

【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7月16日 (2009.7.16)

【公表番号】特表2004-506041 (P2004-506041A)

【公表日】平成16年2月26日 (2004.2.26)

【年通号数】公開・登録公報2004-008

【出願番号】特願2002-519422 (P2002-519422)

【国際特許分類】

C 0 7 D 221/18 (2006.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 9/70 (2006.01)

A 6 1 K 31/473 (2006.01)

A 6 1 P 5/12 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 221/18

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 9/70 4 0 1

A 6 1 K 31/473

A 6 1 P 5/12

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 29/00

【手続補正書】

【提出日】平成21年5月29日 (2009.5.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

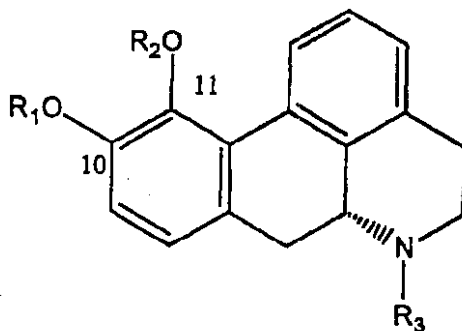
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(1)のアポルフィン誘導体、およびその生理学的に許容可能な塩：

【化 1】



ここで、 $R_1$ および $R_2$ の一方は、水素またはアセチルであり、他方は、以下に記載の基から成る群より選択され：

( $C_3$ - $C_{20}$ )アルカノイル；

ハロ-( $C_3$ - $C_{20}$ )アルカノイル；

( $C_3$ - $C_{20}$ )アルケノイル；

( $C_4$ - $C_7$ )シクロアルカノイル；

( $C_3$ - $C_6$ )シクロアルキル( $C_2$ - $C_{16}$ )アルカノイル；

ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、( $C_1$ - $C_3$ )アルキルおよび( $C_1$ - $C_3$ )アルコキシ（後者は更に1~3のハロゲン原子により置換されていてもよい）から成る群より選択される1~3の置換基により置換されているか、または無置換のアロイル；

ハロゲン、( $C_1$ - $C_3$ )アルキルおよび( $C_1$ - $C_3$ )アルコキシ（後者は更に1~3のハロゲン原子により置換されていてもよい）から成る群より選択される1~3の置換基によりアリール部分が置換されているか、または無置換のアリール( $C_2$ - $C_{16}$ )アルカノイル；および

O、SおよびNから選択される1~3のヘテロ原子をヘテロアリール部分に有し、2~10の炭素原子をアルカノイル部分に有し、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、( $C_1$ - $C_3$ )アルキル、および( $C_1$ - $C_3$ )アルコキシ（後者は更に1~3のハロゲン原子により置換されていてもよい）から成る群より選択される1~3の置換基によりヘテロアリール部分が置換されているかまたは無置換のヘテロアリールアルカノイル；

$R_3$ は、水素；1~3のハロゲン原子により置換されているかまたは無置換の( $C_1$ - $C_4$ )アルキル；シクロプロピルおよびシクロプロピルメチルから成る群より選択される。

#### 【請求項2】

請求項1に記載のアボルフィン誘導体であって、 $R_1$ および $R_2$ の一方は、水素またはアセチルであり、他方は、( $C_3$ - $C_{20}$ )アルカノイル、( $C_4$ - $C_7$ )シクロアルカノイル、塩素原子または1~3のメトキシ基により置換されているかまたは無置換のベンゾイル、塩素原子で置換されていてもよいフェニルアセチル、およびヘテロアリールアセチルから成る群より選択され、 $R_3$ は、( $C_1$ - $C_3$ )アルキルまたはシクロプロピルであるアボルフィン誘導体。

#### 【請求項3】

請求項2に記載のアボルフィン誘導体であって、 $R_1$ および $R_2$ の一方は、水素であり、他方は、プロパノイル、プロペノイル、ブタノイル、イソブタノイル、ピバロイル、デカノイル、ヘキサデカノイル、シクロプロパノイルおよびベンゾイルから成る群より選択され、 $R_3$ は、メチルまたはプロピルであるアボルフィン誘導体。

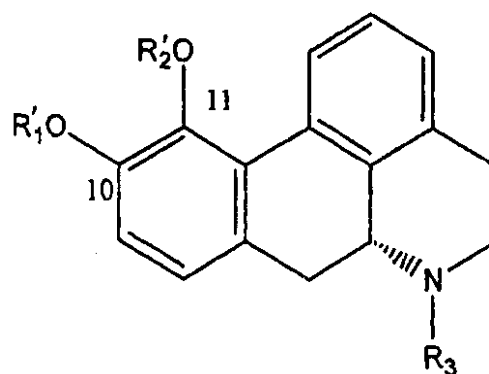
#### 【請求項4】

請求項2に記載のアボルフィン誘導体であって、 $R_1$ および $R_2$ の一方は、アセチルであり、他方は、ブタノイル、イソブタノイル、シクロプロパノイル、シクロヘキサノイル、ピバロイル、デカノイルおよびヘキサデカノイルから成る群より選択され、 $R_3$ は、メチルであるアボルフィン誘導体。

#### 【請求項5】

下記一般式(1')のアボルフィンモノエステル誘導体を調製する方法であって、

## 【化 2】



ここで、 $R_1'$ および $R_2'$ の一方は、水素であり、他方は、以下に記載の基から成る群より選択され：

アセチル；

( $C_3$ - $C_{20}$ )アルカノイル；

ハロ-( $C_3$ - $C_{20}$ )アルカノイル；

( $C_3$ - $C_{20}$ )アルケノイル；

( $C_4$ - $C_7$ )シクロアルカノイル；

( $C_3$ - $C_6$ )シクロアルキル( $C_2$ - $C_{16}$ )アルカノイル；

ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、( $C_1$ - $C_3$ )アルキルおよび( $C_1$ - $C_3$ )アルコキシ（後者は更に1~3のハロゲン原子により置換されているか、または無置換のアロイル；

ハロゲン、( $C_1$ - $C_3$ )アルキルおよび( $C_1$ - $C_3$ )アルコキシ（後者は更に1~3のハロゲン原子により置換されているか、または無置換のアリール( $C_2$ - $C_{16}$ )アルカノイル；および

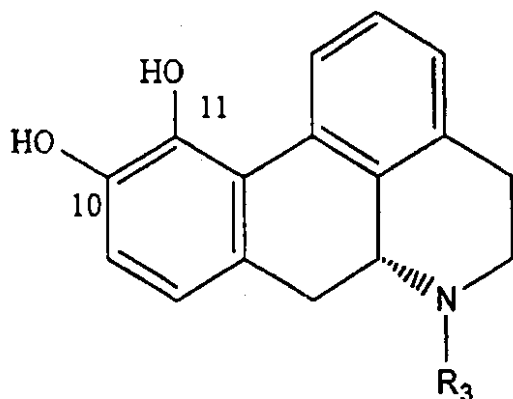
O、SおよびNから選択される1~3のヘテロ原子をヘテロアリール部分に有し、2~10の炭素原子をアルカノイル部分に有し、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、( $C_1$ - $C_3$ )アルキル、および( $C_1$ - $C_3$ )アルコキシ（後者は更に1~3のハロゲン原子により置換されているかまたは無置換のヘテロアリールアルカノイル；

$R_3$ は、水素；1~3のハロゲン原子により置換されているかまたは無置換の( $C_1$ - $C_4$ )アルキル；シクロプロピルおよびシクロプロピルメチルから成る群より選択され；

以下a)~d)を含む方法：

a) 一般式(II)のアポルフィン

## 【化 3】



(ここで、 $R_3$ は上記規定したとおりである)を、一般式(III)の酸塩化物  
 $R_4-Cl$

(ここで、 $R_4$ は上記 $R'_1$ および $R'_2$ の他方について規定したとおりである)と、酸塩化物に対するアボルフィンのモル比1: 1~1: 5で、トリフルオロ酢酸および塩化メチレン( $CH_2Cl_2$ )中で反応させること;

b) 前記反応の終了後、溶媒を蒸発させるか、または反応混合物を凍結乾燥させること;

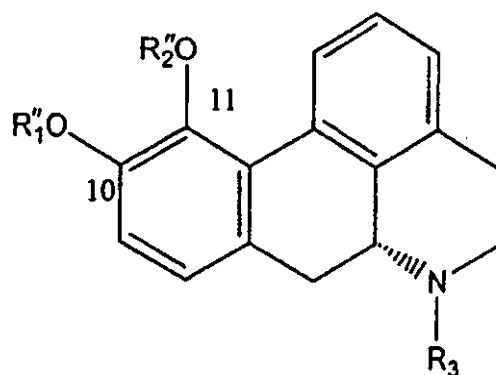
c) 残留する粗生成混合物を $CH_2Cl_2$ に溶解し、 $Al_2O_3$ 上でのクロマトグラフィーにより、 $CH_2Cl_2$ 、その後、 $t-BuOH: CH_2Cl_2$ もしくは $EtOH: CH_2Cl_2$ の混合物を用いて、 $t-BuOH$ および $EtOH$ の濃度を、それぞれ該混合物の1体積%から15体積%まで、好ましくは2体積%から10体積%まで増大させる段階的勾配で溶出して精製し、式(1')の異性モノエステル誘導体含有する分画を単離すること;

d) 前記式(1')の異性モノエステル誘導体を公知技術により分離し、式(1')の単一のモノエステルを単離すること。

#### 【請求項6】

下記一般式(1'')のアボルフィンジエステル誘導体を調製する方法であって、

#### 【化4】



ここで、 $R''_1$ および $R''_2$ の一方は、アセチルであり、他方は、以下に記載の基から成る群より選択され:

- ( $C_3-C_{20}$ )アルカノイル;
- ハロ-( $C_3-C_{20}$ )アルカノイル;
- ( $C_3-C_{20}$ )アルケノイル;
- ( $C_4-C_7$ )シクロアルカノイル;
- ( $C_3-C_6$ )シクロアルキル( $C_2-C_{16}$ )アルカノイル;

ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、( $C_1-C_3$ )アルキルおよび( $C_1-C_3$ )アルコキシ(後者は更に1~3のハロゲン原子により置換されているか、または無置換のアロイル;

ハロゲン、( $C_1-C_3$ )アルキルおよび( $C_1-C_3$ )アルコキシ(後者は更に1~3のハロゲン原子により置換されているか、または無置換のアリール( $C_2-C_{16}$ )アルカノイル; および

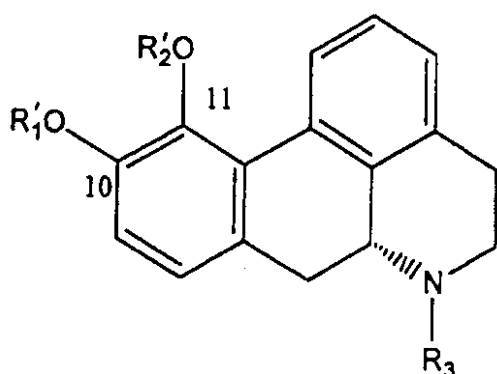
O、SおよびNから選択される1~3のヘテロ原子をヘテロアリール部分に有し、2~10の炭素原子をアルカノイル部分に有し、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、( $C_1-C_3$ )アルキル、および( $C_1-C_3$ )アルコキシ(後者は更に1~3のハロゲン原子により置換されているかまたは無置換のヘテロアリールアルカノイル;

$R_3$ は、水素; 1~3のハロゲン原子により置換されているかまたは無置換の( $C_1-C_4$ )アルキル; シクロプロピルおよびシクロプロピルメチルから成る群より選択され;

以下a)~d)を含む方法:

a) 一般式(I')のアポルフィンモノエステル

【化5】



(ここで、 $R'_1$ および $R'_2$ の一方は水素であり、他方はアセチルであり、 $R_3$ は上記規定したとおりである)を、一般式(IV)の酸塩化物

$R_5-Cl$

(ここで、 $R_5$ は上記 $R'_1$ および $R'_2$ の他方について規定したとおりである)と、酸塩化物に対するアポルフィンモノエステルのモル比1: 1~1: 5で、トリフルオロ酢酸および塩化メチレン( $CH_2Cl_2$ )中で反応させること;

b) 前記反応の終了後、溶媒を蒸発させるか、または反応混合物を凍結乾燥させること;

c) 残留する粗生成混合物を $CH_2Cl_2$ に溶解し、 $Al_2O_3$ 上でのクロマトグラフィーにより、 $CH_2Cl_2$ 、その後、 $t-BuOH: CH_2Cl_2$ および $EtOH: CH_2Cl_2$ の混合物を用いて、 $t-BuOH$ および $EtOH$ の濃度を、それぞれ該混合物の1体積%から15体積%まで、好ましくは2体積%から10体積%まで増大させる段階的勾配で溶出して精製し、式(I'')の異性ジエステル誘導体を含有する分画を単離すること;

d) 前記式(I'')の異性ジエステル誘導体を公知技術により分離し、式(I'')の単一のジエステルを単離すること。

【請求項7】

薬学的に許容可能な担体、希釈剤もしくは賦形剤とともに、請求項1~4の何れか1項に記載の式Iのアポルフィン誘導体またはその生理学的に許容可能な塩を少なくとも一つ有効成分として含む、偏頭痛、過プロラクチン血症、および精神病性障害を治療するため、および/またはパーキンソン病を評価するための薬学的組成物。

【請求項8】

経皮投与のためのパッチもしくは軟膏の形態にある、請求項7に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 9】

安定化剤、可溶化剤、および前記有効成分の肌への通過を促進するための透過活性化剤を更に含む、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 10】

前記式 I のアボルフィン誘導体またはその生理学的に許容可能な塩を油中に溶解もしくは懸濁して含む、皮下もしくは筋内投与のための貯蔵製剤の形態にある、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 11】

式 I のアボルフィン誘導体またはその生理学的に許容可能な塩に加えて局所麻酔薬を含有する、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 12】

経口、舌下、肺、直腸、膣または十二指腸投与に適した形態にある、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 13】

式 I のアボルフィン誘導体またはその生理学的に許容可能な塩に加えて、効果的な量の制吐薬を含有する、請求項 7 ~ 12 の何れか 1 項に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 14】

偏頭痛、過プロラクチン血症、および精神病性障害を治療するため、および/またはパーキンソン病を評価するための医薬を製造するための、請求項 1 に記載の式 I のアボルフィン誘導体またはその生理学的に許容可能な誘導体の使用。

## 【請求項 15】

偏頭痛、過プロラクチン血症、および精神病性障害を治療する方法であって、当該治療を必要としている患者に、請求項 1 に記載の式 I のアボルフィン誘導体またはその生理学的に許容可能な塩を治療上効果的な量で投与することを含む方法。