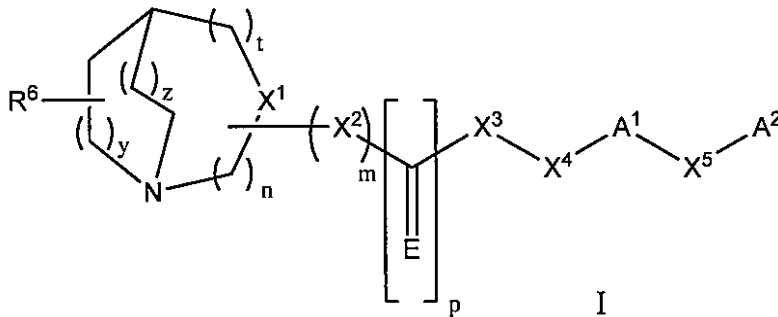
嚢胞性疾患を治療、回復または予防する方法で使用するための医薬組成物であって、嚢胞性疾患は、後天性腎嚢胞性疾患(ARCD)、透析関連嚢胞性疾患、常染色体優性多発性嚢胞腎疾患(ADPKD)、常染色体劣性多発性嚢胞腎疾患(ARPKD)、先天性多嚢胞腎(CMK)、多嚢胞性異形性腎、末期腎疾患(ESRD)、海綿腎(MSK)、複合ネフロン癆-髄質性嚢胞性腎疾患(NMCD)、複合ネフロン癆-尿毒症性髄質性嚢胞

性疾患、若年性ネフロン癆、髄質性嚢胞性疾患、腎細胞癌（RCC）、結節性硬化症（TS）およびフォンヒッペル-リンダウ症候群（VHLs）から選択される腎臓嚢胞性疾患であり、該医薬組成物は、（S）-キヌクリジン-3-イル（2-（2-（4-フルオロフェニル）チアゾール-4-イル）プロパン-2-イル）カルバメート、または、キヌクリジン-3-イル（2-（4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン-2-イル）カルバメート、または請求項1～19のいずれか1項に定義された化合物を含む、上記医薬組成物。

【請求項35】

以下の構造式によって表される化合物、

【化4】



または薬学的に許容されるその塩〔式中〕

nは、1、2または3であり；

mは、0または1であり；

pは、1であり；

tは、0、1または2であり；

yは、1であり；

zは、0または1であり；

Eは、S、O、NH、NOH、NNO₂、NCN、NR、NORまたはNSO₂Rであり

；

X¹は、mが1である場合はCR¹であり、またはmが0である場合はNであり；

X²は、O、-NH、-CH₂-、SO₂、NH-SO₂；CH（C₁～C₆）アルキルまたは-NR²であり；

X³は、-NH、-CH（C₁～C₆）アルキル、SO₂NH、-CO-NH-または-NR³であり；

X⁴は、CR⁴R⁵、CH₂CR⁴R⁵またはCH₂-（C₁～C₆）アルキル-CR⁴R⁵であり；

X⁵は、直接結合、O、S、SO₂、CR⁴R⁵；（C₁～C₆）アルキル、（C₁～C₆）アルキルオキシ、-O-（C₁～C₆）アルキル、（C₁～C₆）アルケニル、（C₁～C₆）アルケニルオキシ、-R⁷-（C₃～C₁₀）シクロアルキル、（C₃～C₁₀）シクロアルキル-R⁷-、-R⁷-（C₆～C₁₂）アリール、（C₆～C₁₂）アリール-R⁷-、-R⁷-（C₂～C₉）ヘテロアリール、（C₂～C₉）ヘテロアリール-R⁷-、-R⁷-（C₂～C₉）ヘテロシクロアルキル、および（C₂～C₉）ヘテロシクロアルキル-R⁷-であり、ここでR⁷は、直接結合、O、S、SO₂、CR⁴R⁵、（C₁～C₆）アルキル、（C₁～C₆）アルキルオキシ、-O-（C₁～C₆）アルキル、（C₁～C₆）アルケニル、（C₁～C₆）アルケニルオキシであり；さらにX⁵が、-R⁷-（C₃～C₁₀）シクロアルキル、（C₃～C₁₀）シクロアルキル-R⁷-、-R⁷-（C₆～C₁₂）アリール、（C₆～C₁₂）アリール-R⁷-、-R⁷-（C₂～C₉）ヘテロアリール、（C₂～C₉）ヘテロアリール-R⁷-、-R⁷-（C₂～C₉）ヘテロシクロアルキル、および（C₂～C₉）ヘテロシクロアルキル-R⁷-と定義される場合、（C₃～C₁₀）シクロアルキル、（C₆～C₁₂）アリール、（C₂～C₉）ヘテロアリール、（C₂～C₉）ヘテロシクロアルキル基は、ハロ、（C₁～C₆）アルキル、（C₁～C₆）アルケニル、アミノ、（C₁～C₆）アルキルアミノ、（C₁～C₆）

ジアルキルアミノ、(C₁~C₆)アルコキシ、O(C₃~C₆シクロアルキル)、(C₃~C₆)シクロアルコキシ、ニトロ、CN、OH、(C₁~C₆)アルキルオキシ、(C₃~C₆)シクロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシカルボニル、(C₁~C₆)アルキルカルボニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル、R⁸R⁹N-CO-(ここで、R⁸およびR⁹は、それぞれ独立に、水素および(C₁~C₆)アルキルからなる群から選択され、またはR⁸およびR⁹は、それらが結合する窒素と一緒にあって、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキルまたは(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル基(場合により、1~3個のハロ基によって置換される)を形成することができる)、(C₁~C₆)アルキルスルホニル(場合により、(C₁~C₆)アルコキシおよび(C₃~C₁₀)シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される)；

ハロ、ヒドロキシ、シアノ、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルコキシ、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₂~C₉)ヘテロアリール(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)；または(C₃~C₁₀)シクロアルコキシ(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1~4個の置換基で置換される(C₁~C₆)アルキル；および

ハロ、ヒドロキシ、シアノ、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルコキシ、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₂~C₉)ヘテロアリール(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)；または(C₃~C₁₀)シクロアルコキシ(場合により、(C₁~C₆)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1~4個の置換基で置換される(C₁~C₆)アルキルオキシからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換され；

Rは、(C₆~C₁₂)アリール、(C₂~C₉)ヘテロアリール、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₉)ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキルであり；

R¹は、H、CN、(C₁~C₆)アルキルカルボニルまたは(C₁~C₆)アルキルであり；

R²およびR³は、それぞれ独立に、-H、(C₁~C₆)アルキル(場合により、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₂)アリール、(C₂~C₉)ヘテロアリール、(C₁~C₆)アルキル(C₆~C₁₂)アリール、ハロ(C₆~C₁₂)アリールおよびハロ(C₂~C₉)ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される)であり、または場合により、X²が-NR²であり、X³が-NR³である場合、R²およびR³は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₂)アリール、(C₂~C₉)ヘテロアリール、(C₁~C₆)アルキル(C₆~C₁₂)アリール、ハロ(C₆~C₁₂)アリールおよびハロ(C₂~C₉)ヘテロアリールから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される非芳香族複素環式環を形成することができ；

R⁴およびR⁵は、独立に、H、(C₁~C₆)アルキルから選択され、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ(C₃~C₁₀)シクロアルキル環を形成し；

R⁶は、-H、ハロゲン、-CN、(C₆~C₁₂)アリール、(C₆~C₁₂)アリールオキシ、(C₁~C₆)アルキルオキシ；(C₁~C₆)アルキル(場合により、1~4個のハロまたは(C₁~C₆)アルキルによって置換される)であり；

A¹は、(C₂~C₆)アルキニル；(C₃~C₁₀)シクロアルキル、(C₆~C₁₂)アリール、(C₂~C₈)ヘテロアリール、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキルであり、ここでA¹は、場合により、ハロ、1~3個のハロによって場合により置換される(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルケニル、アミノ、(C₁~C₆)アルキルアミノ、(C₁~C₆)ジアルキルアミノ、(C₁~C₆)アルコキシ、ニトロ、CN、-OH、1~3個のハロによって場合により置換される(C₁~C₆)アルキルオキシ；(C₁~C₆)アルコキシカルボニルおよび(C₁~C₆)アルキルカルボニルからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；

A²は、(C₃~C₁₀)シクロアルキル、(C₆~C₁₂)アリール、(C₂~C₉)ヘテロアリール、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ(C₂~C₉)ヘテロシクロア

ルキルであり、ここで A^2 は、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $R^8 R^9 N - CO -$ (ここで、 R^8 および R^9 は、それぞれ、水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、または R^8 および R^9 は、それらが結合する窒素と一緒にあって、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたは $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル基 (場合により、1 ~ 3 個のハロ基によって置換される) を形成することができる)、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニル (場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシおよび $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルから選択される 1 つまたは 2 つの基によって置換される) ;

ヒドロキシ、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール (場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される) ; または $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ (場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される) からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換される $(C_1 \sim C_6)$ アルキル ; および

ヒドロキシ、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール (場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される) ; または $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ (場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される) からなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換される $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシからなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換され ;

ただし、 $n + t + y + z$ の合計は、6 以下である]。

【請求項 36】

n が 1 であり ; t が 0 であり ; y が 1 であり、 z が 1 である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

m が 1 であり、 X^1 が CR^1 である、請求項 35 または 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

m が 1 であり ; E が O であり ; X^2 が O であり、 X^3 が NH である、請求項 35 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 39】

R^4 および R^5 が、それぞれ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル環を形成する、請求項 35 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 40】

X^4 が CR^4R^5 であり、ここで、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立にメチルである、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

A^1 が $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルまたは $(C_6 \sim C_{12})$ アリールまたは $(C_2 \sim C_8)$ ヘテロアリールである、請求項 35 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 42】

R^6 が H である、請求項 35 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 43】

X^5 が直接結合である、請求項 35 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 44】

A^2 が $(C_6 \sim C_{12})$ アリールである、請求項 35 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 45】

R^1 が、水素またはメチルである、請求項 35 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 46】

n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 1 であり ; z が 0 または 1 であり ; X^1 が CR^1 であり ; m が 1 であり ; p が 1 であり ; E が O であり ; X^2 が O であり ; X^3 が NH であり ; R^1 が H であり ; X^4 が CR^4R^5 であり、ここで R^4 および R^5 は

、それぞれ独立にメチルであり； R^6 が、水素またはメチルであり； A^1 が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールであり； X^5 が、直接結合、Oまたは CR^4R^5 であり、 A^2 が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールである、請求項35に記載の化合物。

【請求項47】

n が1；2または3であり； t が0、1または2であり； y が1であり； z が0または1であり； X^1 が CR^1 であり； m が1であり； p が1であり； E がOであり； X^2 がOであり； X^3 がNHであり； R^1 がHであり； X^4 が CR^4R^5 であり、ここで R^4 および R^5 は、それぞれ独立にメチルであり； R^6 が、水素またはメチルであり； A^1 が（ $C_2 \sim C_8$ ）ヘテロアリールであり； X^5 が、直接結合、Oまたは CR^4R^5 であり、 A^2 が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールである、請求項35に記載の化合物。

【請求項48】

A^2 が、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシ（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシによって置換されるフェニルである、請求項35に記載の化合物。

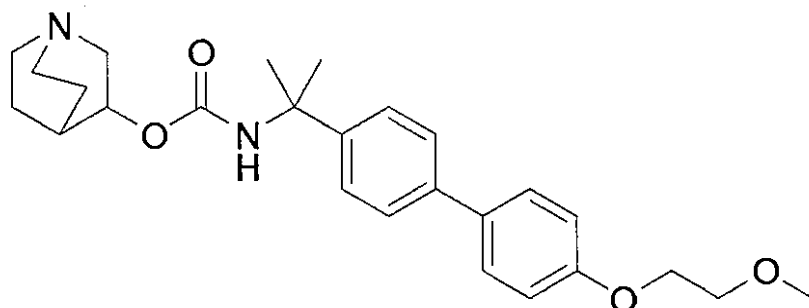
【請求項49】

n が1であり； t が0であり； y が1であり； z が1であり； X^1 が CR^1 であり； m が1であり； p が1であり； E がOであり； X^2 がOであり； X^3 がNHであり； R^1 がHであり； X^4 が CR^4R^5 であり、ここで R^4 および R^5 が、それぞれ独立にメチルであり； R^6 が水素であり； A^1 がフェニルであり； X^5 が直接結合、Oまたは CR^4R^5 であり、 A^2 が（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシ（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシによって置換されるフェニルである、請求項35に記載の化合物。

【請求項50】

次式の化合物

【化5】



または薬学的に許容されるその塩。

【請求項51】

請求項35～50のいずれか1項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項52】

グルコシルセラミド合成酵素（GCS）によって媒介される疾患もしくは障害、またはGCSが関与している疾患もしくは障害をそのような治療を必要としている対象において治療するための方法で使用するための医薬組成物であって、医薬組成物は有効量の請求項35～50のいずれか1項に記載の化合物を含む、上記医薬組成物。

【請求項53】

疾患または障害が、癌、代謝障害、神経障害性疾患、または、アテローム性動脈硬化症、多発性嚢胞腎疾患および腎肥大から選択される過度の糖脂質合成が生じる疾患である、請求項52に記載の医薬組成物。

【請求項54】

神経障害性疾患が、アルツハイマー病またはパーキンソン病である、請求項53に記載の医薬組成物。