

(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2010-500416

(P2010-500416A)

(43) 公表日 平成22年1月7日(2010.1.7)

(51) Int. Cl.

C07D 409/12 (2006.01)
 A61P 43/00 (2006.01)
 A61K 31/4025 (2006.01)
 A61P 27/06 (2006.01)

F 1

C07D 409/12
 A61P 43/00
 A61K 31/4025
 A61P 27/06

テーマコード(参考)

4C063
 4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁)

(21) 出願番号 特願2009-524741 (P2009-524741)
 (86) (22) 出願日 平成19年8月9日 (2007.8.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年4月13日 (2009.4.13)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2007/075615
 (87) 國際公開番号 WO2008/021975
 (87) 國際公開日 平成20年2月21日 (2008.2.21)
 (31) 優先権主張番号 60/822,108
 (32) 優先日 平成18年8月11日 (2006.8.11)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 390040637
 アラーガン インコーポレイテッド
 A L L E R G A N, I N C O R P O R A T
 E D
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
 612 アーヴィン デュポン ドライ
 ヴ 2525
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 賢男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

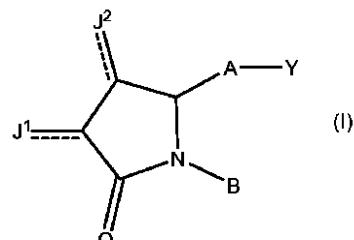
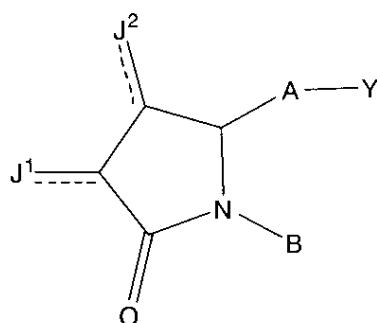
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】治療用ラクタム類

(57) 【要約】

本明細書においては、下記の構造式(I)を有する化合物を開示する：

【化1】



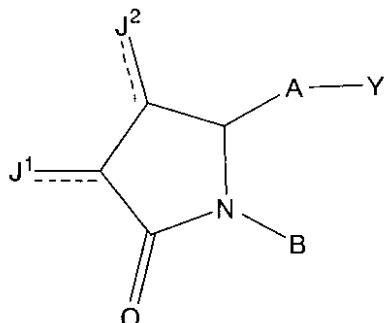
また、該化合物に関する治療方法、組成物および医薬品も開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の構造を有する化合物、その製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

【化 1】



10

(式中、点線は、結合の存在または不存在を示し；

Yは、有機酸官能基またはその14個までの炭素原子を含むアミドもしくはエステルであるか；或いは、Yは、ヒドロキシメチルまたはその14個までの炭素原子を含むエーテルであるか；或いは、Yは、テトラゾリル官能基であり；

Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ であり、Arはインターリー-レンまたはヘテロインターリー-レンであり、mとnの和は1、2、3または4であり、1個の $-CH_2-$ は、SまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C=C-$ によって置換し得；

J^1 および J^2 は、個々に、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CNまたはCF₃であるが、 J^1 および J^2 の双方ともがHではないことを条件とする；そして、

Bは、アリールまたはヘテロアリールである)。

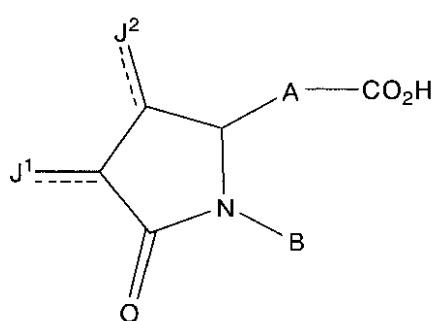
20

【請求項 2】

下記の構造を有するカルボン酸またはそのバイオイソスターである化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

【化 2】

30



40

(式中、Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ であり、Arはインターリー-レンまたはヘテロインターリー-レンであり、mとnの和は1、2、3または4であり、1個の $-CH_2-$ はSまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C=C-$ によって置換し得；

J^1 および J^2 は、個々に、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CNまたはCF₃であり；そして、

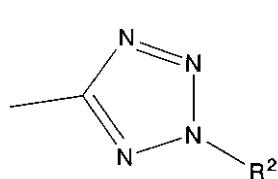
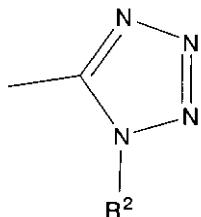
Bは、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである)。

50

【請求項 3】

Yが、 CO_2R^2 、 $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 CH_2OH 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 SO_2NHR^2 、下記：

【化 3】



及び

;

10

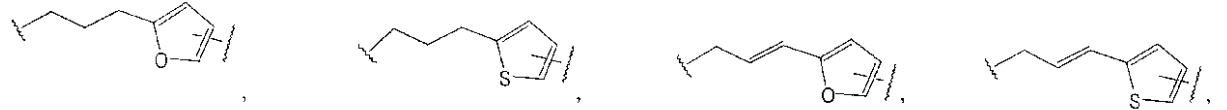
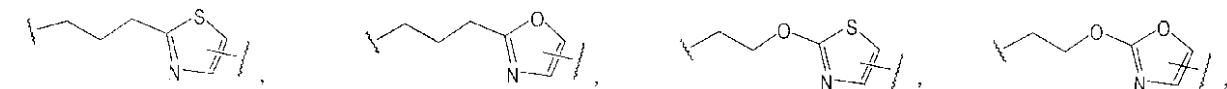
(式中、 R^2 は、個々に、H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、非置換フェニルまたは非置換ビフェニルである)

から選ばれる、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

Aが、下記から選ばれる構造を有する、請求項 3 記載の化合物：

【化 4】



30

【請求項 5】

Aが、5-(3-プロピル)チオフェン-2-イルである、請求項 4 記載の化合物。

40

【請求項 6】

Aが、6-ヘキシリルである、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 7】

Aが、(Z)-6-ヘキサ-4-エニルである、請求項 3 記載の化合物。

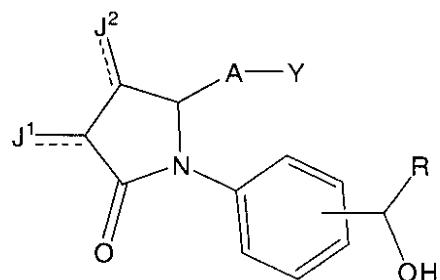
【請求項 8】

Bが、置換フェニルである、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 9】

下記の構造を有する請求項 8 記載の化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

【化5】



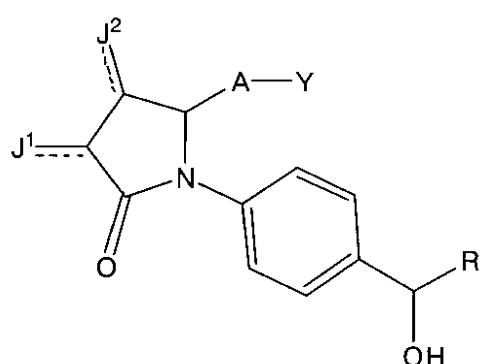
(式中、Rは、水素またはC₁~C₁₀ヒドロカルビルである)。

10

【請求項10】

下記の構造を有する請求項3記載の化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

【化6】



20

(式中、Rは、水素またはC₁~C₁₀ヒドロカルビルである)。

【請求項11】

J²が、Hである、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

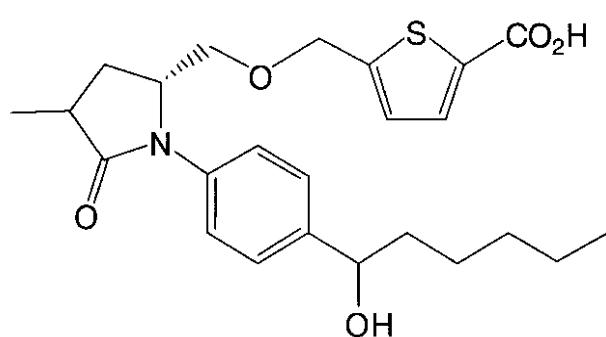
J¹が、CH₃である、請求項11記載の化合物。

30

【請求項13】

下記の式を有する、請求項12記載の化合物：

【化7】



40

【請求項14】

請求項1~13のいずれか1項記載の化合物の、哺乳類の緑内障または高眼圧症の治療用医薬品の製造における使用。

【請求項15】

請求項1~13のいずれか1項記載の化合物を眼圧降下のために哺乳類に投与することを含む方法。

【請求項16】

請求項1~13のいずれか1項記載の化合物含む組成物、容器、並びに前記組成物を緑

50

内障または高眼圧症の治療のために哺乳類に投与するための使用説明書を含むキット。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載の化合物を含み、眼科的に許容し得る液体である組成物。

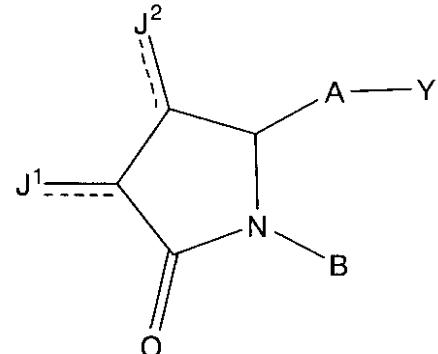
【発明の詳細な説明】

【発明の概要】

【0 0 0 1】

本明細書においては、下記の構造を有する化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグを開示する：

【化 1】



10

20

(式中、点線は、結合の存在または不存在を示し；

Yは、有機酸官能基またはその14個までの炭素原子を含むアミドもしくはエステルであるか；或いは、Yは、ヒドロキシメチルまたはその14個までの炭素原子を含むエーテルであるか；或いは、Yは、テトラゾリル官能基であり；

Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ であり、Arはインター-アリーレンまたはヘテロインター-アリーレンであり、mとnの和は1、2、3または4であり、1個の $-CH_2-$ は、SまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C=C-$ によって置換し得；

J¹およびJ²は、個々に、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CNまたはCF₃であり；そして、

Bは、アリールまたはヘテロアリールである)。

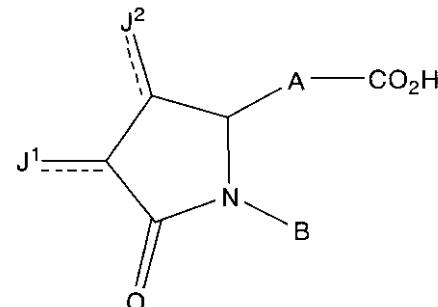
1つの実施態様においては、J¹およびJ²は、ともにHであることはない。

1つの実施態様においては、Bが非置換のアリールまたはヘテロアリールであり、J¹がHである場合は、J²はHではない。

【0 0 0 2】

また、本明細書においては、下記の構造を有するカルボン酸またはそのバイオイソスター、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグも開示する：

【化 2】



40

50

(式中、Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり、これら

50

において、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ であり、Arはインターアリーレンまたはヘテロインターアリーレンであり、mとnの和は1、2、3または4であり、1個の $-CH_2-$ はSまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C=C-$ によって置換し得；

J^1 および J^2 は、個々に、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CNまたはCF₃であり；そして、

Bは、アリールまたはヘテロアリールである)。

1つの実施態様においては、Bが非置換のアリールまたはヘテロアリールであり、 J^1 がHである場合は、 J^2 はHではない。

10

【0 0 0 3】

“バイオイソスターは、化学的または物理的類似性を有し且つ広範囲の同様な生物学的特性を生じる置換基または基である”。Silverman, Richard B., The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2nd Edition, Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004, p. 29。

限定するつもりはないが、有機酸官能基は、カルボン酸のバイオイソスターである。有機酸官能基は、有機分子上の酸性官能基である。限定するつもりはないが、有機酸官能基は、炭素、イオウまたはリンの酸化物を含み得る。従って、本発明の範囲を如何なる形でも限定するものではないが、ある種の化合物においては、Yは、カルボン酸、スルホン酸またはホスホン酸官能基である。

さらに、上記の有機酸の1つの14個までの炭素原子を含むアミドまたはエステルも意図する。エステルにおいては、ヒドロカルビル成分により、カルボン酸エステル、例えば、CO₂Me、CO₂Et等におけるように、酸の水素原子を置換する。

アミドにおいては、アミン基により、上記酸のOHを置換する。アミドの例としては、CO₂N(R²)₂、CON(OR²)R²、CON(CH₂CH₂OH)₂およびCONH(CH₂CH₂OH)があり、R²は、個々に、H、C₁～C₆アルキル、フェニルまたはビフェニルである。また、CONHSO₂R²のような成分は、スルホン酸R²-SO₃Hのアミドであるとみなし得るという事実にもかかわらずカルボン酸のアミドである。また、次のアミド類もとりわけ意図する：CONSO₂-ビフェニル、CONSO₂-フェニル、CONSO₂-ヘテロアリールおよびCONSO₂-ナフチル。上記ビフェニル、フェニル、ヘテロアリールまたはナフチルは、置換しても置換しなくてもよい。

20

【0 0 0 4】

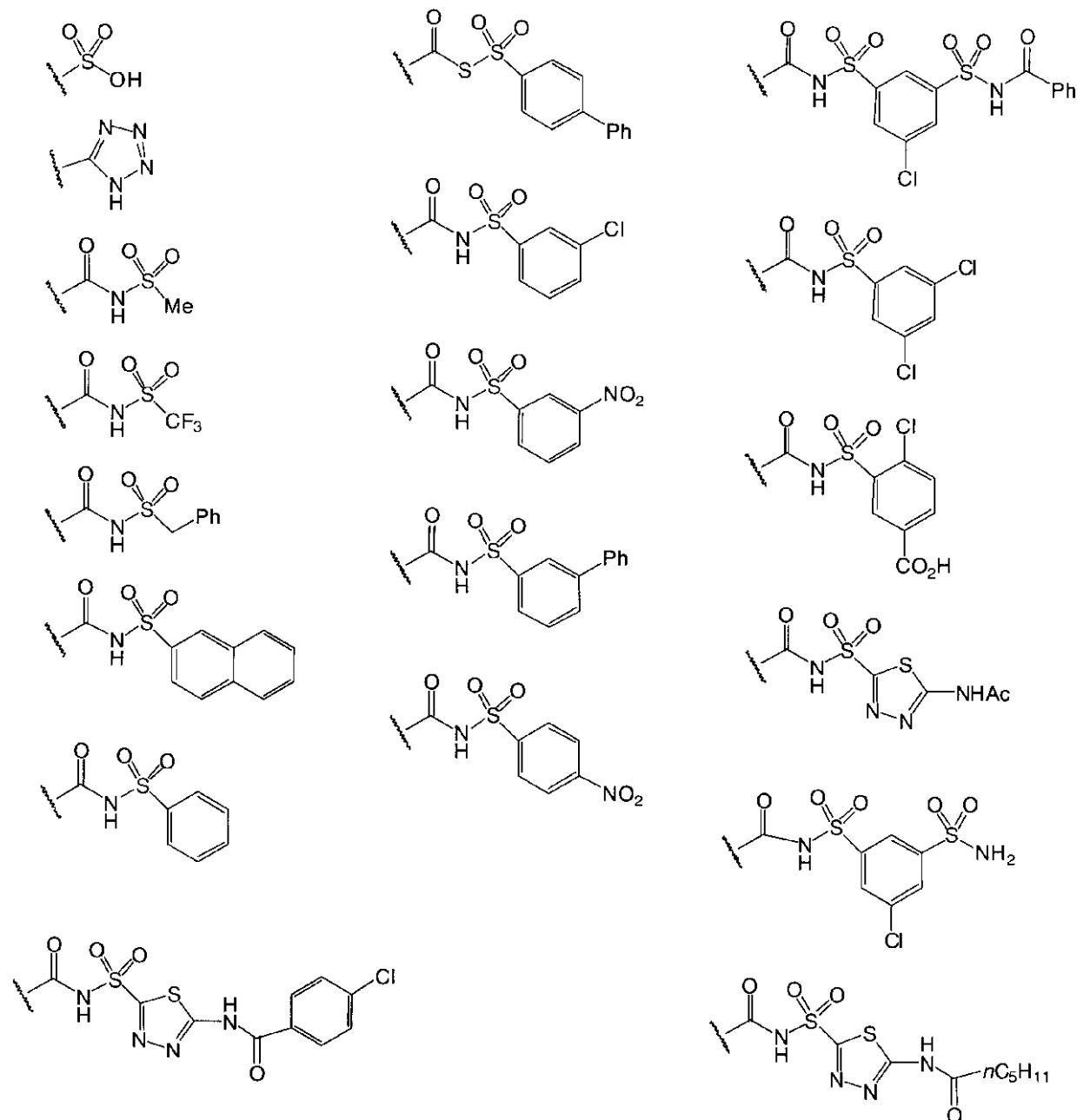
Han等(Biorganic & Medicinal Chemistry Letters 15 (2005) 3487-3490)は、下記に示す基が、カルボン酸に対する適切なバイオイソスターであることを最近証明している。これらの基を有する化合物のHCV NS3プロテアーゼ抑制における活性は、その基をCO₂Hによって置換している同様な化合物と匹敵するか或いはそれよりも優れていた。即ち、Yは、下記に示す任意の基であり得る。

30

【0 0 0 5】

Han等に従うカルボン酸バイオイソスター

【化3】



【0006】

また、本発明の範囲を如何なる形でも限定するつもりはないが、Yは、ヒドロキシメチルまたはその14個までの炭素原子を含むエーテルであり得る。エーテルは、ヒドロキシルの水素が炭素によって置換されている官能基であり、例えば、Yは、 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 等である。また、これらの基も、カルボン酸のバイオイソスターである。

“14個までの炭素原子”とは、カルボン酸エステルまたはアミドのカルボニル炭素、およびエーテルの $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}$ 中の両炭素原子を含むY成分全体が0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13または14個の炭素原子を有することを意味する。

最後に、本発明の範囲を如何なる形でも限定するつもりはないが、Yは、テトラゾリル官能基であり得る。

【0007】

限定するつもりはないが、上記で示したYを有する化合物の例を、下記に示す。これらの例においては、Rは、本明細書において定義した限定を条件として、Hまたはヒドロカルビルである。下記の各構造体は、個々に意図する特定の実施態様、並びに下記の構造によ

10

20

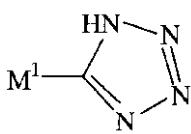
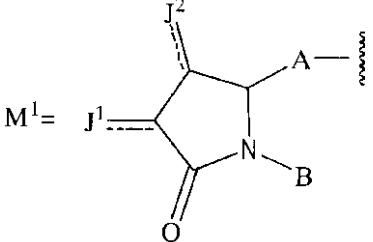
30

40

50

って示される化合物の製薬上許容し得る塩類およびプロドラッグを示す。しかしながら、下記に示す構造体の範囲に属し得ない他の例も可能である。

【化4】

Y はテトラゾリルである 	$\text{M}^1 = \text{J}^1 = \text{J}^2$ 	10 アミド $\text{M}^1 = \text{CO}_2\text{NR}_2$ カルボン酸アミド
$\text{M}^1 = \text{CO}_2\text{H}$ カルボン酸	$\text{M}^1 = \text{CO}_2\text{R}$ カルボン酸エステル	$\text{M}^1 = \text{CO}_2\text{H}$ カルボン酸アミド
$\text{M}^1 = \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ホスホン酸	$\text{M}^1 = \text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{R}$ ホスホン酸エステル	$\text{M}^1 = \text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{NR}_2$ ホスホン酸アミド
$\text{M}^1 = \text{SO}_3\text{H}$ スルホン酸	$\text{M}^1 = \text{SO}_3\text{R}$ スルホン酸エステル	$\text{M}^1 = \text{SO}_3\text{NR}_2$ スルホン酸アミド
$\text{M}^1 = \text{CH}_2\text{OH}$ Y はヒドロキシメチルである	$\text{M}^1 = \text{CH}_2\text{OR}$ エーテル	20 30

【0008】

テトラゾリル官能基は、カルボン酸のもう1つのバイオイソスターである。非置換テトラゾリル官能基は、2つの互変異性形を有し、水性または生物学的媒質中で急速に相互転換し得、従って、互いに等価である。これらの互変異性体を、下記に示す。

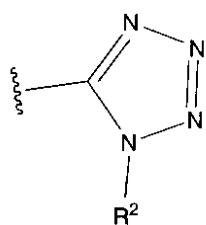
【化5】



【0009】

さらに、 R^2 が $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、フェニルまたはビフェニルである場合、下記に示すもののような他の異性体形のテトラゾリル官能基も可能であり、 $\text{C}_{1,2}$ までの非置換およびヒドロカルビル置換テトラゾリルは、用語“テトラゾリル”的範囲内であるとみなす。

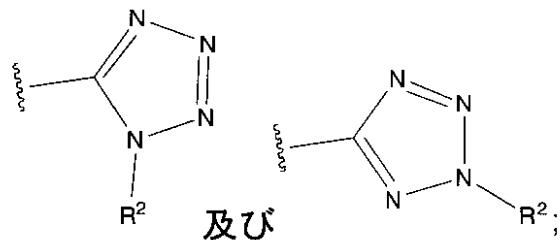
【化6】



【0010】

また、本発明の範囲を如何なる形でも限定するつもりはないが、1つの実施態様においては、Yは、 CO_2R^2 、 $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ 、 CH_2OH 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 SO_2NHR^2 、および下記である： 10

【化7】



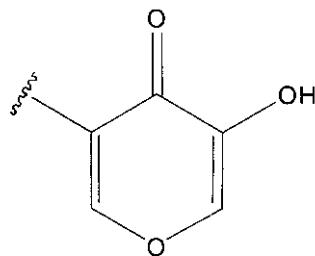
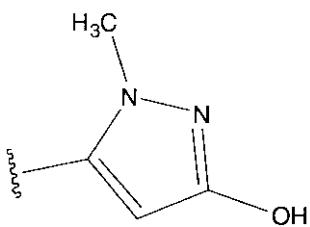
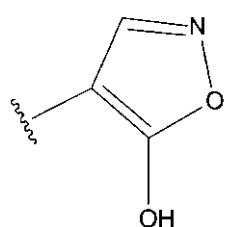
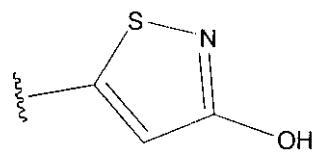
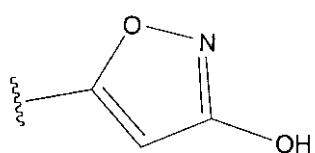
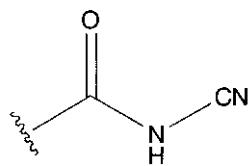
(式中、 R^2 は、個々に、H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、非置換フェニルまたは非置換ビフェニルである)。 20

【0011】

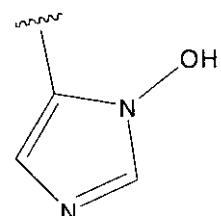
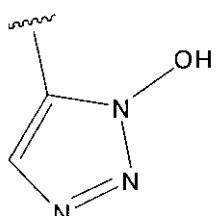
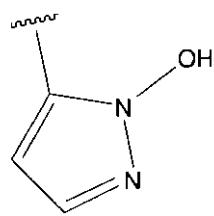
Silverman(p.30)によれば、下記に示す成分もカルボン酸のバイオイソスターである。

Silvermanに従うカルボン酸バイオイソスター

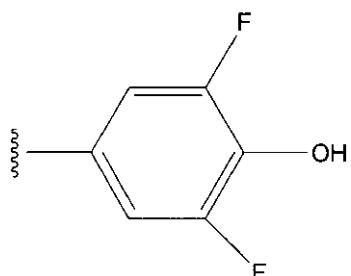
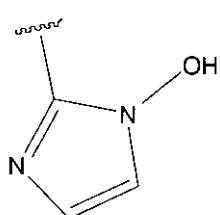
【化 8】



10



20



30

【0012】

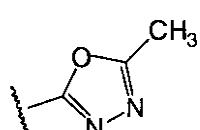
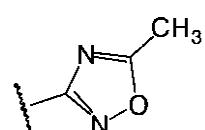
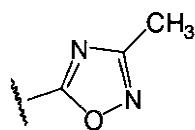
Orlek等(J. Med. Chem. 1991, 34, 2726-2735)は、カルボン酸に対する適切なバイオイソスターとしてのオキサジアゾール類を開示している。これらのエステル代替物は、改良された代謝安定性を有する強力なムスカリン作用薬であることが証明されている。また、オキサジアゾール類は、Anderson等(Eur. J. Med. Chem. 1996, 31, 417-425)によって、ベンゾジアゼピンレセプターにおいて改良された生体内有効性を有するカルボキサミド代替物としても説明されている。

40

【0013】

Orlek等に従うカルボン酸バイオイソスター

【化 9】



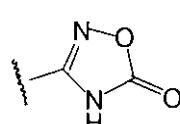
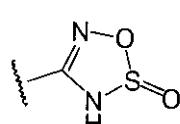
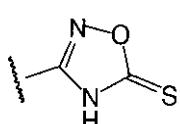
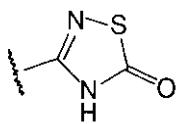
50

Kohara等(J. Med. Chem. 1996, 39, 5228-5235)は、テトラゾールに対する適切なバイオイソスターとしての酸性複素環を開示している。これらのカルボン酸代替物は、改良された代謝安定性を有する強力なアンジオテンシンIIレセプター拮抗薬であることが証明されている。

【0014】

Kohara等に従うテトラゾールバイオイソスター

【化10】



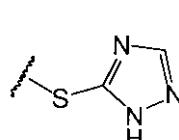
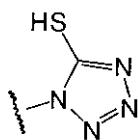
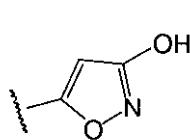
10

Drysdale等(J. Med. Chem. 1992, 35, 2573-2581)は、非ペプチドCCK-Bレセプター拮抗薬のカルボン酸擬態物を開示している。これらのバイオイソスターの多くの結合親和性は、親カルボン酸と同様である。

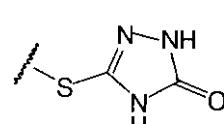
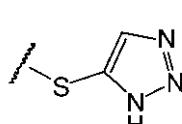
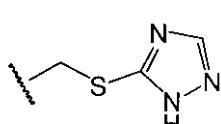
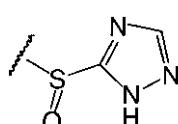
【0015】

Drysdale等に従うカルボン酸バイオイソスター

【化11】



20



【0016】

Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ であり、Arはインターリー-レンまたはヘテロインターリー-レンであり、mとnの和は1、2、3または4であり、1個の $-CH_2-$ はSまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C=C-$ によって置換し得る。

30

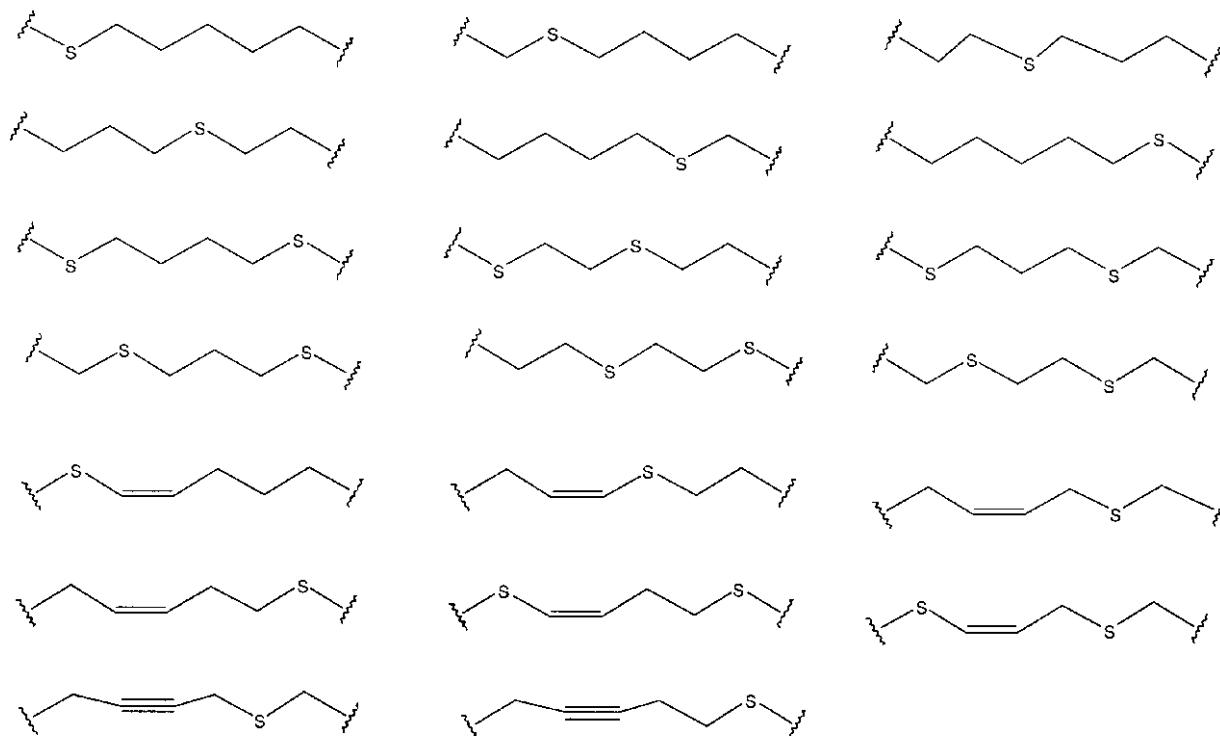
従って、Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ 、または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり得る。

【0017】

また、Aは、炭素のいずれかがSまたはOによって置換されているこれら3つの成分の1つに関連する基であり得る。例えば、Aは、Sにより1個または2個の炭素原子を置換している下記の1つ等のような成分であり得る。

40

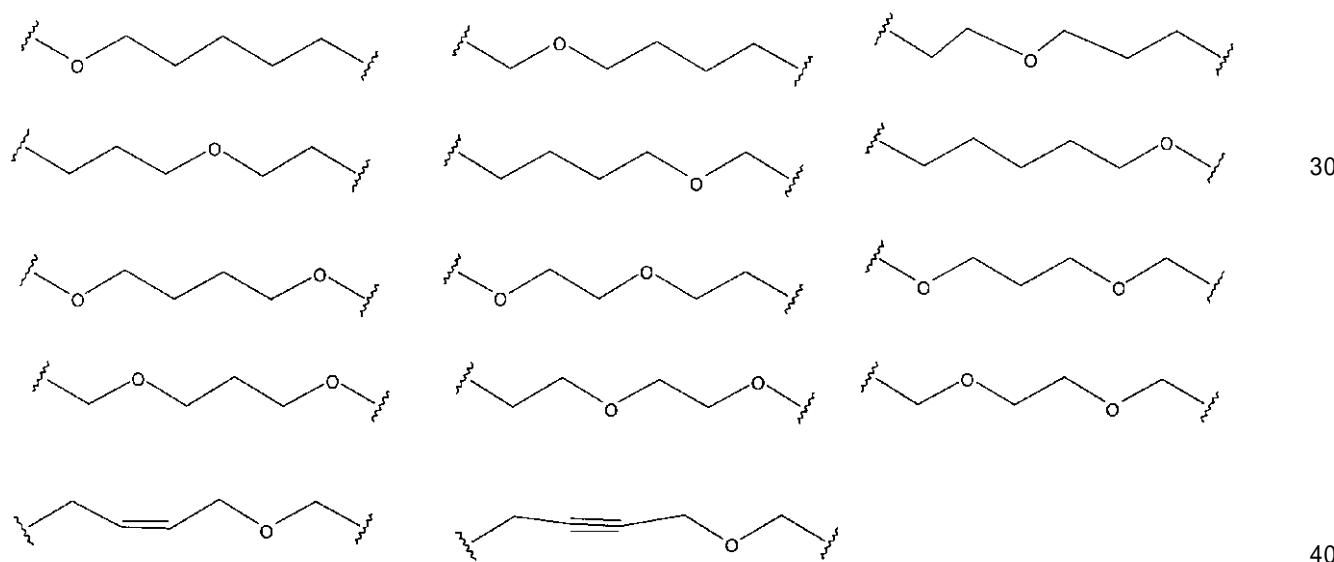
【化12】



【0018】

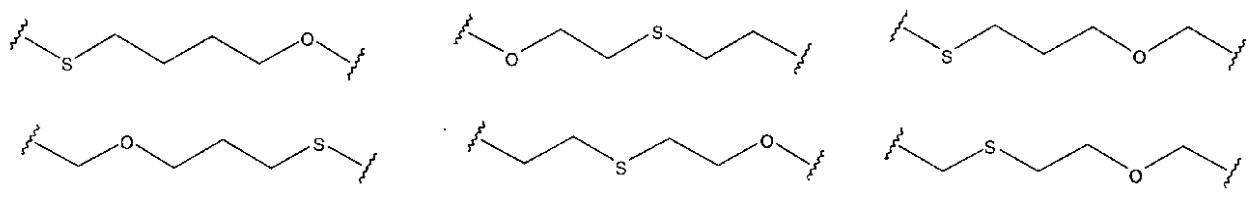
また、Aは、0により1個または2個の炭素原子を置換している下記の1つ等のような成分であり得る。

【化13】



また、Aは、下記の1つ等のように、1個の炭素原子を置換しているOおよびもう1個の炭素原子を置換しているSを有し得る。

【化14】



【0019】

また、ある種の実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$ であり、Arはインターリーレンまたはヘテロインターリーレンであり、mとoの和は1、2、3または4であり、1個の $-CH_2-$ はSまたは0によって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C-C-$ によって置換し得る。換言すれば、1つの実施態様においては、Aは、

1) a) 1、2、3または4個の $-CH_2-$ 成分、またはb) 0、1または2個の $-CH_2-$ 成分および $-CH=CH-$ または $-C-C-$ ；および、

2) Ar、例えば、 $-CH_2-Ar-$ 、 $-(CH_2)_2-Ar-$ 、 $-CH=CH-Ar-$ 、 $-C-C-Ar-$ 、 $-CH_2-Ar-CH_2-$ 、 $-CH_2Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2Ar-CH=CH-$ 、 $-CH_2Ar-C-C-$ 、 $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2-$ 等を含み；

もう1つの実施態様においては、Aは、

1) a) 0および0、1、2または3個の $-CH_2-$ 成分、またはb) 0および0または1個の $-CH_2-$ 成分および $-CH=CH-$ または $-C-C-$ ；および、

2) Ar、例えば、 $-O-Ar-$ 、 $Ar-CH_2-O-$ 、 $-O-Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-OAr-CH=CH-$ 、 $-O-Ar-C-C-$ 、 $-O-CH_2-Ar-$ 、 $-O-CH_2-Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-O-CH_2Ar-CH=CH-$ 、 $-O-CH_2Ar-C-C-$ 等を含み；或いは、

もう1つの実施態様においては、Aは、

1) a) Sおよび0、1、2または3個の $-CH_2-$ 成分、またはb) Sおよび0または1個の $-CH_2-$ 成分および $-CH=CH-$ または $-C-C-$ ；および、

2) Ar、例えば、 $-S-Ar-$ 、 $Ar-CH_2-S-$ 、 $-S-Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-SAr-CH=CH-$ 、 $-S-Ar-C-C-$ 、 $-S-CH_2-Ar-$ 、 $-S-CH_2-Ar-(CH_2)_2-$ 、 $-S-CH_2Ar-CH=CH-$ 、 $-S-CH_2Ar-C-C-$ 等を含む。

もう1つの実施態様においては、mとoの和は2、3または4であり、1個の CH_2 はSまたは0によって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C-C-$ によって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、mとoの和は3であり、1個の CH_2 はSまたは0によって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C-C-$ によって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、mとoの和は2であり、1個の CH_2 はSまたは0によって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C-C-$ によって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、mとoの和は4であり、1個の CH_2 はSまたは0によって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C-C-$ によって置換し得る。

【0020】

インターリーレンまたはヘテロインターリーレンとは、分子の2つの他の部分と連結しているアリール環もしくは環系またはヘテロアリール環もしくは環系を称する、即ち、上記2つの部分は、環に2つの異なる環位置において結合している。インターリーレンまたはヘテロインターリーレンは、置換してもまたは置換しなくてもよい。非置換インターリーレンまたはヘテロインターリーレンは、これらのアリールが結合している分子の2つの部分以外の置換基を有さない。置換インターリーレンまたはヘテロインターリーレンは、これらのアリールが結合している分子の2つの部分以外の置換基を有する。

【0021】

1つの実施態様においては、Arは、置換または非置換のインターフェニレン、インターチエニレン、インターフリレン、インターピリジニレン、インターフリサゾリレンおよびインターチアゾリレンである。もう1つの実施態様においては、Arは、インターフェニレン(Ph)である。もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_2-Ph-$ である。Arの置換基は、各々、0~4個の炭素原子、0~3個の酸素原子、0~2個のイオウ原子、0~2個の窒素原子、0~3個のフッ素原子、0~1個の塩素原子、0~1個の臭素原子、0~1個のヨウ素原子および0~10個の水素原子を有する。

【0022】

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-CH_2-Ar-OCH_2-$ である。もう1つの実施態様においては、Aは $-CH_2-Ph-OCH_2-$ である。もう1つの実施態様においては、Phは、1および3位置で結合しており、或いは、Aが下記に示す構造を有するときのようなm-インターフェニレンとして知られている。

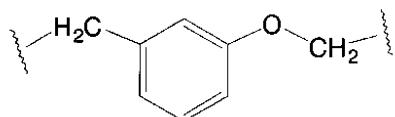
10

20

30

40

【化15】



【0023】

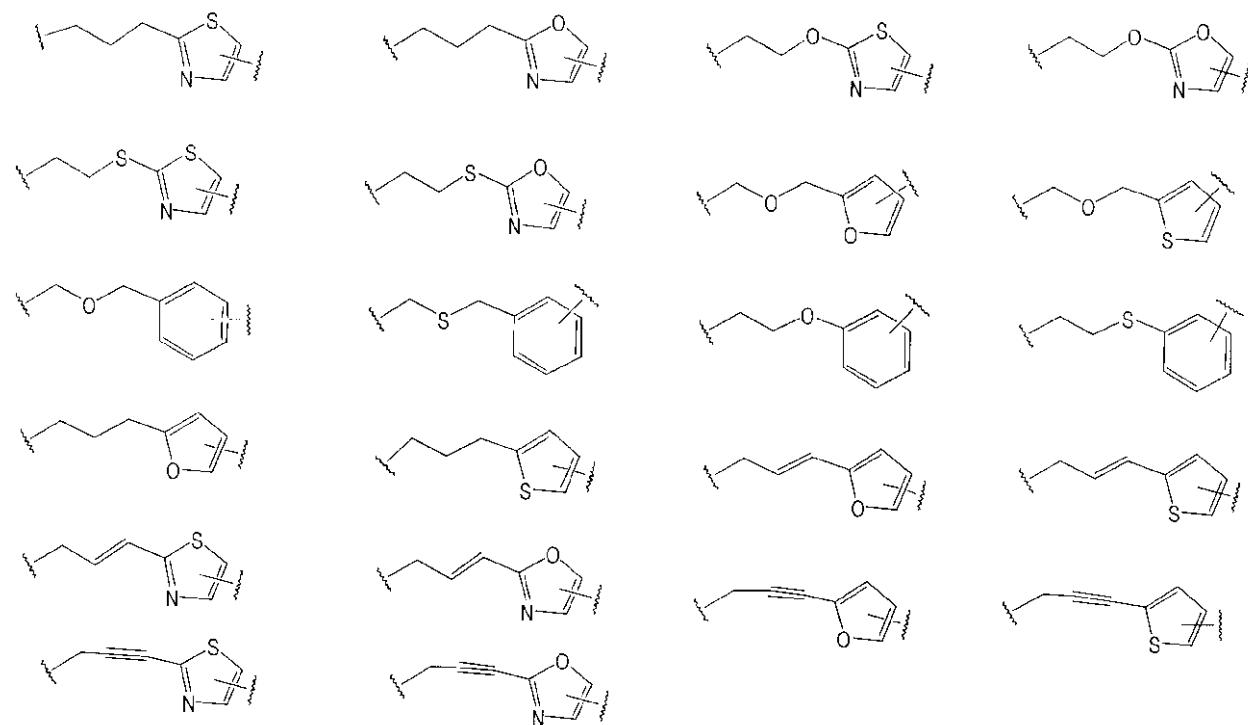
もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C$
 $C-(CH_2)_3-$ であり、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、A
 は、 $-(CH_2)_2-Ph-$ であり、1個の $-CH_2-$ はSまたはOによって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C$
 $C-(CH_2)_3-$ であり、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、A
 は、 $-(CH_2)_2-Ph-$ である。

1つの実施態様においては、Arは、チエニルである。

他の実施態様においては、Aは下記に示す構造の1つを有する。

【化16】



【0024】

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-CH_2OCH_2Ar-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-CH_2SCH_2Ar-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_3Ar-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-CH_2O(CH_2)_4-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-CH_2S(CH_2)_4-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_6-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-CH_2C$
 $C-(CH_2)_3-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-S(CH_2)_3S(CH_2)_2-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_4OCH_2-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、シス- $CH_2CH=CH-CH_2OCH_2-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-CH_2CH$
 $CH-CH_2OCH_2-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-(CH_2)_2S(CH_2)_3-$ である。

もう1つの実施態様においては、Aは、 $-CH_2-Ph-OCH_2-$ であり；Phは、インターフェニレ

10

20

30

40

50

ンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂-mPh-OCH₂-であり；mPhは、m-インターフェニレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂-O-(CH₂)₄-である。

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂-O-CH₂-Ar-であり；Arは、2,5-インターチエニレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂-O-CH₂-Ar-であり；Arは、2,5-インターフリレンである。

【0025】

もう1つの実施態様においては、Aは、(3-メチルフェノキシ)メチルである。 10

もう1つの実施態様においては、Aは、(4-ブト-2-イニルオキシ)メチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、2-(2-エチルチオ)チアゾール-4-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、2-(3-プロピル)チアゾール-5-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、3-(メトキシメチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、3-(3-プロピルフェニル)である。

もう1つの実施態様においては、Aは、3-メチルフェネチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、4-(2-エチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、4-フェネチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、4-メトキシブチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(メトキシメチル)フラン-2-イルである。 20

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(メトキシメチル)チオフェン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(3-プロピル)フラン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(3-プロピル)チオフェン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、6-ヘキシルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、(Z)-6-ヘキサ-4-エニルである。

【0026】

インターリアーレンまたはヘテロインターリアーレンとは、分子の2つの他の部分と連結しているアリール環もしくは環系またはヘテロアリール環もしくは環系を称する、即ち、上記2つの部分は、環に2つの異なる環位置において結合している。インターリアーレンまたはヘテロインターリアーレンは、置換してもまたは置換しなくてもよい。非置換インターリアーレンまたはヘテロインターリアーレンは、これらのアリールが結合している分子の2つの部分以外の置換基を有さない。置換インターリアーレンまたはヘテロインターリアーレンは、これらのアリールが結合している分子の2つの部分以外の置換基を有する。 30

【0027】

1つの実施態様においては、Arは、置換または非置換のインターフェニレン、インターチエニレン、インターフリレン、インターピリジニレン、インターチオキサゾリレンおよびインターチアゾリレンである。もう1つの実施態様においては、Arは、インターフェニレン(Ph)である。もう1つの実施態様においては、Aは、-(CH₂)₂-Ph-である。本発明の範囲を如何なる形でも限定するものではないが、置換基は、4個以下の重原子を有し得る；重原子は、任意の安定な組合せにおけるC、N、O、S、P、F、Cl、Brおよび/またはIである。また、特定の置換基において必要な任意の数の水素原子も含ませ得る。置換基は、当該化合物が本明細書において説明するように有用であるために十分に安定でなければならない。上記した原子以外に、置換基は、置換基が酸性でありその塩形が安定である場合、金属カチオンまたは上記していない原子を有する任意の他の安定なカチオンも有し得る。例えば、-OHは、-O-Na⁺塩を形成し得；或いは、CO₂Hは、CO₂-K⁺塩を形成し得る。上記塩の存在し得るカチオンは、上記“4個以下の重原子”には計数しない。即ち、置換基は、C₄までのアルキル、アルケニル、アルキニル等のような、4個までの炭素原子を有するヒドロカルビル；C₃までのヒドロカルビルオキシ；CO₂H、SO₃H、P(O)(OH)₂等のような有機酸およびその塩類；CF₃；F、ClまたはBrのようなハロ；ヒドロキシル；NH₂およびC₃までのア 40

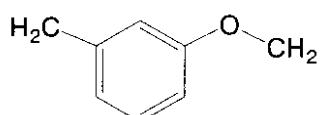
ルキルアミン官能基；CN、NO₂等のような他のNまたはS含有置換基等であり得る。

【0028】

1つの実施態様においては、Aは、-(CH₂)_m-Ph-(CH₂)_o-であり、mとoの和は1、2または3であり、1個のCH₂はSまたはOによって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂-Ar-OCH₂-である。もう1つの実施態様においては、Aは-CH₂-Ph-OCH₂-である。もう1つの実施態様においては、Phは、1および3位置で結合しており、或いは、Aが下記に示す構造を有するときのようなm-インターフェニレンとして知られている。

【化17】



10

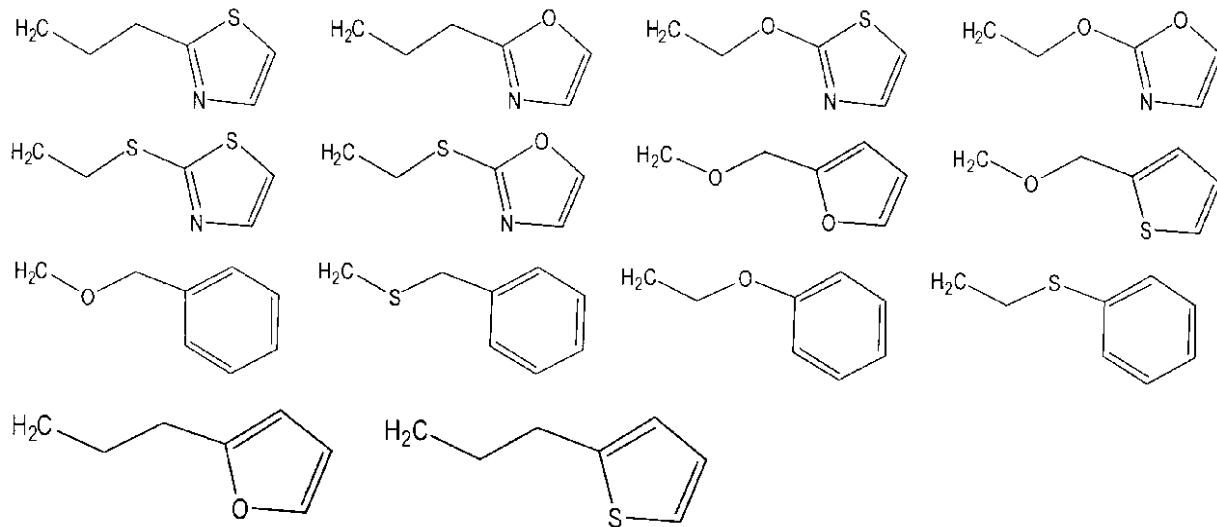
【0029】

もう1つの実施態様においては、Aは、-(CH₂)₆-、シス-CH₂CH=CH-(CH₂)₃-または-CH₂C-C-(CH₂)₃-であり、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、-(CH₂)₂-Ph-であり、1個のCH₂はSまたはOによって置換し得る。

もう1つの実施態様においては、Aは、-(CH₂)₆-、シス-CH₂CH=CH-(CH₂)₃-または-CH₂C-C-(CH₂)₃-であり、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、-(CH₂)₂-Ph-である。

他の実施態様においては、Aは下記に示す構造の1つを有し、Yは、芳香環または芳香族複素環に結合している。

【化18】



20

30

【0030】

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂OCH₂Arである。

40

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂SCH₂Arである。

もう1つの実施態様においては、Aは、-(CH₂)₃Arである。

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂O(CH₂)₄である。

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂S(CH₂)₄である。

もう1つの実施態様においては、Aは、-(CH₂)₆-である。

もう1つの実施態様においては、Aは、シス-CH₂CH=CH-(CH₂)₃-である。

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂C-C-(CH₂)₃-である。

もう1つの実施態様においては、Aは、-S(CH₂)₃S(CH₂)₂-である。

もう1つの実施態様においては、Aは、-(CH₂)₄OCH₂-である。

もう1つの実施態様においては、Aは、シス-CH₂CH=CH-CH₂OCH₂-である。

50

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂CH-CH-CH₂OCH₂-である。

もう1つの実施態様においては、Aは、-(CH₂)₂S(CH₂)₃-である。

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂-Ph-OCH₂-であり；Phは、インターフェニレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂-mPh-OCH₂-であり；mPhは、m-インターフェニレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂-O-(CH₂)₄-である。

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂-O-CH₂-Ar-であり；Arは、2,5-インターチエニレンである。

もう1つの実施態様においては、Aは、-CH₂-O-CH₂-Ar-であり；Arは、2,5-インターフリレンである。 10

【0031】

もう1つの実施態様においては、Aは、(3-メチルフェノキシ)メチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、(4-ブト-2-イニルオキシ)メチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、2-(2-エチルチオ)チアゾール-4-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、2-(3-プロピル)チアゾール-5-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、3-メトキシメチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、3-(3-プロピルフェニルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、3-メチルフェネチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、4-(2-エチル)フェニルである。 20

もう1つの実施態様においては、Aは、4-フェネチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、4-メトキシブチルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(メトキシメチル)フラン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(メトキシメチル)チオフェン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(3-プロピル)フラン-2-イルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、5-(3-プロピル)チオフェン-2-イルである。

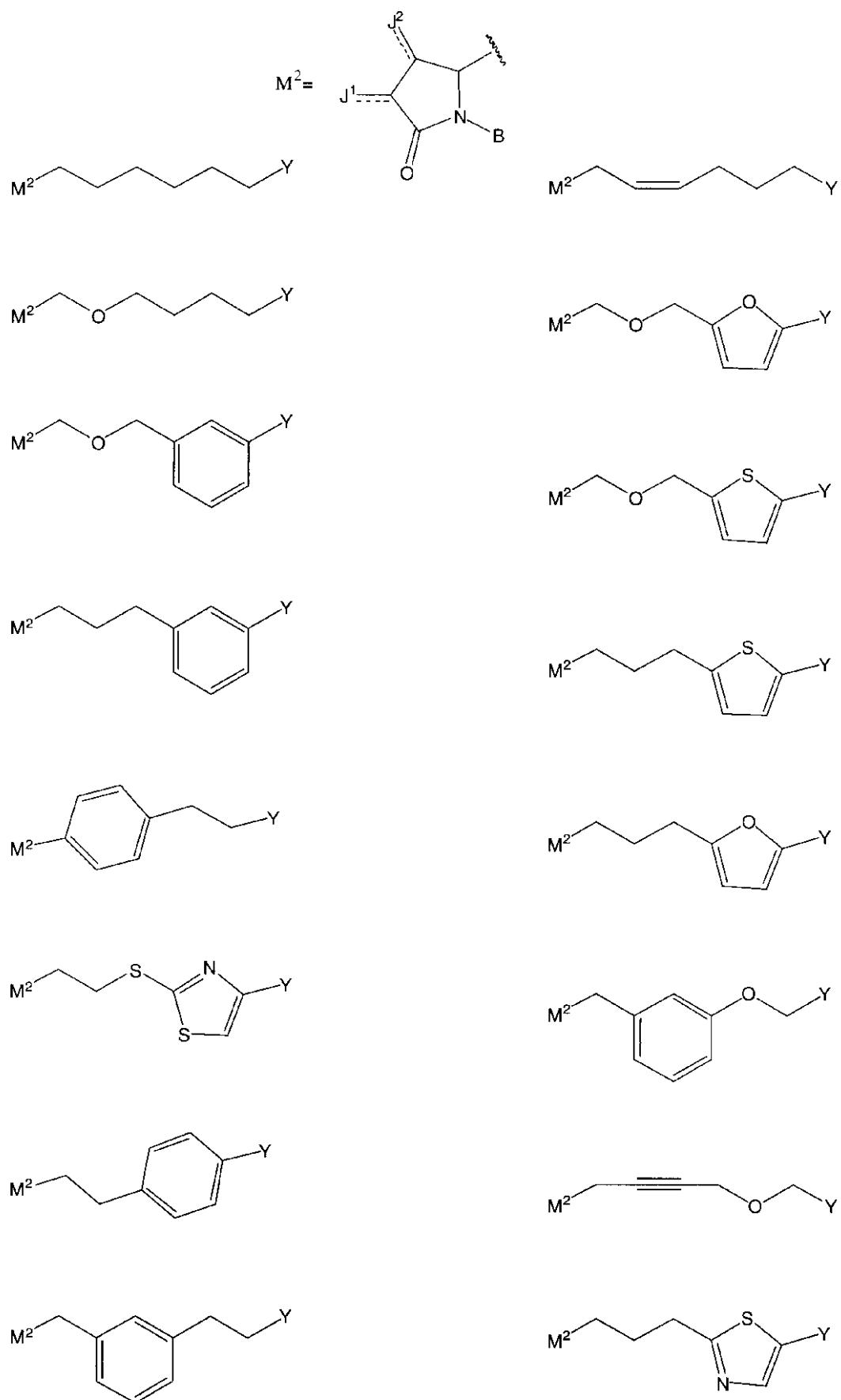
もう1つの実施態様においては、Aは、6-ヘキシルである。

もう1つの実施態様においては、Aは、(Z)-6-ヘキサ-4-エニルである。

【0032】

下記に示す構造の各々に従う化合物、その製薬上許容し得る塩およびそのプロドラッグを、個々の実施態様として意図する。換言すると、各構造体は、異なる実施態様を示す。 30

【化19】

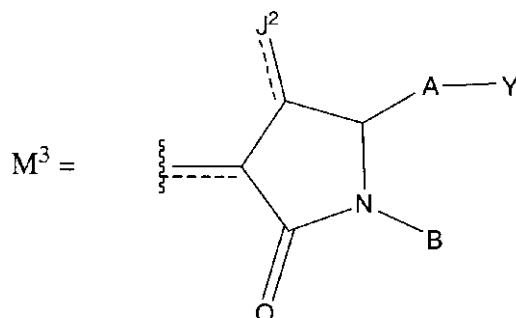


【0033】

J^1 および J^2 は、個々に、H ; O ; OH ; 1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する0-アル

キル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CN；またはCF₃である。従って、下記に示す各構造体は、個々に意図する化合物実施態様を示す。また、下記の構造に従う化合物の製薬上許容し得る塩およびプロドラッグも意図する。

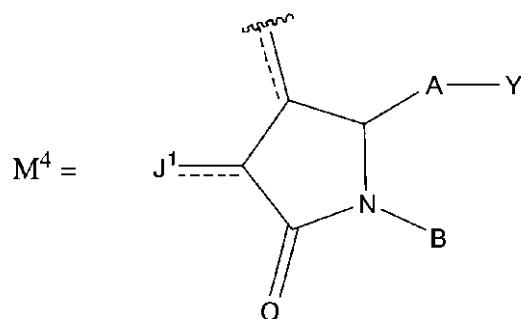
【化20】



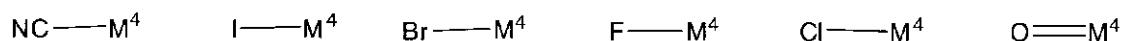
10



20



30



40



【0034】

アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル等のような芳香族環または環系である。ヘテロアリールは、環中に1個以上のN、OまたはS原子を有するアリールである、即ち、1個以上の環炭素は、N、Oおよび/またはSによって置換されている。限定するつもりはないが、ヘテロアリールの例としては、チエニル、ピリジニル、フリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、イミジゾールオリル(imidizololyl)、インドリル等がある。

アリールまたはヘテロアリールは、置換してもまたは置換しなくてもよい。アリールまたはヘテロアリールの置換基は、任意の安定な組合せにおいて各々20個までの非水素原子

50

と必然なだけの水素原子を有し得る；非水素原子は、任意の安定な組合せにおけるC、N、O、S、P、F、Cl、Brおよび/Iである。しかしながら、組合せた全ての置換基における非水素原子の総数も、20個以下でなければならない。置換基は、当該化合物が本明細書において説明するように有用であるために十分に安定でなければならない。上記の原子以外に、置換基は、置換基が酸性でありその塩形が安定である場合、金属カチオンまたは上記していない原子を有する他の安定なカチオンも有し得る。例えば、-OHは、-O-Na⁺塩を形成し得；或いは、CO₂Hは、CO₂-K⁺塩を形成し得る。従って、本発明の範囲を如何なる形でも限定するものではないが、置換基は、ヒドロカルビル、即ち、線状、枝分れまたは環状のヒドロカルビルを含むアルキル、アルケニル、アルキニル等およびこれらの組合せのような炭素と水素のみからなる成分；OCH₃、OCH₂CH₃、O-シクロヘキシル等のようなO-ヒドロカルビルを意味する、19個までの炭素原子のヒドロカルビルオキシ；CH₂OCH₃、(CH₂)₂OCH(CH₃)₂等のような他のエーテル置換基；S-ヒドロカルビルおよび他のチオエーテル置換基のようなチオエーテル置換基；CH₂OH、C(CH₃)₂OH等のようなヒドロカルビル-OHを意味する、19個までの炭素原子のヒドロキシヒドロカルビル；NO₂、CN等のような、また、NH₂、NH(CH₂CH₃OH)、NHCH₃等のようなアミノも包含する窒素置換基；CO₂H、エステル、アミド等のようなカルボニル置換基；クロロ、フルオロ、ブロモ等のようなハロゲン；CF₃、CF₂CF₃等のようなフルオロカルビル；PO₃²⁻等のようなリン置換基；S-ヒドロカルビル、SH、SO₃H、SO₂-ヒドロカルビル、SO₃-ヒドロカルビル等のようなイオウ置換基であり得る。

10

20

【0035】

置換アリールまたはヘテロアリールは、その環または環系が担持する限りの置換基を有し得、置換基は同一または異なるものであり得る。従って、例えば、アリール環またはヘテロアリール環は、クロロとメチル；メチル、OHおよびF；CN、NO₂およびエチル等によって置換し得、本開示に照らして可能性のある任意の考えられる置換基または置換基の組合せを含み得る。

また、置換アリールまたは置換ヘテロアリールは、1個以上の環が芳香族であり、1個以上の環が芳香族ではない二環式または多環式環系も含む。例えば、インダノニル、インダニル、インダノリル、テトラロニル等は、置換アリールである。このタイプの多環式環系においては、非芳香環ではない芳香環または芳香族複素環は、分子の残余、即ち、Bではない分子の部分に結合していなければならない。換言すれば、本明細書において-B(-は結合である)を示すいずれの構造においても、その結合は、芳香族環への直接結合である。

30

【0036】

1つの実施態様においては、Bは、置換アリールまたはヘテロアリールである。

もう1つの実施態様においては、Bは、置換フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、ハロゲン原子を有さない。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニルである。

40

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシブチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシヘプチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシヘキシル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシペンチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(3-ヒドロキシ-2-メチルヘプタン-2-イル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(3-ヒドロキシ-2-メチルオクタン-2-イル)フェニルである。

50

【0037】

もう1つの実施態様においては、Bは、1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、3-(ヒドロキシ(1-プロピルシクロブチル)メチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-5,5-ジメチルヘキシル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(ヒドロキシ(1-プロピルシクロブチル)メチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-tert-ブチルフェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-ヘキシルフェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(3-シクロヘキシル-1-ヒドロキシプロピル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(シクロヘキシル(ヒドロキシ)メチル)フェニルである。

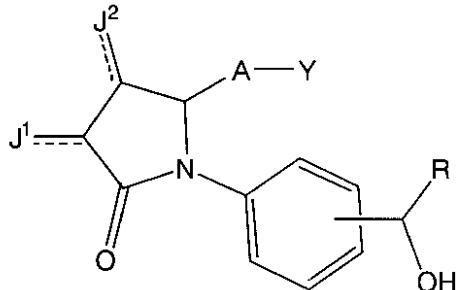
もう1つの実施態様においては、Bは、4-(シクロヘキシルメチル)フェニルである。

もう1つの実施態様においては、Bは、4-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)フェニルである。

【0038】

もう1つの実施態様は、下記の構造に従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグである：

【化21】



(式中、Rは、水素またはC₁₋₁₀ヒドロカルビルである)。

【0039】

もう1つの実施態様は、下記の構造に従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグである：

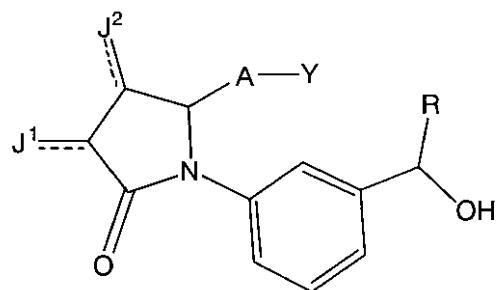
10

20

30

40

【化22】



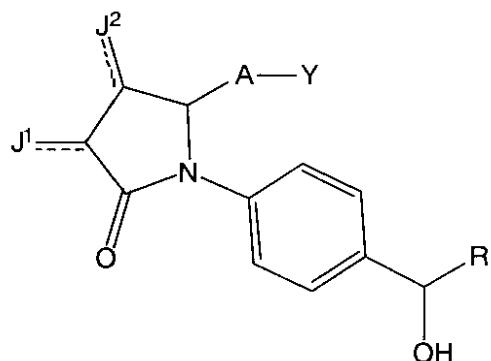
(式中、Rは、水素またはC₁₋₁₀ヒドロカルビルである)。

10

【0040】

もう1つの実施態様は、下記の構造に従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグである：

【化23】

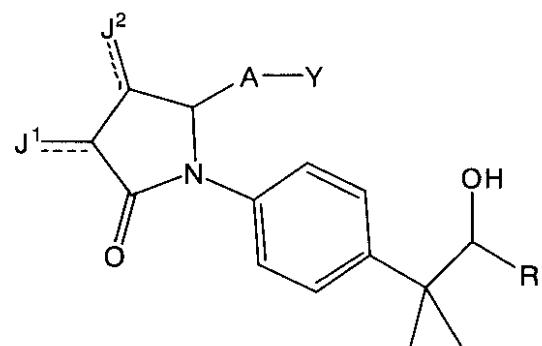


20

(式中、Rは、水素またはC₁₋₁₀ヒドロカルビルである)。

もう1つの実施態様は、下記の構造に従う化合物である。

【化24】



30

【0041】

“C₁₋₁₀”ヒドロカルビルは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子を有するヒドロカルビルである。

40

ヒドロカルビルは、炭素と水素のみからなる成分であり、限定するものではないが、アルキル、アルケニル、アルキニル等；さらにある場合にはアリール；並びにこれらの組合せを包含する。

【0042】

アルキルは、下記のような二重または三重結合を有さないヒドロカルビルである：

メチル、エチル、プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の線状アルキル；

イソプロピル、各枝分れブチル異性体(即ち、sec-ブチル、tert-ブチル等)、各枝分れペンチル異性体(即ち、イソペンチル等)、各枝分れヘキシル異性体およびより高級の枝分れアルキルフラグメントのような枝分れアルキル；

50

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のようなシクロアルキル；および、

分子の残余に末端、内部または環炭素原子のような任意の利用可能な位置で結合し得る、線状または枝分れいずれかの環状および非環状成分の双方からなるアルキルフラグメント。

【0043】

アルケニルは、線状アルケニル、枝分れアルケニル、環状アルケニルおよびこれらのアルキル同様の組合せのような、1個以上の二重結合を有するヒドロカルビルである。

アルキニルは、線状アルキニル、枝分れアルキニル、環状アルキニルおよびこれらのアルキル同様の組合せのような、1個以上の三重結合を有するヒドロカルビルである。

アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル等のような非置換または置換芳香族環または環系である。アリールは、アリールがヘテロ原子を含む置換基を有するかどうかによって、ヒドロカルビルであり得るか或いはあり得ない。

【0044】

アリールアルキルは、アリールによって置換されたアルキルである。換言すれば、アルキルは、分子の残余部分にアリールを連結している。例としては、-CH₂-フェニル、-CH₂-CH₂-フェニル等である。アリールアルキルは、アリール成分がヘテロ原子を含む置換基を有するかどうかによって、ヒドロカルビルであり得るか或いはあり得ない。

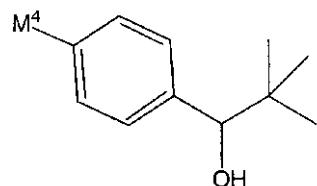
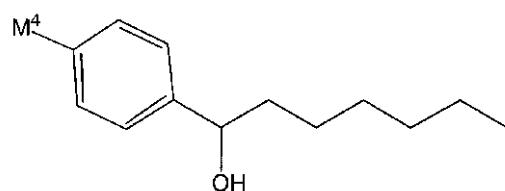
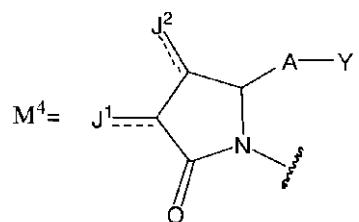
非共役ジエンまたはポリエン類は、共役していない1個以上の二重結合を有する。これらのジエンまたはポリエン類は、線状、枝分れまたは環状、或いはこれらの組合せであり得る。

また、上記の組合せも可能である。

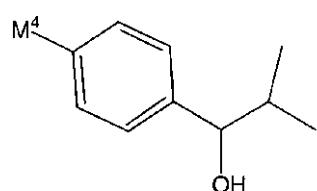
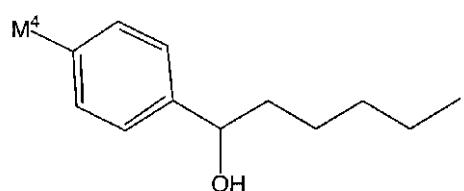
【0045】

従って、下記の構造体の各々を意図する。これらの構造体、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグは、個々に、本明細書において意図する1つの実施態様である化合物を示す。換言すると、各構造体は、異なる実施態様を示す。

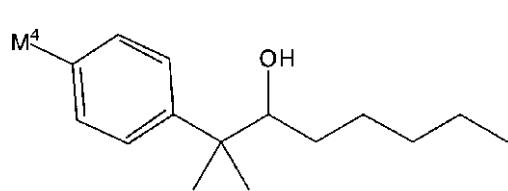
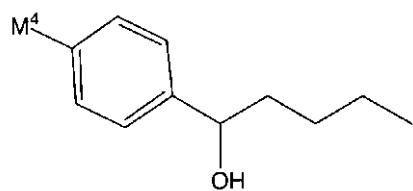
【化 2 5 】



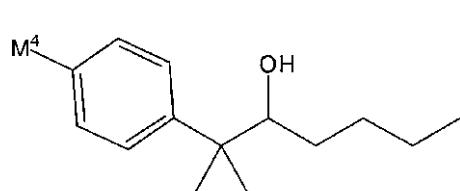
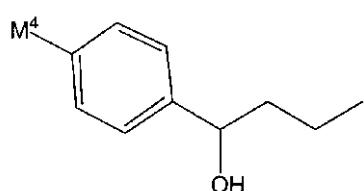
10



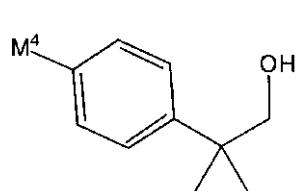
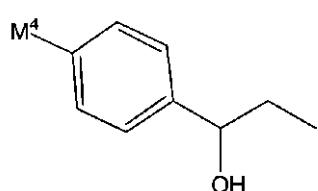
20



30

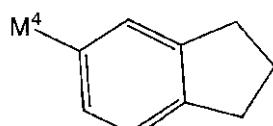
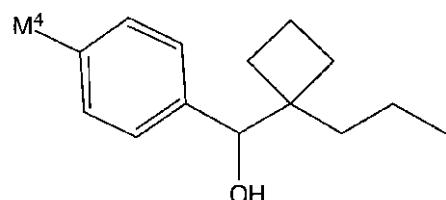
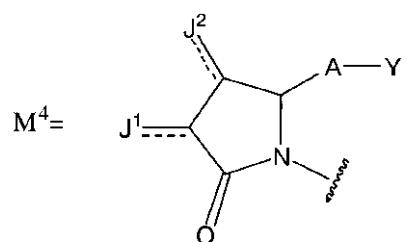


40

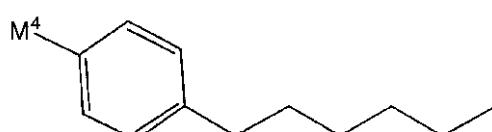
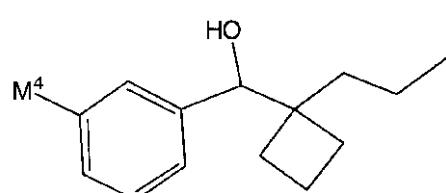


【 0 0 4 6 】

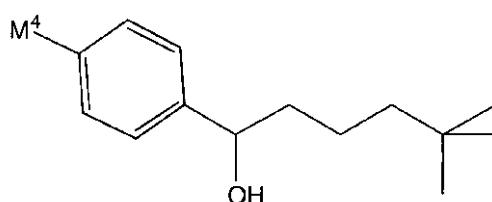
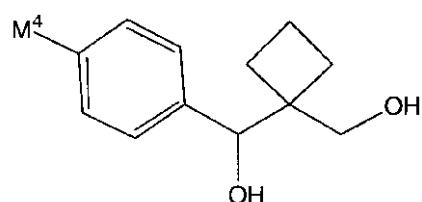
【化 2 6 】



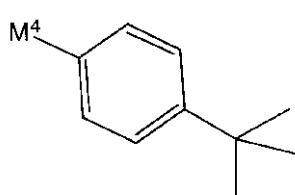
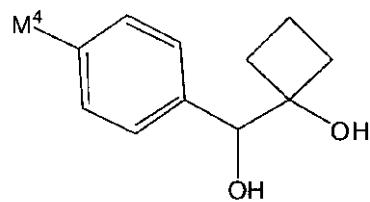
10



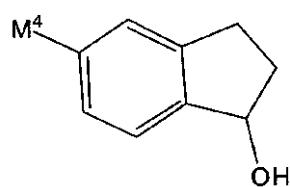
20



30

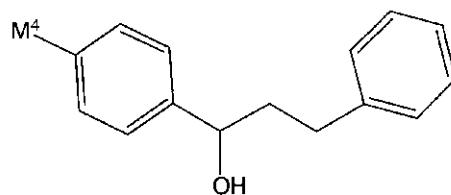
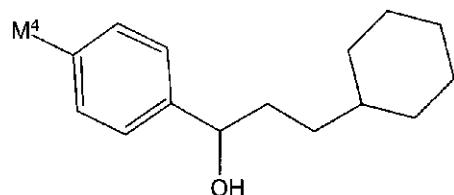
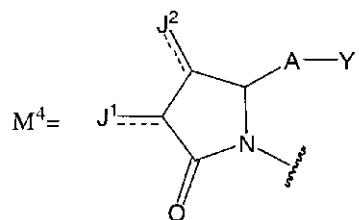


40

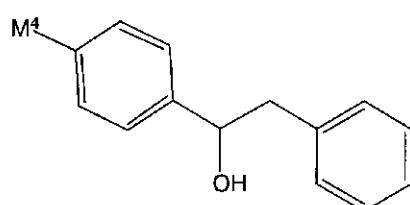
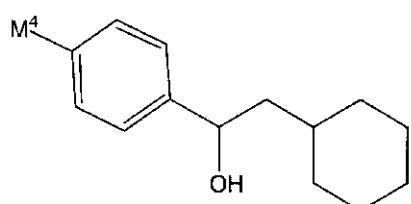


【 0 0 4 7 】

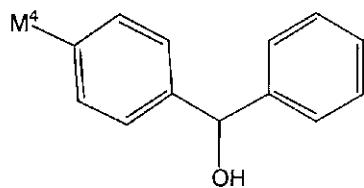
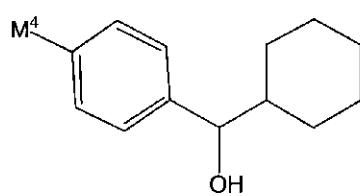
【化 2 7 】



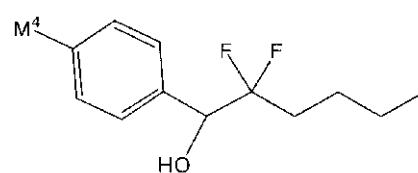
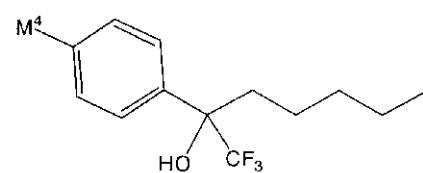
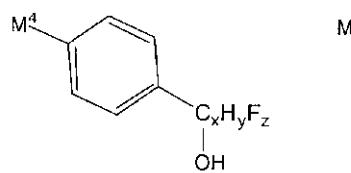
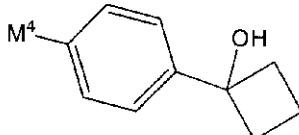
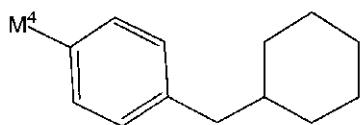
10



20



30



40

上記実施態様においては、 x は5、6または7であり、 $y + z$ は $2x + 1$ である。

1つの実施態様においては、 x は5であり、 $y + z$ は11である。

もう1つの実施態様においては、 x は6であり、 $y + z$ は13である。

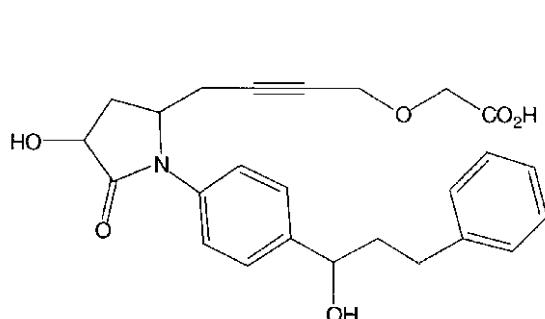
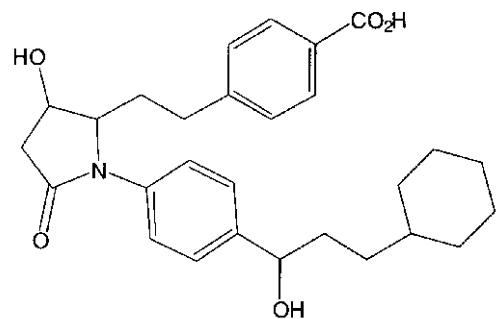
もう1つの実施態様においては、 x は7であり、 $y + z$ は15である。

〔 0 0 4 8 〕

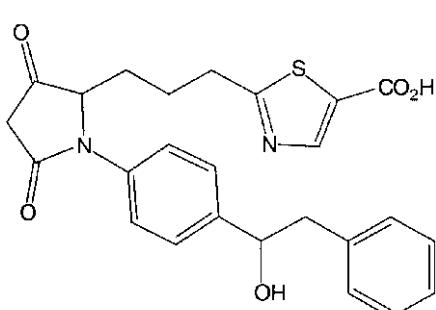
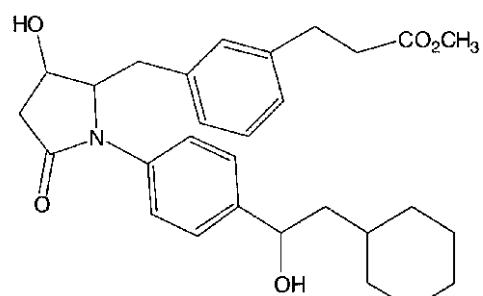
有用な化合物の推定例を下記に示す。

50

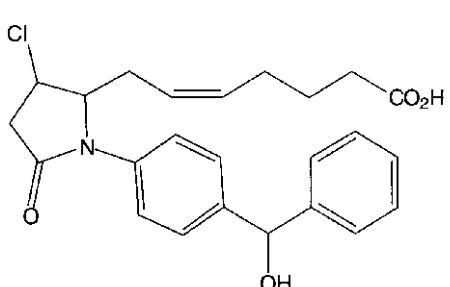
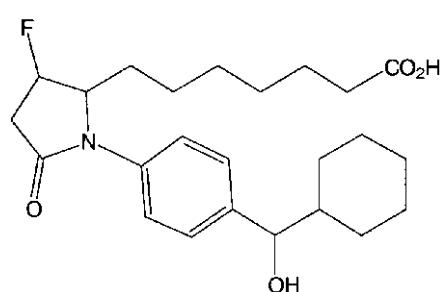
【化 2 8】



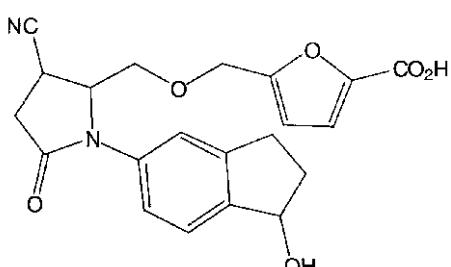
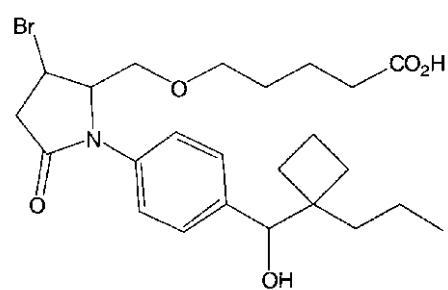
10



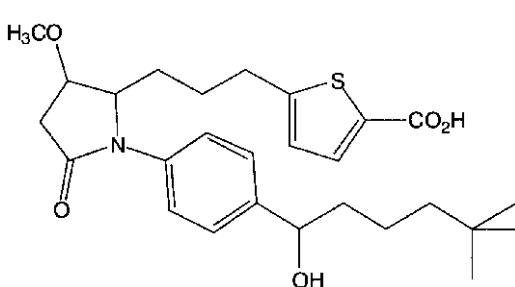
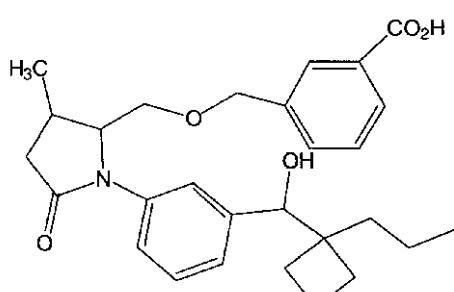
20



30

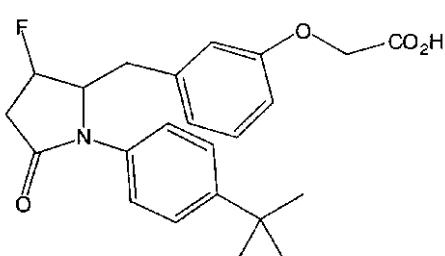
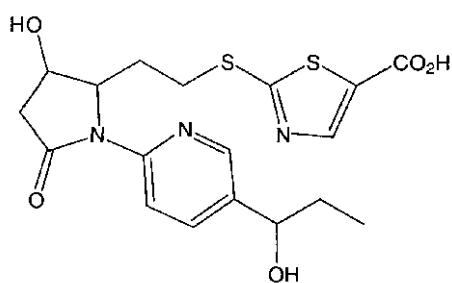
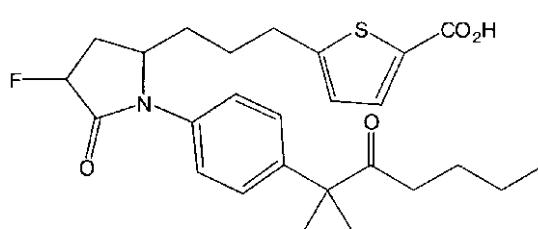
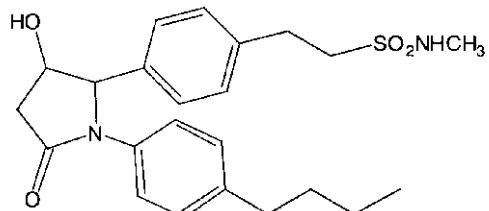
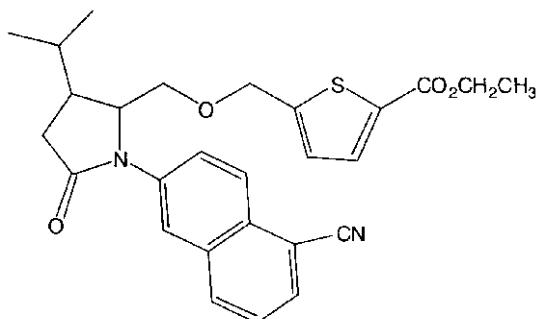
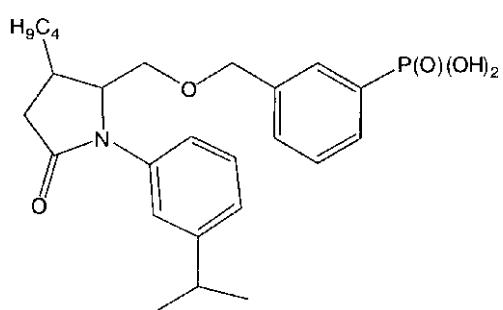
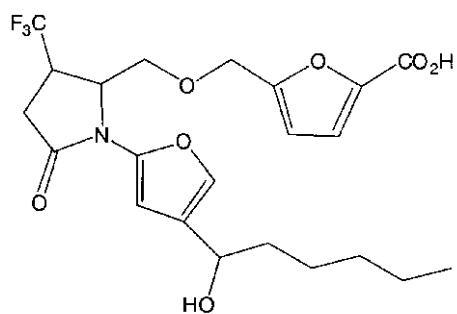
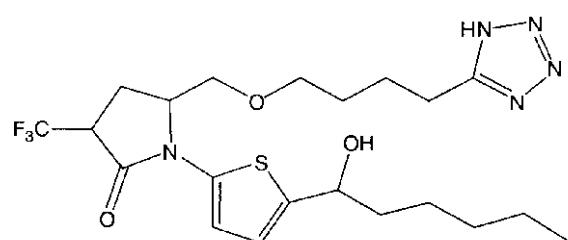
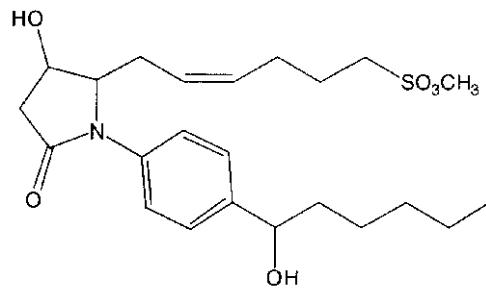
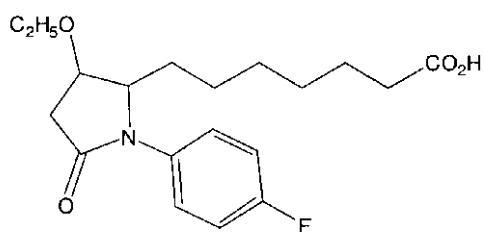


40



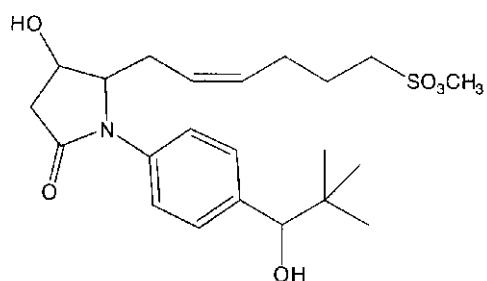
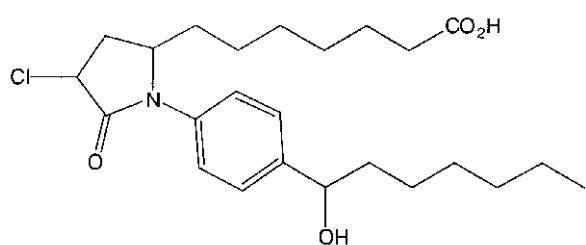
【 0 0 4 9 】

【化 2 9】

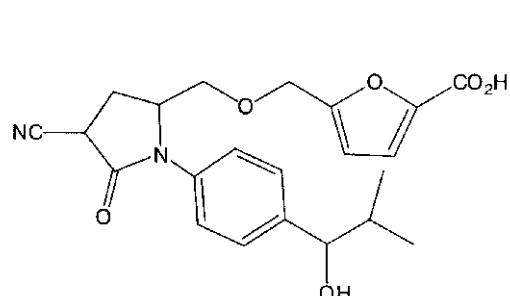
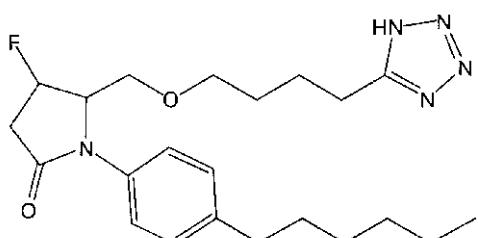


【 0 0 5 0 】

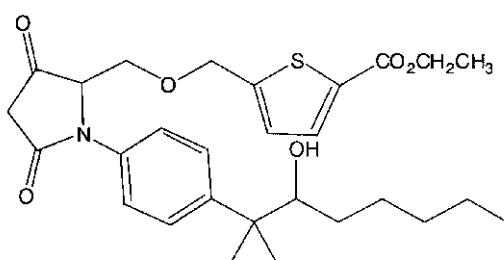
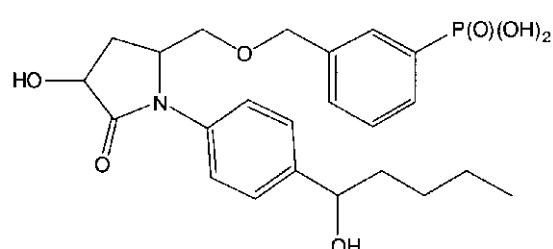
【化 3 0】



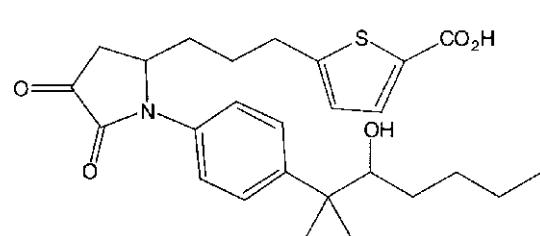
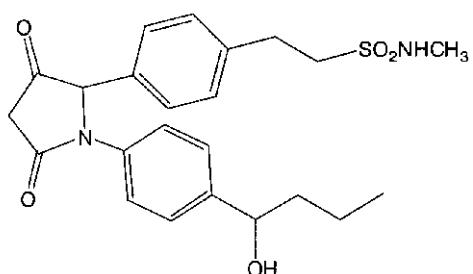
10



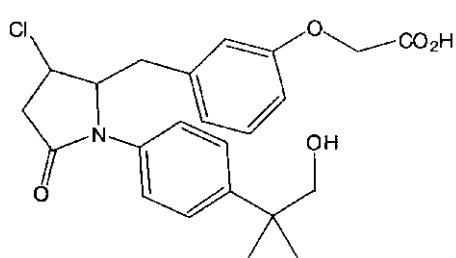
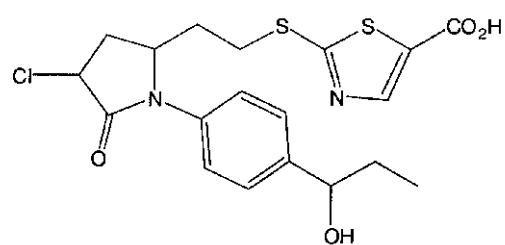
10



20



30



40

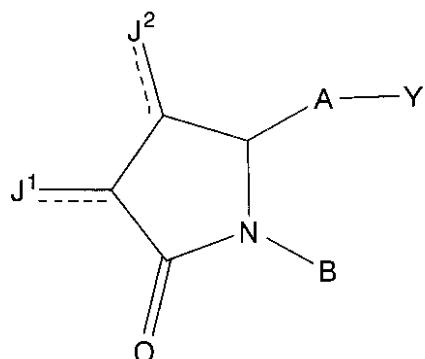
【0051】

化合物例：

以下は、有用な化合物の推定例である：

化合物例 1：下記の構造を有する化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

【化31】



10

(式中、点線は、結合の存在または不存在を示し；

Yは、有機酸官能基またはその14個までの炭素原子を含むアミドもしくはエステルであるか；或いは、Yは、ヒドロキシメチルまたはその14個までの炭素原子を含むエーテルであるか；或いは、Yは、テトラゾリル官能基であり；

Aは、 $-(CH_2)_6-$ 、シス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ または $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$ であり、これらにおいて、1個または2個の炭素原子はSまたはOによって置換し得；或いは、Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ であり、Arはインターフェニルまたはヘテロインターフェニルであり、mとnの和は1、2、3または4であり、1個の $-CH_2-$ は、SまたはOによって置換し得、1個の $-CH_2-CH_2-$ は、 $-CH=CH-$ または $-C=C-$ によって置換し得；

J^1 および J^2 は、個々に、H；O；OH；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキル；1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル；F；Cl；Br；I；CNまたはCF₃であり、但し、 J^1 および J^2 が、双方ともHではないことを条件とする；そして、Bは、アリールまたはヘテロアリールである)。

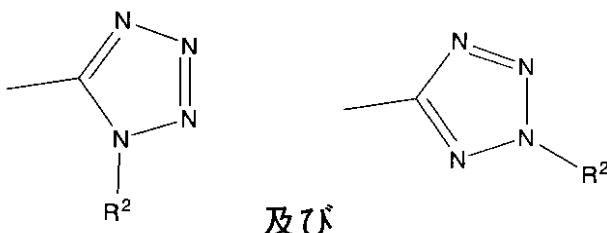
20

【0052】

化合物例2：Yが、 CO_2R^2 、 $CON(R^2)_2$ 、 $CON(OR^2)R^2$ 、 $CON(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $CONH(CH_2CH_2OH)$ 、 CH_2OH 、 $P(O)(OH)_2$ 、 $CONHSO_2R^2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 SO_2NHR^2 、下記：

【化32】

30



(式中、R²は、個々に、H、C₁～C₆アルキル、非置換フェニルまたは非置換ビフェニルである)

から選ばれる、化合物例1に従う化合物。

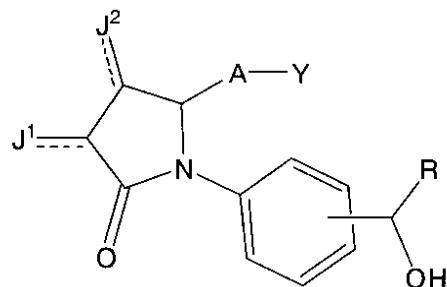
化合物例3：Bが、置換フェニルである、化合物例1または2に従う化合物。

40

【0053】

化合物例4：下記の構造を有する、化合物例1または2に従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ：

【化33】



(式中、Rは、水素またはC₁~C₁₀ヒドロカルビルである)。

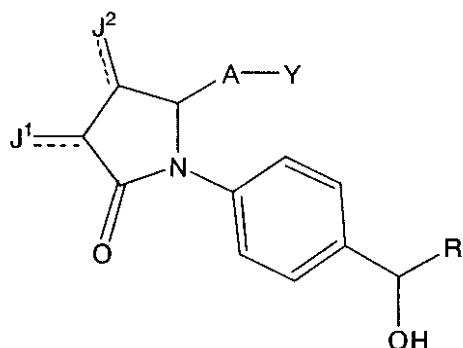
10

化合物例5 : Rが、アルキルである、化合物例4に従う化合物。

化合物例6 : Rが、アリールアルキルである、化合物例4に従う化合物。

化合物例7 : 下記の構造を有する、化合物例1~6のいずれか1つに従う化合物、またはその製薬上許容し得る塩、またはそのプロドラッグ :

【化34】



(式中、Rは、水素またはC₁~C₁₀ヒドロカルビルである)。

20

【0054】

化合物例8 : Aが、(3-メチルフェノキシ)メチルである、化合物例1または2に従う化合物。

30

化合物例9 : Aが、(4-ブト-2-イニルオキシ)メチルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例10 : Aが、2-(2-エチルチオ)チアゾール-4-イルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例11 : Aが、2-(3-プロピル)チアゾール-5-イルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例12 : Aが、3-(メトキシメチル)フェニルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例13 : Aが、3-(3-プロピルフェニル)である、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例14 : Aが、3-メチルフェネチルである、化合物例1または2に従う化合物。

40

化合物例15 : Aが、4-(2-エチル)フェニルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例16 : Aが、4-フェネチルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例17 : Aが、4-メトキシブチルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例18 : Aが、5-(メトキシメチル)フラン-2-イルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例19 : Aが、5-(メトキシメチル)チオフェン-2-イルである、化合物例1または2に従う化合物。

化合物例20 : Aが、5-(3-プロピル)フラン-2-イルである、化合物例1または2に従う化合物。

50

化合物例 2 1 : Aが、5-(3-プロピル)チオフェン-2-イルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 2 2 : Aが、6-ヘキシルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

化合物例 2 3 : Aが、(Z)-6-ヘキサ-4-エニルである、化合物例 1 または 2 に従う化合物。

【0055】

化合物例 2 4 : Bが、4-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 2 5 : Bが、4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 2 6 : Bが、4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 2 7 : Bが、4-(1-ヒドロキシブチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 2 8 : Bが、4-(1-ヒドロキシヘプチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 2 9 : Bが、4-(1-ヒドロキシヘキシル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 0 : Bが、4-(1-ヒドロキシペンチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 1 : Bが、4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 2 : Bが、4-(3-ヒドロキシ-2-メチルヘプタン-2-イル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 3 : Bが、4-(3-ヒドロキシ-2-メチルオクタン-2-イル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 4 : Bが、1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 5 : Bが、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

【0056】

化合物例 3 6 : Bが、3-(ヒドロキシ(1-プロピルシクロブチル)メチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 7 : Bが、4-(1-ヒドロキシ-5,5-ジメチルヘキシル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 8 : Bが、4-(ヒドロキシ(1-プロピルシクロブチル)メチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 3 9 : Bが、4-tert-ブチルフェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 0 : Bが、4-ヘキシルフェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 1 : Bが、4-(1-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 2 : Bが、4-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 3 : Bが、4-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 4 : Bが、4-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 5 : Bが、4-(3-シクロヘキシル-1-ヒドロキシプロピル)フェニルである、化

10

20

30

40

50

合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 6 : Bが、4-(シクロヘキシリ(ヒドロキシ)メチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 7 : Bが、4-(シクロヘキシリメチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 4 8 : Bが、4-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)フェニルである、化合物例 1、2 および 8～23 のいずれか 1 つに従う化合物。

【0057】

化合物例 4 9 : J¹が、Hである、化合物例 1～48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 0 : J¹が、Oである、化合物例 1～48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 1 : J¹が、OHである、化合物例 1～48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 2 : J¹が、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキルである、化合物例 1～48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 3 : J¹が、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキルである、化合物例 1～48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 4 : J¹が、Fである、化合物例 1～48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 5 : J¹が、Clである、化合物例 1～48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 6 : J¹が、Brである、化合物例 1～48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 7 : J¹が、Iである、化合物例 1～48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 8 : J¹が、CNである、化合物例 1～48 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 5 9 : J¹が、CF₃である、化合物例 1～48 のいずれか 1 つに従う化合物。

【0058】

化合物例 6 0 : J²が、Hである、化合物例 1～48 および 50～59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 1 : J²が、Oである、化合物例 1～48 および 50～59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 2 : J²が、OHである、化合物例 1～59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 3 : J²が、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するO-アルキルである、化合物例 1～59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 4 : J²が、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキルである、化合物例 1～59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 5 : J²が、Fである、化合物例 1～59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 6 : J²が、Clである、化合物例 1～59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 7 : J²が、Brである、化合物例 1～59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 8 : J²が、Iである、化合物例 1～59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 6 9 : J²が、CNである、化合物例 1～59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 7 0 : J²が、CF₃である、化合物例 1～59 のいずれか 1 つに従う化合物。

化合物例 7 1 : Aが、-CH₂CH₂A¹- または -CH₂OA¹- であり、式中、A¹は、線状のC₄H₈、C₃H₆O または C₃C₆S； -CH₂-Ar-； -O-Ar-； -S-Ar-； -Ar-CH₂-； -Ar-O-； -Ar-S- または Ar であるが、Aが、-O-O-、-S-O- または O-S を含まないことを条件とする、化合物例 1 および 24～70 のいずれか 1 つに従う化合物。

【0059】

以下は、上記推定化合物例を使用する組成物、キット、方法、用途および医薬品の推定例である。

組成物例 :

化合物例 1～71 のいずれか 1 つに従う化合物を含む組成物； 該組成物は、眼科的に許容し得る液体である。

医薬品例 :

化合物例 1～71 のいずれか 1 つに従う化合物の、哺乳類の緑内障または高眼圧症の治療用医薬品の製造における使用。

10

20

30

40

50

化合物例1～71のいずれか1つに従う化合物の、ヒトの脱毛症(禿頭症)の治療用医薬品の製造における使用。

化合物例1～71のいずれか1つに従う化合物を含む医薬品；該組成物は、眼科的に許容し得る液体である。

方法例：

化合物例1～71のいずれか1つに従う化合物を哺乳類に縁内障または高眼圧症の治療のために投与することを含む方法。

キット例：

化合物例1～71のいずれか1つに従う化合物を含む組成物、容器、並びに縁内障または高眼圧症の治療のために上記組成物を哺乳類に投与することについての使用説明書を含むキット。

10

【0060】

“製薬上許容し得る塩”とは、親化合物の活性を保持し、親化合物と比較して、投与する対象者に対してまた投与するのに関連して何らさらなる有害なまたは厄介な作用を与えない任意の塩である。また、製薬上許容し得る塩は、酸、他の塩、または酸もしくは塩に転換するプロドラッグの投与の結果として生体内で生じ得る任意の塩も称する。

酸性官能基の製薬上許容し得る塩類は、有機または無機塩基から誘導し得る。塩は、一価または多価イオンを含み得る。とりわけ興味あるのは、無機イオンのリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムである。有機塩は、アミン類、とりわけモノ-、ジ-およびトリアルキルアミンまたはエタノールアミンのようなアンモニウム塩によって製造し得る。また、塩は、カフェイン、トロメタミンおよび同様な分子によっても形成し得る。塩酸またはある種の他の製薬上許容し得る酸は、アミンまたはピリジン環のような塩基性基を含有する化合物と塩を形成し得る。

20

【0061】

“プロドラッグ”は投与後に治療活性化合物に転換する化合物であり、この用語は、当該技術において一般に理解されているように本明細書においても広く解釈すべきである。本発明の範囲を限定するつもりはないが、転換は、エステル基またはある種の他の生物学的に不安定な基の加水分解によって生じ得る。一般的には(必然的ではなく)、プロドラッグは、転換する治療活性化合物よりも不活性であるかまたはあまり活性でない。本明細書において開示する化合物のエステルプロドラッグを、とりわけ意図する。エステルは、C₁のカルボン酸(即ち、天然プロスタグランジンの末端カルボン酸)から誘導し得、或いはエステルは、フェニル環上のような分子の他の部分上のカルボン酸官能基から誘導し得る。限定するつもりはないが、エステルは、アルキルエステル、アリールエステルまたはヘテロアリールエステルであり得る。用語アルキルとは、当業者が一般的に理解している意味を有し、線状、枝分れまたは環状のアルキル成分を称する。エステルのアルキル成分が1～6個の炭素原子を有するC₁～C₆アルキルエステルは、とりわけ有用であり、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、各ペンチル異性体、各ヘキシリル異性体、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリルおよび1～6個の炭素原子を有するこれらの組合せ等がある。

30

【0062】

当業者であれば、ハッチ型ウェッジ/固体ウェッジ(hatched wedge/solid wedge)構造特性に関連する立体化学の意味は理解していることである。例えば、入門有機化学教本(Francis A. Carey, Organic Chemistry, New York: McGraw-Hill Book Company 1987, p. 63)は、“ウェッジは紙面から観察者に向かう結合を示す”、さらに“点線”として示されるハッチ型ウェッジは“観察者から後退する結合を示す”と説明している。

40

当業者であれば、医薬品の投与または製造に当っては、本明細書において開示する化合物を当該技術においてそれ自体周知である製薬上許容し得る賦形剤と混合し得ることは容易に理解し得るであろう。とりわけ、全身投与すべき薬物は、経口投与または非経口投与または吸入に適する粉末、ピル、錠剤等として、或いは、溶液、エマルジョン、懸濁液、

50

エアゾール、シロップまたはエリキシル剤として調合し得る。

【0063】

固体の投与剤形または医薬品用には、無毒性固体担体として、限定するものではないが、製薬級のマンニトール、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、サッカリン酸ナトリウム、ポリアルキレンジコール、タルカム、セルロース、グルコース、スクロースおよび炭酸マグネシウムがある。固体投与剤形は、コーティングしてなくてもよく、或いは、既知の方法によってコーティングして胃腸管内の崩壊および吸収を遅延させ、それによって、長期に亘る持続作用を付与し得る。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延物質を使用し得る。また、固体投与剤形は、米国特許第4,256,108号、第4,166,452号および第4,265,874号に記載された方法によってコーティングして、制御放出用の浸透性治療用錠剤を調製することもできる。薬物投与可能な液体投与剤形は、例えば、例えば水、生理食塩水、含水デキストロース、グリセリン、エタノール等のような担体中の1種以上の現在有用な化合物および任意成分としての製薬用アジュバントの溶液または懸濁液を含み、それによって、溶液または懸濁液を調製することができる。必要に応じて、投与すべき製薬組成物は、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤等のような少量の無毒性補助物質もまた含有し得る。そのような助剤の典型的な例は、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、トリエタノールアミン、酢酸ナトリウム、オレイン酸トリエタノールアミン等である。そのような投与剤形の実際の調製方法は、既知であり、当業者にとっては明白であろう；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16th Edition, 1980を参照されたい。投与すべき製剤組成物は、いずれにしても、一定量の1種以上の現在有用な化合物を所望する治療効果を与える有効量で含有する。

10

20

30

40

【0064】

非経口投与は、一般的には、皮下、筋肉内または静脈内のいずれかの注射に特徴を有する。注射物質は、通常の剤形で、液体の溶液または懸濁液、注入前に液体中溶液または懸濁液にするのに適する固体剤形、またはエマルジョンのいずれかとして調製し得る。適切な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセリン、エタノール等である。さらに、必要に応じて、投与する注射用製薬組成物は、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤等のような少量の無毒性補助物質も含有し得る。

投与する現在有用な化合物(1種以上)の量は、所望する治療効果(単数または複数の)、治療する特定の哺乳類、哺乳類症状の重篤度および性質、投与方式、使用する特定化合物(1種以上)の有効性および薬力学、並びに処方医師の判断による。現在有用な化合物(1種以上)の製薬上有効な投与量は、約0.5または約1～約100mg/kg/日の範囲内であり得る。

【0065】

眼科的に許容し得る液体を、眼に局所投与し得るように調合する。快適性を可能な限り最大限にするべきであるが、場合によって、製剤検討事項(例えば、薬物安定性)は、最適よりも低い快適性を必要とする。快適性を最大限にできない場合、液体は、液体が患者にとって局所眼科使用において寛容であるように調合すべきである。さらに、眼科的に許容し得る液体は、単回使用用に包装するか、或いは、多数回使用における汚染を防止するために防腐剤を含有しなければならない。

眼科用途においては、液剤または医薬品は、多くの場合、主ビヒクルとして生理食塩溶液を使用して調製し得る。眼科用液剤は、好ましくは、適切な緩衝系によって快適なpHに維持すべきである。また、製剤は、通常製薬上許容し得る防腐剤、安定剤および界面活性剤も含有し得る。

【0066】

本発明の製薬組成物において使用し得る防腐剤は、限定するものではないが、塩化ベンズアルコニウム、クロロブタノール、チメロサール、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀がある。有用な界面活性剤は、例えば、Tween 80である。同様に、各種の有用なビヒクルを、本発明の眼科用調製物において使用し得る。これらのビヒクルとしては、限定するものではないが、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセル

50

ロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよび精製水がある。

【0067】

張度調節剤は、必要に応じてまたは便宜上添加し得る。張度調節剤としては、限定するものではないが、塩類、とりわけ塩化ナトリウム、塩化カリウム；マンニトールまたはグリセリン；或いは任意の他の適切な眼科的に許容し得る張度調節剤がある。

pHを調整するための種々の緩衝液および手段は、得られる製剤が眼科的に許容し得る限り使用し得る。従って、緩衝液としては、酢酸塩緩衝液、クエン酸塩緩衝液、リン酸塩緩衝液およびホウ酸塩緩衝液がある。酸または塩基類は、これらの製剤のpHを必要に応じて調整するのに使用し得る。

同様な趣旨において、本発明において使用する眼科的に許容し得る酸化防止剤としては、限定するものではないが、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルスティン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびブチル化ヒドロキシトルエンがある。

眼科用製剤に含まれ得る他の賦形剤成分は、キレート剤である。有用なキレート剤は、エデト酸二ナトリウムであるが、他のキレート剤もエデト酸二ナトリウムの代りにまたは一緒に使用し得る。

【0068】

上記の各成分は、通常、下記の量で使用する：

成分	量(質量/容量%)
活性成分	約0.001～5
防腐剤	0～0.10
ビヒクル	0～40
張度調節剤	1～10
緩衝液	0.01～10
pH調節剤	適量 pH 4.5～7.5
酸化防止剤	必要に応じて
界面活性剤	必要に応じて
精製水	100%にするための必要量

10

20

30

【0069】

局所用途においては、本明細書において開示する化合物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、液剤または懸濁液等を使用する。局所製剤は、一般に、製薬用担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、防腐剤系および皮膚軟化剤からなり得る。

本発明の活性化合物の実際の投与量は、特定の化合物および治療すべき症状による；適切な投与量の選択は、明らかに熟練技術者の知識範囲内である。

眼内障のような眼を侵す疾患の治療においては、これらの化合物は、局所、眼周囲、眼中、或いは、当該技術において既知の任意の他の有効手段によって投与し得る。

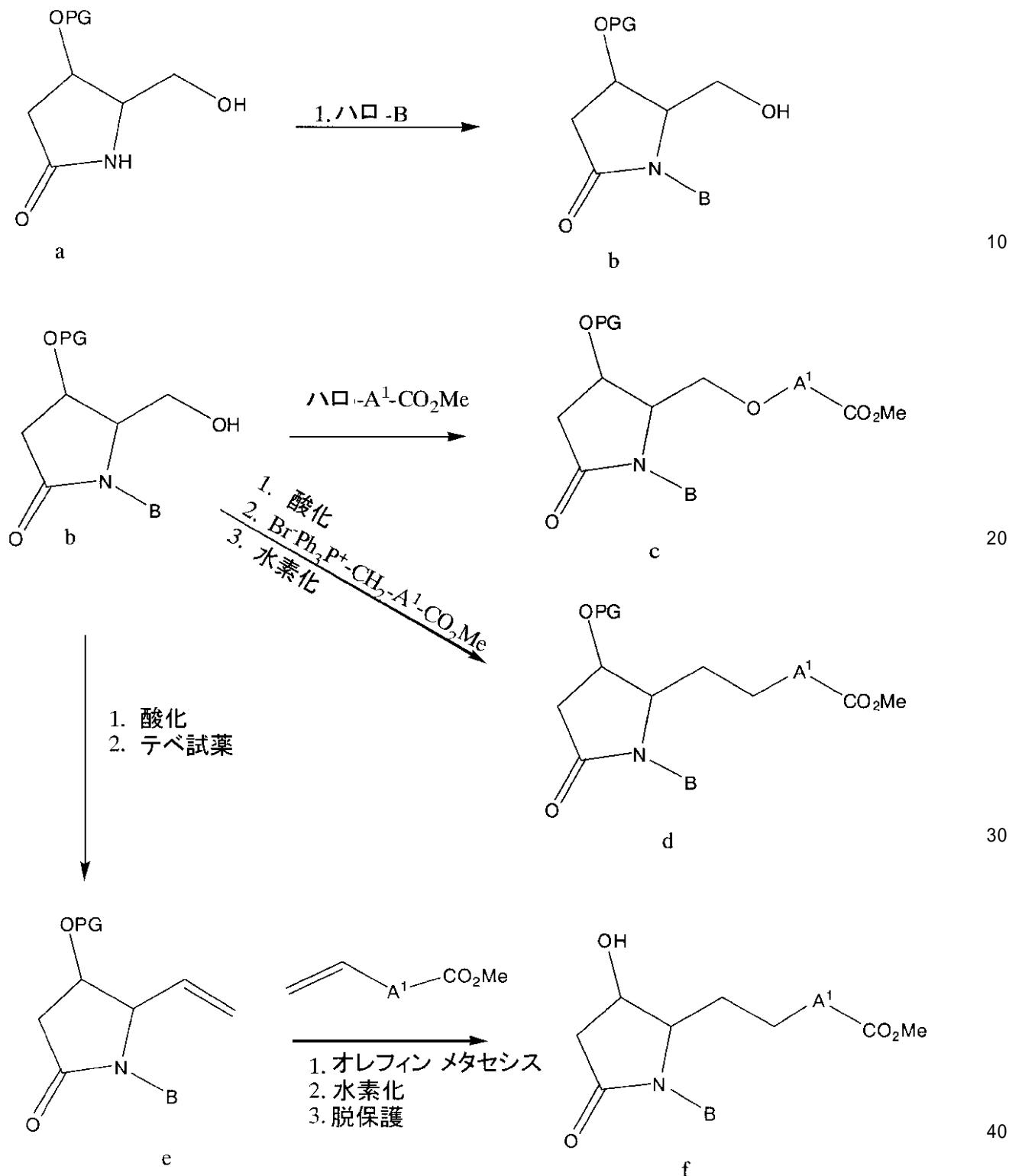
【0070】

合成方法

一般スキームA

40

【化35】



【0071】

当業者であれば本明細書において開示する化合物を調製することができる多くの方法が存在するけれども、上記のスキームは、数種の例示的方法についての一般的な概略を提供している。化合物aを、パラジウム触媒またはある種の他の同様な試薬を使用してハロゲン化したBにカップリングさせて、化合物bを得る。その後、化合物bを、ウィリアムソン(Williamson)タイプの化学反応を使用して化合物cに転換する。A¹が-Ar-CH₂-、-Ar-O-、-Ar-S-またはArである場合、カップリングは、当該技術において既知の標準のパラジウムまたは銅触媒カップリングによって実施し得る。また、化合物aの化合物cへの転換は、A¹が

-Ar-CH₂-、-Ar-O-、-Ar-S-またはArである場合、光延(Mitsunobu)タイプの化学反応を使用することによってもHO-A¹-CO₂Meにおいて実施し得る。化合物aの化合物dへの転換は、酸化し、次いで、ウィッティヒ(Wittig)タイプの化学反応および水素化を使用することによって実施し得る。最後に、化合物aの化合物fへの転換は、酸化およびメチレン化(ウィッティヒもしくはテベ(Tebbe)法または等価の手段によって)並びにその後のオレフィンメタセシスおよび水素化を使用することによって実施し得る。

【0072】

Bでの変更は、他の方法の中では、下記によって達成し得る：

・化合物aへのカップリング前または後における標準的求電子または求核芳香族置換；または、

・aへの付加前または付加後での付加置換基の誘導体化。

10

【0073】

広範なハロ-A¹-CO₂Meが、種々のA¹でもって、商業的に入手可能であり、或いは、標準の化学反応により容易に入手し得る。例えば、A¹が、-CH₂Ar-、-Ar-CH₂-、-Ar-O、-Ar-S-または-Ar-であり；Arが、フェニル、チエニル、フリル、ピリジニル等である化合物は、容易に入手可能な出発物質から標準反応によって容易に調製される。

2006年2月28日に出願された米国仮特許出願第60/777,506号；2005年1月14日に出願された米国仮特許出願第60/644,069号；および2006年7月26日に出願された米国仮特許出願第60/820364号(これらの出願は、全て本明細書に参考として合体させる)は、同類化合物での上記転換の例を提示している。

20

CO₂Meは、化合物fにおいて、種々のYに容易に転換し得る。或いは、ハロ-A¹-CO₂Meまたはハロ-A²-CO₂Meは、必要に応じて上記合成スキームに取入れた標準の保護-脱保護法によって、ハロ-A¹-Yまたはハロ-A²-Yに転換し得る。

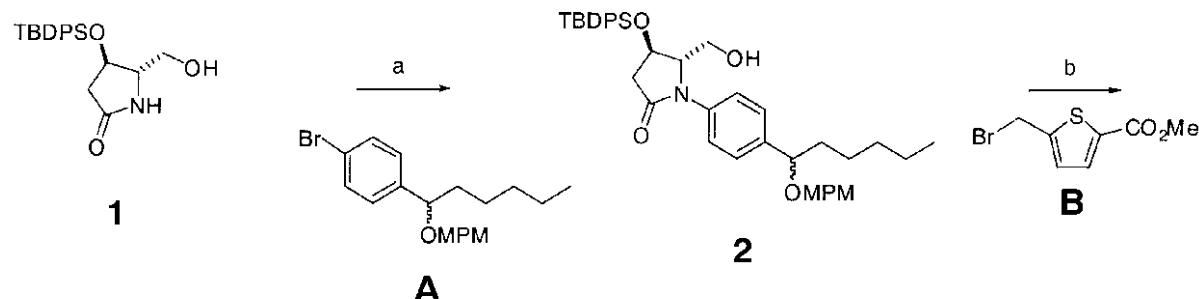
【0074】

下記のスキーム1および2は、一般的スキームAにおいて概略した方法の特定の推定的使用例を示している。

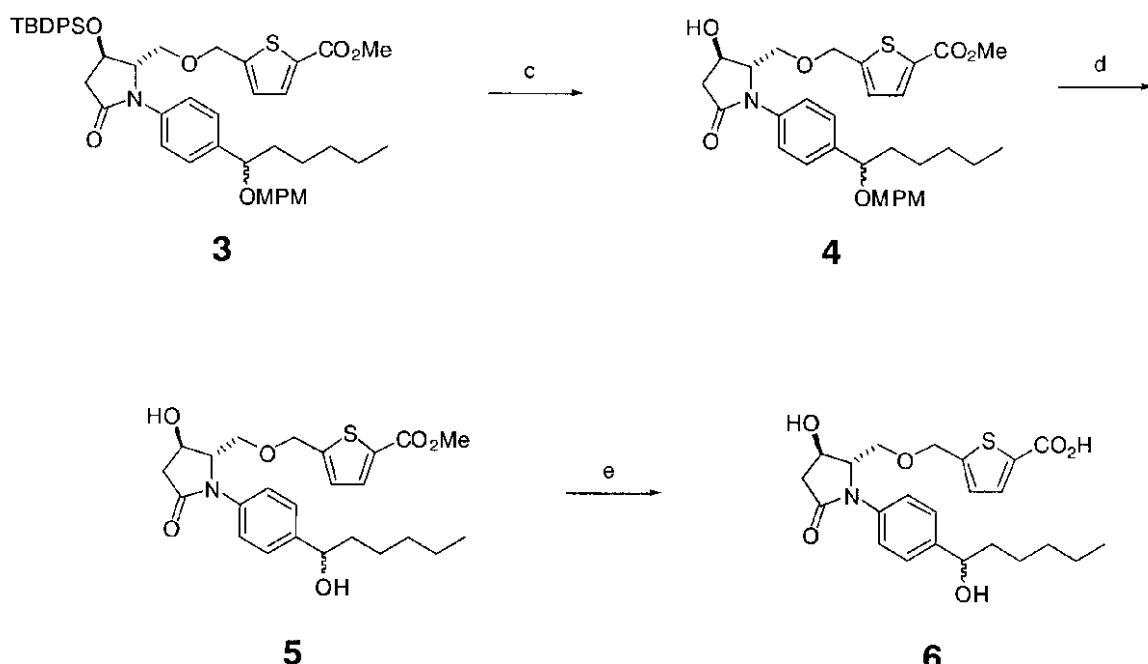
【0075】

スキーム1

【化36】



10



20

30

(a) A, CuI, MeN(H)CH₂CH₂N(H)Me, K₂CO₃, MeCN; (b) NaH, B, DMF; (c) HF-ピリジン, MeCN; (d) DDQ, CHCl₃, H₂O; (e) LiOH, H₂O, THF またはエステラーゼ, pH7.2 緩衝液, MeCN.

【0076】

出発物質ピロリジノン 1 は、Innochemie社 (www.innochemie.com) から商業的に入手可能である。1 および同様な誘導体の合成は、文献に記載されている(例えば、Tanaka, K.-i. et al. *Heterocycles* 2006, 68, 183-192参照)。1 つの推定例(図1)においては、アリールハライドAを使用しての窒素上で1のアリール化は、-鎖を取りませ生成物2を得るための修正ウルマン(Ullmann)カップリング条件を使用して生じる(2006年6月14日に出願された米国仮特許出願第60/804,680号の手順に従う; 該出願は、参考として本明細書に明確に合体させる)。また、パラジウム触媒反応条件も、第一級アルコールを保護し得る1の誘導体において使用し得る(2005年3月10日に出願された米国仮特許出願第60/660,748号および2006年2月28日に出願された米国仮特許出願第60/777,506号の手順に従う; これらの出願は、参考として本明細書に明確に合体させる)。アリール化は、いずれも商業的に入手可能であるか或いは刊行された文献の手順に従い製造し得る広範囲の置換プロモフェニルおよび他のプロモアリール化合物を使用して実施し得る。例えば、2004年12月10日に出願された米国特許出願第11/009,298号および2005年12月6日に出願された米国仮特許出願第60/742,779号(これらの出願は、ともに、参考として本明細書に明確に合体させる)は、多くの有用な置換プロモフェニル化合物の製造方法を開示している。また、これらの

40

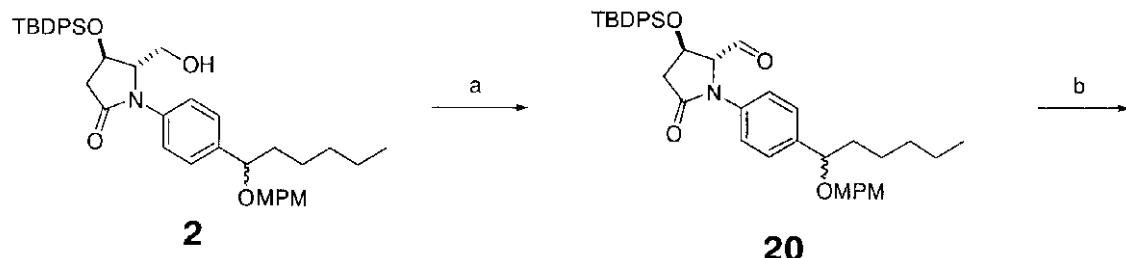
50

手順は、置換プロモチエニル、置換プロモフリル、置換プロモピリジニル、置換プロモナフチル、置換プロモベンゾチエニル等のような他のプロモアリール化合物に容易に適応させ得る。その後、中間体2を、求電子剤Bを使用して酸素上でアルキル化して、合成-鎖を付与する。同様の手順を、Bのチエニルをフェニル(即ち、X-CH₂-フェニル-CO₂H)または他の複素環式芳香環、例えば、フリル、ピリジニル等で置換することによって実施し得る。これらの化合物は、商業的に入手可能であり、或いは当該技術の認識された方法によって容易に調製し得る。その後、中間体3を標準の脱保護および鹼化手順に供することにより、所望の酸6を得る。

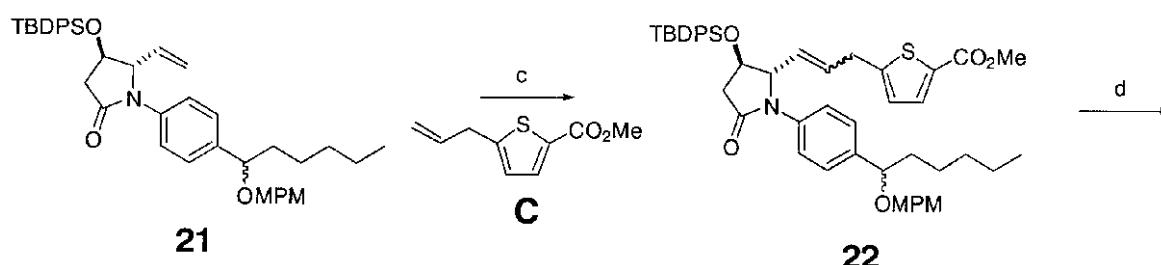
【0077】

スキーム2

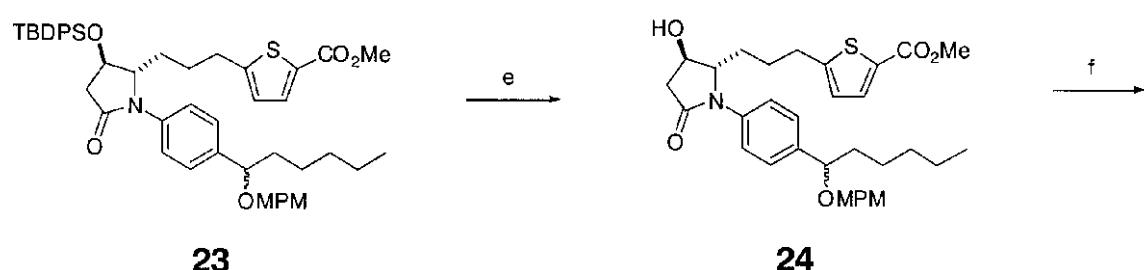
【化 3 7】



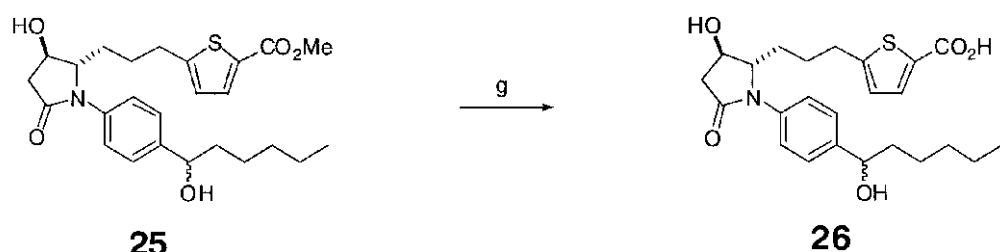
10



20



30



(a) スワン酸化; (b) テペ⁺メチレン化; (c) C₆₀ グラブスの第2世代媒体, CH₂Cl₂; (d) H₂, Pd/C, EtOAc; (e) HF-ビリジン, MeCN; (f) DDQ, CHCl₃, H₂O; (g) LiOH, H₂O, THF またはエステラーゼ, pH 7.2 緩衝液 MeCN.

40

もう1つの推定例は、スキーム2に示しており、中間体2を、スワン(Swern)酸化条件を使用して酸化し、次いで、ビニル化合物2-1に転換する。オレフィンCによるグラブス(Grubbs')メタセシス(2006年2月28日に出願された米国仮特許出願第60/777,506号の手順に従う；該出願は、参考として本明細書に明確に合体させる)により、アルケン2-2を得る。その後、水素化、次いで、上述した標準の脱保護および鹼化反応により、所望の酸2-6を得る。フェニルおよびチアゾール、フリル等のような他の芳香族複素環で、Cのチエニルを置換して、同様の生成物を得る。

〔 0 0 7 8 〕

一般スキームAに従って調製した化合物は、容易に修飾して種々の置換をシクロペンチ

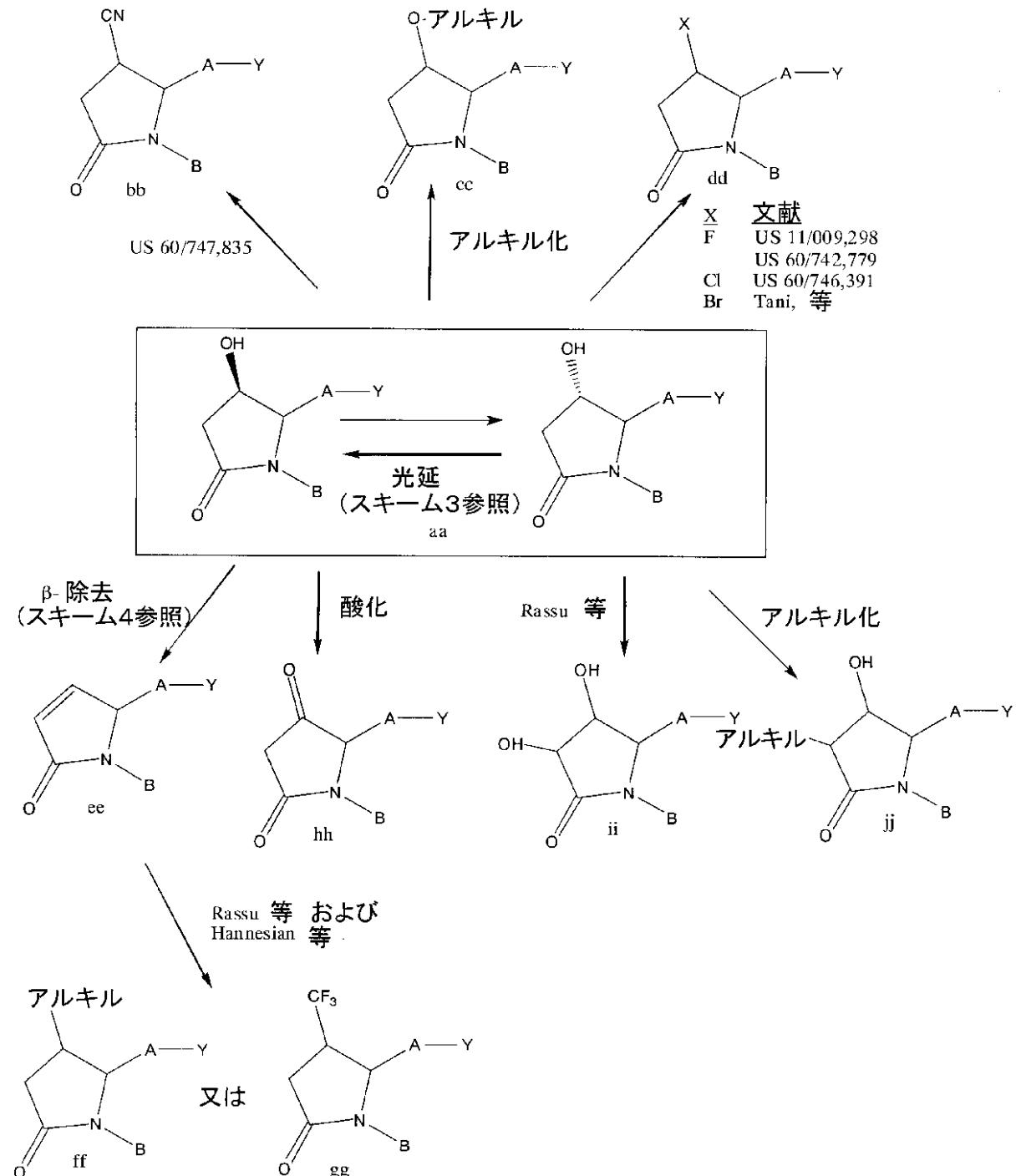
50

ル環上に生じさせ得る、即ち、J¹およびJ²における変更は、下記の一般スキームBに従い容易に達成される。また、これらの転換は、中間体が望ましい保護基を有する場合のような種々の中間体において実施し得る。

【0079】

一般スキームB

【化38】



【0080】

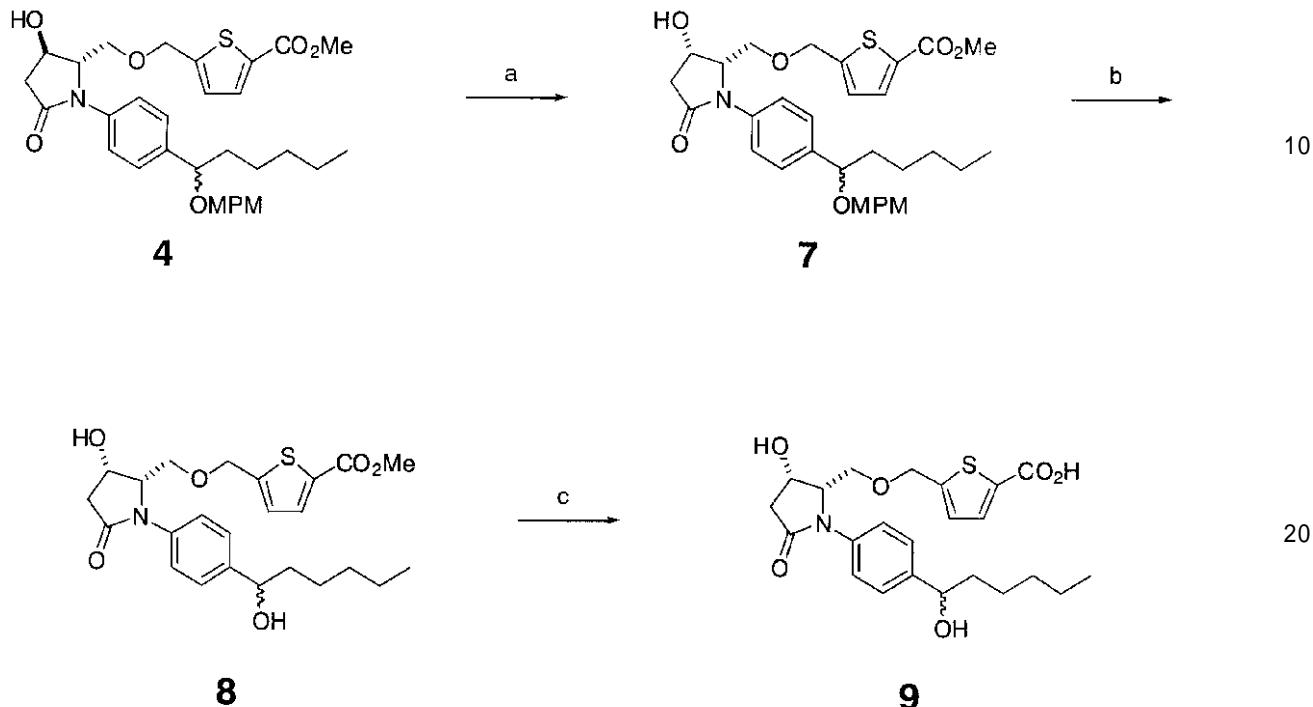
一般スキームBにおいて概略した形質転換の特定の推定例を、下記のスキーム3～6において明記する。

一般スキームBの光学異性体aaは、周知の光延条件を使用して反転させ得る。必要に応じて、分子上のもう1つのヒドロキシル基を保護するか、或いは反転を、化合物4(スキ

ーム3)におけるように、ヒドロキシル基の脱保護前に実施する。その後、この例においては、反転後、標準の脱保護および鹼化手順により、所望の酸9を得る。

【0081】

スキーム3
【化39】



(a) i) DIAD, PPh_3 , ArCO_2H , CH_2Cl_2 ; ii) K_2CO_3 , MeOH ; (b) DDO, CHCl_3 , H_2O ;
(c) LiOH, H_2O , THF またはエステラーゼ, pH7.2 緩衝液, MeCN.

40

J^2 がシアノである化合物(bb)は、2006年5月22日に出願された米国仮特許出願第60/747,835号に記載された手順を適応化させることによって調製し得る；上記出願は、参考として本明細書に明確に合体させる。

J^2 がアルコキシである化合物(cc)は、4および7のような保護化合物を含むaaのようなヒドロキシル化合物の単純なアルキル化によって調製し得る。

J^2 がフルオロである化合物(dd, $\text{X} = \text{F}$)は、米国特許出願第11/009,298号および米国仮特許出願第60/742,779号に開示されている手順を適応化させることによって調製し得る。

J^2 がクロロである化合物(dd, $\text{X} = \text{Cl}$)は、2006年5月4日に出願された米国仮特許出願第60/746,391号に開示されている手順を適応化させることによって調製し得る。

J^2 がブロモである化合物(dd, $\text{X} = \text{Br}$)は、Tani, K. et.al. (ONO) Bioorganic and Medicinal Chemistry 2002, 10, 1883に開示されている手順を適応させることによって調製し得る。

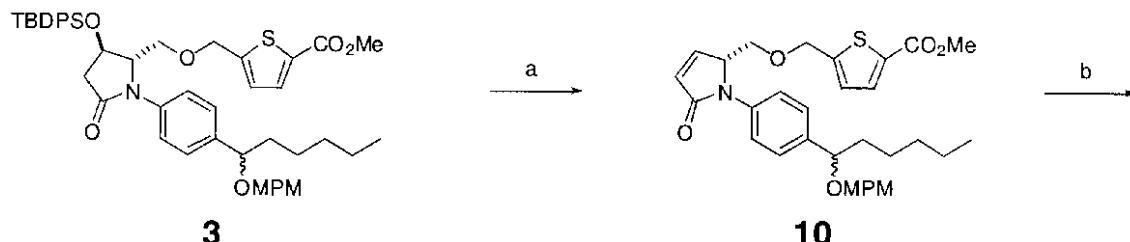
【0082】

また、エナミド類も意図する。エナミド類は、aaの-除去によって調製してeeを得る。この推定例は下記のスキーム4に示しており、3または4(スキーム3の)のような化合物を-除去に供して、エナミド10を得る。

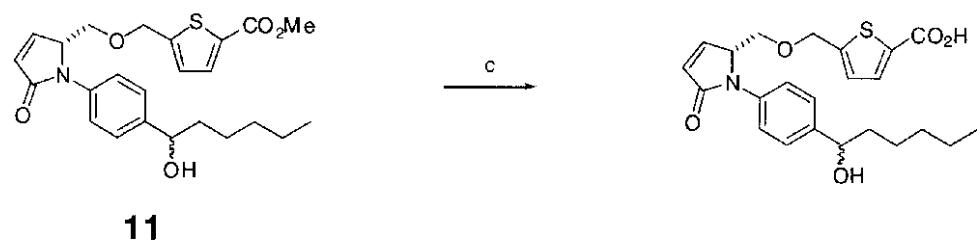
【0083】

スキーム4

【化40】



10



20

(a)LDA, THFまたはDBU, CH_2Cl_2 ; (b)DDQ, CHCl_3 , H_2O ;
(c)LiOH, H_2O , THF またはエステラーゼ, pH7.2 緩衝液, MeCN.

【0084】

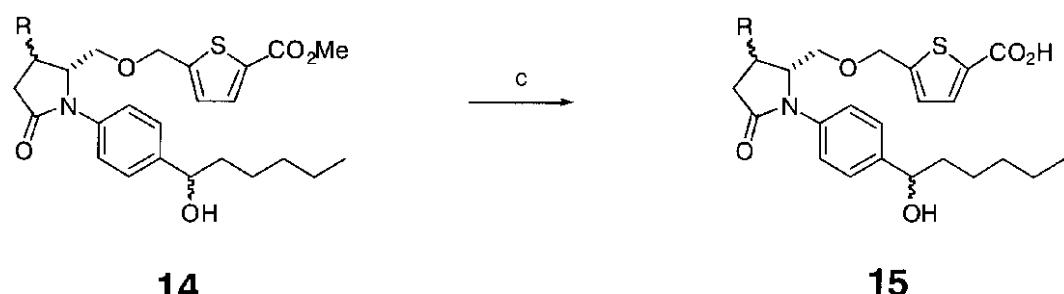
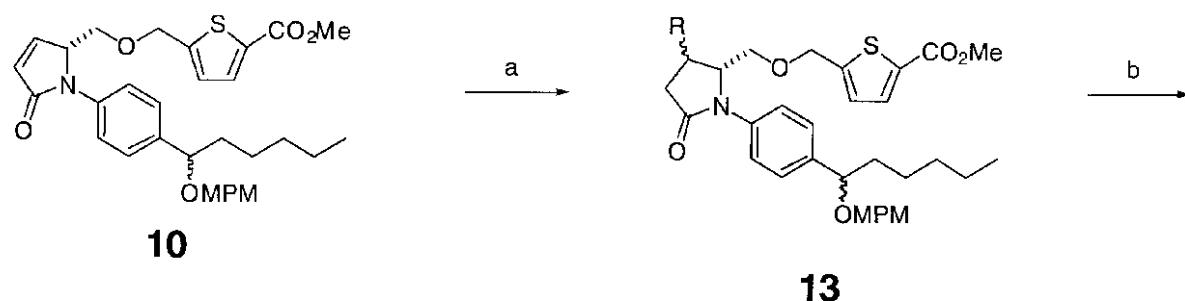
また、エナミド(ee)類は、 J^2 がアルキルである化合物(ff)または J^2 が CF_3 である化合物(gg)を調製するのにも有用である。下記のスキーム5は、この方法のさらに具体的な推定例を示す。エナミド類は、例えば、Rassu, G. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* 1992, 3, 1035-1048およびHannesian, S. et al. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5623-5631に記載されている反応のようなエナミド接合体付加反応を適応化させることによって調製し得る。

30

【0085】

スキーム5

【化41】



(a) "RCu"; (b) DDQ, CHCl_3 , H_2O ; (c) LiOH, H_2O , THF またはエステラーゼ, pH7.2 緩衝液, MeCN.

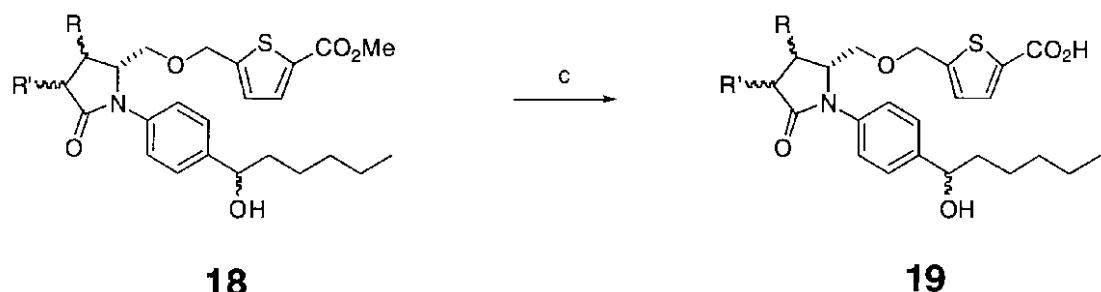
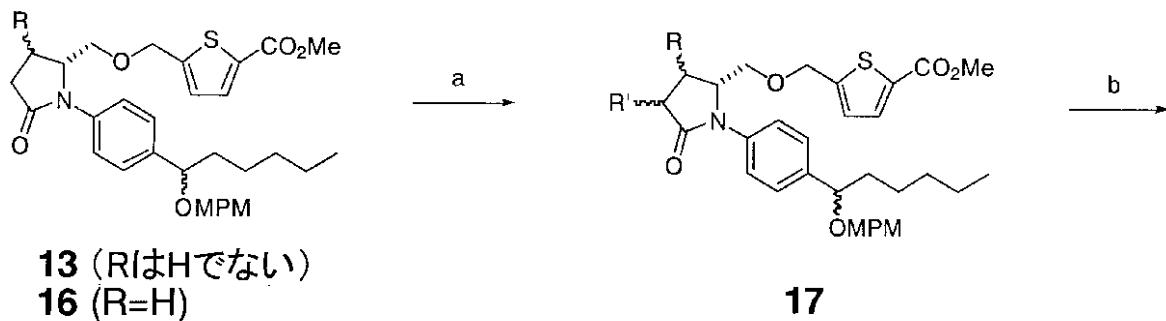
J^2 が酸素に対する二重結合である化合物(hh)は、4 および 7 のような保護化合物の酸化のような、aaのようなヒドロキシリル化合物の単純酸化によって調製し得る。

J^1 および J^2 が、共にヒドロキシリルである化合物(ii)は、Rassu, G. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* 1992, 3, 1035-1048に開示されている手順を適応化させることによって調製し得る。

【0086】

スキーム 6

【化42】



(a) LDA, R'X, THF; (b) DDQ, CHCl₃, H₂O; (c) LiOH, H₂O, THF またはエステラーゼ, pH7.2 緩衝液, MeCN.

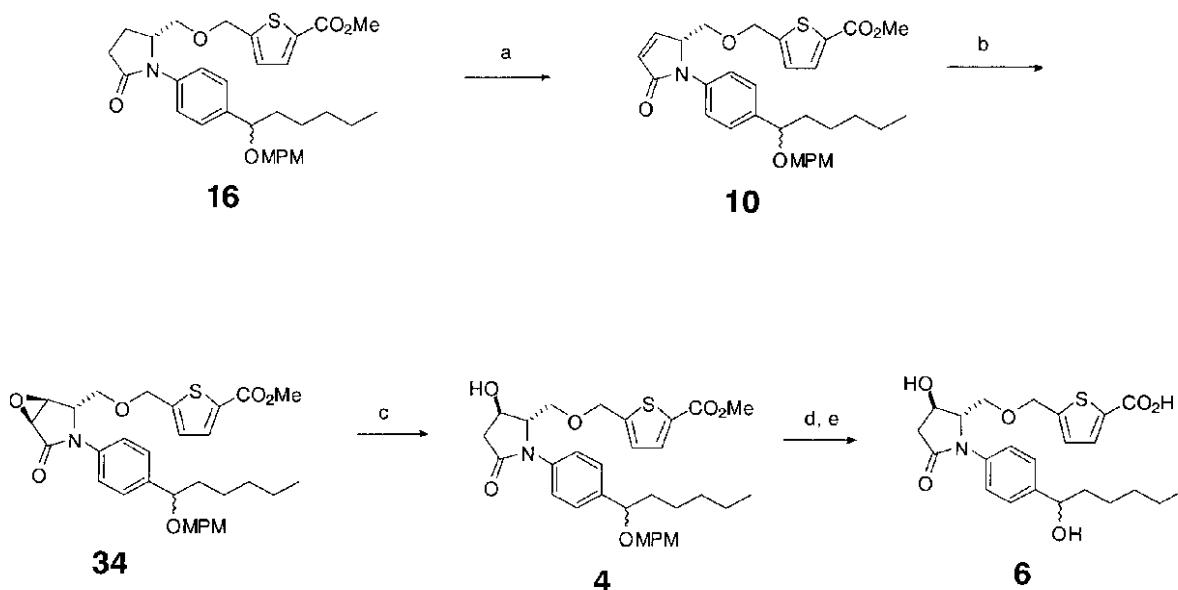
J¹がアルキルである化合物(jj)は、例えば、Baldwin, J. E. et al. *Tetrahedron Lett* 1991, 32, 1379-80、Rassu, G. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* 1992, 3, 1035-1048およびEndo and Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8298-8299によって開示されている反応のような既知のアルキル化反応を使用して、aaから調製し得る。また、13および16のような保護化合物も使用し得る(16については、2005年3月10日に出願された米国仮特許出願第60/660,748号および2006年2月28日に出願された米国仮特許出願第60/777,506号を参照されたい)。

30

【0087】

スキーム7

【化43】



(a) i) LDA; ii) PhSeBr; iii) O₃; (b) t-BuOOH; (c) (PhSe)₂, NaBH₄ or SmI₂; (d) DDO, CHCl₃, H₂O; (e) LiOH, H₂O, THF またはウサギ肝臓エスター, pH7.2 緩衝液, MeCN.

また、6および26のような-ヒドロキシル化目的物(スキーム1および2)は、適切な中間体としてeeおよび10のようなエナミドを使用して合成し得るものと考えられる。従って、スキーム4の第1工程は、逆方向に考え得る。必要なエナミドは、16のようなアミド出発物質(同類のエステルについては、OldおよびDinhのWO2006/098918号参照)を使用し、Baldwin, J. E. et al. *Tetrahedron Lett.* 1991, 1379-80の方法(スキーム7参照)を使用して調製し得る(スキーム7参照)。エナミド10は、Herdeis and Hummann, *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 119-128の方法を使用してエポキシ化に供して、34を得る。Tanaka, et al *Heterocycles* 2006, 68, 183-192の方法による還元エポキシド開環によって、-ヒドロキシル化中間体4を得る。その後、標準の脱保護および鹼化手順により、所望の酸6を得る。

【0088】

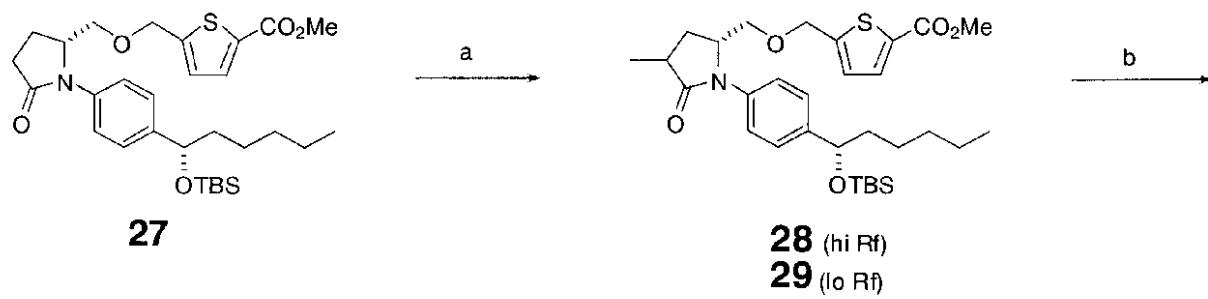
スキーム8

10

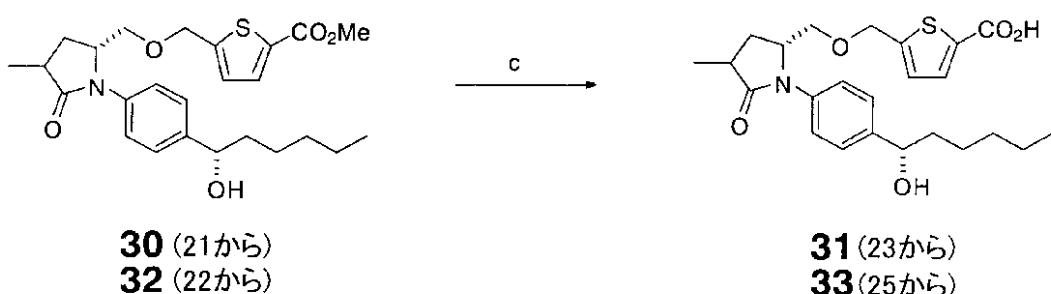
20

30

【化44】



10



20

(a) LiHMDS, MeI, THF; (b) HF-ピリジン, MeCN; (c) LiOH, H₂O, THF.

【0089】

実施例1

5-(((2R)-1-((S)-1-ヒドロキシヘキシル)フェニル)-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)メチル)チオフェン-2-カルボン酸(31、速溶出性のジアステレオマー28から)

30

工程1：28および29を得るための27のアルキル化

LiHMDS(0.17mLのTHF中1.0M溶液、0.17ミリモル)を、-78のTHF(1.4mL)中のアミド27(2007年3月12日に出願された米国仮特許出願第60/894,369号(本明細書に参考として合体させる)参照; 84mg、0.14ミリモル)の溶液に-78で添加した。-78で30分後、ヨードメタン(13μL、0.21ミリモル)を添加し、混合物を室温に温めた。室温で18時間後、反応を飽和NaHCO₃水溶液(10mL)で失活させ、EtOAc(3×20mL)で抽出した。混ぜ合せた有機相を塩水(10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物を4gのシリカゲル上でのクロマトグラフィー(ヘキサン 30%EtOAc/ヘキサン、勾配)により精製して、13.5mg(16%)の速溶出性ジアステレオマー28と10.5mg(12%)の遅溶出ジアステオマー29を得た。

40

【0090】

工程2：30を得るための28の脱保護

HF-ピリジン(50μL)を、0のプラスチックシンチレーションバイアル内のMeCN(0.45mL)中の28(13.5mg、0.022ミリモル)の溶液に添加した。混合物を室温に温めた。室温で2時間後、反応を飽和NaHCO₃水溶液(5mL)で失活させ、EtOAc(3×10mL)で抽出した。混ぜ合せた有機相を塩水(5mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物を4gのシリカゲル上でのクロマトグラフィー(ヘキサン 50%EtOAc/ヘキサン、勾配)により精製して、8.8mg(80%)の30を得た。

50

【0091】

工程 3 : 3 1 を得るための 3 0 の鹼化

水酸化リチウム(0.09mLの1.0M 水中溶液、0.09ミリモル)を、密閉可能なチューブ内のT HF(0.18mL)中のエステル3 0(8.8mg、0.018ミリモル)の溶液に添加した。チューブを密閉し、60℃に加熱した。60℃で18時間後、反応混合物を室温に冷却し、混合物を濃縮した。残留物を1N HCl(1mL)で酸性化し、EtOAc(3×5mL)で抽出した。混ぜ合せた有機相を塩水(5mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物を4gのシリカゲル上でのクロマトグラフィー(CH₂Cl₂ 10%MeOH/CH₂Cl₂、勾配)により精製して、6mg(75%)の3 1を得た。

【0092】

実施例 2

10

5-(((2R)-1-(4-((S)-1-ヒドロキシヘキシル)フェニル)-4-メチル-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)メチル)チオフェン-2-カルボン酸(3 3、遅溶出性ジアステレオマー 2 9 から)

工程 1 : 3 2 を得るための 2 9 の脱保護

実施例 1 の工程 2 の手順に従い、2 9(10.5mg、0.017ミリモル)を、5.8mg(68%)の3 2に転換した。

工程 3 : 3 3 を得るための 3 2 の鹼化

実施例 1 の工程 2 の手順に従い、エステル3 2(5.8mg、0.012ミリモル)を、3mg(57%)の3 3に転換した。

【0093】

20

生体内試験

2006年10月26日に出願された米国特許出願第11/553,143号(本明細書に参考として合体させる)は、下記の表における生体内データを得るのに使用する方法を開示している。

【0094】

【表1】

構造	EP2 データ		EP4 データ		他のレセプター(nMでのEC ₅₀)						
	flipr EC ₅₀	cAMP EC ₅₀	Ki	flipr EC ₅₀	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
	NT	233	NT	NT	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	NT	NT	NT	NT	NA	NT	NT	NT	NT	NT	NT

10

20

30

40

【0095】

本明細書において開示した方法から、当業者であれば、本明細書において開示する化合物

50

物を、開示した方法を使用することにより、当業者が本明細書の開示から容易に究明可能な適応化により、および/または当該技術において一般的に利用可能な知識により調製可能であろう。これらの例の幾つかは、特定的ではあるものの、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではなく、むしろ、本明細において開示する化合物の製造において当業者を導く目的で提示しているものと解釈すべきである。

上記の説明は、本発明を実施するのに使用し得る特定の方法および組成物を詳述しており、意図する最良の形態を示している。しかしながら、当業者にとっては、所望の薬理特性を有するさらなる化合物を同様な方法で調製し得ること、また、開示した化合物は種々の出発化合物から種々の化学反応を介しても得ることができることが明白である。同様に、種々の製薬組成物も、実質的に同じ結果でもって調製し使用することができる。従って、詳細ではあるが、上記は、明細書に示されており、本発明の範囲全体を限定するものと解釈すべきではなく、むしろ、本発明の範囲は、特許請求の範囲の法的解釈によってのみ決定すべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/075615

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D409/12 A61K31/4015 A61P27/06

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)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, 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	US 5 049 577 A (VARMA RAVI K [US] ET AL) 17 September 1991 (1991-09-17) column 1, lines 17,18 column 1, formula	1-13
A	WO 2004/019938 A (MERCK FROSST CANADA INC [CA]; HAN YONGXIN [CA]; COLUCCI JOHN [CA]; BIL) 11 March 2004 (2004-03-11) page 4, lines 14,15 page 4, formula I	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as, specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2008

Date of mailing of the international search report

26/05/2008

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/075615

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 15 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/075615

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5049577	A 17-09-1991	NONE		
WO 2004019938	A 11-03-2004	AU 2003258433 A1		19-03-2004
		CA 2495917 A1		11-03-2004
		EP 1545517 A1		29-06-2005
		JP 2006504679 T		09-02-2006
		US 2006270721 A1		30-11-2006
		US 2006154899 A1		13-07-2006

フロントページの続き

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

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 オールド ディヴィッド ダブリュー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92620 アーヴィン タイピー ウェイ 13771

(72)発明者 パーク ロバート エム

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92651 ラグナ ビーチ セリトス ドライヴ 133
7

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC92 DD03 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 GA04 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA33