

(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2004-509954
(P2004-509954A)

(43) 公表日 平成16年4月2日(2004.4.2)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 267/22

A61K 31/395

A61P 15/00

A61P 25/06

A61P 25/14

F 1

C07D 267/22

A61K 31/395

A61P 15/00

A61P 25/06

A61P 25/14

テーマコード(参考)

4C056

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-531108 (P2002-531108)	(71) 出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラード スウェーデン国エス-15185セーデル ティエ(番地なし)
(86) (22) 出願日	平成13年9月27日 (2001.9.27)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成15年3月27日 (2003.3.27)	(74) 代理人	100080355 弁理士 西村 公佑
(86) 國際出願番号	PCT/SE2001/002100	(74) 代理人	100110593 弁理士 杉本 博司
(87) 國際公開番号	W02002/026724	(72) 発明者	ピーター・バーンスタイン アメリカ合衆国デラウェア州19850- 5437. ウィルミントン. ピー・オー・ ボックス15437. アストラゼネカ・ウ ィルミントン
(87) 國際公開日	平成14年4月4日 (2002.4.4)		
(31) 優先権主張番号	0003476-9		
(32) 優先日	平成12年9月28日 (2000.9.28)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】治療に用いるための環化したベンズアミドニューロキニンアンタゴニスト

(57) 【要約】

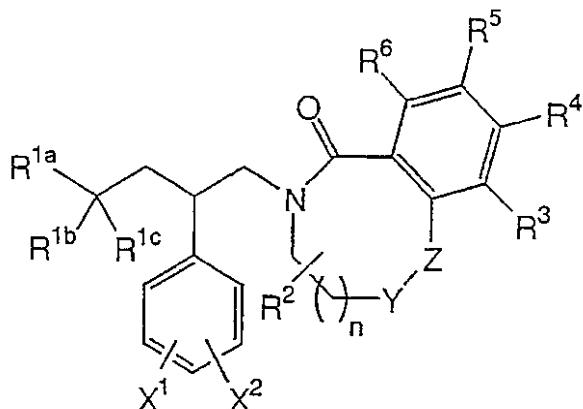
一般式(I)を有する化合物および疾患の治療のためのこのような化合物を使用する方法およびこのような化合物を含む医薬化合物。本化合物は、ニューロキニン1(NK₁)受容体アンタゴニストおよび多様なCNS疾患、運動障害、肥満、嘔吐、リューマチ性疾患、アルツハイマー病、がん、浮腫、アレルギー疾患、炎症、疼痛、胃腸運動機能亢進、ハンチントン病、COPD、高血圧、偏頭痛、膀胱運動機能亢進および蕁麻疹の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式

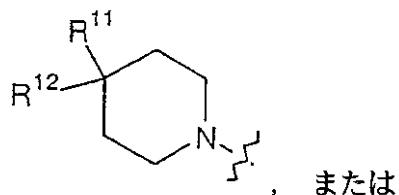
【化 1】



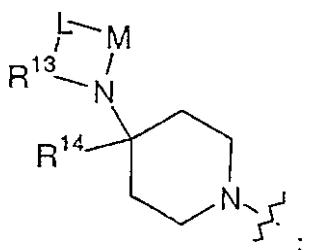
10

[式中、R^{1-a}はH、NR⁹、R¹⁻⁰、-OR⁹、

【化 2】



20



30

であり、

R^{1-b}およびR^{1-c}は独立してHまたは-OR⁹であるか、またはR^{1-b}およびR^{1-c}は一緒にになって=O、=CH₂または-OCH₂CH₂O-であり、

R²はH、オキソ、-OR⁹または-CH₃であり、

R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、H、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、C₁-₆アルキルスルホニル、ハロ、-OR⁹、-OCH₂O-、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、-C(=O)OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁻⁰、-OC(=O)R⁹、-NR⁹C(=O)R¹⁻⁰、アミノスルホニルおよび上記の任意の置換基で置換されたC₁-₆アルキルからそれぞれ独立して選択され；ここでR³、R⁴、R⁵およびR⁶の少なくとも1つがHであり、

R⁹およびR¹⁻⁰はそれぞれ独立してHまたはC₁-₆アルキルであり、

R¹⁻¹は、C₁-₆アルキルチオ、C₁-₆アルキルスルフィニル、C₁-₆アルキルスルホニル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニル、C₁-₆アルカノンスルホンアミド、C₁-₆アルカノイル、C₁-₆アルコキシカルボニル、スクシンアミド、カルバモイル、C₁-₆アルキルカルバモイル、ジ-C₁-₆アルキルカルバモイル、C₁-₆アルコキシ-C₁-₆アルキルカルバモイル、N-メチルカルバモイル、C₁-₆アルカノイルアミノ、ウレイド、C₁-₆ウレイド、ジ-C₁-₆アルキルウレイド、アミノ、C₁-₆アルキルアミノ、またはジ-C₁-₆アルキルアミノによって少なくともオルト位で置換されたフェニルであり、

40

50

$R^{1,2}$ は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルキル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイルおよびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルであり、

$R^{1,3}$ は、- CH_2CH_2- 、- $CH_2CH_2CH_2-$ または- $CH_2CH_2CH_2CH_2-$ であり、

$R^{1,4}$ は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルキル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイルまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルであり、

10

M は、- $C(=O)-$ または- $S(=O)_2-$ であり、

L は、- $NH-$ または- CH_2- であり、

X^1 および X^2 は独立して H またはハロゲンであり；ここで X^1 および X^2 の少なくとも1つはハロゲンであり、

Y および Z は、 CH_2 または O であり；ここで Y は Z と等しくなく；

n は0または1である。] を有する化合物および任意のその製薬上許容され得る塩。

【請求項2】

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、 H 、シアノ、ニトロ、- $S(=O)C_{1-6}$ アルキル、ハロ、- OR^9 、- OCH_2O- 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、- $C(=O)OR^9$ 、- $C(=O)NR^9R^{1,0}$ 、- $OCC(=O)R^9$ 、- $NR^9C(=O)R^{1,0}$ 、アミノスルホニルおよび- C_{1-6} アルキルシアノから選択され、ここで R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも2つが H である、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項3】

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が H 、シアノ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、ヨード、ニトロ、シアノメチル、カルボキシ、カルバモイル、エチニル、メチル、エチル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、アミノスルホニル、プロパ-2-エニル、アセチルおよびアセチルアミノから選択され、ここで R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも2つが H である請求項1に記載の化合物。

30

【請求項4】

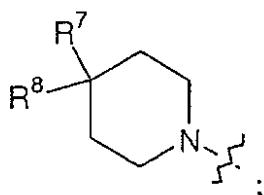
R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が H 、シアノ、メトキシ、エチル、フルオロおよびニトロから選択され；ここで R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも2つが H である請求項1に記載の化合物。

40

【請求項5】

$R^{1,a}$ は

【化3】



40

であり、

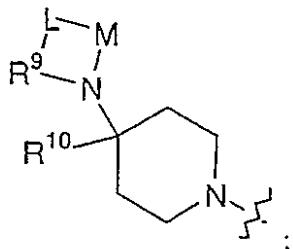
$R^{1,b}$ は H であり、そして

$R^{1,c}$ は H である請求項1～4のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

$R^{1,a}$ は、

【化4】



であり、

10

R¹^b は H であり、そして

R¹^c は H である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

R¹^a は H、N R⁹ R¹⁰ または - O R⁹ である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

R² が - O R⁵ または - C H₃ である請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の治療上有効量の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の N K 1 アンタゴニストの治療上有効量を投与することからなる、大うつ病、重症不安障害、ストレス性障害、不安を伴う大うつ病、摂食障害、双極性障害、物質使用異常症、精神分裂病、精神病、運動障害、認識障害、うつ病および/または不安、躁病または軽躁病、攻撃性行動、肥満、嘔吐、リューマチ性疾患、アルツハイマー病、がん、浮腫、アレルギー性疾患、偏頭痛、膀胱運動機能亢進症、または蕁麻疹の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の背景】

哺乳類のニューロキニンは、末梢神経系および中枢神経系において見出されたペプチド性神経伝達物質の 1 クラスからなる。3 つの主要なニューロキニンは、サブスタンス P (S P)、ニューロキニン A (N K A) およびニューロキニン B (N K B) である。

【0002】

また、少なくとも N K A には N 末端側に拡張した形態が存在している。少なくとも 3 つの受容体型が 3 つの主要なニューロキニンには知られている。ニューロキニンアゴニスト S P、N K A および N K B を選好する対応する選択性に基づいて、受容体はそれぞれニューロキニン 1 (N K₁)、ニューロキニン 2 (N K₂) およびニューロキニン 3 (N K₃) 受容体として分類される。

【0003】

今や、不安、ストレスおよびうつ病は、相互に関係する状態である (File S E Ph armacol, Biochem & Behavior 54/1: 3-12, 1996) と理解されている。さらに、これらの複雑な情動状態 (emotional states) は、5-HT が主要な役割を演じていると述べられている (Graeff et al., Pharmacol, Biochem & Behavior 54/1: 129-141, 1996) が単一の神経伝達物質における欠陥に単に帰することができない。サブスタンス P (S P) は、哺乳類脳において同定された最初のニューロペプチドの 1 つであるが、今や全ての 3 つのタキキニンが CNS (Iversen LL J Psychopharmacol 3/1: 1-6, 1989)、特に線条体黒質ニューロン、海馬および大脳辺縁系 (同上文献) において一般に認められている。N K₁ および N K₃ 受容体も、同様に脳において同定された (Beaujouan et al., Neur 50

osci. 18: 857-875, 1986)。脳におけるNK₂受容体の存在に関しては論議がなされてきたが、最近の証拠では、少なくとも中隔領域において受容体の局在化が示される(Steinberg et al., Eur J Neurosci 10/7: 2337-45 1998)。

【0004】

不安障害におけるNK₁またはNK₂受容体のいずれかの役割を立証する薬理的な証拠は、類別される動物行動試験から蓄積されてきた(例えば、表1を参照せよ)。しかし、うつ病の動物モデルは、NK受容体アンタゴニストの潜在的な利用性を明確にするためにはほとんど利用されていない。SPはうつ病の現象に関連していると考えられる縫線核において、うつ病に関する他の神経伝達物質、即ち5-HTのターンオーバーを刺激する(Forchetti et al., J. Neurochem. 38: 1336-1341, 1982)。感情およびストレスのコントロールを役割とする核の中心に注入された場合に、SPは血流学的な血圧上昇応答を引き起こし、このペプチドをストレスによって誘導された高血圧に橋渡しする(Ku et al., Peptides; 19/4: 677-82, 1998)。さらに、物理的ストレスによる心拍数および平均動脈圧の両方の上昇は、げっ歯類において中心に投与されたNK受容体アンタゴニストによってブロックされうる(Culman et al., J Pharmacol Exp Ther 280/1: 238-46, 1997)。

【0005】

【表1】

表1 不安／うつ病の行動試験におけるニューロキニン受容体アンタゴニスト活性

著者	Cpd (受容体のタイプ)	行動学的試験	結果
Teixeira et al., <i>Eur J Pharmacol</i> 5;311(1):7-14, 1996.	NK ₁ アゴニスト & FK888 (NK ₁) SR48968 (NK ₂)	高架式十字迷路	不安形成 アゴニスト 抗不安 アンタゴニスト
File <i>Pharm Bio B</i> 58(3): 747-752, 1997.	CGP 49823 (NK ₁)	社会的相互作用	抗不安
Vassout et al <i>Neuropeptides</i> 26/S1: 38, 1994.	CGP 49823 (NK ₁)	社会的相互作用試験 高架式十字迷路 強制水泳試験 (うつ病モデル)	抗不安 不活性 抗うつ薬 (30mg/kgのみ)
Stratton et al., <i>Eur J. Pharmacol.</i> 250: R11-12, 1993.	GR100679 (NK ₂) SR48968 (NK ₂)	明暗ボックス	抗不安
Walsh et al., <i>Psychopharmacology</i> 121: 186-191, 1995.	GR159897 (NK ₂) SR48968 (NK ₂)	明暗ボックス マーモセットヒト イントローダー	抗不安 抗不安

【0006】

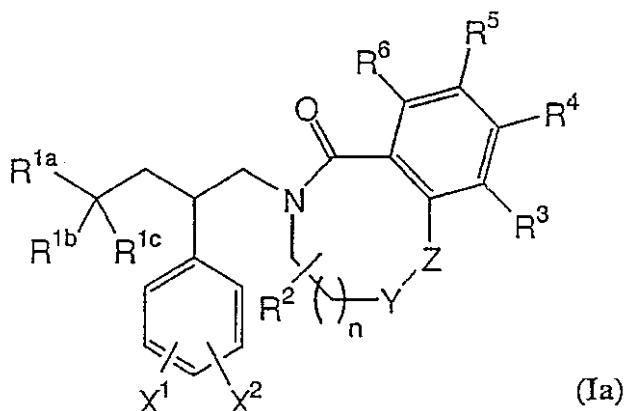
【発明の詳述】

本発明は、分子内で環化されたベンズアミド化合物、このような化合物を含む医薬化合物、並びにそれらの使用および製造方法に関する。これらの化合物は、ニューロキニン1 (NK₁)受容体の薬理学的作用を拮抗する。これらの化合物は、このような拮抗が所望される場合にはいつでも有用である。従って、このような化合物は、例えば大うつ病、重症不安障害、ストレス性疾患、不安を伴う大うつ病、摂食障害、双極性障害、物質使用異常症、精神分裂病、精神病、運動障害、認識障害、うつ病および/または不安、躁病または軽躁病、攻撃性行動、肥満、嘔吐、リューマチ性疾患、アルツハイマー病、がん、浮腫、アレルギー性疾患、炎症、疼痛、胃腸機能亢進症、ハンチントン病、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、高血圧、偏頭痛、膀胱運動機能亢進症または蕁麻疹の治療においてサブスタンスPが関連しているこのような疾患の治療において重要である。

【0007】

さらに、本発明は、一般式Iaに示される化合物を提供する。

【化5】



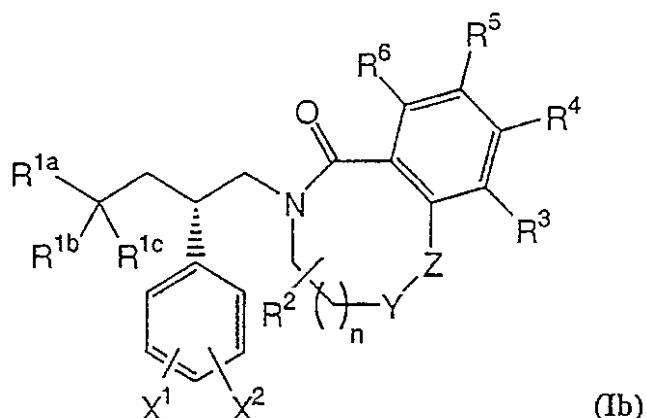
【0008】

本発明の化合物は、多くのキラル中心を、例えば - C H (P h - X ¹ , X ²) - および - C H (R ²) - に有する。本発明は、N K ₁ を拮抗する全ての異性体、ジアステレオ異性体およびそれらの混合物の範囲にわたる。

【0009】

- C H (P h - X ¹ , X ²) - における好ましい立体配置は、下記の式 (I b) に示される。

【化6】



【0010】

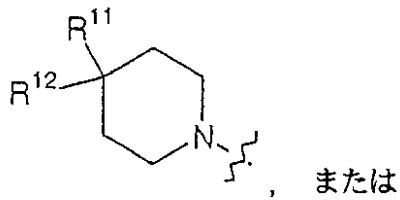
X ¹ および X ² は独立して水素またはハロであるが、但し X ¹ または X ² の少なくとも 1 つがハロである。好ましくは X ¹ および X ² は両方ともクロロである。好ましい実施態様においては、P h - X ¹ 、 X ² は 3 , 4 - ジクロロフェニルである。

【0011】

R ^{1a} は、H、N R ⁹ R ¹⁰ 、 - O R ⁹ 、

【化7】

30



である。

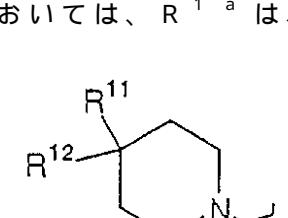
【0012】

R^{1b} および R^{1c} は、独立して H または $-OR^9$ であるか、または R^{1b} および R^{1c} は一緒にになって $=O$ 、 $=CH_2$ または $-OCH_2CH_2O-$ である。

【0013】

1つの実施態様においては、 R^{1a} は H、 NR^9R^{10} または $-OR^9$ である。もう1つの実施態様においては、 R^{1a} は、

【化8】



$C_2 - C_6$ アルキル例えばメチルまたはエチル、 $C_2 - C_6$ アルケニル例えば、エテニル、プロパ-1-エニルまたはプロパ-2-エニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル例えば、エチニル、カルボキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル例えば、メトキシカルボニル、カルバモイル、 $C_1 - C_6$ アルキルカルバモイル例えば、メチルカルバモイルまたはエチルカルバモイル、ジ- $C_1 - C_6$ アルキルカルバモイル例えば、ジメチルカルバモイル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル例えば、アセチルまたはプロピオニル、 $C_1 - C_6$ アルカノイルアミノ例えば、アセチルアミノまたはプロピオニルアミノ、アミノスルホニル、および $C_1 - C_6$ アルキル例えば、上記の置換基のいずれかによって置換されたメチルが含まれる。

【0017】

好ましくは、ナフタ-1-イル基は非置換であるか、3つまでの置換基によって置換されている。ナフタ-1-イル基に好ましい置換基には、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル例えば、メチルスルホニル、ハロ例えば、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨード、 $C_1 - C_6$ アルコキシ例えば、メトキシ、エトキシ、 n -ブロポキシまたはイソプロポキシ、メチレンジオキシ(-OCH₂O-)、 $C_1 - C_6$ アルキル例えば、メチルまたはエチル、 $C_2 - C_6$ アルケニル例えば、プロパ-2-エニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル例えば、エチニル、カルボキシ、カルバモイル、 $C_1 - C_6$ アルキル-カルバモイル例えば、メチルカルバモイル、ジ- $C_1 - C_6$ アルキルカルバモイル例えば、ジ-メチルカルバモイル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル例えば、アセチル、 $C_1 - C_6$ アルカノイルアミノ例えばアセチルアミノ、アミノスルホニル、およびシアノ $C_1 - C_6$ アルキル例えば、シアノメチルが含まれる。

10

20

【0018】

ナフタ-1-イル基に対するさらに好ましい置換基は、シアノ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、ヨード、ニトロ、シアノメチル、カルボキシ、カルバモイル、エテニル、メチル、エチル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、アミノスルホニル、プロパ-2-エニル、アセチルおよびアセチルアミノが含まれる。

【0019】

特に、ナフト-1-イル基は、シアノ、メトキシ、エチル、フルオロおよびニトロから選択される置換基によって3つまで置換され得る。

【0020】

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して H、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、ハロ、-OR⁹、-OCH₂O-、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、-C(=O)O R⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-OC(=O)R⁹、-NR⁹C(=O)R¹⁰、アミノスルホニルおよび上記の任意の置換基によって置換された $C_1 - C_6$ アルキルから選択され、ここで R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも1つが H である。

30

40

【0021】

1つの実施形態において、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、H、シアノ、ニトロ、-S(=O)C_{1 - 6} アルキル、ハロ、-OR⁹、-OCH₂O-、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、-C(=O)OR⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-OC(=O)R⁹、-NR⁹C(=O)R¹⁰、アミノスルホニルおよび-C_{1 - 6} アルキルシアノから選択され、ここで R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 のうち少なくとも2つが H である。

【0022】

他のもう1つの実施態様においては、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、H、シアノ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、ヨード、ニトロ、シアノメチル、カルボキシ、カルバモイル、エチニル、メチル、エチル、ジメチルカルバモイル、メチルスルホニル、アミノスルホニル、プロパ-2-エニル、アセチルおよびアセチルアミノから選択され、ここで R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも3つが H である。

【0023】

他のもう1つの実施態様においては、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、H、シアノ、メト

50

キシ、エチル、フルオロおよびニトロから選択され、ここで R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも 2 つが H である。

【0024】

R^{11} は、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニル、 C_{1-6} アルカノスルホンアミド、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、スクシンアミド、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、N-メチルカルバモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、ウレイド、 C_{1-6} ウレイド、ジ- C_{1-6} アルキルウレイド、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、またはジ- C_{1-6} アルキルアミノによって少なくともオルト位が置換されたフェニルである。 10

【0025】

R_{12} は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルキル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される。

R^{13} は - CH_2CH_2 -、- $CH_2CH_2CH_2$ - または - $CH_2CH_2CH_2CH_2$ - である。

R^{14} は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルキル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイルまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルである。 20

M は - $C(=O)$ - または - $S(=O)_2$ - である。

L は - NH - または - CH_2 - である。

Y および Z は CH_2 または O であり、ここで Y は Z と等しくない。n は、0 または 1 である。

【0026】

本発明の他の態様には、治療上有効量の式 I a に記載の化合物からなる医薬組成物を含む。 30

【0027】

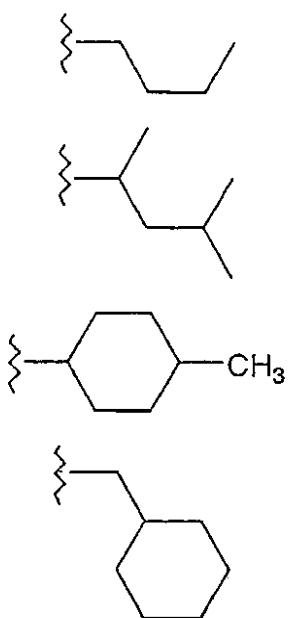
本発明の他の態様には、有効量の式 I a に示される NK₁ アンタゴニストを投与することからなる、大うつ病、重症不安、ストレス性疾患、不安を伴う大うつ病、摂食障害、双極性障害、物質使用異常症、分裂病解釈、精神病、運動障害、認識障害、うつ病および/または不安、躁病または軽躁病、攻撃的行動、肥満、嘔吐、リューマチ性疾患、アルツハイマー病、がん、浮腫、アレルギー性疾患、炎症、疼痛、胃腸運動機能亢進症、ハンチントン病、COPD、高血圧、膀胱運動機能亢進症または蕁麻疹の治療を含む。

【0028】

本発明の特別の化合物は、下記の実施例によって提供される。

特記しない限り、 C_{Y-Z} アルキルは、最小の Y 総炭素原子および最大の Z 総炭素原子を含むアルキル鎖を意味する。これらのアルキル鎖は、鎖状または分枝鎖状、環状、非環状または環状および非環状を組合せたものである。例えば、次の置換基は、一般的な記述である “ C_{4-7} アルキル” に含まれる。 40

【化10】



10

【0029】

製薬上許容され得る塩は、慣用の方法で対応する酸から製造されうる。製薬上許容されない塩も中間体として有用であり、このようなものは本発明のさらなる実施態様である。 20

【0030】

シンボル「=O」は二重結合の酸素を意味し、この記号が炭素に結合して用いられる場合には、その記号はカルボニル基を形成する。

【0031】

本発明の化合物のいくつかは、種々の多様な無機酸および有機酸および塩基と塩を形成することができ、またこのような塩は本発明の請求の範囲に含まれる。このような酸付加塩の例には、アセテート、アジベート、アスコルベート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、バイスルフェート、ブチレート、カンファレート、カンファスルホネート、シトレート、シクロヘキシルスルファメート、エタンスルホネート、フマレート、グルタメート、グリコレート、ヘミスルフェート、2-ヒドロキシエチルスルホネート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロイオダイド、ヒドロキシマレート、ラクテート、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、硝酸塩、シュウ酸塩、パモエート(pamoate)、過硫酸塩、フェニルアセート、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピルビン酸塩、プロピオン酸塩、キナ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、スルファニル酸、硫酸塩、酒石酸塩、トシレート(p-トルエンスルホネート)、およびウンデカノエートが含まれる。塩基性塩には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばアルミニウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩、有機塩基との塩、例えばジクロロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミン塩、およびアミノ酸例えばアルギニン、リシン、オルニチンその他の塩などが含まれる。また、塩基性窒素含有基は低級アルキルハライド、例えば、メチルハライド、エチルハライド、プロピルハライドおよびブチルハライド、ジメチルスルフェート、ジエチルスルフェート、ジブチルスルフェートのようなジアルキルスルフェート、ジアミルスルフェート、デシルハライド、ラウリルハライド、ミリスチルハライドおよびステアリルハライドのような長鎖アルキルハライド、ベンジルプロミドのようなアラルキルハライドおよびその他の試薬で四級化することができる。製薬上許容され得ない塩が好ましいが、例えば生成物の単離または精製に他の塩もまた有用である。 30

【0032】

塩は遊離塩基の形態の生成物を、塩が不溶性である溶媒またはメジウム中において、または水のような溶媒中において1当量またはそれ以上の適当な酸と反応させ、この溶媒また 40

50

はメジウムを真空下でかまたは凍結乾燥で除去し、または適当なイオン交換樹脂上で存在する塩のアニオンを他のアニオンに交換する慣用法によって形成させうる。

【0033】

治療法のための、式(I)に示される化合物またはその製薬上許容され得る塩の使用のためにこのものは、ヒトを含む哺乳類の治療処置(予防治療を含む)のための医薬組成物として標準的な製薬慣行に従って一般的に処方される。

【0034】

それ故に、他の実施態様において、本発明は、式(I)に示される化合物または製薬上許容され得る塩および製薬上許容される担体を含む医薬化合物を提供する。

【0035】

本発明の医薬組成物は、治療が希望される病態に対する標準方法において、例えば、経口、局所、非経口、舌下、経鼻、腔または直腸からの投与、または吸入(inhalation)または吸入(insufflation)によって投与されることができる。これらの目的のために本発明の化合物は、当業者に既知である、例えば、錠剤、カプセル剤、水性または油性の溶液、懸濁液、乳化液、クリーム、軟膏、ゲル、鼻腔用スプレー、坐剤、微細分割された粉剤またはエアロゾルまたは吸入のためのネブライザーとして、および非経口使用のための(静脈、筋肉内または輸液を含む)滅菌済の水性または油性の溶液または懸濁液または滅菌乳化液の形態に製剤化され得る。

【0036】

本発明の化合物に加えて、本発明の医薬組成物はまた、ここに記載された1つまたはそれ以上の疾患の治療における1つまたはそれ以上の薬剤を含み得るか、または同時にまたは連続して共に投与されうる。

【0037】

本発明の医薬化合物は、一般的にヒトに投与することができ、例えば、0.01~25mg/kg体重(および好ましくは0.1~5mg/kg体重)の日用量で受け入れられる。この日用量は、必要に応じて、用量を分割することができ、受け入れられる化合物の正確な量および投与経路は治療されるべき患者の体重、年齢および性別、および特定の疾患の如何にかかっている。

【0038】

典型的に、単位用量形態には、約1mg~500mgの本発明化合物を含有する。例えば、経口投与の錠剤またはカプセル剤は、式(I)に示される化合物またはその製薬上許容され得る塩を250mgまで(典型的には5~100mg)含むことができる。もう一つの例では、吸入による投与のために、式(I)に示される化合物、またはその製薬上許容され得る塩は、単回投与または2~4回の日用量で分割され、日用量5~100mgで投与することができる。さらなる実施例においては、静注または筋注または注入のためには滅菌溶液または懸濁液で、10%w/wまでの(および典型的に5%w/wの)式(I)に示される化合物またはその製薬上許容され得る塩を含むものが使用され得る。

【0039】

このようにさらなる実施態様においては、本発明は、ヒトまたは動物体の治療方法のための式(I)に示される化合物または製薬上許容され得るその塩を提供するものである。

【0040】

さらに別の実施態様において、有効量の式(I)に示される化合物またはその製薬上許容され得る塩を温血動物に投与することからなるNK₁受容体の拮抗作用が有益となる病態の治療方法を提供する。また、本発明は、NK受容体の拮抗作用が有益となる病態に使用するための医薬の製造における式(I)の化合物またはその製薬上許容され得る塩の使用を提供する。

【0041】

式(I)の化合物およびその製薬上許容され得る塩は、ここに記載され、そして例示された方法によるか、それに類似の方法によって、または化学の当業者に知られた方法によって製造しうる。市販されていない場合には、この方法のための出発物質は、知られた化

10

20

30

40

50

物の合成と同様または類似である技術を用いて化学技術から選択される方法で製造することができる。

【0042】

光学的に活性な物質を如何にして製造するか（例えば、ラセミ体の分割または光学的に活性な出発物質からの合成）はよく知られており、そしてNK₁拮抗剤の性質を如何にして決定するかは当業者周知の標準試験によって以下に記載したところにより行われる。

【0043】

本発明の請求の範囲に含まれる幾つかの個々の化合物には、二重結合が含まれる。本発明の二重結合の表示は、二重結合のEおよびZ異性体の両方を含むことを意味する。さらに、本発明の範囲に含まれるいくつかの化合物種には、1またはそれ以上の不斉中心が含まれる。本発明は、光学的に純粋な任意の立体異性体および立体異性体の任意の組合せの使用を含む。

【0044】

次の生物学的試験方法、データおよび実施例は、本発明を説明し更に本発明を記述するためのものである。

【0045】

本発明の化合物またはその製薬上許容され得る塩（以後、総称して「化合物」と呼ぶ）の有用性は下記の刊行物において開示されたものを含む、標準法および臨床研究によって論証しうる。

【0046】

S P受容体結合アッセイ（試験A）

NK₁受容体におけるSPの結合を拮抗する本発明の化合物の能力は、マウス赤白血病（MEL）細胞で発現するヒトNK₁受容体を用いたアッセイを使用して論証することができる。ヒトNK₁受容体が単離され、B. Hopkins, et al. "Isolation and characterization of human lung NK₁ receptor cDNA" *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1991, 180, 1110-1117に記載のとおりに特性付けられ、NK₁受容体は以下の試験Bにおいて記載されたものと同様な方法を用いて、マウス赤白血病（MEL）細胞で発現された。

【0047】

ニューロキニンA（NKA）受容体結合アッセイ（試験B）

NK₂受容体におけるNKAの結合を拮抗するための本発明の化合物の能力は、Aharony, D., et al. "Isolation and Pharmacological Characterization of a Hampster Neurokinin A Receptor cDNA" *Molecular Pharmacology*, 1994, 45, 9-19に記載されたとおりに、マウス赤白血病（MEL）細胞で発現させたヒトNK₂受容体を用いたアッセイを用いて論証することができる。

NK₁およびNK₂受容体に結合する化合物の選択性は、標準法（例えば、NK₃受容体に選択性な組織調製物においてNKBのトリチウム化誘導体を用いたアッセイ）を用いて他の受容体におけるその結合を測定することによって示されうる。一般的に、試験された本発明の化合物は、1mMまたは典型的に測定されるよりもより少ないK_iにて、試験Aおよび試験Bにおける統計的に有意な結合活性を示した。

【0048】

ウサギ肺動脈：NK₁のin vitro機能アッセイ（試験C）

アゴニストであるAc[Arg⁶, Sar⁹, Met(O₂)^{1,1}]サブスタンスP(6-11), ASMSPの作用を肺組織において拮抗する本発明の化合物の能力は、下記のように論証することができる。

雄のニュージーランドホワイトラビットは、60mg/kgネンブタール(50mg/mL)を耳の静脈に静注して安樂死させた。静脈にネンブタールを注入する前に、ヘパリン(1000単位/mL)を0.0025mL/kg抗凝固目的で注入した。胸腔(chest cavity)に

10

20

30

40

50

st cavity) は胸腔 (rib cage) の頂上から胸骨および心臓まで開かれ、肺および気管の部分が取り出された。

肺動脈は、組織の残りから単離され、半分にカットされてペアにした。

【0049】

切片は、ステンレススチールのあぶみの間ににつるされ (suspend)、内皮はいずれも除去せずに、水ジャケットを取り付けられた (37.0)、次の組成の生理的食塩水を含む組織バス (tissue baths) に置いた；NaCl, 118.0 mM; KC1, 4.7 mM; CaCl₂, 1.8 mM; MgCl₂, 0.54 mM; NaH₂PO₄, 1.0 mM; NaHCO₃, 25.0 mM; グルコース、11.0 mM; インドメタシン, 0.005 mM (シクロオキシゲネーゼを阻害するため)；および d1-プロパノール、0.001 mM (受容体を遮断するため)；連続して 95% O₂ ~ 5% CO₂ のガスを供給した。応答は、グラスFT-03 トランスデューサーを介したガラスポリグラフ上で測定された。

【0050】

各組織に最初においた緊張は 2 g であり、それぞれ 1.0 時間の平衡時間を通して維持する。組織を生理的塩溶液で 15 分間隔で洗浄する。30 および 45 分で次の処理がなされた：1 × 10⁻⁶ M チオルファン (E.C. 3.4.24.11 を阻害するために)、3 × 10⁻⁸ M (S)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-[4-(2-オキソペルヒドロピリミジン-1-イル)ピペリジノ]プチル]-N-メチルベンズアミド (NK₂ 受容体を遮断するために)、および試験される化合物の与えられた濃度が試験された。1.0 時間平衡の終わりに、3 × 10⁻⁶ M フェニレフリンヒドロクロリドを、1.0 時間添加した。1.0 時間の終わりに、ASMSp に対する用量緩和曲線がなされた。各組織は個別に処理され、弛緩しない場合にはさらに連続して 2 用量を用いて終了されたものとみなされた。組織が完全になつたら、1 × 10⁻³ M パパベリンが最大弛緩のために加えられる。

【0051】

試験された化合物が、パパベリンの総弛緩を 100% として用いて計算した総弛緩が統計的に有意に (p < 0.05) 減少をもたらす場合に、阻害率が算定された。化合物の有効性は、標準的方程式を用いて試験された各濃度に対する明確な解離定数 (K_B) を計算することによって算定された。

$$K_B = [\text{アンタゴニスト}] / (\text{用量比率} - 1)$$

【0052】

ここで用量比率 = $\text{anti log} [(\text{化合物を含まないアゴニスト} - \log \text{molar EC}_{50}) - (\text{化合物を含む} - \log \text{molar EC}_{50} \text{ 化合物})]$ 。K_B 値は負の対数に変換されることができ、 $-\log \text{molar K}_B$ (即ち pK_B) として表現される。この評価のために、アゴニストについての完全な濃度応答曲線は、対の肺動脈の輪 (paired pulmonary artery rings) を用いて試験される化合物の非存在または存在において得られた。アゴニストの有効性は、各カーブにおけるそれ自身の最大弛緩の 50% で測定される。EC₅₀ 値は負の対数に変換され、 $-\log \text{molar EC}_{50}$ として表される。

【0053】

NK₂ の in vitro 機能アッセイ (試験 D)

肺組織におけるアゴニスト [-ala₈]NKA (4-10)、BANK の作用に拮抗するための本発明の化合物の能力は、次のように論証された。雄のニュージーランドホワイトラビットは、60 mg / kg ネンブタール (50 mg / mL) を耳静脈へ静注することによって安樂死させた。ネンブタールを静脈に注入する前に、ヘパリン (1000 単位 / mL) を 0.0025 mL / kg を抗凝固目的で投与する。胸腔 (chest cavity) は、左および右の肺動脈はポリエチレンチューブ (それぞれ PE 260 および PE 190) によってカニューレ挿入することができるよう、胸腔 (rib cage) のトップから胸骨まで開かれ、小さな切開が心臓にて実施された。肺動脈は組織の残

10

20

30

40

50

りから単離され、次いで内膜表面をこすって、内皮を除去して、半分にカットして対にする。切片はステンレススチールのあぶみの間に吊るされて、水ジャケットを取りつけられた(37.0)次の組成の生理的食塩水を含む組織バスに静置する。: NaCl , 1.18.0 mM; KC1 , 4.7 mM; CaCl_2 , 1.8 mM; MgCl_2 , 0.54 mM; NaH_2PO_4 , 1.0 mM; NaHCO_3 , 25.0 mM; グルコース、11.0 mM; およびインドメタシン、0.005 mM(シクロオキシゲナーゼを阻害するために); 連続して 95% O_2 ~ 5% CO_2 のガスを供給した。応答は、グラスFT-03トランスデューサーを介したガラスポリグラフ上で測定される。

【0054】

各組織にかけられた最初の緊張は 2 g であり、これを 45 分間の平衡時間を通して維持する。組織を生理的塩水で 15 分間隔で洗浄する。45 分の平衡時間の後に、 3×10^{-2} M KC1 が 60 分間組織の生存性を試験するために与えられた。次いで組織は徹底的に 30 分間洗浄された。次いで試験された化合物の濃度で 30 分間添加された。30 分間の終わりに、BANK に対して累積応答曲線が実行された。各組織を個別に処理され、収縮しなかった場合に更に連続して 2 容量加を用いて終了されたものとみなされた。組織が完全になら、 3×10^{-2} M BaCl_2 を最大収縮のために添加する。

【0055】

BaCl_2 の総収縮を 100% として用いて計算した総収縮の統計的に著しい($p < 0.05$)減少を試験化合物がもたらした場合に、阻害率が算定される。化合物の有効性は、標準方程式

$$K_B = [\text{アンタゴニスト}] / (\text{用量比率} - 1)$$

を用いて試験された各濃度に対する明白な解離係数(K_B)を計算することによって算定された。ここで、用量の割合 = $\text{anti log} [(\text{化合物なしのアゴニスト} - \log \text{molar EC}_{50}) - (-\log \text{molar EC}_{50} \text{ with 化合物})]$ である。 K_B 値は負の対数に変換され、 $-\log \text{molar } K_B$ (即ち、 pK_B) として表される。この評価に対して、アゴニストに対する全濃度-応答曲線は、対の 1 対の肺動脈輪(rings)を用いて試験された化合物の非存在下または存在下にて得られた。アゴニストの有効性は、各曲線におけるそれ自身の最大緩和の 50% にて測定された。 EC_{50} 値は負の対数に変換され、 $-\log \text{molar EC}_{50}$ として表された。

【0056】

NK₁ および NK₂ の in vivo における機能アッセイ(テスト E)

また、NK₁ および / または NK₂ 受容体のアンタゴニストとしての化合物の活性は、Buckner et al. "Differential Blockade by Tacrykinin NK₁ and NK₂ Receptor Antagonists of Bronchoconstriction Induced by Direct-Acting Agonists and the Indirect-Acting Mimetics Capsaicine, Serotonin and 2-Methyl-Serotonin in the Anestixed Guinea Pig." J. Pharm. Exp. Ther., 1993, Vol 267 (3), pp. 1168-1175 に記載のとおりに実験動物にて in vivo で論証することができる。アッセイは次のように実施され得る。

【0057】

化合物は、インドメタシン(10 mg / kg、20 分)、プロプラノロール(0.5 mg / kg、15 分)、およびチオルファン(10 mg / kg、10 分)の静注によって前処理して安樂死させたモルモットにおいて試験された。

【0058】

アンタゴニストまたはビヒクルは、それぞれアゴニストの濃度が増加する 30 分および 120 分前に、静注および経口で投与された。これらの研究において使用されたアゴニストは、ASMSp(Ac-[Arg⁶, Sar⁹, Met(O₂)¹¹]-Sp(6-11)) および BANK (-ala-8 NKA 4-10) である。

10

20

30

40

50

【0059】

静脈注射で投与された A S M S P は N K₁ 受容体に選択的で、 B A N K は N K₂ 受容体に選択的であった。最大応答はゼロコンダクタンスとして定義付けられる (G_L 、 1 / R_p)。 E D₅₀ 値が計算され (アゴニストの用量はベースラインの 50 % まで G_L を減少させる結果になった) 、そして負の対数 (- log E D₅₀) に変換された。アンタゴニストの存在 (P) および非存在 (A) において得られた E D₅₀ 値は、有効性の表現である Dose Ratio (P / A) を計算するのに用いられた。データは平均 SEM として示され、統計上の誤差が統計的に有意であると考えられる p < 0.05 で ANOVA / Tukey-Kramer およびスチュードントの t 検定を用いて測定された。

【0060】

本発明の化合物は、先の試験において顕著な活性を示し、 N K₁ および / または N K₂ 受容体が関係する疾患の治療例えば、喘息および関連した状態の治療に有効であると考えられた。

【0061】

【実施例】

本発明は、特記されなければ、次の本発明を限定するものではない実施例によって説明することができる。

(i) 温度は摂氏 () で与えられる。特に記載されない限り、操作は室温または周囲温度、すなわち 18 ~ 25 の範囲の温度にて実施された。

(i i) 有機溶液を無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒の蒸気は減圧下 (600 ~ 4000 パスカル ; 4.5 ~ 30 mmHg) 最大 60 までの浴温度を用いた回転エバポレーターを用いて実施された；

(i i i) クロマトグラフィーは、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーを意味する。薄層クロマトグラフィー (TLC) はシリカゲルプレート上で実施された。

【0062】

(i v) 一般的に、反応の過程は次いで TLC または HPLC であり、反応時間は説明のみに使用される。

(v) 融点は補正されておらず、 (dec) は分解を意味する。

(v i) 最終生成物は、満足なプロトン核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを有する。

(v i i) NMR データは記載された場合に主要な研究用プロトンの δ 値の形態でのものであり、内部標準としてのトリメチルシラン (TMS) に比較してパーセンターミリオン (ppm) で与えられ、重水素化クロロホルム (CDCl₃) を溶媒として用い、 300 MHz で測定された。シグナル形態について慣例の略記が用いられる。 A B スペクトルについて直接的に観察されたシフトが記載された。結合定数 (J) は Hz で与えられ、 A r はそのような指示がなされた場合に芳香性プロトンを表す。

【0063】

(v i i i) 減圧はパスカル (Pa) で絶対圧力として与えられ、上昇した圧力はバールでゲージ圧力で与えられる。

(i x) 非水性反応は窒素雰囲気下で実施された。

(x) 溶媒の比率は容積で与えられすなわち容積 (v / v) 用語で与えられ、そして

(x i) マススペクトル (MS) は周囲圧力化学イオン化 (APCI) を用いた自動化システムを用いて行われた。一般的に、親質量 (parent masses) が観察されるスペクトルのみが報告された。アイソトープの開裂によって複数のマススペクトルピークを生む場合に最も低い質量の主要なイオンが分子で報告された (例えば、クロリンが存在する場合) 。

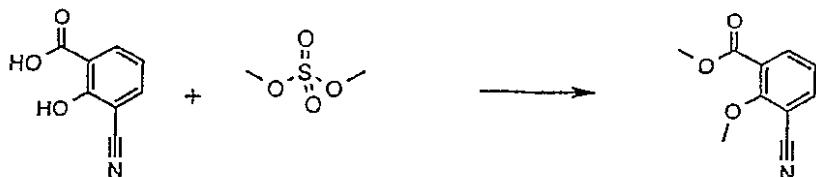
【0064】

用語および略語 : 溶媒混合組成物は、容積パーセントまたは容積比として与えられる。 NMR スペクトルが複合する場合には、分析シグナルのみが報告される。 DCM ; メチレンクロリド、 DMF ; N, N -ジメチルホルムアミド、 Et₂O ; ジエチルエーテル、 EtOAc ; 酢酸エチル、 HOAc ; 酢酸、 iPrOH ; イソプロパノール、 h ; 時間 (s)

、 m i n ; 分、 N M R ; 核磁気共鳴、 M e O H ; メタノール、 R T ; 室温、 s a t ; 飽和、 T H F ; テトラヒドロフラン。

【0065】

【化11】



10

【0066】

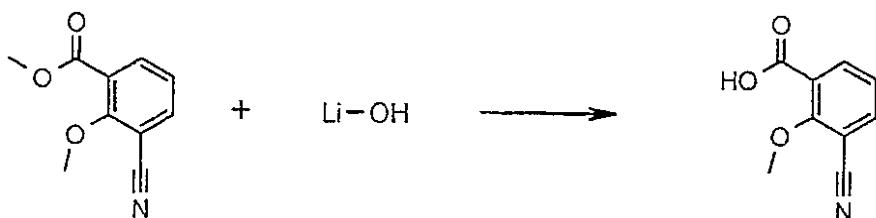
メチル3-シアノ-2-メトキシベンゾエート

3-シアノ-2-ヒドロキシ安息香酸 (D E 2749518に記載のように製造された) (2.94 g, 18.1 mmol)、ジメチルスルフェート (9.11 g, 72.2 mmol)、炭酸カリウム (9.98 g, 72.2 mmol) およびアセトン (40 mL) の攪拌混合物を還流下に2.5時間加熱した。冷却した混合物をセライドのパッドを通して濾過し、真空下で濾液から溶媒を除去して淡黄色固体を得た。E t O A c に溶解した固体を希H C 1、飽和N a H C O 3 およびブラインで洗浄し、(N a 2 S O 4)で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で除去した。D C M を溶媒として用いた10 g M e g a B o n d E l u t (R) カラムを介した淡黄色の固体のカラムクロマトグラフィーにより、白色固体として標題化合物を得た。3.28 g (95%)。¹ H N M R (300 M H z, D M S O - d ₆) 8.04 - 8.06 (m, 1 H), 8.02 - 8.04 (m, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H)。M S A P C I, m / z = 192 (M + 1)。

20

【0067】

【化12】



30

【0068】

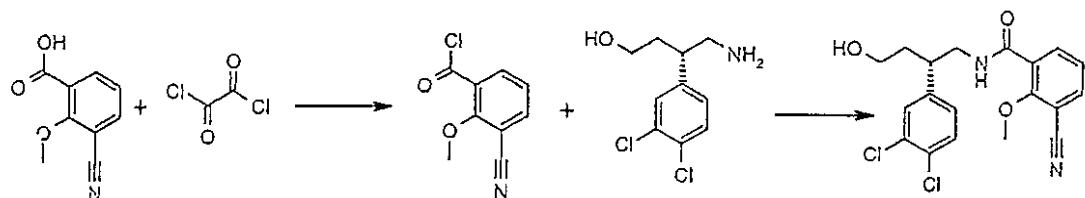
3-シアノ-2-メトキシ安息香酸

T H F (20 mL)、水 (8 mL) およびM e O H (8 mL) の混合物中のメチル3-シアノ-2-メトキシベンゾエート (3.28 g, 17.2 mmol)、水酸化リチウム水和物 (1.08 g, 25.8 mmol) の攪拌した溶液に、5分間の穏和な還流で急速に加熱し、さらに10分周囲温度で攪拌した。次いで、混合物を水 (30 mL) に注ぎ、飽和N a H C O 3 (5 mL) およびE t ₂ O (50 mL) で抽出した。水層を1N H C 1でp H 2に酸性化し、得られた白色沈殿物をE t O A c (60 mL) で抽出した。E t O A c 抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (N a 2 S O 4)、濾過し、溶媒を真空下でストリップした。固体を2回M e O H (15 mL) およびトルエン (30 mL) で処理し、真空下溶媒をストリップし、標題化合物を白色固体として得た。2.89 g (95%)。¹ H N M R (300 M H z, D M S O - d ₆) 13.48 (br. s, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 2 H), 7.38 (t, 1 H), 3.96 (s, 3 H)。

40

【0069】

【化13】



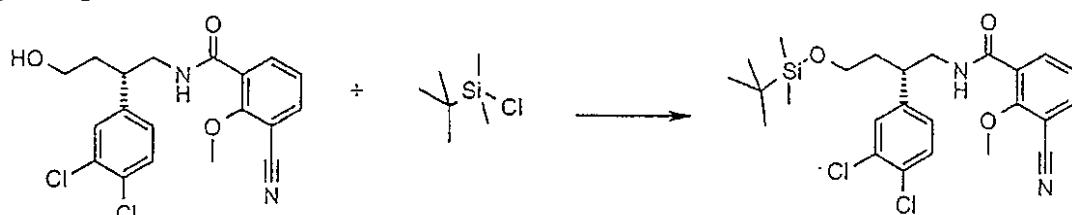
【0070】

N - [2 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - ヒドロキシブチル] - 3 - シアノ - 2 - メトキシベンズアミド

DCM (25 mL) 中の 3 - シアノ - 2 - メトキシ安息香酸 (2 . 9 g , 16 . 3 mmol) およびオキサリルクロリド (2 . 5 g , 19 . 5 mmol) の攪拌した懸濁液を DMF (10 μ l) で処理し、泡立ちが観察された。懸濁液は 1 時間後明瞭な溶液になった。90 分後、溶媒を蒸発させてオフホワイトの固体を得た。固体を 15 mL DCM に溶解し、0 に冷却し、2 - (S) - 3 , 4 - (ジクロロフェニル) - 4 - ヒドロキシブチタンアミン (S . C . Miller ; WO 9410146) (4 . 2 g , 17 . 9 mmol) および 10 mL DCM の懸濁液を 1 度に添加した。次いで 1 N NaOH 溶液 (25 mL) を添加し、溶液を 30 分迅速に攪拌した。溶液を 1 N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した。EtOAc 抽出物をブラインで洗浄し、(Na₂SO₄) で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で除去し、淡黄色の粘稠性油状物を得た。溶離剤として DCM および DCM 中 2 % 、 4 % 、 6 % MeOH を用いたクロマトグラフィーによって、淡黄色の油泡状物として標題化合物を得、高真空下にて乾燥した。6 . 5 g (定量) 。¹ H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) 8 . 43 (t , 1 H) , 7 . 85 (dd , 1 H) , 7 . 53 - 7 . 59 (m , 3 H) , 7 . 25 - 7 . 31 (m , 2 H) , 3 . 75 (s , 3 H) , 3 . 28 - 3 . 53 (m , 6 H) , 1 . 82 - 1 . 93 (m , 1 H) , 1 . 64 - 1 . 76 (m , 1 H) 。MS APCI , m / z = 393 (M + 1) 。

【0071】

【化14】



【0072】

N - [4 - (tert - ブチルメチルシリルオキシ) - 2 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ブチル] - 3 - シアノ - 2 - メトキシベンズアミド

DCM (30 mL) 中の N - [2 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - ヒドロキシブチル] - 3 - シアノ - 2 - メトキシベンズアミド (6 . 5 g , 16 . 7 mmol) および tert - ブチルジメチルシリルクロリド (3 . 78 g , 25 mmol) の攪拌溶液に、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0 . 1 g , 0 . 8 mmol) およびトリエチルアミン (2 . 7 g , 26 . 7 mmol) を添加した。約 2 分後、溶媒上に煙霧が観察され、15 mL DCM をさらに添加することによって攪拌を助けた。溶液は週末に渡って攪拌した。反応混合物を分液漏斗に注ぎ、水、DCM および 50 mL 飽和 NaHCO₃ 溶液で希釈した。集められた DCM 層を 1 M HOAc (50 mL) 、飽和 NaHCO₃ 溶液 (100 mL) 、乾燥 (Na₂SO₄) で洗浄し、濾過し、溶媒を真空下で除去し、淡黄色の透明な油状物を得た。溶媒として DCM を用いたクロマトグラフィーにより、標題化合物を淡黄色の油状物として得た。8 . 2 g (97 %) 。¹ H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) 8 . 49 (t , 1 H) , 7 . 89 (dd , 1 H) ,

10

20

30

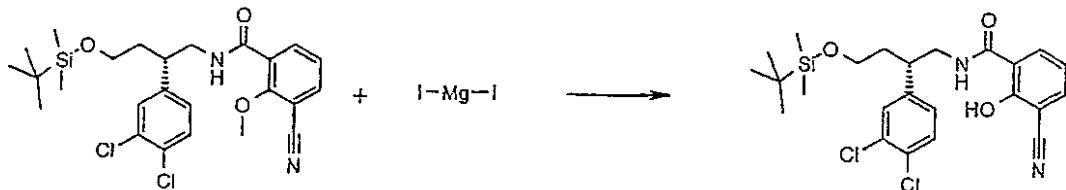
40

50

7.55 - 7.63 (m, 3H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.10 - 3.58 (m, 7H), 0.87 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H)。MS APCI, m/z = 507 (M+1)。

【0073】

【化15】



10

【0074】

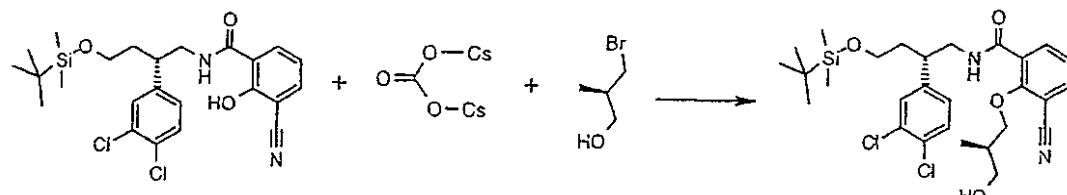
N - [4 - (t e r t - プチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - (S) (3 , 4 - ジクロロフェニル) プチル] - 3 - シアノ - 2 - ヒドロキシベンズアミド

マグネシウムヨウジドエテレートを、エーテル中金属マグネシウム (1 . 0 2 g, 4 1 m m o l) およびヨウ素 (5 . 3 g, 2 1 m m o l) から製造し、カニューレを介して、2 0 m L 乾燥ベンゼンに溶解した N - [4 - (t e r t - プチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - (S) (3 , 4 - ジクロロフェニル) プチル] - 3 - シアノ - 2 - メトキシベンズアミド (8 . 2 g, 1 6 . 2 m m o l) に添加した。添加後、その溶液は次第に黄色になった。混合物を 5 時間還流加熱し、R T に冷却して 5 0 m L - 1 M H O A c でクエンチした。D C M を添加し、混合物を分液漏斗に移した。分離した D C M 層を (M g S O 4) で乾燥し、濾過し、溶媒を真空で除去し、非常に淡い黄色の固体を得た。溶媒として D C M および D C M 中 2 % M e O H を用いたクロマトグラフィーによって、標題化合物を白色固体として得た。7 . 0 2 g (8 8 %)。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) 1 4 . 1 8 (s , 1 H) , 9 . 2 8 (t , 1 H) , 8 . 1 3 (d d , 1 H) , 7 . 9 5 (d , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 3 (m , 2 H) , 7 . 3 1 (d d , 1 H) , 7 . 1 1 (t , 1 H) , 3 . 2 0 - 3 . 6 5 (m , 6 H) , 2 . 5 8 (b r . s , 1 H) , 0 . 8 8 (s , 9 H) , 0 . 0 1 (s , 3 H) , 0 . 0 0 (s , 3 H) 。MS APCI, m/z = 493 (M+1)。

20

【0075】

【化16】



30

【0076】

N - [4 - (t e r t - プチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プチル] - 3 - シアノ - 2 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (R) - メチルプロポキシ) ベンズアミド

炭酸セシウム塩 (5 . 0 8 g, 1 5 . 6 m m o l) 、 N - [4 - (t e r t - プチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プチル] - 3 - シアノ - 2 - ヒドロキシベンズアミド (5 . 9 0 g, 1 2 . 0 m m o l) および 5 m l の乾燥 D M F の攪拌混合物を 6 5 度で 1 5 分間加熱し、 (R) - (-) - 3 - プロモ - 2 - メチル - 1 - プロパノ - ル (4 . 0 4 g, 2 6 . 4 m m o l) を 5 分にわたって滴下して加えた。油浴温度を 1 1 0 まで上げて、混合物を一晩攪拌した。冷却した混合物を 5 0 m L の飽和 N a C l を含有する 1 L の水に注ぎ 2 5 0 m L 部および 2 0 0 m L 部の D C M で抽出した。合一した抽出物を 5 0 0 m L の水で洗浄し、 (N a₂ S O₄) で乾燥し、濾

40

50

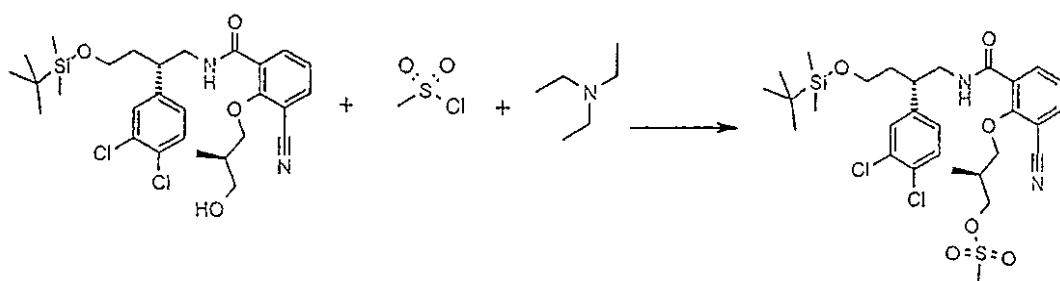
過し、溶媒を真空中で除去した。残留物を溶離剤として 25%、35% および 50% EtOAc / ヘキサンを用いたクロマトグラフィーによって、2.90 g (出発物質の 49%) および 2.67 g (40%) の標題化合物を得た。

【0077】

上記の反応は続けて 2 回繰り返され、出発物質からさらなる標題化合物を 1.06 g (32%) および 0.61 g (31%) 得た。総収量は 4.34 g (64%) の白色固体であつた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 4.02 - 4.14 (m, 2H), 3.39 - 3.88 (m, 6H), 3.11 - 3.21 (m, 1H), 2.19 - 2.22 (m, 1H), 1.95 - 2.06 (m, 2H), 1.72 - 1.81 (m, 1H), 0.94 - 1.05 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

【0078】

【化17】



20

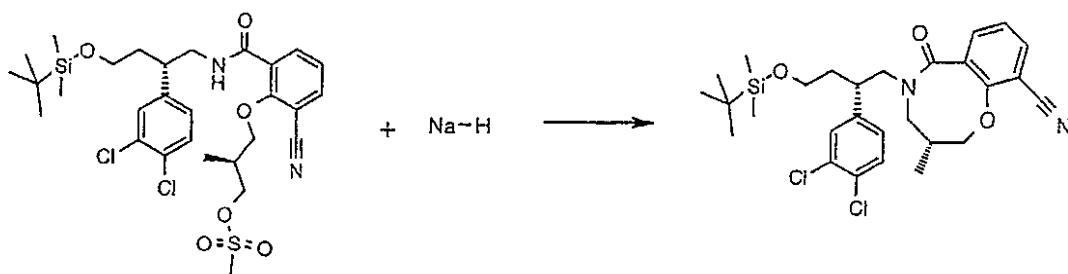
【0079】

N - [4 - (tert - プチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - (S) - (3,4 - ジクロロフェニル) プチル] - 3 - シアノ - 2 - (3 - メチルスルホニルオキシ - 2 - (R) - メチルプロポキシ) ベンズアミド

DCM 72 mL 中の N - [4 - (tert - プチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - (S) - (3,4 - ジクロロフェニル) プチル] - 3 - シアノ - 2 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (R) - メチルプロポキシ) ベンズアミド (4.64 g, 8.2 mmol) およびトリエチルアミン (1.74 mL, 12.5 mmol) の攪拌され、そして冷却された (アイスバス、0°) 溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.71 mL, 9.2 mmol) をシリンドリで滴下して添加した。混合物をアイスバス中で攪拌し、一晩 RT に温まるのにまかせた。60 時間後、反応混合物を水および DCM の間に分配し、層を分離し、有機層を希 HCl および飽和 NaHCO₃ で 2 回洗浄し、(Na₂SO₄) で乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で除去した。溶離剤として 8 : 2、4 : 6 および 1 : 9 ヘキサン : Et₂O および 7 : 3 DCM : Et₂O を用いたクロマトグラフィーにより、無色ガム状物として標題化合物を得た。5.02 g (95%)。MS APCI, m/z = 643 (M+1)。

【0080】

【化18】



40

【0081】

50

5 - [4 - (テトラ - プチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プチル] - 10 - シアノ - 3 - (R) - メチル 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 5] オキサゾシン
D M F (1 0 0 m L) 中の N - [4 - (t e r t - プチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プチル] - 3 - シアノ - 2 - (3 - メチルスルホニルオキシ - 2 - (R) - メチル - プロポキシ) ベンズアミド (5 . 0 2 g , 7 . 8 m m o l) の溶液を、 D M F (5 0 m L) 中 6 0 % N a H (0 . 3 3 g , 8 . 2 m m o l) の攪拌したスラリーに滴下して添加した。混合物を 6 5 の油浴に置き、その温度で 1 時間攪拌した。冷却した反応混合物を D C M 、水および飽和 N H 4 C l で処理し、 10 分攪拌して、層を分離した。有機層を水で 2 度洗浄し、 (N a 2 S O 4) で乾燥し、濾過し、溶媒を真空で除去した。 10

【 0 0 8 2 】

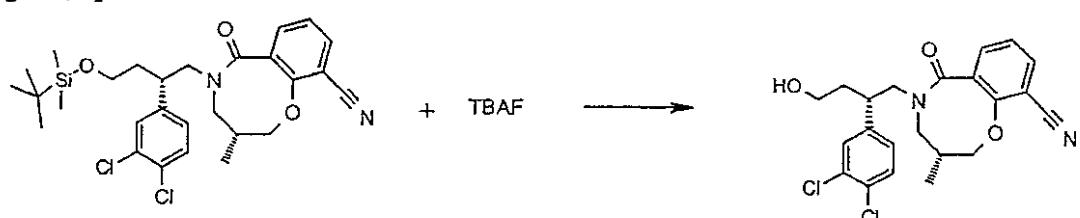
溶離剤として 8 : 2 、 7 : 3 および 1 : 1 ヘキサン : E t 2 O を用いたカラムクロマトグラフィーによって、 1 . 0 g (2 3 %) の標題化合物を白色固体として回収した。¹

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l 3) 7 . 5 9 (b d , 1 H) , 7 . 3 9 (d , 1 H) , 7 . 2 9 (s , 2 H) , 7 . 1 2 (d , 1 H) , 7 . 0 0 (t , 1 H) , 4 . 3 3 - 4 . 6 6 (m , 2 H) , 4 . 1 0 (d d , 1 H) , 3 . 1 3 - 3 . 6 3 (m , 6 H) , 1 . 7 6 - 2 . 1 4 (m , 3 H) , 1 . 1 2 (b r d , 3 H) , 0 . 8 9 (s , 9 H) , 0 . 0 1 (s , 3 H) , 0 . 0 0 (s , 3 H) 。 M S A P C I , m / z = 5 4 7 (M + 1) 。

また、 1 . 9 3 g (4 5 %) の無色ガムとして N - [4 - (t e r t - プチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プチル] - 3 - シアノ - 2 - (2 - メチルアリールオキシ) ベンズアミドが得られた。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l 3) 8 . 3 3 (d , 1 H) , 7 . 1 2 (d , 1 H) , 7 . 5 9 (b r s , 1 H) , 7 . 3 0 - 7 . 4 2 (m , 3 H) , (7 . 0 7 9 d , 1 H) , 5 . 0 4 (b r s , 2 H) , 4 . 4 7 (s , 2 H) , 0 . 8 8 (s , 9 H) , 0 . 0 0 - 0 . 0 2 (m , 6 H) 。 M S A P C I , m / z = 5 4 7 (M + 1) 。

【 0 0 8 3 】

【 化 1 9 】



【 0 0 8 4 】

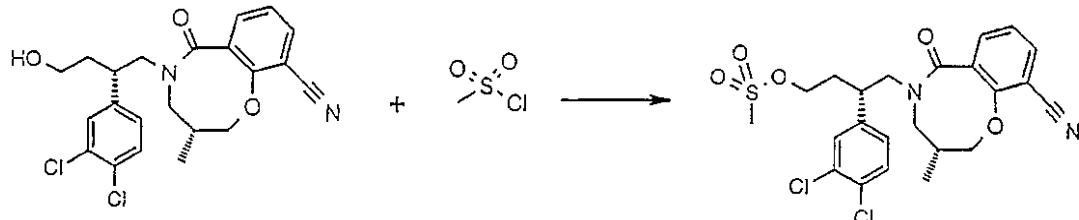
5 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プチル] - 10 - シアノ - 3 - (R) - メチル - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 5] オキサゾシン
T H F (2 . 2 m L , 2 . 2 m m o l) 中のテトラブチルアンモニウムフロリドの 1 . 0 M 溶液を 5 - [4 - (t e r t - プチルジメチルシラニル - オキシ) - 2 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プチル] - 10 - シアノ - 3 - (R) - メチル - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H ベンゾ [b] [1 , 5] オキサゾシン (1 . 0 g , 1 . 8 3 m m o l) および T H F (2 0 m L) の攪拌溶液に添加し、混合物を 3 . 5 時間周囲温度で攪拌した。混合物を D C M および水で分離し、有機層を回収し、水で洗浄し、 (N a 2 S O 4) で乾燥し、濾過し、溶媒を真空で除去した。白色固体を高真空で一晩乾燥し、 0 . 7 6 g (9 6 %) の標題化合物を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l 3) 7 . 5 9 (d , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 4 0 (m , 3 H) , 50

T H F (2 . 2 m L , 2 . 2 m m o l) 中のテトラブチルアンモニウムフロリドの 1 . 0 M 溶液を 5 - [4 - (t e r t - プチルジメチルシラニル - オキシ) - 2 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プチル] - 10 - シアノ - 3 - (R) - メチル - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H ベンゾ [b] [1 , 5] オキサゾシン (1 . 0 g , 1 . 8 3 m m o l) および T H F (2 0 m L) の攪拌溶液に添加し、混合物を 3 . 5 時間周囲温度で攪拌した。混合物を D C M および水で分離し、有機層を回収し、水で洗浄し、 (N a 2 S O 4) で乾燥し、濾過し、溶媒を真空で除去した。白色固体を高真空で一晩乾燥し、 0 . 7 6 g (9 6 %) の標題化合物を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l 3) 7 . 5 9 (d , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 4 0 (m , 3 H) , 50

6.98 - 7.12 (m, 2H), 4.38 (br s, 2H), 4.07 (dd, 1H), 3.13 - 3.69 (m, 6H), 1.80 - 2.05 (m, 3H), 1.61 (br s, 1H), 1.01 - 1.08 (m, 3H)。MS APC I, m/z = 433 (M+1)。

【0085】

【化20】



10

【0086】

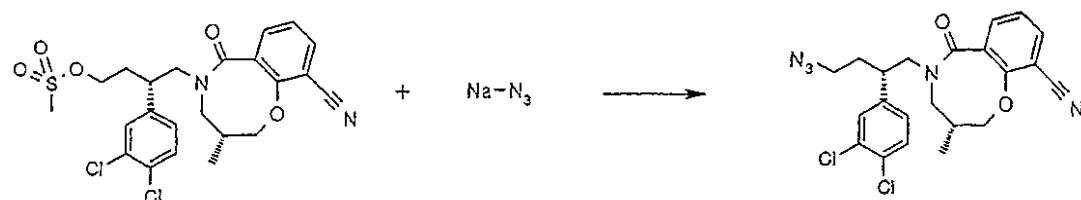
5-[4-メチルスルホニルオキシ-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル]-10-シアノ-3-(R)-メチル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,5]オキサゾシン

DCM (8 mL) 中の攪拌されそして冷却された (0、アイスバス) 5-[4-ヒドロキシ-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル]-10-シアノ-3-(R)-メチル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,5]オキサゾシン (0.35 g, 0.81 mmol) およびトリエチルアミン (0.184 mL, 1.32 mmol) の溶液にメタンスルホニルクロリド (0.076 mL, 0.97 mmol) をピペットから滴下して加え、そして混合物をそのバス中で攪拌して、RT に温まるにまかせた。3 時間後、反応混合物を 10 g Mega-Bond Elut[®] カラムに添加し、さらに 50 mL の DCM (廃棄する) で溶離させ、次いで DCM 中 10% Et₂O の溶離剤で溶離させた。最初の 100 mL の DCM 中 10% Et₂O の溶離剤を in vacuo でストリップし、白色泡状物として標題化合物 (0.44 g、定量) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.59 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 6.98 - 7.13 (m, 2H), 3.99 - 4.48 (m, 5H), 2.97 (s, 3H)。MS APC I, m/z = 511 (M+1)。

20

【0087】

【化21】



30

【0088】

5-[4-アジド-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル]-10-シアノ-3-(R)-メチル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,5]オキサゾシン

DMF (4 mL) 中の 5-[4-メチルスルホニルオキシ-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル]-10-シアノ-3-(R)-メチル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,5]オキサゾシン (上記の粗製物、0.81 mmol) の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム (0.137 g, 2.04 mmol) を添加し、混合物を一晩 RT で攪拌した。混合物を水 (100 mL) に添加し、DCM で 2 回抽出した。溶媒を合一した有機層からストリップし、残留物を EtOAc (40 mL) に溶解し、ブラインで洗浄した (4 x 100 mL)、(MgSO₄) で乾燥し、濾過し

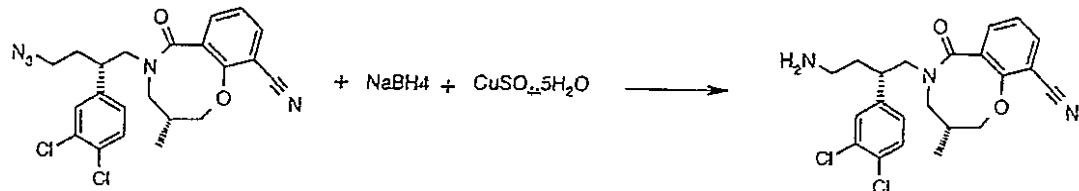
40

50

、溶媒を真空下で除去して、標題化合物を固体の泡状体として得た。0.37 g (定量的)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.59 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.98 - 7.11 (m, 2H), 4.38 (br s, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.05 - 3.34 (m, 5H), 1.81 - 2.09 (m, 3H), 1.11 (br s, 2H)。MS APCI, m/z = 458 (M+1)。

【0089】

【化22】



10

【0090】

5-[4-アミノ-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル]-10-シアノ-3-(R)-メチル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,5]オキサゾシン

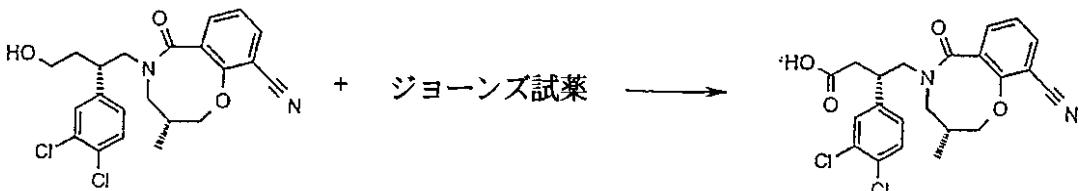
下記は、Rao and Siva, Synth. Commun. 24 (4) 549 (1994) の変法である。攪拌し、冷却(アイスバス)した5-[4-アジド-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル]-10-シアノ-3-(R)-メチル-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2Hベンゾ[b][1,5]オキサゾシン(上記の粗製物、0.81 mmol)、硫酸銅(II) (0.026 g, 0.10 mmol)およびMeOH (2 mL)の混合物に、ホウ化水素ナトリウム (0.31 g, 8.2 mmol)を1度に添加し、混合物を1晩RTで攪拌した。いくつかの出発原料のメシレートが、TLC(シリカゲル、2% MeOH/DCM)によって示されるように残留したので混合物はアイスバス中で再冷却し、さらに追加のNaBH₄ (0.175 g, 4.6 mmol)が添加された。アイスバス中で2時間、次いで周囲温度で3時間攪拌後、1N NaOHを添加して、pH 12を達成し、混合物を水およびDCM間に分配した。

【0091】

有機層を回収し、水で2回洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥し、濾過し、溶媒を真空でストリップした。溶離剤として5%、10%および20% MeOH/DCMを用いたクロマトグラフィーにより白色固体物 (0.24 g, 69%) として標題化合物を回収; クエン酸塩に転換した。融点82-128。C₂₂H₂₃Cl₂N₃O₂·C₆H₈O₇·H₂Oに対する計算値: C, 52.34; H, 5.18; N, 6.54。実測値: C, 52.21; H, 5.13; N, 6.26。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.58 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.06 - 7.15 (br m, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.26 - 4.55 (br m, 2H), 4.07 (dd, 1H)。MS APCI, m/z = 432 (M+1)。

【0092】

【化23】



30

【0093】

5-[3-カルボキシ-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)ブロピル]-10-

40

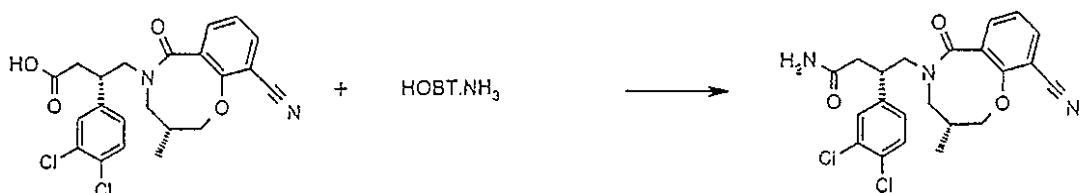
50

シアノ - 3 - (R) - メチル - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 5] オキサゾシン

冷却 (アイスバス、 0) し、攪拌したジョーンズ試薬の混合物 [CrO₃ (2 . 7 3 g 、 2 7 . 3 mmol) 、 H₂SO₄ (2 . 3 mL) および水 (1 0 . 0 mL) から得られた溶液の 0 . 6 mL] およびアセトン (1 0 mL) から調製された溶液を、 5 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プチル] - 1 0 - シアノ - 3 - (R) - メチル - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H ベンゾ [b] [1 , 5] オキサゾシン (0 . 3 2 9 g , 0 . 7 6 mmol) および 1 4 mL のアセトンの溶液に滴下して加えた。 RT で 2 時間攪拌後、青色が持続して呈するまで、 i - PrOH を滴下して添加することにより反応を停止した (約 3 mL) 。 1 5 分後、反応混合物は DCM および水の間に分配され、有機層が分離され、水で洗浄され、 (Na₂SO₄) で乾燥され、濾過し、溶媒を真空下でストリップした。溶離剤として 5 % 、 1 0 % および 2 0 % MeOH / DCM を用いたクロマトグラフィーによって、白色固体 (0 . 3 2 6 g , 9 6 %) として標題化合物を得た。¹H NMR (3 0 0 MHz, DMSO - d₆) 1 2 . 1 0 (s , 1 H) , 7 . 8 0 (dd , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 5 6 (m , 2 H) , 7 . 2 8 (dd , 1 H) , 7 . 1 7 (br s , 1 H) , 7 . 1 0 (t , 1 H) 。 MS APCI , m / z = 4 4 7 (M + 1) , 4 4 5 (M - 1) 。

【 0 0 9 4 】

【 化 2 4 】



10

20

30

40

50

【 0 0 9 5 】

5 - [3 - アミノカルボニル - 2 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル] - 1 0 - シアノ - 3 - (R) - メチル - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 5] オキサゾシン

5 - [3 - カルボキシ - 2 - (S) - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル] - 1 0 - シアノ - 3 - (R) - メチル - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H ベンゾ [b] [1 , 5] オキサゾシン (0 . 3 2 6 g , 0 . 7 3 mmol) および DMF (8 mL) の攪拌した溶液に HOBT · NH₃ (0 . 2 7 3 g , 1 . 8 0 mmol) および 1 - [3 - (ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (0 . 2 8 7 g , 1 . 5 0 mmol) を添加し、混合物を RT で一晩攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 、 DCM および大量の水で処理した。有機層を回収し、大量の水で 2 回洗浄し、 (Na₂SO₄) で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下でストリップした。

【 0 0 9 6 】

溶離剤として 0 . 5 % 、 1 % 、 2 % および 5 % MeOH / DCM を用いたクロマトグラフィーによって、 0 . 2 4 0 g (7 8 %) の標題化合物を白色固体として回収した。融点 9 2 ~ 1 4 4 。 C₂₂H₂₁Cl₂N₃O₃ · H₂O に対する計算値 : C , 6 0 . 7 0 ; H , 4 . 8 9 ; N , 8 . 1 6 。実測値 : C , 6 0 . 7 3 , H , 4 . 7 1 ; N , 7 . 5 3 。¹H NMR (3 0 0 MHz, CDCl₃) 8 . 1 5 (s , 1 H) , 7 . 7 4 (dd , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 4 7 (m , 3 H) , 7 . 2 4 - 7 . 2 7 (m , 1 H) , 6 . 7 1 - 6 . 7 4 (m , 1 H) , 5 . 5 6 (br s , 1 H) , 5 . 3 2 (br s , 1 H) , 4 . 8 0 (t , 1 H) , 4 . 6 5 (dd , 1 H) , 3 . 8 0 (q , 1 H) , 3 . 5 7 - 3 . 6 7 (m , 1 H) , 3 . 2 3 - 3 . 3 0 (m , 3 H) , 2 . 5 5 - 2 . 7 1 (m , 2 H) , 2 . 2 9 - 2 . 3 9 (m , 1 H) , 1 . 2 1 (t , 1 H) , 0 . 9 8 (d , 3 H) 。 MS APCI , m / z = 4 4 6 (M + 1) 。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
4 April 2002 (04.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/26724 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 273/01, A61K 31/395, A61P 3/04, 9/12, 13/00, 23/00, 25/00, 37/00

(21) International Application Number: PCT/SE01/02100

(22) International Filing Date:
27 September 2001 (27.09.2001)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:
0003476.9 28 September 2000 (28.09.2000) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB (SE/SE); S-151 85 Söderort (SE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): BERNSTEIN, Peter
[US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437,
Wilmington, DE 19850-5437 (US).(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Prop-
erty, S-151 85 Söderort (SE).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW. WIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZW). Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW. WIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW). Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/26724 A1

(54) Title: CYCLIZED BENZAMIDE NEUROKININ ANTAGONISTS FOR USE IN THERAPY

(57) Abstract: A compound having general formula (I) and methods of using such compounds for the treatment of diseases and pharmaceutical composition comprising such compounds. The compounds are Neurokinin 1 (NK₁) receptor antagonists and are useful for treatment of various CNS disorders, movement disorders, obesity, emesis, rheumatoid arthritis, Alzheimer's disease, cancer, oedema, allergic rhinitis, inflammation, pain, gastrointestinal hypermotility, Huntington's disease, COPD, hypertension, migraine, bladder hypermotility and urticaria.

Cyclized benzamide neurokinin antagonists for use in therapy

Background

The mammalian neurokinins comprise a class of peptide neurotransmitters which are 5 found in the peripheral and central nervous systems. The three principal neurokinins are Substance P (SP), Neurokinin A (NKA) and Neurokinin B (NKB). There are also N-terminally extended forms of at least NKA. At least three receptor types are known for the three principal neurokinins. Based upon their relative selectivities favoring the neurokinin agonists SP, NKA and NKB, the receptors are classified as neurokinin 10 1 (NK₁), neurokinin 2 (NK₂) and neurokinin 3 (NK₃) receptors, respectively.

It is now recognized that anxiety, stress, and depression are interrelated conditions (File SE *Pharmacol, Biochem & Behavior* 54/1:3-12, 1996). Moreover, these complex emotional states cannot be due simply to defects in a single neurotransmitter although 5-HT has been ascribed a principal role (Graeff et al., *Pharmacol, Biochem & Behavior* 54/1: 129-15 141, 1996). Substance P (SP) was one of the first neuropeptides to be identified in mammalian brain and it is now accepted that all three tachykinins are found within the CNS (Iversen LL *J Psychopharmacol* 3/1: 1-6, 1989), particularly in the striatonigral neurons, hypothalamus and limbic forebrain (ibid). NK₁ and NK₃ receptors have been identified in the brain as well (Beaujouan et al., *Neurosci* 18: 857-875, 1986). Controversy has existed regarding the 20 presence of the NK₂ receptor in brain, although recent evidence shows receptor localization in at least the septal region (Steinberg et al., *Eur J Neurosci* 10/7:2337-45 1998).

Pharmacological evidence supporting a role for either NK₁ or NK₂ receptors in anxiety disorders has been accumulating from assorted animal behavioral tests (for examples, see Table 1). Animal models of depression, however, have been used rarely to define the potential 25 utility of NK receptor antagonists. SP stimulates the turnover of other neurotransmitters involved in depression, i.e., 5-HT in the raphe nucleus, an area thought to be linked to depressive phenomena (Forchetti et al., *J. Neurochem.* 38: 1336-1341, 1982). When injected centrally to nuclei responsible for control of emotion and stress, SP evokes a hemodynamic pressor response bridging this peptide to stress induced hypertension (Ku et al., *Peptides*;19/4:677-82, 1998). Moreover, rises in both heart rate and mean arterial blood 30 pressure evoked by physical stress can be blocked in rodents by centrally administered NK₁ receptor antagonists (Culman et al., *J Pharmacol Exp Ther* 280/1:238-46, 1997).

Table 1. Neurokinin receptor antagonist activity in behavioral tests of anxiety/depression.

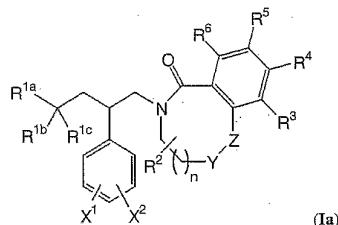
Author	Cpd (Receptor type)	Behavioral Test	Outcome
Teixeira et al., <i>Eur J Pharmacol</i> 5;311(1):7-14, 1996.	NK ₁ agonists & FK888 (NK ₁) SR48968 (NK ₂)	Elevated plus-maze	agonists - anxiogenic
File <i>Pharm Bio B</i> 58(3): 747-752, 1997.	CGP 49823 (NK ₁)	Social interaction	antagonists - anxiolytic
Vassout et al <i>Neuropeptides</i> 26/S1: 38, 1994.	CGP 49823 (NK ₁)	Social interaction test	anxiolytic
		Elevated plus-maze	inactive
		Forced swim test	antidepressant
		(depression model)	(only at 30mg/kg bid)
Stratton et al., <i>Eur J. Pharmacol.</i> 250: R11-12, 1993.	GR100679 (NK ₂) SR48968 (NK ₂)	Light-dark box	anxiolytic
Walsh et al., <i>Psychopharmacology</i> 121: 186-191, 1995.	GR159897 (NK ₂) SR48968 (NK ₂)	Light-dark box Marmoset human intruder	anxiolytic

Description

This invention relates to internally cyclized benzamide compounds; to pharmaceutical compositions containing such compounds; as well as to their uses and processes for their preparation. These compounds antagonize the pharmacological actions of the neurokinin 1 (NK₁) receptor. These compounds are useful whenever such antagonism is desired. Thus, such compounds are of value in the treatment of those diseases in which Substance P is implicated, for example, in the treatment of major depressive disorder, severe anxiety disorders, stress disorders, major depressive disorder with anxiety, eating disorders, bipolar disorder, substance use disorder, schizophrenic disorders, psychotic disorders, movement

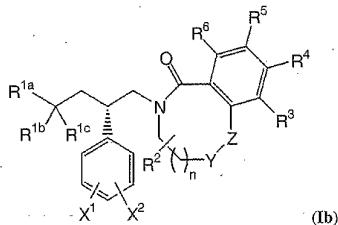
disorders, cognitive disorders, depression and/or anxiety, mania or hypomania, aggressive behaviour, obesity, emesis, rheumatoid arthritis, Alzheimer's disease, cancer, oedema, allergic rhinitis, inflammation, pain, gastrointestinal-hypermotility, Huntington's disease, chronic obstructive pulmonary disorder (COPD), hypertension, migraine, bladder hypermotility, or 5 urticaria.

Accordingly, the present invention provides the compounds of the general formula Ia:



10 The compounds of the present invention may possess a number of chiral centres, for example at $-\text{CH}(\text{Ph}-\text{X}^1,\text{X}^2)-$, and at $-\text{CH}(\text{R}^2)-$. The present invention covers all isomers, diastereoisomers and mixtures thereof that antagonize NK₁.

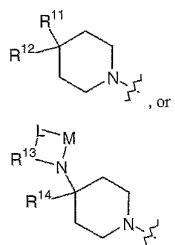
The preferred configuration at $-\text{CH}(\text{Ph}-\text{X}^1,\text{X}^2)-$ is shown in formula (Ib) hereinbelow:



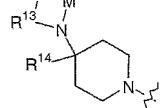
15 X^1 and X^2 are independently hydrogen or halo, provided that at least one of X^1 or X^2 is halo. Favourably, X^1 and X^2 are both chloro. In a preferred aspect $\text{Ph}-\text{X}^1,\text{X}^2$ is 3,4-dichlorophenyl.

R^{1a} is H, NR^9R^{10} , $-\text{OR}^9$,

- 4 -

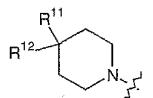


, or

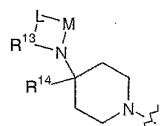


R^{1b} and R^{1c} are independently H or -OR⁹, or R^{1b} and R^{1c} together are =O, =CH₂ or -OCH₂CH₂O-.

5 In one embodiment, R^{1a} is H, NR⁹R¹⁰ or -OR⁹. In another embodiment, R^{1a} is



R^{1b} is H and R^{1c} is H. And in another embodiment, R^{1a} is



R^{1b} is H and R^{1c} is H.

10 R² is H, oxo, -OR⁹ or -CH₃. In one embodiment, R² is -OR⁵ or -CH₃.

The naphthyl group of Ia is an optionally substituted naphth-1-yl. Suitable substituents, which are optional, for the naphth-1-yl group include hydroxy; cyano; nitro; trifluoromethoxy; trifluoromethyl; C1-alkylsulfonyl for example methylsulphonyl; halo for example chloro, bromo, fluoro or iodo; C1-alkoxy for example methoxy, ethoxy or propoxy; 15 methylenedioxy (-OCH₂O-), C1-alkyl for example methyl or ethyl; C2-alkenyl for example ethenyl, prop-1-enyl or prop-2-enyl; C2-alkynyl for example ethynyl; carboxy, C1-alkoxy-carbonyl for example methoxycarbonyl; carbamoyl; C1-alkylcarbamoyl for example methylcarbamoyl or ethylcarbamoyl; di-C1-alkylcarbamoyl for example di-methylcarbamoyl; C1-alkanoyl for example acetyl or propionyl; C1-alkanoylamino for example acetylamino or

propionylamino; aminosulfonyl; and C₁-6alkyl for example methyl substituted by any of the hereinabove substituents.

Favourably the naphth-1-yl group is unsubstituted or is substituted by up to three substituents. Preferred substituents for the naphth-1-yl group include cyano; nitro; C₁-6alkylsulfonyl for example methylsulphonyl; halo for example chloro, bromo, fluoro or iodo; C₁-6alkoxy for example methoxy, ethoxy, n-propoxy or isopropoxy; methylenedioxy (-OCH₂O-); C₁-6alkyl for example methyl or ethyl; C₂-6alkenyl for example prop-2-enyl; C₂-6alkynyl for example ethynyl; carboxy, carbamoyl; C₁-6alkyl-carbamoyl for example methylcarbamoyl; di-C₁-6alkylcarbamoyl for example di-methylcarbamoyl; C₁-6alkanoyl for example acetyl; C₁-6alkanoyl amino for example acetylamino; aminosulfonyl; and cyanoC₁-6alkyl for example cyanomethyl.

More preferred substituents for the naphth-1-yl group are cyano, methoxy, ethoxy, isopropoxy, fluoro, bromo, chloro, iodo, nitro, cyanomethyl, carboxy, carbamoyl, ethynyl, methyl, ethyl, dimethylcarbamoyl, methylsulfonyl, aminosulfonyl, prop-2-enyl, acetyl and acetylamino.

In particular the naphth-1-yl group may be substituted by up to three substituents selected from cyano, methoxy, ethyl, fluoro and nitro.

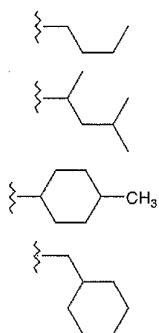
R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are each independently selected from H, cyano, nitro, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, C₁-6alkylsulfonyl, halo, -OR⁹, -OCH₂O-, C₁-6alkyl, C₂-6alkenyl, C₂-6alkynyl, -C(=O)OR⁹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -OC(=O)R⁹, -NR⁹C(=O)R¹⁰, aminosulfonyl and C₁-6alkyl substituted by any of the hereinabove substituents; wherein at least one of R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are H.

In one embodiment, R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are selected from H, cyano, nitro, -S(=O)C₁-6alkyl, halo, -OR⁹, -OCH₂O-, C₁-6alkyl, C₂-6alkenyl, C₂-6alkynyl, -C(=O)OR⁹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -OC(=O)R⁹, -NR⁹C(=O)R¹⁰, aminosulfonyl and C₁-6alkyl substituted by any of the hereinabove substituents; wherein at least two of R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are H.

In another embodiment, R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are selected from H, cyano, methoxy, ethoxy, isopropoxy, fluoro, bromo, chloro, iodo, nitro, cyanomethyl, carboxy, carbamoyl, ethynyl, methyl, ethyl, dimethylcarbamoyl, methylsulfonyl, aminosulfonyl, prop-2-enyl, acetyl and acetylamino; wherein at least three of R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are H.

In another embodiment, R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are selected from H, cyano, methoxy, ethyl, fluoro and nitro; wherein at least two of R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are H.

- R^{11} is phenyl, substituted in at least the ortho position by C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, trifluoromethylthio, trifluoromethylsulfinyl, C_{1-6} alkanesulfonamido, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkoxy-carbonyl, succinamido, carbamoyl, C_{1-6} alkylcarbamoyl, di- C_{1-6} alkylcarbamoyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkylcarbamoyl, amino, C_{1-6} alkylamino, or di- C_{1-6} alkylamino.
- 5 N -methylcarbamoyl, C_{1-6} alkanoylamino, ureido, C_{1-6} ureido, di- C_{1-6} alkylureido, amino, C_{1-6} alkylamino, or di- C_{1-6} alkylamino.
- R^{12} is selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyloxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkanoylamino, C_{1-6} alkyl, carbamoyl, C_{1-6} alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6} alkyl)carbamoyl.
- 10 R^{13} is - CH_2CH_2 -, - $CH_2CH_2CH_2$ - or - $CH_2CH_2CH_2CH_2$ -.
- R^{14} is hydrogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyloxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkanoylamino, C_{1-6} alkyl, carbamoyl, C_{1-6} alkylcarbamoyl or di- C_{1-6} alkylcarbamoyl.
- 15 M is - $C(=O)-$ or - $S(=O)_2-$.
- L is - $NH-$ or - CH_2- .
- Y and Z are CH_2 or O , wherein Y does not equal Z .
- n is 0 or 1.
- Another aspect of the invention involves a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula Ia.
- 20 Another aspect of the invention involves a method of treating major depressive disorder, severe anxiety disorders, stress disorders, major depressive disorder with anxiety, eating disorders, bipolar disorder, substance use disorder, schizophrenic disorders, psychotic disorders, movement disorders, cognitive disorders, depression and/or anxiety, mania or hypomania, aggressive behaviour, obesity, emesis, rheumatoid arthritis, Alzheimer's disease, cancer, oedema, allergic rhinitis, inflammation, pain, gastrointestinal-hypermotility, Huntington's disease, COPD, hypertension, migraine, bladder hypermotility, or urticaria comprising administering an effective amount of an NK1 antagonist of formula Ia.
- 25 Particular compounds of this invention are provided as the Examples hereinbelow.
- $C_{Y-}alkyl$, unless otherwise specified, means an alkyl chain containing a minimum Y total carbon atoms and a maximum Z total carbon atoms. These alkyl chains may be branched or unbranched, cyclic, acyclic or a combination of cyclic and acyclic. For example, the 30 following substituents would be included in the general description " C_{4-7} alkyl":



5 Pharmaceutically-acceptable salts may be prepared from the corresponding acid in conventional manner. Non-pharmaceutically-acceptable salts may be useful as intermediates and as such are another aspect of the present invention.

10 The symbol “=O” means a double bonded oxygen, and when this symbol is used attached to a carbon it forms a carbonyl group.

10 Some of the compounds of the present invention are capable of forming salts with various inorganic and organic acids and bases and such salts are also within the scope of this invention. Examples of such acid addition salts include acetate, adipate, ascorbate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, citrate, cyclohexyl sulfonate, ethanesulfonate, fumarate, glutamate, glycolate, hemisulfate, 2-hydroxyethyl-15 sulfonate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, hydroxymaleate, lactate, malate, maleate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nitrate, oxalate, pamoate, persulfate, phenylacetate, phosphate, picrate, pivalate, propionate, quinate, salicylate, stearate, succinate, sulfamate, sulfonilate, sulfate, tartrate, tosylate (p-toluenesulfonate), and undecanoate. Base salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium 20 and potassium salts, alkaline earth metal salts such as aluminum, calcium and magnesium salts, salts with organic bases such as dicyclohexylamine salts, N-methyl-D-glucamine, and salts with amino acids such as arginine, lysine, ornithine, and so forth. Also, basic nitrogen-containing groups may be quaternized with such agents as: lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl halides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl; diamyl 25 sulfates; long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl halides; aralkyl halides

like benzyl bromide and others. Non-toxic physiologically-acceptable salts are preferred, although other salts are also useful, such as in isolating or purifying the product.

The salts may be formed by conventional means, such as by reacting the free base form of the product with one or more equivalents of the appropriate acid in a solvent or 5 medium in which the salt is insoluble, or in a solvent such as water, which is removed *in vacuo* or by freeze drying or by exchanging the anions of an existing salt for another anion on a suitable ion-exchange resin.

In order to use a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the therapeutic treatment (including prophylactic treatment) of mammals including 10 humans, it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

Therefore in another aspect the present invention provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt and pharmaceutically acceptable carrier.

15 The pharmaceutical compositions of this invention may be administered in standard manner for the disease condition that it is desired to treat, for example by oral, topical, parenteral, buccal, nasal, vaginal or rectal administration or by inhalation or insufflation. For these purposes the compounds of this invention may be formulated by means known in the art into the form of, for example, tablets, capsules, aqueous or oily solutions, suspensions, 20 emulsions, creams, ointments, gels, nasal sprays, suppositories, finely divided powders or aerosols or nebulisers for inhalation, and for parenteral use (including intravenous, intramuscular or infusion) sterile aqueous or oily solutions or suspensions or sterile emulsions.

In addition to the compounds of the present invention the pharmaceutical composition 25 of this invention may also contain, or be co-administered (simultaneously or sequentially) with, one or more pharmacological agents of value in treating one or more disease conditions referred to herein.

The pharmaceutical compositions of this invention will normally be administered to humans so that, for example, a daily dose of 0.01 to 25 mg/kg body weight (and preferably of 30 0.1 to 5 mg/kg body weight) is received. This daily dose may be given in divided doses as necessary, the precise amount of the compound received and the route of administration depending on the weight, age and sex of the patient being treated and on the particular disease

Typically unit dosage forms will contain about 1 mg to 500 mg of a compound of this invention. For example a tablet or capsule for oral administration may conveniently contain up to 250 mg (and typically 5 to 100 mg) of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In another example, for administration by

5 inhalation, a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be administered in a daily dosage range of 5 to 100 mg, in a single dose or divided into two to four daily doses. In a further example, for administration by intravenous or intramuscular injection or infusion, a sterile solution or suspension containing up to 10% w/w (and typically 5% w/w) of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof may

10 be used.

Therefore in a further aspect, the present invention provides a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in a method of therapeutic treatment of the human or animal body.

In yet a further aspect the present invention provides a method of treating a disease condition wherein antagonism of the NK₁ receptor is beneficial which comprises administering to a warm-blooded animal an effective amount of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically-acceptable salt thereof. The present invention also provides the use of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the preparation of a medicament for use in a disease condition wherein antagonism of the NK₁ receptor is beneficial.

The compounds of the formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts may be made by processes as described and exemplified herein and by processes similar thereto and by processes known in the chemical art. If not commercially available, starting materials for these processes may be made by procedures which are selected from the chemical art using 20 techniques which are similar or analogous to the synthesis of known compounds.

It is well known in the art how to prepare optically-active forms (for example, by resolution of the racemic form or by synthesis from optically-active starting materials) and how to determine the NK₁ antagonist properties by the standard tests known in the art and those described hereinafter.

30 Some individual compounds within the scope of this invention may contain double bonds. Representations of double bonds in this invention are meant to include both the E and the Z isomer of the double bond. Additionally, some species within the scope of this

invention may contain one or more asymmetric centers. This invention includes the use of any of the optically pure stereoisomers as well as any combination of stereoisomers.

The following biological test methods, data and Examples serve to illustrate and further describe the invention.

5 The utility of a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof (hereinafter, collectively referred to as a "compound") may be demonstrated by standard tests and clinical studies, including those disclosed in the publications described below.

SP Receptor Binding Assay (Test A)

10 The ability of a compound of the invention to antagonize the binding of SP at the NK₁ receptor may be demonstrated using an assay using the human NK₁ receptor expressed in Mouse Erythroleukemia (MEL) cells. The human NK₁ receptor was isolated and characterized as described in: B. Hopkins, et al. "Isolation and characterization of the human lung NK₁ receptor cDNA" *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1991, **180**, 1110-1117; and the 15 NK₁ receptor was expressed in Mouse Erythroleukemia (MEL) cells using a procedure similar to that described in Test B below.

Neurokinin A (NKA) Receptor Binding Assay (Test B)

The ability of a compound of the invention to antagonize the binding of NKA at the 20 NK₂ receptor may be demonstrated using an assay using the human NK₂ receptor expressed in Mouse Erythroleukemia (MEL) cells, as described in: Aharony, D., et al. "Isolation and Pharmacological Characterization of a Hampster Neurokinin A Receptor cDNA" *Molecular Pharmacology*, 1994, **45**, 9-19.

25 The selectivity of a compound for binding at the NK₁ and the NK₂ receptors may be shown by determining its binding at other receptors using standard assays, for example, one using a tritiated derivative of NKB in a tissue preparation selective for NK₃ receptors. In general, the compounds of the invention which were tested demonstrated statistically significant binding activity in Test A and Test B with a K_i of 1 mM or much less typically being measured.

Rabbit Pulmonary Artery: NK₁ in vitro functional assay (Test C)

30 The ability of a compound of the invention to antagonize the action of the agonist Ac-[Arg⁶, Sar⁹, Met(O₂)¹¹] Substance P (6-11), ASMSP, in a pulmonary tissue may be demonstrated as follows.

Male New Zealand white rabbits are euthanized *via* i.v. injection into the ear vein with 60 mg/kg Nembutal (50 mg/mL). Preceding the Nembutal into the vein is Heparin (1000 units/mL) at 0.0025 mL/kg for anticoagulant purposes. The chest cavity is opened from the top of the rib cage to the sternum and the heart, lungs and part of the trachea are removed.

- 5 The pulmonary arteries are isolated from the rest of the tissues and cut in half to serve as pairs.
The segments are suspended between stainless steel stirrups, so as not to remove any of the endothelium, and placed in water-jacketed (37.0 °C) tissue baths containing physiological salt solution of the following composition (mM): NaCl, 118.0; KCl, 4.7; CaCl₂, 10.8; MgCl₂, 0.54; NaH₂PO₄, 1.0; NaHCO₃, 25.0; glucose, 11.0; indomethacin, 0.005 (to inhibit cyclooxygenase); and *dl*-Propranolol, 0.001 (to block β receptors); gassed continuously with 95% O₂-5% CO₂. Responses are measured on a Grass polygraph *via* Grass FT-03 transducers.

- Initial tension placed on each tissue is 2 grams, which is maintained throughout the 1.0 hour equilibration period. Tissues are washed with the physiological salt solution at 15 minute intervals. At the 30 and 45 minute wash the following treatments are added: 1 \times 10⁻⁶ M Thiorphan (to block E.C.3.4.24.11), 3 \times 10⁻⁸ M (S)-N-[2-(3,4-dichlorophenyl)-4-[4-(2-oxoperhydropyrimidin-1-yl)piperidino]butyl]-N-methylbenzamide (to block NK₂ receptors), and the given concentration of the compound being tested. At the end of the 1.0 h, 20 equilibration, 3 \times 10⁻⁶ M phenylephrine hydrochloride is added for 1.0 h. At the end of 1.0 h, a dose relaxation curve to ASMSp is done. Each tissue is treated as an individual and is considered finished when it fails to relax further for 2 consecutive doses. When a tissue is complete, 1 \times 10⁻³ M Papaverine is added for maximum relaxation.

- Percent inhibition is determined when a tested compound produces a statistically significant ($p < 0.05$) reduction of the total relaxation which is calculated using the total relaxation of the Papaverine as 100%. Potencies of the compounds are determined by calculating the apparent dissociation constants (K_B) for each concentration tested using the standard equation:

$$K_B = [\text{antagonist}] / (\text{dose ratio} - 1)$$

- 30 where dose ratio = antilog[(agonist -log molar EC₅₀ without compound) - (-log molar EC₅₀ with compound)]. The K_B values may be converted to the negative logarithms and expressed as -log molar K_B (i.e. pK_B). For this evaluation, complete concentration-response curves for

agonist obtained in the absence and presence of the compound tested using paired pulmonary artery rings. The potency of the agonist is determined at 50% of its own maximum relaxation in each curve. The EC₅₀ values are converted to negative logarithms and expressed as -log molar EC₅₀.

5 **NK₂ in vitro functional assay (Test D)**

The ability of a compound of the invention to antagonize the action of the agonist [β-alanine₈] NKA (4-10), BANK, in a pulmonary tissue may be demonstrated as follows.

Male New Zealand white rabbits are euthanized *via* i.v. injection into the ear vein with 60 mg/kg Nembutal (50 mg/mL). Preceding the Nembutal into the vein is Heparin (1000 units/mL) at 0.0025 mL/kg for anticoagulant purposes. The chest cavity is opened from the top of the rib cage to the sternum and a small incision is made into the heart so that the left and right pulmonary arteries can be cannulated with polyethylene tubing (PE260 and PE190 respectively). The pulmonary arteries are isolated from the rest of the tissues, then rubbed over an intimal surface to remove the endothelium, and cut in half to serve as pairs. The 15 segments are suspended between stainless steel stirrups and placed in water-jacketed (37.0 °C) tissue baths containing physiological salt solution of the following composition (mM): NaCl, 118.0; KCl, 4.7; CaCl₂, 1.8; MgCl₂, 0.54; NaH₂PO₄, 1.0; NaHCO₃, 25.0; glucose, 11.0; and indomethacin, 0.005 (to inhibit cyclooxygenase); gassed continuously with 95% O₂-5% CO₂. Responses are measured on a Grass polygraph via Grass FT-03 transducers.

20 Initial tension placed on each tissue is 2 g, which is maintained throughout the 45 min equilibration period. Tissues are washed with the physiological salt solution at 15 min intervals. After the 45 min equilibration period, 3 × 10⁻² M KCl is given for 60 min to test the viability of the tissues. The tissues are then washed extensively for 30 min. The concentration of the compound being tested is then added for 30 min. At the end of the 30 25 min, a cumulative dose response curve to BANK is performed. Each tissue is treated as a individual and is considered finished when it fails to contract further for 2 consecutive doses. When a tissue is complete, 3 × 10⁻² M BaCl₂ is added for maximum contraction.

Percent inhibition is determined when a tested compound produces a statistically significant (p < 0.05) reduction of the total contraction which is calculated using the total 30 contraction of the BaCl₂ as 100%. Potencies of the compounds are determined by calculating the apparent dissociation constants (K_D) for each concentration tested using the standard equation:

$$K_B = [\text{antagonist}] / (\text{dose ratio} - 1)$$

where dose ratio = $\text{antilog}[(\text{agonist } -\log \text{ molar EC}_{50} \text{ without compound}) - (-\log \text{ molar EC}_{50} \text{ with compound})]$. The K_B values may be converted to the negative logarithms and expressed as $-\log \text{ molar } K_B$ (i.e. pK_B). For this evaluation, complete concentration-response curves for 5 agonist obtained in the absence and presence of the compound tested using paired pulmonary artery rings. The potency of the agonist is determined at 50% of its own maximum relaxation in each curve. The EC_{50} values are converted to negative logarithms and expressed as $-\log \text{ molar EC}_{50}$.

NK₁ and NK₂ in vivo functional assay (Test E)

10 The activity of a compound as an antagonist of NK_1 and/or NK_2 receptors also may be demonstrated in vivo in laboratory animals as described in: Buckner et al. "Differential Blockade by Tachykinin NK_1 and NK_2 Receptor Antagonists of Bronchoconstriction Induced by Direct-Acting Agonists and the Indirect-Acting Mimetics Capsaicin, Serotonin and 2-Methyl-Serotonin in the Anesthetized Guinea Pig," *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1993, Vol 267(3), 15 pp.1168-1175. The assay is carried out as follows.

Compounds are tested in anesthetized guinea pigs pretreated with i.v. indomethacin (10 mg/kg, 20 min), propranolol (0.5 mg/kg, 15 min), and thiorphan (10 mg/kg, 10 min).

Antagonists or vehicle are administered i.v. and orally, 30 and 120 min prior to increasing concentrations of agonist, respectively. The agonists used in these studies are

20 ASMSP (Ac-[Arg⁶,Sar⁹,Met(O₂)¹¹]-SP(6-11)) and BANK (β -ala-8 NKA4-10). Administered i.v., ASMSP is selective for NK_1 receptors, and BANK is selective for NK_2 receptors. Maximum response is defined as zero conductance (G_L , 1/R_p). ED_{50} values are calculated (the dose of agonist resulting in a reduction of G_L to 50% of baseline), and converted to the negative logarithm (-log ED_{50}). The ED_{50} values, obtained in the presence (P) 25 and absence (A) of antagonist, are used to calculate a Dose Ratio (P/A), an expression of potency. Data are expressed as mean \pm SEM and statistical differences were determined using ANOVA/Tukey-Kramer and Student's t-test, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

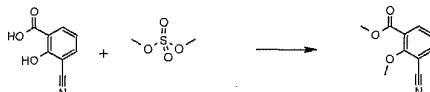
25 Compounds of the present invention exhibit marked activity in the foregoing tests and 30 are considered useful for the treatment of those diseases in which the NK_1 and/or NK_2 receptor is implicated, for example, in the treatment of asthma and related conditions.

Examples

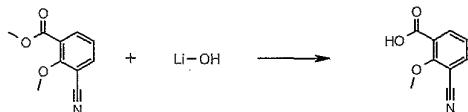
The invention will now be illustrated by the following non-limiting examples, in which, unless stated otherwise:

- (i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); unless otherwise stated, operations were carried out at room or ambient temperature, that is, at a temperature in the range of 18-25 °C;
- (ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulfate or anhydrous sodium sulfate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pascals; 4.5-30 mm Hg) with a bath temperature of up to 60 °C;
- (iii) chromatography means flash chromatography on silica gel; thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel plates;
- (iv) in general, the course of reactions was followed by TLC or HPLC and reaction times are given for illustration only;
- (v) melting points are uncorrected and (dec) indicates decomposition;
- (vi) final products had satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra;
- (vii) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 300 MHz using deuterated chloroform ($CDCl_3$) as solvent; conventional abbreviations for signal shape are used; for AB spectra the directly observed shifts are reported; coupling constants (J) are given in Hz; Ar designates an aromatic proton when such an assignment is made;
- (viii) reduced pressures are given as absolute pressures in pascals (Pa); elevated pressures are given as gauge pressures in bars;
- (ix) non-aqueous reactions were run under a nitrogen atmosphere;
- (x) solvent ratios are given in volume:volume (v/v) terms; and
- (xi) Mass spectra (MS) were run using an automated system with atmospheric pressure chemical ionization (APCI). Generally, only spectra where parent masses are observed are reported. The lowest mass major ion is reported for molecules where isotope splitting results in multiple mass spectral peaks (for example when chlorine is present).

Terms and abbreviations: Solvent mixture compositions are given as volume percentages or volume ratios. In cases where the NMR spectra are complex, only diagnostic signals are reported. DCM, *o*-methylene chloride, DMF, N,N-dimethylformamide, Et₂O; diethyl ether, EtOAc; ethyl acetate, HOAc; acetic acid, iPrOH; isopropanol, h; hour(s), min; minutes, NMR; 5 nuclear magnetic resonance, MeOH; methanol, RT; room temperature, sat.; saturated, THF; tetrahydrofuran.

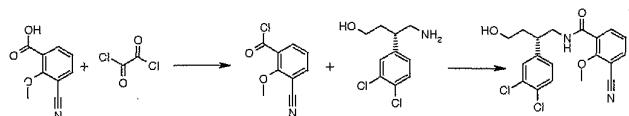


Methyl 3-cyano-2-methoxybenzoate. A stirred mixture of 3-cyano-2-hydroxybenzoic acid (prepared as described in DE 2749518) (2.94 g, 18.1 mmol), dimethylsulfate (9.11 g, 72.2 10 mmol), potassium carbonate (9.98 g, 72.2 mmol) and acetone (40 mL) was heated at reflux for 2.5 hr. The cooled mixture was filtered through a pad of Celite® and the solvent removed from the filtrate in vacuo to yield a pale yellow solid. The solid dissolved in EtOAc was washed with dilute HCl, sat. NaHCO₃ and brine; dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent removed in vacuo. Chromatography of the pale yellow solid through a 10g Mega Bond Elut® 15 column using DCM as eluent gave the title compound as a white solid; 3.28g (95%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04-8.06 (m, 1H), 8.02-8.04 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.38 (s, 3H). MS APCI, m/z = 192 (M+1).

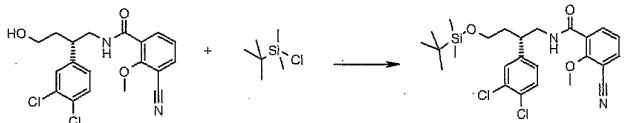


3-Cyano-2-methoxybenzoic acid. A stirred solution of methyl 3-cyano-2-methoxybenzoate (3.28 g, 17.2 mmol), lithium hydroxide hydrate (1.08 g, 25.8 mmol) in a mixture of THF (20 mL), water (8 mL) and MeOH (8 mL) was rapidly heated to a gentle reflux for 5 min and allowed to stir at ambient temperature for an additional 10 min. The mixture was then poured into water (30 mL) and sat. NaHCO₃ (5 mL) and extracted with Et₂O (50 mL). The aqueous phase was acidified to pH 2 with 1N HCl and the resulting white precipitate was extracted 20 with EtOAc (60 mL). The EtOAc extract was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and 25 the solvent stripped in vacuo. The solid was twice treated with MeOH (15 mL) and toluene

(30 mL) and the solvent stripped in vacuo to yield the title compound as a white solid; 2.89g (95%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.48 (br.s, 1H), 7.98-8.03 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 3.96 (s, 3H).

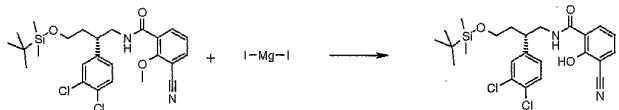


- 5 N-[2-(S)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-hydroxybutyl]-3-cyano-2-methoxybenzamide. A stirred suspension of 3-cyano-2-methoxybenzoic acid (2.9 g, 16.3 mmol) and oxalyl chloride (2.5 g, 19.5 mmol) in DCM (25 mL) was treated with DMF (10 μL) and bubbling was observed. The suspension became a clear solution after 1 hr. After 90 min the solvent was evaporated to yield an off-white solid. The solid was dissolved in 15 mL DCM, cooled to 0 °C and a
- 10 suspension of 2-(S)-3,4-(dichlorophenyl)-4-hydroxybutanamine (S.C. Miller; WO 9410146) (4.2 g, 17.9 mmol) and 10 mL DCM was added in 1 portion. 1N NaOH solution (25 mL) was then added and the solution stirred rapidly for 30 min. The solution was acidified with 1N HCl and extracted with EtOAc. The EtOAc extract was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed in vacuo to yield a pale yellow viscous oil. Chromatography
- 15 with DCM and 2%, 4%, 6% MeOH in DCM as eluent gave the title compound as a pale yellow oil-foam which was dried under high vacuum; 6.5 g (quantitative). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (t, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.28-3.53 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 1H). MS APCI, m/z = 393 (M+1).

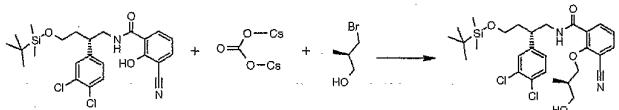


- 20 N-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-methoxybenzamide. To a stirred solution of N-[2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)-4-hydroxybutyl]-3-cyano-2-methoxybenzamide (6.5 g, 16.7 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (3.78 g, 25 mmol) in DCM (30 mL) was added 4-(dimethylamino)pyridine (0.1 g, 0.8 mmol) and triethylamine (2.7 g, 26.7 mmol). After ~2 min a haze was observed above the solvent and
- 25 15 mL additional DCM was added to aid stirring. The solution was allowed to stir over a

weekend. The reaction mixture was poured into a separatory funnel, diluted with water, DCM and 50 mL sat. NaHCO₃ solution. The collected DCM layer was washed with 1M HOAc (50 mL), sat. NaHCO₃ solution (100 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent removed in vacuo to yield a pale yellow clear oil. Chromatography with DCM as eluent yielded the title compound as a pale yellow oil, 8.2 g (97%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (t, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.55-7.63 (m, 3H), 7.29-7.35 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.10-3.58 (m, 7H), 0.87 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H). MS APCI, m/z = 507 (M+1).



N-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-hydroxybenzamide. Magnesium iodide etherate was prepared from magnesium metal (1.02 g, 41 mmol) and iodine (5.3 g, 21 mmol) in ether and added, via cannula, to N-[4-(tert-butylidimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-methoxybenzamide (8.2 g, 16.2 mmol) dissolved in 20 mL dry benzene. Upon addition, the solution turned progressively yellower. The mixture was heated at reflux for 5 hr, cooled to RT and quenched with 50 mL ~1M HOAc. DCM was added and the mixture was transferred to a separatory funnel. The separated DCM phase was dried (MgSO₄), filtered, and the solvent removed in vacuo to yield a very pale yellow solid. Chromatography with DCM and 2% MeOH in DCM as eluent gave the title compound as a white solid, 7.02g (88%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.18 (s, 1H), 9.28 (t, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.11 (t, 1H), 3.20-3.65 (m, 6H), 2.58 (br. s, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). MS APCI, m/z = 493 (M+1).



N-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-(3-hydroxy-2-(R)-methylpropoxy)benzamide. A stirred mixture of cesium carbonate (5.08 g, 15.6 mmol), N-[4-(tert-butylidimethylsilyloxy)-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-hydroxybenzamide (5.90 g, 12.0 mmol) and 5 ml of dry DMF was heated at 65° for 15 min

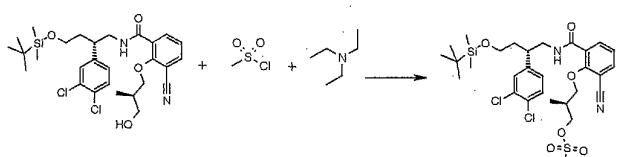
WO 02/26724

PCT/SE01/02100

- 18 -

and (*R*)-(-)-3-bromo-2-methyl-1-propanol (4.04 g, 26.4 mmol) was added dropwise over 5 min. The oil bath was raised to 110 °C and the mixture stirred overnight. The cooled mixture was poured into 1 L of water containing 50 mL of sat NaCl and extracted with 250 mL and 200 mL portions of DCM. The combined extracts were washed with 500 mL of water, dried 5 (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed in vacuo. The residue was chromatographed using 25 %, 35% and 50% EtOAc/hexane as eluent to yield 2.90g (49% recovered starting material) and 2.67 g (40%) of the title compound.

The above reaction repeated twice on sequentially recovered starting material yielded 10 1.06 g (32%) and 0.61g (31%) of additional title compound. Total yield was 4.34 g (64%) of 10 white solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 4.02-4.14 (m, 2H), 3.39-3.88 (m, 6H), 3.11-3.21 (m, 1H), 2.19-2.22 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 2H), 1.72-1.81 (m, 1H), 0.94-1.05 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

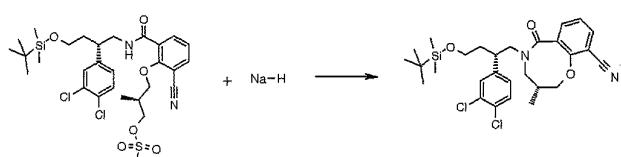


15 N-[4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(*S*)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-(3-methylsulfonyloxy-2-(*R*)-methylpropoxy)benzamide. To a stirred, cooled (ice-bath, 0°) solution of N-[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(*S*)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-(3-hydroxy-2-(*R*)-methylpropoxy)benzamide (4.64 g, 8.2 mmol) and triethylamine (1.74 20 mL, 12.5 mmol) in 72 mL of DCM was added methanesulfonyl chloride (0.71 mL, 9.2 mmol) dropwise by syringe. The mixture was stirred in the ice bath and allowed to warm to RT overnight. After 60 hr the reaction mixture was partitioned between water and DCM, the layers separated and the organic layer washed twice with portions of dilute HCl and sat. NaHCO_3 , dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed in vacuo. Chromatography with 25 8:2, 4:6, and 1:9 hexane:Et₂O and 7:3 DCM:Et₂O as eluent returned the title compound as a colorless gum, 5.02g (95%). MS APCI, m/z = 643 (M+1).

WO 02/26724

PCT/SE01/02100

- 19 -

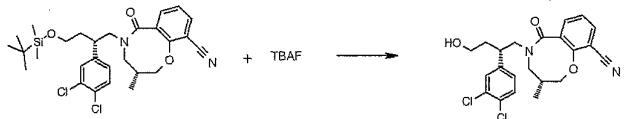


5-[4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(*S*)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(*R*)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocine. A solution of N-[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(*S*)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-(3-methylsulfonyloxy)-2-(*R*)-methyl-5-propoxybenzamide (5.02 g, 7.8 mmol) in DMF (100 mL) was added dropwise to a stirred slurry of 60% NaH (0.33 g, 8.2 mmol) in DMF (50 mL). The mixture was placed in an oil bath at 65 °C and stirred at that temperature for 1 hr. The cooled reaction mixture was treated with DCM, water and sat. NH₄Cl, stirred 10 min and the layers separated. The organic phase was washed twice with water, dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent removed in vacuo.

10 Chromatography with 8:2, 7:3 and 1:1 hexane:Et₂O as eluent returned 1.0g (23%) of the title compound as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (bd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.33-4.66 (m, 2H), 4.10 (dd, 1H), 3.13-3.63 (m, 6H), 1.76-2.14 (m, 3H), 1.12 (br d, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). MS APCI, m/z = 547 (M+1).

15 Also obtained was 1.93g (45%) of N-[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-3-cyano-2-(2-methylallyloxy)benzamide as a colorless gum. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 5.04 (br s, 2H), 4.47 (s, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.00-0.02 (m, 6H). MS APCI, m/z = 547 (M+1).

20



5-[4-Hydroxy-2-(*S*)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(*R*)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocine. A 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (2.2 mL, 2.2 mmol) was added to a stirred solution of 5-[4-(*tert*-butyldimethylsilyl-

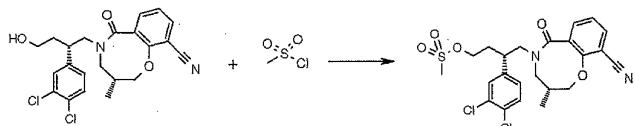
WO 02/26724

PCT/SE01/02100

- 20 -

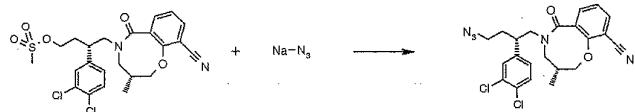
oxy)-2-(*S*)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(*R*)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocine (1.00 g, 1.83 mmol) and THF (20 mL) and the mixture stirred at ambient temperature for 3.5 hr. The mixture was partitioned between DCM and water, the organic layer collected, washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent removed

5 in vacuo. The white solid was dried under high vacuum overnight to yield 0.76 g (96%) of the title compound. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, 1H), 7.26-7.40 (m, 3H), 6.98-7.12 (m, 2H), 4.38 (br s, 2H), 4.07 (dd, 1H), 3.13-3.69 (m, 6H), 1.80-2.05 (m, 3H), 1.61 (br s, 1H), 1.01-1.08 (m, 3H). MS APCI, m/z = 433 (M+).



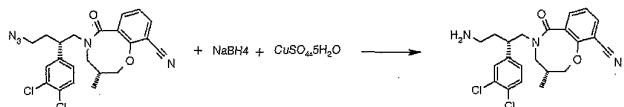
10 5-[4-Methylsulfonyloxy-2-(*S*)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(*R*)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocine. To a stirred cooled (0 °C, ice-bath) solution of 5-[4-hydroxy-2-(*S*)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(*R*)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocine (0.35 g, 0.81 mmol) and triethylamine (0.184 mL, 1.32 mmol) in DCM (8 mL) was added, dropwise from a pipette, methanesulfonyl chloride (0.076 mL, 0.97 mmol) and the mixture allowed to stir in the bath and warm to RT. After 3 hr the reaction mixture was added to a 10 g Mega-Bond Elut® column, eluted with an additional 50 mL of DCM (discarded) and then 10% Et_2O in DCM. The first 100 mL of the 10% Et_2O in DCM eluent was stripped in vacuo to yield the title compound as a white foam (0.44 g, quantitative). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 6.98-7.13 (m, 2H), 3.99-4.48 (m, 5H), 2.97 (s, 3H). MS APCI, m/z = 511 (M+).

15 20 5-[4-Azido-2-(*S*)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(*R*)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocine. To a stirred solution of 5-[4-methylsulfonyloxy-2-(*S*)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(*R*)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocine (above crude, 0.81 mmol) in DMF (4 mL) was added sodium azide (0.137 g, 2.04



mmol) and the mixture stirred at RT overnight. The mixture was added to water (100 mL) and extracted twice with DCM. The solvent was stripped from the combined organic layer and the residue was dissolved in EtOAc (40 mL), washed with brine (4 X 100 mL), dried (MgSO_4) filtered and the solvent removed in vacuo to yield the title compound as a solid

5 foam, 0.37 g (quantitative). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.98-7.11 (m, 2H), 4.38 (br s, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.05-3.34 (m, 5H), 1.81-2.09 (m, 3H), 1.11 (br s, 2H). MS APCI, m/z = 458 (M+1).



5-[4-Amino-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocine. The following is a modification of the method of Rao and Siva, Synth. Commun. 24(4) 549 (1994). To a stirred cooled (ice-bath) mixture of 5-[4-azido-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocine (the above crude, 0.81 mmol), copper(II) sulfate (0.026 g, 0.10 mmol) and MeOH (2 mL) was added sodium borohydride (0.31 g, 8.2 mmol) in one portion and the mixture stirred at RT overnight. Some starting mesylate remained as shown by TLC (silica gel, 2% MeOH /DCM) so that the mixture was re-cooled in an ice-bath and additional NaBH_4 (0.175 g, 4.6 mmol) added. After stirring 2 hr in the ice-bath and 3 hr at ambient temperature 1N NaOH was added to achieve pH 12 and the mixture partitioned between water and DCM. The organic layer was collected, washed twice with water, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent stripped in vacuo. Chromatography using 5%, 10% and 20% MeOH/DCM as eluent returned the title compound as a white solid (0.24 g, 69%); converted to the citrate salt, mp 82-128 °C. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \bullet \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \bullet \text{H}_2\text{O}$: C, 52.34; H, 5.18; N, 6.54. Found: C, 52.21; H, 5.13; N, 6.26. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.06-7.15 (br m, 1H) 7.00 (t, 1H), 4.26-4.55 (br m, 2H), 4.07 (dd, 1H). MS APCI, m/z = 432 (M+1).

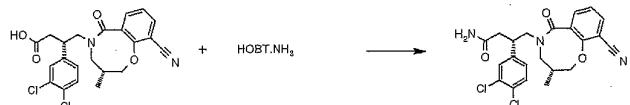


WO 02/26724

PCT/SE01/02100

- 22 -

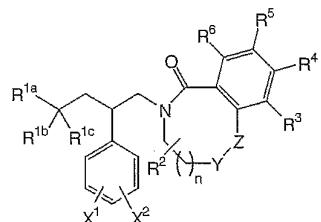
5-[3-Carboxy-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)propyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocine. To a cooled (ice-bath, 0 °C) stirred mixture of Jones Reagent [0.60 mL of a solution prepared from CrO₃ (2.73 g, 27.3 mmol), H₂SO₄ (2.3 mL) and water (10.0 mL)] and acetone (10 mL) was added dropwise a solution of 5-[4-hydroxy-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocine (0.329 g, 0.76 mmol) and 14 mL of acetone. After stirring 2 hr at RT the reaction was quenched by the dropwise addition of i-PrOH until a blue color persisted (~3 mL). After 15 min the reaction mixture was partitioned between DCM and water, the organics separated, washed with water, dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent stripped in vacuo. Chromatography using 5%, 10% and 20% MeOH/DCM as eluent returned the title compound as a white solid (0.326 g, 96%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.10 (t, 1H). MS APCI, m/z = 447 (M+1), 445 (M-1).



15 5-[3-Aminocarbonyl-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)propyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocine. To a stirred solution of 5-[3-carboxy-2-(S)-(3,4-dichlorophenyl)propyl]-10-cyano-3-(R)-methyl-6-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,5]oxazocine (0.326 g, 0.73 mmol) and DMF (8 mL) was added HOBT•NH₃ (0.273 g, 1.80 mmol) and 1-[3-(dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.287 g, 1.50 mmol) and the mixture stirred at RT overnight. The reaction mixture was treated with sat NaHCO₃, DCM and a large volume of water. The organics were collected, washed twice with a large volume of water, dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent stripped in vacuo. Chromatography using 0.5%, 1%, 2% and 5% MeOH/DCM as eluent returned 0.240 g (78%) of the title compound as a white solid, mp 92-144°. Calc'd for C₂₂H₂₁Cl₂N₃O₃•H₂O: C, 25 60.70; H, 4.89; N, 8.16. Found: C, 60.73, H, 4.71; N, 7.53. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.24-7.27 (m, 1H), 6.71-6.74 (m, 1H), 5.56 (br s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.80 (t, 1H), 4.65 (dd, 1H), 3.80 (q, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 3H), 2.55-2.71 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 1H), 1.21 (t, 1H), 0.98 (d, 3H). MS APCI, m/z = 446 (M+1).

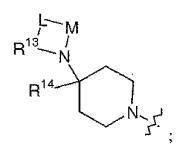
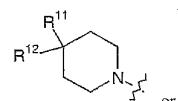
CLAIMS:

1. A compound having the formula



5 wherein:

R^{1a} is H, NR⁹R¹⁰, -OR⁹,



R^{1b} and R^{1c} are independently H or -OR⁹, or R^{1b} and R^{1c} together are =O, =CH₂ or

10 -OCH₂CH₂O-;

R² is H, oxo, -OR⁹ or -CH₃;

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are each independently selected from H, cyano, nitro, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, halo, -OR⁹, -OCH₂O-, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, -C(=O)OR⁹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -OC(=O)R⁹, -NR⁹C(=O)R¹⁰,

15 aminosulfonyl and C₁₋₆alkyl substituted by any of the hereinabove substituents; wherein at least one of R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are H;

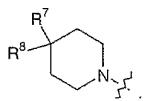
R⁹ and R¹⁰ are each independently H or C₁₋₆alkyl;

R¹¹ is phenyl, substituted in at least the ortho position by C₁₋₆alkylthio, C₁₋₆alkylsulfinyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, trifluoromethylthio, trifluoromethylsulfinyl,

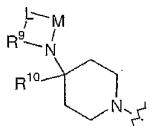
- C₁₋₆alkanesulfonamido, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkoxy-carbonyl, succinamido, carbamoyl, C₁₋₆alkylcarbamoyl, di-C₁₋₆alkylcarbamoyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₆alkylcarbamoyl, N-methylcarbamoyl, C₁₋₆alkanoylamino, ureido, C₁₋₆ureido, di-C₁₋₆alkylureido, amino, C₁₋₆alkylamino, or di-C₁₋₆alkylamino;
- 5 R¹² is selected from hydrogen, hydroxy, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyloxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkanoylamino, C₁₋₆alkyl, carbamoyl, C₁₋₆alkylcarbamoyl and ω (C₁₋₆alkyl)carbamoyl;
- R¹³ is -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- or -CH₂CH₂CH₂CH₂-,
- R¹⁴ is hydrogen, hydroxy, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyloxy, C₁₋₆alkanoyl,
- 10 C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkanoylamino, C₁₋₆alkyl, carbamoyl, C₁₋₆alkylcarbamoyl or di-C₁₋₆alkylcarbamoyl;
- M is -C(=O)- or -S(=O)₂-,
- L is -NH- or -CH₂-;
- X¹ and X² are independently H or halogen, wherein at least one of X¹ and X² are
- 15 halogen;
- Y and Z are CH₂ or O, wherein Y does not equal Z;
- n is 0 or 1; and
- any pharmaceutically-acceptable salt thereof.
- 20 2. A compound according to Claim 1 wherein R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are selected from H, cyano, nitro, -S(=O)C₁₋₆alkyl, halo, -OR⁹, -OCH₂O-, C₁₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, -C(=O)OR⁹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -OC(=O)R⁹, -NR⁹C(=O)R¹⁰, aminosulfonyl and -C₁₋₆alkylcyano; wherein at least two of R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are H;
- 25 3. A compound according to Claim 1 wherein R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are selected from H, cyano, methoxy, ethoxy, isopropoxy, fluoro, bromo, chloro, iodo, nitro, cyanomethyl, carboxy, carbamoyl, ethynyl, methyl, ethyl, dimethylcarbamoyl, methylsulfonyl, aminosulfonyl, prop-2-enyl, acetyl and acetylamino; wherein at least two of R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are H;
- 30 4. A compound according to Claim 1 wherein R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are selected from H, cyano, methoxy, ethyl, fluoro and nitro; wherein at least two of R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are H;

- 25 -

5. A compound according to any one of Claims 1, 2, 3 or 4 wherein:

 R^{1a} is R^{1b} is H; and5 R^{1c} is H.

6. A compound according to any one of Claims 1, 2, 3 or 4 wherein:

 R^{1a} is10 R^{1b} is H; and R^{1c} is H.7. A compound according to any one of Claims 1, 2, 3 or 4 wherein R^{1a} is H, NR^9R^{10} or-OR⁹.

15

8. A compound according to any one of Claims 1 through 7 wherein R^2 is -OR⁵ or -CH₃.

9. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically-effective amount of a compound according to any one of Claims 1 through 8.

20

10. A method of treating major depressive disorder, severe anxiety disorders, stress disorders, major depressive disorder with anxiety, eating disorders, bipolar disorder, substance use disorder, schizophrenic disorders, psychotic disorders, movement disorders, cognitive disorders, depression and/or anxiety, mania or hypomania, aggressive behaviour, obesity, 25 emesis, rheumatoid arthritis, Alzheimer's disease, cancer, oedema, allergic rhinitis,

WO 02/26724

PCT/SE01/02100

- 26 -

migraine, bladder hypermotility, or urticaria comprising administering a therapeutically-effective amount of an NK1 antagonist according to any one of Claims 1 through 8.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 01/02100
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 273/01, A61K 31/395, A61P 3/04, A61P 9/12, A61P 13/00, A61P 23/00, A61P 25/00, A61P 37/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: C07D, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE, DK, FI, NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CHEM ABS. DATA, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, EPO-INTERNAL, WPI DATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9628158 A1 (PFIZER LIMITED), 19 Sept 1996 (19.09.96) the whole document (related neuropeptide Y antagonist for use in the treatment of incontinence) --	1-10
A	WO 0064423 A2 (SANOFI-SYNTHELABO), 2 November 2000 (02.11.00), the whole document (related neuropeptide Y antagonist for use in the treatment of CNS disorders) --	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<small> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt 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 </small>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
19 January 2002	22-01-2002	
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Per Renström/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 01/02100
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 5789422 A (GREGORY A. REICHARD ET AL), 4 August 1998 (04.08.98), the whole document (related neuropeptides antagonists for use in therapy)	1-10
A	--	1-10
A	US 5998439 A (GEORGE P. MAYNARD ET AL), 7 December 1999 (07.12.99), the whole document (related neuropeptides antagonists for use in therapy)	1-10
A	--	1-10
A	US 5525600 A (REINHARDT B. BAUDY), 11 June 1996 (11.06.96), the whole document (related compounds for use in the treatment of CNS disorders)	1-10
A	--	
A	US 5541179 A (REINHARDT B. BAUDY ET AL), 30 July 1996 (30.07.96), the whole document (related compounds for use in therapy)	1-10
A	--	
A	Clinical and Experimental Allergy, Volume 29, Suppl. 2, 1999, M. Schuiling et al: "Role of tachykinin NK1 and NK2 receptors in allergen-induced early and late asthmatic reactions, airway hyperresponsiveness, and airway inflammation in conscious, unrestrained guinea pigs", page 48 - page 52	1-10
A	--	
A	European Journal of Pharmacology, Volume 361, 1998, Marie-Ange Couderé-Civiale et al: "Effect of tachykinin receptor antagonists in experimental neuropathic pain", page 175 - page 184	1-10
	--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 01/02100
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Life Sciences, Volume 63, No. 4, 1998, Lucilla Mazelin et al: "Comparative effects of nonpeptide tachykinin receptor antagonists on experimental gut inflammation in rats and guinea-pigs", page 293 - page 304 --	1-10
A	Psychopharmacology, Volume 121, 1995, D. M. Walsh et al: "The anxiolytic-like activity of GR159897, a non-peptide NK2 receptor antagonist, in rodent and primate models of anxiety", page 186 - page 191 --	1-10
A	European Journal of Pharmacology, Volume 311, 1996, Raquel M. Teixeira et al: "Effects of central administration of tachykinin receptor agonists and antagonists on plus-maze behavior in mice", page 7 - page 14 --	1-10
A	European Journal of Pharmacology, Volume 250, 1993, Sharon C. Stratton et al: "Anxiolytic activity of tachykinin NK2 receptor antagonists in the mouse light-dark box", page R11 - page R12 -----	1-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE01/02100				
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 10 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet					
2.	<input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> 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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)						
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:						
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.					
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.					
3.	<input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> 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 <table style="margin-left: 20px;"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.					
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.					

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/SE01/02100
<p>Claim 10 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.</p>	

Form PCT/ISA210 (extra sheet) (July1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No.	
Information on patent family members				06/11/01 PCT/SE 01/02100	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Patent family member(s)	Publication date
WO 9628158 A1	19/09/96	GB	9505084 D		00/00/00
WO 0064423 A2	02/11/00	AU	4303400 A		10/11/00
		FR	2792835 A,B		03/11/00
US 5789422 A	04/08/98	NONE			
US 5998439 A	07/12/99	US	6297259 B		02/10/01
		AU	709215 B		26/08/99
		AU	2270797 A		10/09/97
		BR	9707643 A		27/07/99
		CA	2246727 A		28/08/97
		CN	1211247 A		17/03/99
		EP	0882038 A		09/12/98
		HU	9901751 A		30/08/99
		IL	125577 D		00/00/00
		NO	983831 A		20/10/98
		WO	9730990 A		28/08/97
US 5525600 A	11/06/96	AU	688186 B		05/03/98
		AU	4244696 A		19/06/96
		EP	0793663 A		10/09/97
		FI	972239 A		27/05/97
		HU	78023 A		28/05/99
		JP	10509978 T		29/09/98
		NZ	297312 A		24/09/98
		WO	9616961 A		06/06/96
US 5541179 A	30/07/96	NONE			

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,R0,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

F ターム(参考) 4C056 AA04 AB01 AC10 AD03 AE03 FA03 FB05 FC04
 4C086 AA01 AA03 BC76 MA01 MA04 NA14 ZA03 ZA11 ZA12 ZA15
 ZA16 ZA18 ZA22 ZA81 ZB13 ZB15 ZB26