

(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2009-526027

(P2009-526027A)

(43) 公表日 平成21年7月16日(2009.7.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07K 5/06 (2006.01)</b>	C07K 5/06	4C084
<b>C07C 237/22 (2006.01)</b>	C07C 237/22 CSP	4H006
<b>A61K 38/00 (2006.01)</b>	A61K 37/02 ZNA	4H045
<b>A61P 25/16 (2006.01)</b>	A61P 25/16	
<b>A61P 25/00 (2006.01)</b>	A61P 25/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-553815 (P2008-553815)  
 (86) (22) 出願日 平成19年1月23日 (2007.1.23)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年10月8日 (2008.10.8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2007/000205  
 (87) 国際公開番号 W02007/091018  
 (87) 国際公開日 平成19年8月16日 (2007.8.16)  
 (31) 優先権主張番号 0602799.9  
 (32) 優先日 平成18年2月11日 (2006.2.11)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

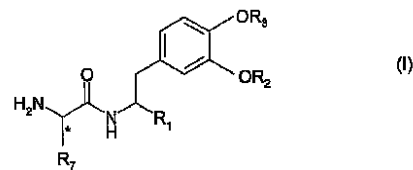
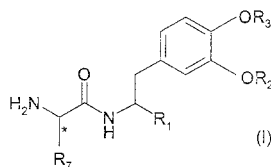
(71) 出願人 507277930  
 プロキシマジェン エルティーディー  
 PROXIMAGEN LTD.  
 イギリス、ロンドン エスイー1 1ユー  
 エル、キングス カレッジ ロンドン、ガ  
 イズ キャンパス、ホジキン ビルディン  
 グ (番地なし)  
 Hodgkin Building, Gu  
 y's Campus, King's C  
 ollege London, Londo  
 n SE1 1UL, United Ki  
 ngdom  
 (74) 代理人 100065248  
 弁理士 野河 信太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非-天然アミノ酸誘導体類

(57) 【要約】

式(I)の化合物は、ドーパミン作用性信号伝達の障害の  
 効果の軽減において、例えばパーキンソン病の治療にお  
 いて活性を有する：



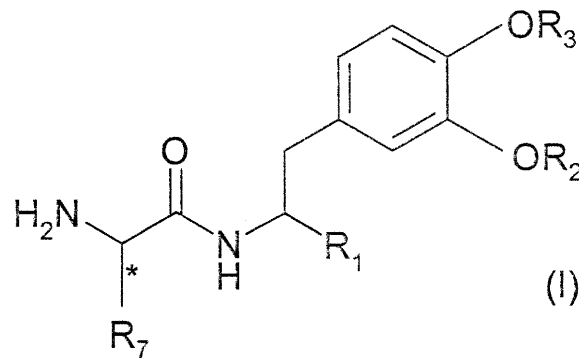
[ 式中、R<sub>1</sub>はカルボキシ、カルボキシエステルまたはカルボキサミド基であり；R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、独立して水素または基 - C(=O)R<sub>6</sub>もしくは - C(=O)OR<sub>6</sub>(ここで、R<sub>6</sub>はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルまたは基 - CH<sub>2</sub>Q (ここで、Qは3 ~ 6環原子の任意に置換されている単環式の炭素環式または複素環式である)であり；R<sub>7</sub>は、(i)任意に置換されているフェニルもしくは単環性のヘテロアリールであるか、または(ii) 式 - CHR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>の基であり；R<sub>4</sub> は、  
 (a) 任意に置換されているC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>アルケニルオキシ

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

20

30

40

50

[ 式中、

R<sub>1</sub> はカルボキシ、カルボキシエステルまたはカルボキサミド基であり；R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、独立して水素または基 - C(=O)R<sub>6</sub> もしくは - C(=O)OR<sub>6</sub> (ここで、R<sub>6</sub> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたは基 - CH<sub>2</sub>Q (ここで、Q は 3 ~ 6 環原子の任意に置換されている単環式の炭素環式または複素環式である) ) であり；R<sub>7</sub> は、(i) 任意に置換されているフェニルもしくは単環性のヘテロアリアルであるか、または (ii) 式 - CHR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> の基であり；R<sub>4</sub> は、(c) 任意に置換されている C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニルオキシもしくは C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニルであるか、または(d) - CH<sub>2</sub>XCH<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>XCH<sub>3</sub> もしくは - CH<sub>2</sub>XCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (ここで、X は、- O -、- S - または - NR<sub>7</sub> (ここで、R<sub>7</sub> は水素、メチルまたはエチルである) ) であるか；または - CH<sub>2</sub>Q もしくは - CH<sub>2</sub>OQ (ここで、Q は R<sub>6</sub> に関連して定義したとおりである)；そしてR<sub>5</sub> は水素、メチル、エチルまたは 1、2 もしくは 3 個のフッ素原子で置換されたメチルであるか；またはR<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意に第二の、任意に置換された炭素環式または複素環式環に縮合した 3 ~ 8 環原子の任意に置換されている炭素環式環または複素環式環を形成する；但し、基 R<sub>7</sub> は天然アミノ酸の側鎖ではない]

の化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物。

## 【請求項 2】

「\*」で示した結合の立体化学的配置が S である請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

R<sub>1</sub> が、カルボキシ基である請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sub>1</sub> が、式 - COOR<sup>C</sup> (ここで、R<sup>C</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたは C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル基である) のカルボキシエステル基である請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

R<sup>C</sup> が、メチルである請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

R<sub>1</sub> が、- CONH<sub>2</sub> である請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が、それぞれ水素である請求項 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、独立して - C(=O)R<sub>6</sub> または - C(=O)OR<sub>6</sub> (ここで、R<sub>6</sub> はメチル、エチル、n

- もしくはイソプロピル、tert - ブチルメチルまたはフェニル環が任意に置換されているベンジルである)である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 9】

R<sub>7</sub>が、式 - CHR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>の基であり、かつR<sub>4</sub>が、任意に置換されているエチル、n - もしくはイソ - プロピル、n - 、イソ - もしくはtert - ブチル、フェニル、ナフチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、ピリジル、ピリジルメチル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルである請求項 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 10】

R<sub>7</sub>が、式 - CHR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>の基であり、かつR<sub>5</sub>が水素である請求項 1 ~ 9 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 11】

R<sub>7</sub>が、式 - CHR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>の基であり、かつR<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>が、それらが結合している炭素原子と一緒に任意に置換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはピペリジニル環を形成している請求項 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 12】

R<sub>7</sub>が、任意に置換されているフェニル、ピリジル、チエニル、フリルまたはピロリルである請求項 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 13】

任意の置換基のいずれかが、メチル、トリフロロメチル、メトキシ、トリフロロメトキシ、シクロプロピル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>A</sup>または- NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>(ここで、R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>は、独立してメチルまたはエチルである)から選択されている請求項 1 ~ 12 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一つに記載の化合物を医薬的に許容な担持体と一緒に含む医薬組成物。

【請求項 15】

損なわれたドーパミン性信号伝達に関連する症状の治療のための組成物の製造における請求項 1 ~ 13 のいずれか一つに記載の化合物の使用。

【請求項 16】

上記のドーパミン性信号伝達の障害を減少させるのに有効な請求項 1 ~ 13 のいずれか一つに記載の化合物の量を患者に投与することを含む、患者における損なわれたドーパミン性信号伝達に関連する症状の治療方法。

【請求項 17】

症状が、パーキンソン病または不穏下肢症候群である、請求項 15 に記載の使用または請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

症状が、トゥレット症候群、注意欠陥過活動性障害、下垂体腫瘍の発生、パーキンソン - プラス症候群、レボドパ応答失調症、運動障害、睡眠中の周期運動、嚥下障害または神経遮断薬性悪性症候群である、請求項 15 に記載の使用または請求項 16 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ドーパミン欠乏の症状を減少させる化合物類に関する。

【背景技術】

【0002】

ドーパミンは、脳の基底神経節の神経により自然に産生される物質であり、随意運動の

10

20

30

40

50

制御を円滑にし、調節するのを可能にする。脳におけるドーパミン - 産生神経の、損失または障害は、パーキンソン病に関連し、パーキンソン - プラス(parkinson-plus)症候群に係わっている。これらの症状は、またドーパミン置換療法にも応答している。他の症状、例えば不穏下肢症候群 (RLS)もまたドーパミン置換療法にも応答している。

【 0 0 0 3 】

パーキンソン病は進行性神経変性疾患であり、中脳の黒質の神経細胞に影響する。それは60才を越えた人を、主として襲う加齢に伴う中枢神経系の障害である。およそ500人に1人がこの病気にかかり、60才を越えたおよそ100人に1人が発病する。上記のように、パーキンソン病はドーパミンの欠乏に起因すると考えられている。一般的な症状は、振戦、筋肉の凝り(または硬直)、動作の遅さ(運動緩徐)およびバランスの消失(体位機能障害)を含む。パーキンソン病は、最も一般的な神経変性病の一つである。この病気の自然な経過は、進行性であり、病気の兆候から10~15年で殆どの患者に障害を引き起こす。パーキンソン病は、主として散発的であり、実際は突発性であるといわれている。この病気の形態は、脈管に付随することに起因し、毒物暴露に起因することもある。またまれにこの病気には家族型もある。

10

【 0 0 0 4 】

ジェームズ パーキンソンが、1817年に最初にこの症状を記載してから多くの治療が試された。パーキンソン病のための現在の療法は、ドーパミン前駆体レボドーパ(もしくはL-ドーパ)またはドーパミン作用性化合物の使用に基づくドーパミン置換療法に基づいている。L-ドーパは、この病気の運動症状を逆転するのにおいて極めて効果的であるが、慢性の治療と病気の進行を伴うのには、その有効性は低下する。薬物応答の持続時間は減少し、予測できない変動が、運動において生じる。処理は不随意運動(運動障害)と精神病を含む副作用を制限する療法に関連している。

20

【 0 0 0 5 】

RLSは、知覚障害、睡眠障害、および殆どの場合、睡眠中の周期性四肢運動(PLMS)を伴う感覚運動性神経性疾患である。突発性の形態と尿毒症の形態の、2つのRLSの形態が存在するように見える。RLSは、(1)通常、感覚変化/知覚不全と関連する足を動かす欲求、(2)運動性不穏状態、(3)少なくとも部分的または一時的な活動による軽減を伴う安静時(すなわち、横臥、座ること)における症状の悪化または排他的な存在、および(4)晩または夜間の症状の悪化により特徴付けられる。

30

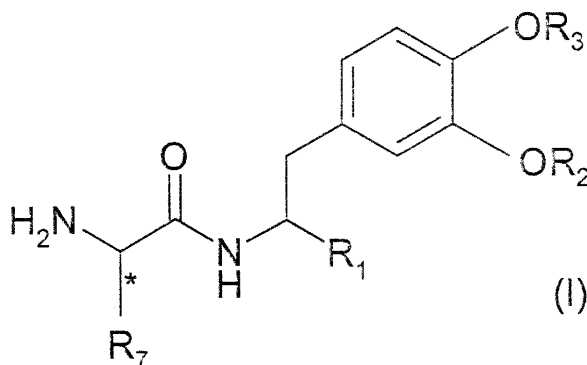
【 0 0 0 6 】

本発明は、ドーパミン作用性化合物としてまたはドーパミン欠乏の症状を軽減する化合物として活性である化合物類を提供する。

【 0 0 0 7 】

本発明によれば、式(I)：

【化1】



40

[ 式中、

R<sub>1</sub>はカルボキシ、カルボキシエステルまたはカルボキサミド基であり；

【 0 0 0 8 】

50

$R_2$ および $R_3$ は、独立して水素または基  $-C(=O)R_6$  もしくは  $-C(=O)OR_6$  (ここで、 $R_6$ は $C_1 - C_6$ アルキルまたは基  $-CH_2Q$  (ここで、 $Q$ は3 ~ 6環原子の任意に置換されている単環式の炭素環式または複素環式である)である)であり；

$R_7$ は、(i)任意に置換されているフェニルもしくは単環性のヘテロアリールであるか、または(ii)式  $-CHR_4R_5$ の基であり；

$R_4$ は、

(a) 任意に置換されている $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルケニルオキシもしくは $C_2 - C_4$ アルキニルであるか、または

(b)  $-CH_2XCH_3$ 、 $-CH_2CH_2XCH_3$ もしくは $-CH_2XCH_2CH_3$  (ここで、 $X$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR_7$  (ここで、 $R_7$ は水素、メチルまたはエチルである)であるか；または $-CH_2Q$ もしくは $-CH_2OQ$  (ここで、 $Q$ は $R_6$ に関連して定義したとおりである)；そして

【0009】

$R_5$ は水素、メチル、エチルまたは1、2もしくは3個のフッ素原子で置換されたメチルであるか；または

$R_4$ および $R_5$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意に第二の、任意に置換された炭素環式または複素環式環に縮合した3 ~ 8環原子の任意に置換されている炭素環式環または複素環式環を形成する；

但し、基 $R_7$ は天然アミノ酸の側鎖ではない]

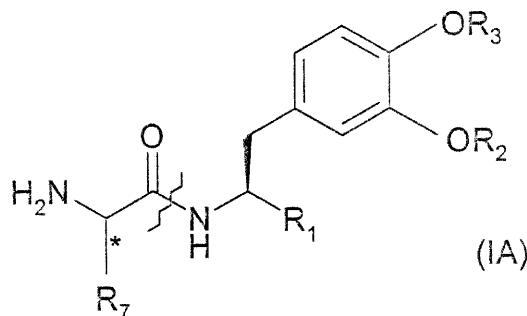
の化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。

【0010】

本発明の化合物類は、L - ドーパ (2 - アミノ - 3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - プロピオン酸)またはL - ドーパ - 様化合物類のアミノ酸誘導体類(ここで、前者(式(IA))

：

【化2】



の波線の左)は、後者(式(IA)の波線の右)に結合しているとみなされ得る。

【0011】

L - ドーパ部のアミノ基をアシル化するアミノ酸は、その炭素原子上の二置換により特徴付けられる。

【0012】

本明細書で用いられているように、用語「 $(C_a - C_b)$ アルキル」(ここで、 $a$ および $b$ は整数である)は、 $a \sim b$ 炭素原子を有する直鎖または分枝鎖状アルキル基を指す。したがって、 $a$ が1であり、 $b$ が6である場合には、この用語は、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチルおよび $n$ -ヘキシルを含む。

【0013】

本明細書で用いられているように、用語「 $(C_a - C_b)$ アルケニル」は、適用される「E」または「Z」立体化学のどちらかの少なくとも一つの二重結合を有する $a \sim b$ 炭素原子を有する直鎖または分枝鎖状アルケニル部分を意味する。したがって、 $a$ が2であり、 $b$ が6である場合には、この用語は、例えば、ビニル、アリル、1-および2-ブテニルならびに2-メチル-2-プロペニルを含む。

【0014】

10

20

30

40

50

本明細書で用いられているように、用語「 $C_2 - C_6$ アルキニル」は、 $a \sim b$ 炭素原子を有し、さらに1つの三重結合を有する直鎖または分枝鎖状炭化水素基を指す。したがって、 $a$ が2であり、 $b$ が6である場合には、この用語は、例えば、エチニル、1-プロピニル、1-および2-ブチニル、2-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニルならびに5-ヘキシニルを含む。

【0015】

本明細書で用いられているように、制限のない用語「炭素環式」は、全てが炭素である16に至る環までの原子を有する単-、二-または三-環性基を指し、アリールおよびシクロアルキルを含む。

10

【0016】

本明細書で用いられているように、制限のない用語「シクロアルキル」は、3~8炭素原子を有する単環性の飽和炭素環式基を指し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを含む。

【0017】

本明細書で用いられているように、制限のない用語「アリール」は、単-、二-または三-環性の炭素環式芳香族基を指し、共有結合により直接結合しているそのような単環性の2つの環か、もしくは2つの単環式の炭素環式芳香族環を有する基を含む。そのような基の例証は、フェニル、ピフェニルおよびナフチルである。

【0018】

本明細書で用いられているように、制限のない用語「ヘテロアリール」は、S、NおよびOから選択される1以上のヘテロ原子を含む単-、二-または三-環性の芳香族基を指し、共有結合により直接結合している、そのような単環性の2つの環か、もしくは1つのそのような単環性の環と1つの単環性のアリール環を有する基を含む。そのような基の例証は、チエニル、ベンズチエニル、フリル、ベンズフリル、ピロリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンズチアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ベンズオキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ベンズトリアゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリル およびインダゾリルである。

20

30

【0019】

本明細書で用いられているように、制限のない用語「複素環式」または「複素環式」は、上記で定義したような「ヘテロアリール」を含み、その中で非芳香族性が意味することは、S、NおよびOから選択される1以上のヘテロ原子を含む、単-、二-または三-環性の非芳香族基、ならびにもう一つそのような基もしくは単環性の炭素環式基と共有結合している、1以上のそのようなヘテロ原子を含む単環性の非芳香族基からなる基に関連する。そのような基の例証は、ピロリル、フラニル、チエニル、ペリジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペラジニル、インドリル、モルホリニル、ベンズフラニル、ピラニル、イソオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、マレイミドおよびスクシンイミド基である。

40

【0020】

本明細書中、それが存在するところで明記しない限り、本文のいずれかの部分で適用されているように、用語「置換されている」は、4つに至るまでの互換性のある置換基で置換されていることを意味し、それらの各々は独立して、例えば、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、メルカプト、メルカプト $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、フェニル、単環性の複素環式、ベンジル、フェノキシ、ハロ(フロロ、プロモおよびクロロを含む)、トリフロロメチル、トリフロロメトキシ、ニトロ、ニトリル(-CN)、オキソ、-COOH、-COOR<sup>A</sup>

50

、 $-\text{COR}^A$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^A$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^A$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^A$ 、 $-\text{CONR}^A\text{R}^B$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^A\text{R}^B$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^A$ 、 $-\text{NR}^A\text{R}^B$ 、 $-\text{OCNH}_2$ 、 $-\text{OCNHR}^A$ 、 $-\text{OCNR}^A\text{R}^B$ 、 $-\text{NHCOR}^A$ 、 $-\text{NHCOOR}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{COOR}^A$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{OR}^A$ 、 $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^B\text{SO}_2\text{OR}^A$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NR}^A\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCO NHR}^B$ 、 $-\text{NR}^A\text{CONHR}^B$ 、 $-\text{NHCONR}^A\text{R}^B$ または $-\text{NR}^A\text{CONR}^A\text{R}^B$  (ここで、 $\text{R}^A$ および $\text{R}^B$ は独立して、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキル、フェニル、ベンジルまたは5もしくは6環原子を有する単環性の複素環式であるか、または $\text{R}^A$ および $\text{R}^B$ が同一の窒素に結合している場合には、該窒素と一緒に窒素を含む4 - ~6 - 員環を形成する)であり得る。「任意の置換基」は、上記の置換基の一つであり得る。

## 【0021】

本明細書で用いられているように、用語「塩」は、塩基添加塩、酸添加塩および第4級塩を含む。酸性であり、塩を形成できる本発明の化合物は、例えば水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化バリウムおよび水酸化マグネシウムのような水酸化アルカリ土類金属；のような塩基との医薬的に許容な塩、例えば、N - メチル - D - グルカミン、コリン トリス(ヒドロキシメチル)アミノ - メタン、L - アルギニン、L - リジン、N - エチルピペリジン、ジベンジルアミンなどのような有機塩基との医薬的に許容な塩を含む。

10

## 【0022】

塩基性であり、塩を形成できる化合物類(I)は、塩酸もしくは臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸などの無機酸との医薬的に許容な塩、例えば、酢酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、グルタミン酸、乳酸およびマンデル酸などの有機酸との医薬的に許容な塩を含む。

20

## 【0023】

本発明の化合物において、 $\text{R}_1$ が結合している炭素原子は非対称であり、中心における立体化学は、式(I)で示すとおりである。しかしながら、本発明の化合物類は、複数の不斉炭素原子の存在のために、さらに1以上のキラル中心を含み得、各々のキラル中心においてRまたはS立体化学を有するいくつものジアステレオ異性体が1以上存在し得る。

## 【0024】

基 $\text{R}_1$ 

$\text{R}_1$ は、カルボキシ基( $-\text{COOH}$ )、カルボキシエステル基またはカルボキサミド基であり得る。 $\text{R}_1$ がカルボキシ基である化合物類は、現在の好ましいサブクラスの一つを形成する。

30

## 【0025】

カルボキシエステル基 $\text{R}_1$ の例は、式 $-\text{COOR}^C$ (ここで、 $\text{R}^C$ は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルまたは $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル基である)のものを含む。現在好ましいカルボキシエステル基は、メチルエステル $-\text{COOCH}_3$ である。

## 【0026】

カルボキサミド基 $\text{R}_1$ の例は、式 $-\text{CONR}^B(\text{Alk})_n\text{R}^A$ (ここで、

$\text{Alk}$ は、任意に置換されている二価の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキレン、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニレンまたは $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニレン基であり、

$n$ は、0または1であり、

$\text{R}^B$ は、水素または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルもしくは $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル基であり、

$\text{R}^A$ は、水素、ヒドロキシまたは任意に置換されている炭素環式もしくは複素環式であるか、あるいは

40

$\text{R}^A$ および $\text{R}^B$ は、それらが結合している窒素と一緒に、O、SおよびNから選択されるさらなるヘテロ原子を1以上任意に含み得るN - 複素環式環を形成し、1以上の環CまたはN原子が任意に置換され得る)

のものを含む。

## 【0027】

したがって、式 $-\text{CONR}^B(\text{Alk})_n\text{R}^A$ 、のカルボキサミド基 $\text{R}_1$ において、 $\text{Alk}$ は、任意に置換されている $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}_2\text{CCCH}_2-$ であ

50

り得； $R^B$ は、水素またはメチル、エチル、 $n$ -もしくはイソ-プロピルまたはアリルであり得； $R^A$ は、ヒドロキシまたは任意に置換されているフェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、ピリジル、フリル、チエニル、 $N$ -ピペラジニルまたは $N$ -モルホリニルであり得；あるいは、 $R^A$ および $R^B$ は、それらが結合している窒素と一緒にあって、 $O$ 、 $S$ および $N$ から選択されるさらなるヘテロ原子を1以上任意に含み得る $N$ -複素環式環を形成し、1以上の環 $C$ または $N$ 原子が任意に置換され得る。

現在好ましいカルボキサミド基 $R_1$ は $-CONH_2$ である。

【0028】

基 $R_2$ および $R_3$

本発明の化合物における $R_2$ および $R_3$ は、同一または異なり得る。

10

【0029】

本発明の化合物の現在の好ましいサブクラスにおいて、 $R_2$ および $R_3$ はそれぞれ水素である。

もう1つのサブクラスにおいて、 $R_2$ および $R_3$ は、独立して $-C(=O)R_6$ または $-C(=O)OR_6$ (ここで、 $R_6$ はメチル、エチル、 $n$ -もしくはイソプロピル、*tert*-ブチルメチルまたはそのフェニル環が任意に置換されているベンジルである。

【0030】

基 $R_7$

$R_7$ が、基 $-CHR_4R_5$ である場合には、本発明の化合物類の特定のサブクラスは、任意に置換されているエチル、 $n$ -もしくはイソ-プロピル、 $n$ -、イソ-もしくは*tert*-ブチル、フェニル、ナフチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、ピリジル、ピリジルメチル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルのような $R_4$ を有する。そのような場合には、かつ $R_7$ が式 $-CHR_4R_5$ の基であるどんな場合にも、確かに $R_5$ は水素であり得る。

20

$R_7$ が、式 $-CHR_4R_5$ の基である場合には、本発明の化合物類のもう一つのサブクラスは、 $R_4$ および $R_5$ が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって任意に置換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはピペリジニル環を形成する $R_4$ および $R_5$ を有する。

さらに本発明の化合物類のもう一つのサブクラスにおいて、 $R_7$ は、任意に置換されているフェニル、ピリジル、チエニル、フリルまたはピロリル環である。

30

【0031】

任意の置換基

本発明の化合物(I)における不定の置換基のいずれかが、任意の置換基である場合、そのような任意の置換基は、例えばメチル、トリフロロメチル、メトキシ、トリフロロメトキシ、シクロプロピル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^A$ または $-NR^A R^B$ (ここで、 $R^A$ および $R^B$ は、独立してメチルまたはエチルである)から選択される。

【0032】

立体化学

本発明の化合物において、現在好ましいものは、「\*」で示した結合の立体化学的配置が $S$ である。

40

【0033】

本発明の特定の化合物の例は、本明細書の実施例のものを含む。

合成経路

本発明に関する化合物(I)の合成のために複数の合成戦略があるが、しかし全てが、合成有機化学者に知られている化学に依存する。式(I)による化合物類は、標準的な文献に記載の方法であり、かつ当業者に周知の方法に従って合成できる。

【0034】

典型的な文献のソースは、"Advanced organic chemistry"、第4版(Wiley)、J March；

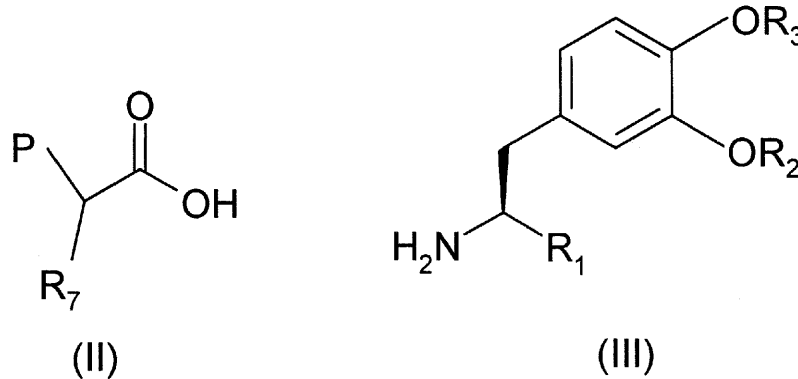
50

"Comprehensive Organic Transformation"、第2版(Wiley)、R.C. Larock ; "Handbook of Heterocyclic Chemistry"、第2版(Pergamon)、A.R. Katritzky ; "Synthesis"、"Acc. Chem. Res."、"Chem. Rev"に見られるような総説であるか、または標準的なオンライン文献検索により特定された第一の文献ソースか、もしくは「サイファインダー」または「バイルシュタイン」のような第二のソースからである。

【0035】

一般に、本発明の化合物は、

【化3】



10

(式中、Pは保護されたアミノ基であり、 $R_1 \sim R_7$ は上記の式(I)に関して定義したとおりである)

20

アミノ酸(II)のアシル化誘導体を、式(III)のアミノ酸のアミノ基と反応させ、2つの反応物質との間に所望のペプチド結合を形成し、反応物質(II)の保護されたアミノ基を脱保護する。

【0036】

薬剤の有用性

上記のように、本発明の化合物類の多くは体内で開裂し、L-ドーパまたはL-ドーパ前駆体を放出する。L-ドーパそれ自身は腸、腸膜、血漿、腎臓および肝臓で代謝され、これは、その生物学的利用能を著しく低下させ、その結果患者間のL-ドーパの血中濃度における変化性を著しく増加させる。本化合物類は、開裂が生じ、L-ドーパが放出される時間超過により、L-ドーパ自身と異なる薬物動態プロファイルを有する。

30

【0037】

したがって、本発明の化合物は、損なわれたドーパミン性信号伝達の障害を減少させるのに有効な化合物の量を患者に投与することを含む、患者の損なわれたドーパミン性信号伝達と関連する症状の治療方法に有益である。本化合物は、また損なわれたドーパミン性信号伝達に関連する症状の治療のための組成物の製造に有益でもある。そのような症状の例は、パーキンソン病または不穏下肢症候群ばかりでなく、トゥレット症候群、注意欠陥過活動性障害、下垂体腫瘍の発生、パーキンソン-プラス症候群、レボドパ応答失調症、運動障害、睡眠中の周期運動、嚥下障害または神経遮断薬性悪性症候群を含む。

【0038】

本発明の化合物類で治療され得るパーキンソン病の典型的な例は、散発性のパーキンソン病、家族型パーキンソン病および脳炎後のパーキンソン症候群を含む。

40

本発明の化合物類で治療され得るパーキンソン-プラス症候群の典型的な例は、進行性核上性麻痺および多系統萎縮症を含む。

【0039】

典型的には、運動障害は、L-ドーパ-誘発性運動障害である。

【0040】

本発明の化合物類は、様々な投与形態で投与され得る。したがって、それらは経口的に、例えば錠剤、カプセル剤、トローチ剤、口内錠、水性または油性懸濁剤、分散性の散剤または顆粒剤で投与され得る。本化合物は、舌下の剤形、例えばバツカル剤の形態で投与

50

され得る。本発明の化合物は、また皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内(intrasternally)、経皮、吸入(例えば鼻腔内)または注入術によるいずれかの非経口により投与され得る。本化合物類は、また坐剤としても投与され得る。典型的には、本発明の化合物類は、経口的にまたは吸入(例えば、鼻腔内)により投与される。好ましくは、本発明の化合物類は、経口的に投与される。さらに好ましくは、本発明の化合物類は、錠剤またはカプセル剤として投与される。

【0041】

本発明は、式(I)の化合物または上記で定義したような医薬的に許容なそれらの塩および医薬的に許容な担持体を含む医薬組成物を、さらに提供する。

【0042】

本発明の化合物類は、典型的には医薬的に許容な担持体または希釈剤とともに投与のために製剤化される。例えば、固体の経口形態は、活性化合物と一緒に希釈剤、例えば乳糖、ブドウ糖、ショ糖、セルロース、トウモロコシ澱粉または馬鈴薯澱粉；滑沢剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム、および/またはポリエチレングリコール類；結合剤；例えば、澱粉、アラビアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、カーボキシメチルセルロースまたはポリビニルピロリドン；分散剤、例えば澱粉、アルギン酸、アルギン酸塩または澱粉グリコール酸ナトリウム；発泡性混合物；染料；甘味剤；レシチン、ポリソルベート、ラウリル硫酸塩のような湿潤剤；および、一般に、非毒性で医薬製剤に用いられる薬理学的に不活性な物質を含む。そのような医薬製剤は、公知の手法、例えば混合、整粒、錠剤化、糖衣またはフィルム被覆工程を用いて製造される。

10

20

【0043】

経口投与のための液分散体は、シロップ剤、エマルジョンおよび懸濁液であり得る。シロップ剤は、担持体として、例えばショ糖またはグリセリンとショ糖および/またはマンニトールおよび/またはソルビトールを含み得る。懸濁液およびエマルジョンは、担持体として、例えば天然ゴム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カーボキシメチルセルロースまたはポリビニルアルコールを含み得る。懸濁液または筋肉内注射のための液剤は、活性化合物とともに、医薬的に許容な担持体、例えば滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール類、例えばポリプロピレングリコール、および所望であれば塩酸リドカインの適当な量を含み得る。

30

【0044】

本発明の化合物類は、経口投与されるのが好ましいので、本発明は、式(I)の化合物または上記で定義したようなそれらの医薬的に許容な塩および医薬的に許容な担持体を、カプセル剤または錠剤の形態中に含む医薬組成物をさらに提供する。

【0045】

注射剤または輸液のための液剤は、担持体として、例えば滅菌水を含み得るか、または好ましくはそれらは、無菌であり、水性であり、等張食塩水液の形態にあり得る。

本発明の化合物類は、また末梢性カルボキラーゼ阻害剤とともに投与され得る。したがって、本発明は、式(I)の化合物または上記で定義したようなそれらの医薬的に許容な塩、末梢性デカルボキラーゼ阻害剤および医薬的に許容な担持体または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。典型的には、末梢性デカルボキラーゼ阻害剤は、カルビドパまたはベンセラジドである。好ましくは末梢性デカルボキラーゼ阻害剤はカルビドパである。

40

【0046】

また提供されるものは、ヒトまたは動物体の治療における同時分離使用または逐次使用のために、(a) 式(I)の化合物または上記で定義したような医薬的に許容なそれらの塩、および(b) 上記で定義したような末梢性デカルボキラーゼ阻害剤を含む薬剤でもある。

【0047】

さらに、上記の薬剤は、典型的には上記で定義した末梢性デカルボキラーゼ阻害剤とともに同時投与のためである。

50

## 【 0 0 4 8 】

どんな特殊な患者に対する特定の投与量レベルは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康、性、規定食、投与時間、投与経路、排泄率、複合薬および治療を受ける特定の疾患の重篤さを含む様々な因子に依存するであろうと解される。

## 【 0 0 4 9 】

最適な投与量レベルおよび投薬頻度は臨床試験により決定されるであろう。しかしながら、典型的な投与量は、体重 k g 当たり約 0 . 0 0 1 ~ 5 0 m g の範囲内であろうと予想される。

## 【 0 0 5 0 】

以下の実施例は、本発明を例証する：

10

## LC - MS方法

LC - MSデータを得るために用いられたシステムは、Waters Alliance 2695 quaternary HPLC、Waters 996 光ダイオードアレイ (PDA) 検出器およびWaters ZQ 2000シングル四重極質量分析計からなる。ZQは、陽および陰エレクトロスプレー - イオン化法において、同時にデータを取得できる。

## 【 0 0 5 1 】

## ZQ質量分析計

キャピラリー	3.3kV/ - 3.0kV	コーン	40V/ - 40V
イクストラクター	5V/ - 5V	ソース温度	110
脱溶媒和温度	400	コーンガス	40L/時間
脱溶媒和ガス	350L/時間	マルチプライアー	500V/ - 500V

20

データは、8 0 ~ 1 0 0 0 m / z のフルスキャンで取得した。

スキャン時間 0.80秒

スキャン間ディレイ 0.20秒

## 【 0 0 5 2 】

## HPLC

逆相分離は、低 pH および中性 pH 法の両方に対してAgilent製5 μ m シリカを有するZorb ax XDB C8 150 x 4.6mmで実行した。

注入量	10 μ L
UVデータ	220 ~ 400nm
試料温度	20
カラム温度	30
流速	1.0mL/分
ZQに対するスプリット	0.3mL/分

30

## 【 0 0 5 3 】

## LC方法 (約 pH 3.2)

溶媒A	水 / 10mM NH <sub>4</sub> HCO <sub>2</sub> / 0.1% ギ酸
溶媒B	95% CH <sub>3</sub> CN / 5% A / 0.1% ギ酸

## 【 0 0 5 4 】

## LC方法の勾配プログラム

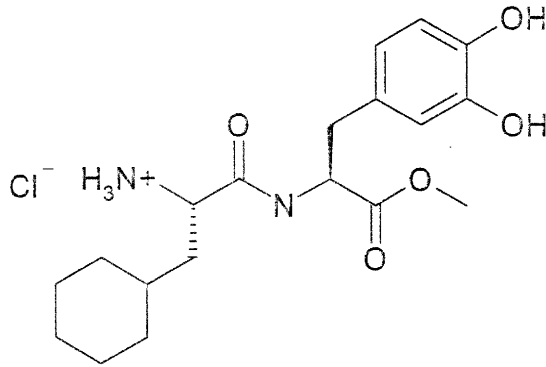
40

時間	A%	B%	C%	D%	フロー	カーブ
0.00	95.0	5.0	0.0	0.0	1.000	1
1.00	95.0	5.0	0.0	0.0	1.000	6
11.00	5.0	95.0	0.0	0.0	1.000	6
14.20	5.0	95.0	0.0	0.0	1.000	6
14.50	95.0	5.0	0.0	0.0	1.000	6
15.00	95.0	5.0	0.0	0.0	1.000	6

## 【 0 0 5 5 】

## 実施例 1

## 【化4】



10

(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - [(S) - 2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 1 - メトキシカルボニルエチルカルバモイル] - エチルアンモニウムクロライド

【0056】

## 工程 1

(S) - 2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 1 - メトキシカルボニルエチルアンモニウムクロライド (0.50g、2mmol) のジクロロメタン (10mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.224g、2.22mmol)、DMF (2mL)、2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロピオン酸 (0.532、2.42mmol) および HOBt (0.30g、2.22mmol) を加えた。この混合物を 20 分間攪拌した。EDC (0.426g、2.22mmol) を加え、攪拌を 16 時間継続した。AcOH (0.3mL) を加えた。混合物を飽和の NaHCO<sub>3</sub> 溶液および飽和の NaCl 溶液で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> をろ去し、ろ液を真空中で蒸発させた。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン 3 : 2 で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色の油 (0.82g) を得た。

20

【0057】

## 工程 2

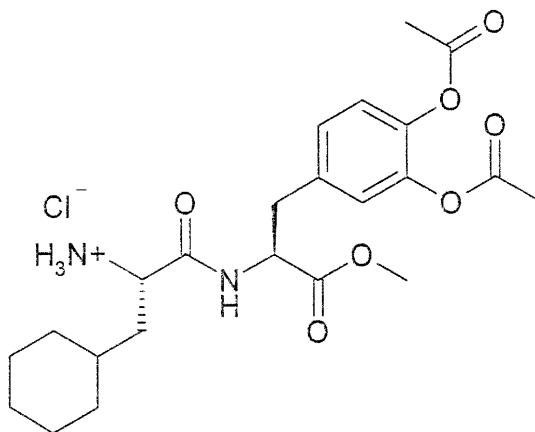
工程 1 の生成物 (0.40g) を、ジクロロメタン (5mL) に懸濁し、この懸濁液を氷水浴で冷却した。HCl のジオキサン溶液 (4M、2.0mL) を加え、混合物を 20℃ で 5 時間攪拌した。エーテルを加え、混合物を、さらに 1 時間攪拌した。生じた析出物をろ取し、真空中で乾燥し、無色固体 (0.135g) を得た。HPLC 保持時間 6.12 分。質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) m/z 365 (M+H)。

30

【0058】

## 実施例 2

【化5】



40

(S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - [(S) - 2 - (3,4 - ジアセトキシフェニル) - 1 - メトキシカルボニル - エチルカルバモイル] - エチルアンモニウムクロライド

【0059】

実施例 1 工程 1 の生成物 (0.010g) を、酢酸 (3mL) で処理し、40℃ に加熱した。溶液に HCl (g) を通して泡立たせた。塩化アセチル (2mL) を滴下した。混合物を 20℃ まで冷却し、16

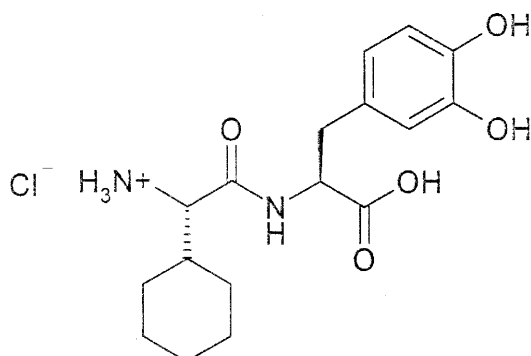
50

時間攪拌した。エーテルを加え、析出物をろ取して無色固体 (0.080g)を得た。HPLC保持時間7.25分。質量スペクトル(ES<sup>+</sup>) m/z 449 (M+H)。

【0060】

実施例3

【化6】



(S) - C - [(S) - 1 - カルボキシ - 2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - エチルカルバモイル] - C - シクロヘキシル - メチル、アンモニウムクロライド

【0061】

工程1

3,4 - ジヒドロキシ - L - フェニルアラニン (15.0 g, 0.076 mole) をベンジルアルコール (381 mL) に懸濁した。次いで、この懸濁液を氷浴で5 に冷却し、塩化チオニル (76.2 mL) で処理した。生じた溶液を、窒素雰囲気中95 ~ 100 の間で5時間加熱した。懸濁液を20 まで冷却し、乾燥エーテル1.5 Lで希釈し、固体析出物を生じさせた。この懸濁液を20 で16時間攪拌し、ろ過し、次いで、エーテルで洗浄し、真空オーブン中で乾燥して無色固体 (7.7 g) を得た。

【0062】

工程2

3,4 - ジヒドロキシ - L - フェニルアラニン - ベンジルエステル ハイドロクロライド (3.23 g, 0.01 mol) を含む氷酢酸 (66 ml) 懸濁液を、110 に加熱し、HCl (g) を、この混合物を通して4 分間泡立たせた。この溶液を45 まで冷却し、塩化アセチル (10.1 ml) を加えた。この溶液を20 で16時間攪拌し、次いで乾燥エーテル (150mL) で希釈した。析出物をろ過し、真空下で乾燥し、無色結晶 (3.4 g) を得た。

【0063】

工程3

1(S) - ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキシル - 酢酸 (1 mmol) のジクロロメタン溶液に、工程2の生成物 (1 mmol) を0 で加え、続いてPyBOP (1 mmol) およびDIPEA (2 mmol) を加えた。この反応を20 に戻し、12時間攪拌した。反応混合物を1 M HCl 続いて飽和のNaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。この有機層を乾燥し、真空中で濃縮し、粗生成物を得、それを酢酸エチル : ヘキサン (100% ヘキサン ~ 100% 酢酸エチルへの段階的な勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0064】

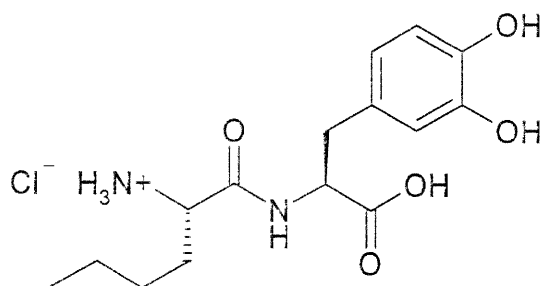
工程4

工程3の生成物 (1 mmol) をTHF (20 mL) 中に溶解し、1M HCl (5 mL) を加えた。続いて10 % Pd/C (50% 湿潤、600mg) を加えた。生じた懸濁液を1 atm H<sub>2</sub> で24時間水添した。触媒をろ去し、ろ液を真空中濃縮した。残渣を、10% MeOH/ジクロロメタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。この生成物をMeCN : H<sub>2</sub>O (1 : 1) 中に溶解し、凍結乾燥して黄色固体 (0.104g) を得た。HPLC保持時間4.46分。質量スペクトル(ES<sup>+</sup>) m/z 337 (M+H)。

【0065】

実施例4

## 【化7】



10

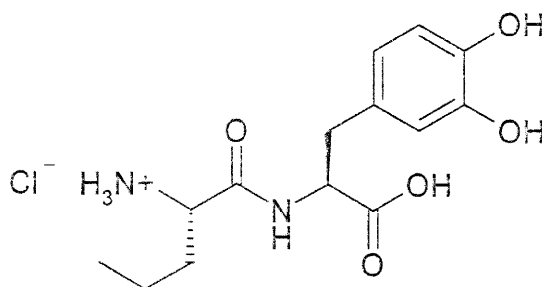
(S) - 1 - [(S) - 1 - カルボキシ - 2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - エチルカルバモイル] - ペンチルアンモニウムクロライド

(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノノヘキサン酸(1mmol) から出発して、実施例 3 と類似の方法に従って灰/緑色固体(0.133g)を得た。HPLC保持時間4.03分。質量スペクトル(ES<sup>+</sup>) m/z 311 (M+H)。

【0066】

実施例 5

## 【化8】



20

(S) - 1 - [(S) - 1 - カルボキシ - 2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - エチルカルバモイル] - ブチルアンモニウムクロライド

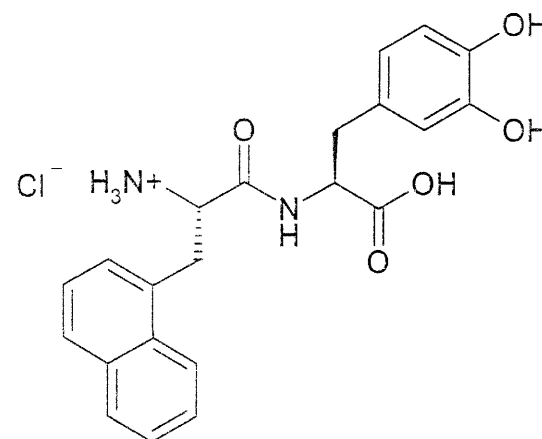
(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノペンタン酸 (1mmol) から出発して、実施例 3 と類似の方法に従って暗緑色油(0.11g)を得た。HPLC保持時間2.61分。質量スペクトル(ES<sup>+</sup>) m/z 297 (M+H)。

30

【0067】

実施例 6

## 【化9】



40

(S) - 1 - [(S) - 1 - カルボキシ - 2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - エチルカルバモイル] - 2 - ナフタレン - 1 - イルエチルアンモニウムクロライド

50

## 工程 1

(S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ナフタレン - 1 - イル - プロピオン酸 (1 mmol) のジクロロメタン溶液に、0 で、実施例 3 工程 1 の生成物 (1 mmol) を加え、続いて PyBOP (1 mmol) および DIPEA (2 mmol) を加えた。この反応を 20 に戻し、20 で 12 時間撹拌した。反応混合物を 1 M HCl 続いて飽和の NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。この有機層を乾燥し、濃縮して粗生成物を得、酢酸エチル : ヘキサン (100% ヘキサン ~ 100% 酢酸エチルへの段階的勾配で) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【 0 0 6 8 】

## 工程 2

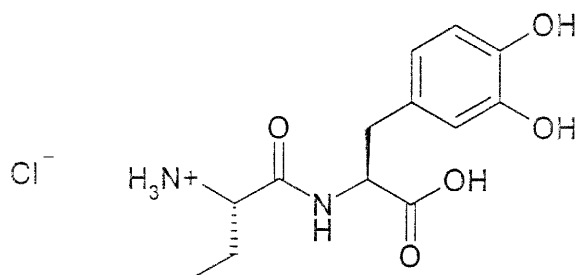
工程 1 の生成物 (1 mmol) を THF (20 mL) 中に溶解し、10% Pd/C (50% 湿潤、600mg) を加えた。生じた懸濁液を 1 atm H<sub>2</sub> で 24 時間水添した。触媒をろ去し、ろ液を真空中で濃縮した。生成物を、5% MeOH/ジクロロメタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。この生成物をジオキサン (10 mL) 中に溶解し、15 に冷却し、HCl (g) で飽和した。反応混合物を 12 時間撹拌した後、溶媒を真空中で除去した。残渣を、10% MeOH/ジクロロメタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、褐色の固体 (0.110g) を得た。HPLC 保持時間 5.43 分。質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) m/z 395 (M+H)。

10

【 0 0 6 9 】

## 実施例 7

【 化 1 0 】



20

(S) - 1 - [(S) - 1 - カルボキシ - 2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - エチルカルバモイル] - プロピルアンモニウムクロライド

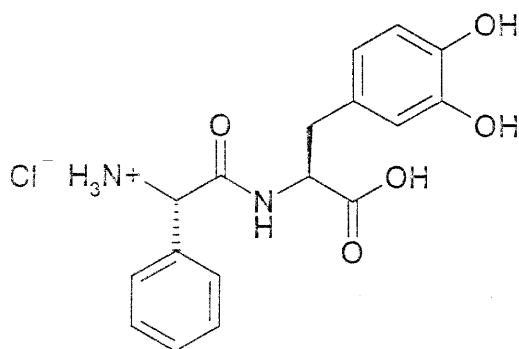
(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ酪酸 (1mmol) から出発して、実施例 6 と類似の方法に従ってベージュ色の固体 (0.105g) を得た。HPLC 保持時間 1.59 分。質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) m/z 283 (M+H)。

30

【 0 0 7 0 】

## 実施例 8

【 化 1 1 】



40

(S) - C - [(S) - 1 - カルボキシ - 2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - エチルカルバモイル] - C - フェニルメチルアンモニウムクロライド

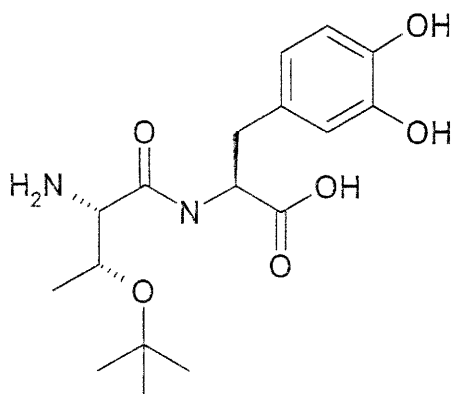
(S) - ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル酢酸 (1mmol) から出発して、実施例 3 と類似の方法に従って淡黄色固体 (0.100g) を得た。HPLC 保持時間 4.27 分。質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) m/z 331 (M+H)。

50

【 0 0 7 1 】

実施例 9

【 化 1 2 】



(S) - 2 - ((2S,3R) - 2 - アミノ - 3 - tert - ブトキシブチルアミノ) - 3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - プロピオン酸

【 0 0 7 2 】

工程 1

(2S,3R) - 3 - tert - ブトキシ - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ酪酸 (1 mmol) のジクロロメタン溶液に、0 で、実施例 3 工程 1 の生成物 (1 mmol) を加え、続いて PyBOP (1 mmol) および DIPEA (2 mmol) を加えた。反応を 20 に戻し、20 で 12 時間攪拌した。反応混合物を 1 M HCl、次いで飽和の NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチル : ヘキサン (100% ヘキサン ~ 100% 酢酸エチルへの段階的勾配で) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【 0 0 7 3 】

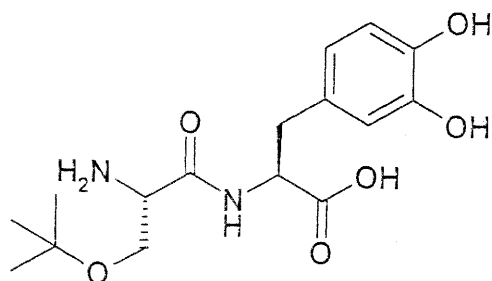
工程 2

工程 1 の生成物 (1 mmol) を THF (20 mL) 中に溶解し、10% Pd/C (50% 湿潤、600mg) を加えた。生じた懸濁液を 1 atm H<sub>2</sub> で 24 時間水添した。触媒をろ去し、ろ液を真空中で濃縮した。残渣を、10% MeOH/ジクロロメタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物を MeCN : H<sub>2</sub>O (1 : 1) 中に溶解し凍結乾燥し、淡褐色固体 (0.100g) を得た。HPLC 保持時間 4.68 分。質量スペクトル (ES<sup>-</sup>) m/z 353 (M - H)。

【 0 0 7 4 】

実施例 10

【 化 1 3 】



(S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - tert - ブトキシプロピルアミノ) - 3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - プロピオン酸

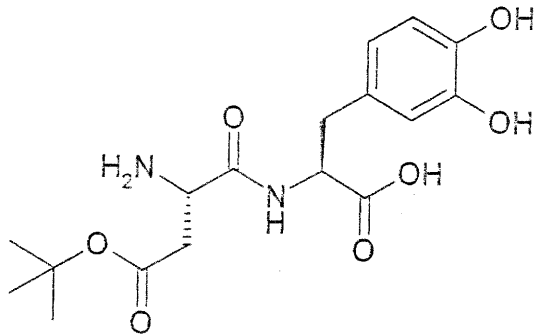
(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - tert - ブトキシプロピオン酸 (1mmol) から出発して、実施例 9 と類似の方法に従って褐色固体 (0.155g) を得た。HPLC 保持時間 4.3 分。質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) m/z 285 (M+H)。

【 0 0 7 5 】

実施例 11

50

## 【化14】



10

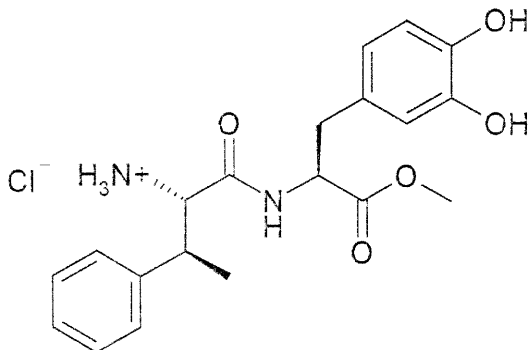
(S) - 3 - アミノ - N - [(S) - 1 - カルボキシ - 2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - エチル] - スクシニアミド酸 tert - ブチル エステル

(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - N - tert - ブチルスクシニアミド酸 (1mmol) を出発して、実施例 9 と類似の方法に従ってベージュ色の固体 (0.098g) を得た。HPLC 保持時間 4.79 分。質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) m/z 312 (M - tBu + H)。

## 【0076】

実施例 12

## 【化15】



20

(1S,2S) - 1 - [(S) - 2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 1 - メトキシカルボニルエチルカルバモイル] - 2 - フェニルプロピルアンモニウムクロライド

30

## 【0077】

工程 1

ジクロロメタン (35mL) 中の (2S,3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル酪酸 (0.50g、1.79mmol) および (S) - 2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 1 - メトキシカルボニルエチルアンモニウムクロライド (0.443g、1.79mmol) の混合物を、20 で攪拌した。トリエチルアミン (0.50mL、3.58mmol) を加え、反応混合物を 1 分間攪拌し、HBTU (0.679g、1.79mmol) を加えた。攪拌を 20 で 16 時間継続した。ジメチルアセトアミドを加え、攪拌をさらに 16 時間継続した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水洗し、乾燥し、真空中で蒸発させて黄色油を得、それを酢酸エチル/ヘキサン (1:2) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して無色固体 (0.23g) を得た。

40

## 【0078】

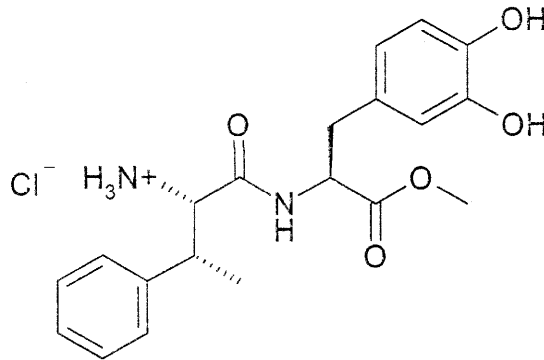
工程 2

工程 1 の生成物 (0.23g、0.487mmol) から出発して、実施例 1 工程 2 と類似の方法に従って灰白色固体 (0.23g) を得た。HPLC 保持時間 5.77 分。質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) m/z 373 (M+H)。

## 【0079】

実施例 13

## 【化 16】



10

(1S,2R) - 1 - [(S) - 2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 1 - メトキシカルボニル - エチルカルバモイル] - 2 - フェニルプロピルアンモニウム クロライド

## 【0080】

## 工程 1

ジクロロメタン (35mL) 中の (2S,3R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル酪酸 (0.50g、1.79mmol) および (S) - 2 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 1 - メトキシカルボニルエチルアンモニウムクロライド (0.443g、1.79mmol) を 20 で攪拌した。トリエチルアミン (0.50mL、3.58mmol) を加え、反応混合物を 1 分間攪拌し、HBTU (0.679g、1.79mmol) を加えた。攪拌を 20 で 16 時間継続した。ジメチルアセトアミドを加え、攪拌をさらに 16 時間継続した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水洗し、乾燥し、真空中で蒸発させて黄色油を得、酢酸エチル/ヘキサン (1:2) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して無色油 (0.26g) を得た。

20

## 【0081】

## 工程 2

工程 1 の生成物 (0.26g、0.55mmol) から出発して、実施例 1 工程 2 と類似の方法に従って単黄色固体 (0.0105g) を得た。HPLC 保持時間 5.68 分。質量スペクトル (ES<sup>+</sup>) m/z 373 (M+H)。

表：LCMSデータの概要

## 【0082】

30

## 【表 1】

実施例番号	保持時間	(ES+)m/z (M+H)	実施例番号	保持時間	(ES+) m/z (M+H)
1	6.12	365	8	4.27	331
2	7.25	449	9	4.68	299 (M-tBu)
3	4.46	337	10	4.3	285
4	4.03	311	11	4.79	312 (M-tBu)
5	2.61	297	12	5.77	373
6	5.43	395	13	5.68	373
7	1.59	283			

40

## 【0083】

## 生物学的結果

上記の実施例の化合物は、以下のドーパミン欠乏性動物モデルで試験した：

6 - OHDA - 障害ラットにおける活性の評価

動物： 雄性ウイスター系ラット、250g、Harlan Ltd.

## 【0084】

飼育室： 動物は、動物(科学的方法)条例1996当社規則に従って、湿度50%および21±2の温度の環境の中、12時間の明 - 暗サイクルで、4つのグループで飼育した。ラットは

50

、餌と水に無制限に近づけた。

認可： 本研究において用いられた全ての動物は、英国1986動物(科学的方法)条例に従って扱われた。

【0085】

方法

外科処置： 雄性ウイスター系ラットを、ノルアドレナリン作動性末端(terminal)を保護するために、デシプラミン(腹腔内25mg/kg、6-OHDAの30分前)で処置した。次いで、ラットは、イソフルオラン(95%のO<sub>2</sub>中1~2%、5%のCO<sub>2</sub>搬送ガス)を用いる誘導室中で麻醉し、ケップフ(Kopf)定位固定フレームにセットし、0.5~1.0%のイソフルオランを用いて麻醉を維持した。頭皮を切開し、座標AP： -0.26 mm L： +2.0 mm (全ての座標はブレグマから測定した)における頭蓋骨に直径0.8 mmの穴を作った。神経毒6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA) (0.05%のアスコルビン酸を含んでいる0.9%の食塩水4 μL中の遊離塩基8 μg)を、硬膜の下に -8mmまで降ろした10 μLハミルトン注射器を用い4分にわたって左正中前脳塊中に、一定速度(1 μl/分)で注射した。針を取り除く前に、更に4分間残しておき、傷がきれいにして縫合した。塩酸フルニキシシ(2.5mg/kg、Dunlop's Veterinary Supplies, Dumfries、英国)を、鎮痛のために投与し、そして麻醉からの回復前に、0.9%の食塩水中の5%のブドウ糖の再水和処置(最高5mlまで、腹腔内)をした。

10

【0086】

行動 評価

障害の確認

手術後少なくとも2週で、障害の程度を評価するために、塩酸アポモルヒネ(0.05%のアスコルビン酸を含む0.9%の食塩水中、0.5mg/kgを皮下注射)の投与に応じる回旋行動(以下を参照)に対して動物を試験した。最盛期の活動において、>6回旋/分を示したラットのみを、今後の試験に用いた。

20

【0087】

試験化合物による回旋活動の誘発の評価

アポモルヒネ投与の少なくとも1週間後に、試験薬またはL-DOPAのどちらかを用いる回旋活動に対して、ラット(処置当たり n = 4~8)を試験した。これらは、腹膜内(ip)ルートを通して、または、強制飼養による経口的(po)のいずれかにより投与された。動物をベンセラジド(10 mg/kg)で処置し、定常活動を測定するために、最高30分まで、ロトメーター(rotometers) (Med Associates)に置いた。次いで、それらを、試験化合物またはL-DOPA (63.4 μmole/kg ipまたはpo)で処置した。試験薬/L-DOPA投与後、最高4時間まで回転挙動を評価した。動物は、比較の目的で、一連の化合物で典型的な処置をした。各々の処置は、少なくとも1日隔てて施した。

30

【0088】

データ分析

4時間の間にわたり、10分当たりの回転数を測定した。それらが10分当たり>10回転、回転したならば、動物は活発であるとみなした。このデータから、以下のパラメータを測定した：

- A 全活動(AUC活動、(ここで、AUC=自発運動/時間 曲線下の面積))
- B 最盛期の活動
- C 活動の継続時間

40

値はL-DOPAが誘発した効果を%として引用した。

【0089】

結果：

【表 2】

実施例 番号	投与経路	AUC活動 (L-DOPA AUC 活動の%として)	最盛期活動 (L-DOPA最大限 活動の%として)	活動の継続時間 (L-DOPA継続時間 の%として)
1	p.o.	40	53	45
2	i.p.	32	31	27
12	p.o.	50	62	46
13	p.o.	106	141	76

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2007/000205
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07C237/20 A61K31/198 A61P25/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07C		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 686 423 A (WANG HUI-PO [TW] ET AL) 11 November 1997 (1997-11-11) claims 1,7-16 column 4	1,3,7, 12-18
A	FELIX ARTHUR M ET AL: "Synthesis and antireserpine activity of peptides of L-dopa" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 17, no. 4, 1974, pages 422-426, XP002427625 ISSN: 0022-2623 page 422, right-hand column; figure I page 424; table II  -/-	1-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document 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. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  9 July 2007		Date of mailing of the international search report  16/07/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Siatou, Evangelia

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2007/000205

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 065 566 A (BODOR NICOLAE S ET AL) 27 December 1977 (1977-12-27) claims 1-6 -----	1-18
A	US 3 939 253 A (BODOR NICOLAE S ET AL) 17 February 1976 (1976-02-17) claims 1-15 -----	1-18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB2007/000205**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claim 16 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/000205

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5686423	A	11-11-1997	NONE
US 4065566	A	27-12-1977	NONE
US 3939253	A	17-02-1976	NONE

## 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 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ホブス, クリストファー

イギリス、ロンドン エスイー 1 1 ユーエル、ガイズ キャンパス、キングス カレッジ ロンドン、プロキシマジェン エルティエディー

F ターム(参考) 4C084 AA01 AA02 AA07 BA01 BA14 CA59 NA14 ZA011 ZA021 ZA151  
ZB261 ZC021  
4H006 AA01 AB20 BN30 BV53  
4H045 AA10 AA30 BA11 EA21 FA20

## 【要約の続き】

もしくは  $C_2 - C_4$  アルキニルであるか、または (b)  $-CH_2XCH_3$ 、 $-CH_2CH_2XCH_3$  もしくは  $-CH_2XCH_2CH_3$  (ここで、X は、 $-O-$ 、 $-S-$  または  $-NR_7$  (ここで、 $R_7$  は水素、メチルまたはエチルである) であるか；または  $-CH_2Q$  もしくは  $-CH_2OQ$  (ここで、Q は  $R_6$  に関連して定義したとおりである)；そして  $R_5$  は水素、メチル、エチルまたは 1、2 もしくは 3 個のフッ素原子で置換されたメチルであるか；または  $R_4$  および  $R_5$  は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意に第二の、任意に置換された炭素環式または複素環式環に縮合した 3 ~ 8 環原子の任意に置換されている炭素環式環または複素環式環を形成する；但し、基  $R_7$  は天然アミノ酸の側鎖ではない]。