

(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2006-516632

(P2006-516632A)

(43) 公表日 平成18年7月6日(2006.7.6)

(51) Int.CI.	F 1	特マークコード (参考)
<b>C07D 401/06</b> (2006.01)	C 07 D 401/06	4 C 06 3
<b>A61K 31/496</b> (2006.01)	A 61 K 31/496	4 C 08 6
<b>A61K 31/5377</b> (2006.01)	A 61 K 31/5377	
<b>A61P 1/04</b> (2006.01)	A 61 P 1/04	
<b>A61P 1/14</b> (2006.01)	A 61 P 1/14	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 32 頁) 最終頁に続く	
(21) 出願番号	特願2006-503121 (P2006-503121)	(71) 出願人 591002957
(86) (22) 出願日	平成16年1月29日 (2004.1.29)	スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ
(85) 翻訳文提出日	平成17年9月27日 (2005.9.27)	ション
(86) 國際出願番号	PCT/US2004/002425	S M I T H K L I N E B E E C H A M
(87) 國際公開番号	W02004/066951	C O R P O R A T I O N
(87) 國際公開日	平成16年8月12日 (2004.8.12)	アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1940
(31) 優先権主張番号	60/443,598	6-0939、キング・オブ・ブルシア、
(32) 優先日	平成15年1月30日 (2003.1.30)	スウェーデランド・ロード709番
(33) 優先権主張国	米国(US)	(74) 代理人 100081422 弁理士 田中 光雄
		(74) 代理人 100116311 弁理士 元山 忠行
		(74) 代理人 100122301 弁理士 富田 憲史

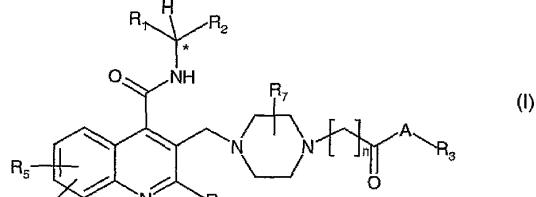
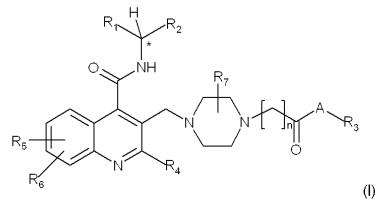
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 NK-2 および NK-3 受容体アンタゴニストとしてのキノリン誘導体

## (57) 【要約】

NK-2 および NK-3 受容体アンタゴニストであり、呼吸疾患の治療に有用な式(I)の化合物、またはその医薬上許容される塩が開示される。

## 【化1】

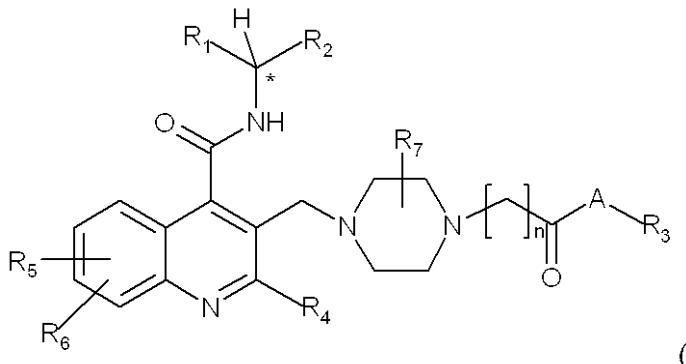


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



(I)

10

20

30

40

50

[式中、

R<sub>1</sub> は H または置換もしくは非置換 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであり；R<sub>2</sub> は置換または非置換アリール、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル、または複素環であり；R<sub>3</sub> は H または置換もしくは非置換 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル、アリールもしくは複素環であり；A は N R<sub>8</sub> または O であり；R<sub>8</sub> は H または置換もしくは非置換 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであり；R<sub>4</sub> は置換または非置換フェニルであり；R<sub>5</sub> は、H、またはアルキル、アルケニル、アリール、アルコキシまたはそのヒドロキシル化誘導体、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルカルボキシ、アルキルカルボキシアルキル、ハロアルキル、アミノまたはモノ-もしくはジアルキルアミノからなるリストから独立して選択される 3 個までの置換基であるか；あるいは R<sub>5</sub> は、2 つの隣接する環原子を架橋するように配置される架橋部分を示し、ここに該架橋部分はアルキルまたはジオキシアルキレンを含み；R<sub>6</sub> は H またはハロであり；R<sub>7</sub> はオキソであり；

n は 1 ~ 4 である]

で示される化合物。

## 【請求項 2】

R<sub>1</sub> がメチルである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

R<sub>2</sub> が置換または非置換フェニルまたはシクロヘキシルである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sub>3</sub> がメチル、置換または非置換モルホリノ、ピペラジン、ピロール、ピペリジン、チオフェン、イミダゾールまたはピラゾールである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 5】

R<sub>8</sub> が H またはメチルである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 6】

R<sub>4</sub> が 1 ~ 3 個のフッ素で置換されたフェニルである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 7】

R<sub>5</sub> が H またはフルオロである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sub>6</sub> が H またはフルオロである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 9】

2 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 3 - {4 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イ

ルメチル] - キノリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロヘキシリル - エチル) - アミド;

2 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 3 - [3 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル - エチル] - ピペラジン - 1 - イルメチル] - キノリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロヘキシリル - エチル) - アミド;

6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イルメチル] - キノリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロヘキシリル - エチル) - アミド;

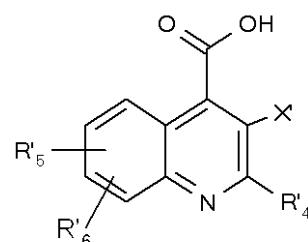
6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - {4 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イルメチル} - キノリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロヘキシリル - エチル) - アミド; および

6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [3 - オキソ - 4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - キノリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロヘキシリル - エチル) - アミド; またはその医薬上許容される塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

式 (II) :

【化 2】

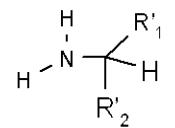


(II)

[式中、R'4、R'5、R'6 および X' は各々、式 (I) に関して上記した R4、R5、R6 および X であるか、または各々、R4、R5、R6 および X に変換可能な基である]

で示される化合物またはその活性誘導体を式 (III) :

【化 3】

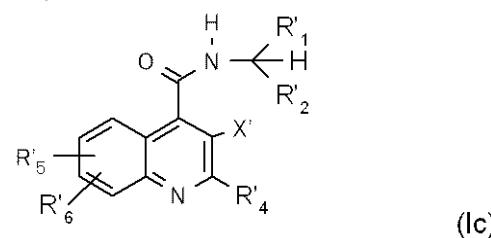


(III)

[式中、R'1 および R'2 は式 (I) に関して定義した R1 および R2 であるか、または各々、R1 および R2 に変換可能な基もしくは原子である]

で示される化合物と反応させて、式 (Ic) :

【化 4】



[式中、R'1、R'2、X'、R'4、R'5 および R'6 は上記のとおりである]  
で示される化合物を形成させ、その後、下記の任意の工程 :

10

20

30

40

50

(i) 必要に応じて、 $R'_1$ 、 $R'_2$ 、 $X'$ 、 $R'_4$ 、 $R'_5$  および  $R'_6$  のいずれか 1 つを各々、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $X$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  に変換して式(I)の化合物を得る；  
 (ii) 式(I)の化合物を式(I)の別の化合物に変換する；および  
 (iii) 式(I)の化合物の塩および / またはその溶媒和物を調製する  
 の 1 以上を行うことを特徴とする、請求項 1 記載の式(I)の化合物またはその塩および / またはその溶媒和物の調製法。

## 【請求項 1 1】

請求項 1 記載の化合物および医薬上許容される担体を含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 1 2】

有効量の請求項 1 記載の化合物を投与することを特徴とする哺乳動物における呼吸疾患 10 の治療法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 発明の分野

本発明は、新規な化合物、特に、新規なキノリン誘導体、かかる化合物の調製法、かかる化合物を含む医薬組成物および医学におけるかかる化合物の使用に関する。

## 【0002】

## 発明の背景

哺乳動物ペプチドニューロキニン B (NK B) は、サブスタンス P (SP) およびニューロキニン A (NKA) をも包含するタキキニン (TK) ペプチドファミリーに属する。薬理学的および分子生物学的証拠は、TK 受容体の 3 つのサブタイプ (NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub> および NK<sub>3</sub>) の存在を示しており、NK B は優先的に NK<sub>3</sub> 受容体に結合するが、より低いアフィニティーで他の 2 つの受容体も認識する (Maggi et al., 1993, J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93)。

選択的ペプチド性 NK<sub>3</sub> 受容体アンタゴニストが知られており (Drapeau, 1990 Regul. Pept., 31, 125-135)、ペプチド性 NK<sub>3</sub> 受容体アゴニストを用いる知見は、NK B が、NK<sub>3</sub> 受容体を活性化することによって、気道、皮膚、脊髄および黒質線状体経路における神経系入力 (neural input) の調節において重要な役割を有することを示唆する (Myers and Undem, 1993, J. Physiol., 470, 665-679; Counture et al., 1993, Regul. Peptides, 46, 426-429; McCarson and Krause, 1994, J. Neurosci., 14 (2), 712-720; Arenas et al. 1991, J. Neurosci., 11, 2332-8)。しかしながら、該既知アンタゴニストのペプチド様性質により、それらは、代謝の観点から、不安定すぎて実際的な治療剤として作用できないようである。

## 【0003】

国際特許出願公開番号第 WO 00 / 58307 号は、一連のアリール縮合 2, 4 - 二置換ピリジン類、例えば、ナフチリジン誘導体を記載し、それらは NK<sub>3</sub> 受容体アンタゴニストとして生物学的活性を示すと記述される。

本発明の化合物は、キノリン誘導体である。他のキノリン誘導体は、以前に、選択的 NK<sub>3</sub> アンタゴニストとして記載された。例えば、国際特許出願公開番号第 WO 95 / 32948 号および第 WO 96 / 02509 号は、一連の選択的かつ強力な NK<sub>3</sub> 受容体アンタゴニストを記載する。

## 【0004】

国際特許出願公開番号第 WO 00 / 64877 号は、一連の 2 - アミノキノリンカルボキサミドをニューロキニン受容体リガンドとして記載する。

国際特許出願公開番号第 WO 00 / 58303 号は、一連の 4 - 置換キノリン誘導体を記載し、NK<sub>3</sub> および / または GABA (A) 受容体リガンドであると記述する。かかる化合物は、キノリン環の C (4) 位における窒素含有複素環基の存在によって特徴付けられる。

国際特許出願公開番号第 WO 97 / 21680、WO 98 / 52942、WO 00 / 3

10

20

30

40

50

1037、WO00/31038、WO02/38547、WO02/38548、WO02/43734、WO02/44154、およびWO02/44165は、組み合わせたNK<sub>3</sub>およびNK<sub>2</sub>受容体アンタゴニストとしての生物学的活性を有する化合物を記載する。

【0005】

発明者らは、今回、代謝の観点から、既知のペプチド性NK<sub>3</sub>受容体アンタゴニストよりも遙かに安定で、潜在的な治療有用性のある、さらに新規なクラスの非ペプチドNK<sub>3</sub>アンタゴニストを見出した。これらの化合物は、また、NK<sub>2</sub>アンタゴニスト活性を有し、したがって、タキキニン受容体、特にNK<sub>3</sub>およびNK<sub>2</sub>の過剰な刺激によって特徴付けられる幅広い種類の臨床状態の予防および治療において潜在的な用途があると考えられる。

【0006】

これらの状態は、呼吸疾患、例えば、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、気道過反応性、咳；炎症疾患、例えば、炎症性腸疾患、乾癬、結合組織炎、骨関節炎、関節リウマチおよび炎症性疼痛；神経性炎症または末梢性ニューロパシー、アレルギー、例えば、湿疹および鼻炎；眼病、例えば、眼炎症、結膜炎、春季結膜炎など；皮膚疾患、皮膚障害および搔痒、例えば、皮膚膨疹および発赤、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹および他の湿疹様皮膚炎；有害な免疫学的反応、例えば、移植組織の拒絶および免疫強化または抑制に関連した障害、例えば、全身性エリテマトーデス；胃腸(GI)障害およびGI管の疾患、例えば、内臓のニューロン調節に関連した障害、例えば、潰瘍性大腸炎、クローアン病、過敏性大腸症候群(IBS)、胃食道逆流症(gastro-exophageous reflex disease)(GERD)；尿失禁および膀胱機能の障害；腎障害；妊娠における子癪前症につづく血圧増加、蛋白尿、凝固障害ならびに末梢および脳浮腫(以後、「第1の状態」という)を包含する。

【0007】

これらの化合物のいくつかは、また、CNS活性を示し、したがって、中枢神経系の障害、例えば、不安、鬱、精神病および統合失調症；神経変性障害、例えば、AIDS関連痴呆、アルツハイマー型の老人性痴呆症、アルツハイマー病、ダウン症候群、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、運動障害、および痙攣障害(例えば、癲癇)；脱髓疾患、例えば、多発性硬化症および筋萎縮性側索硬化症および他の神経病理学的障害、例えば、糖尿病性ニューロパシー、AIDS関連ニューロパシー、化学療法誘導性ニューロパシーおよび神経痛；耽溺障害、例えば、アルコール中毒；ストレス関連身体障害；反射性交感神経性ジストロフィー、例えば、肩/手症候群；気分変調障害；摂食障害(例えば、食料摂取疾患)；線維症および膠原病、例えば、鞆皮症および好酸球性肝蛭症；血管拡張および血管痙攣疾患によって引き起こされる血流障害、例えば、アンギナ、偏頭痛およびレイノード病および、例えば、上記の状態のいずれかに寄与するか、または関連する疼痛または侵害需要、特に、偏頭痛における疼痛の伝達(以後、「第2の状態」という)の治療において特に有用であると考えられる。

【0008】

式(I)の化合物は、また、ニューロキニン-3およびニューロキニン-2受容体活性(正常、過剰活性または過少活性)が患者の症状に関与する程度を評価するための診断道具として有用であると考えられる。

本発明のある特定の化合物は、また、驚くべきことに、有利な薬化学的性質を示すことが見出された。

【0009】

発明の詳細な記載

本発明によると、式(I)：

【0010】

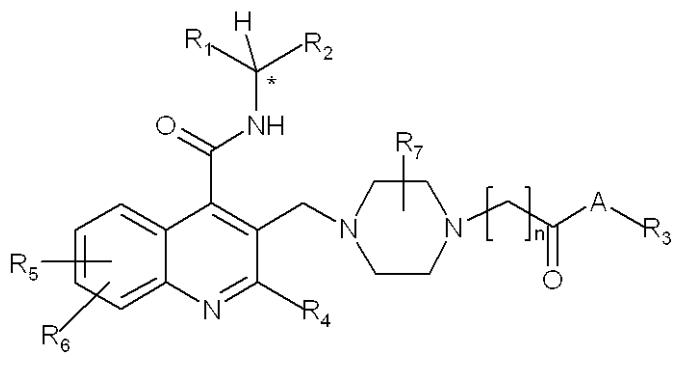
10

20

30

40

## 【化1】



(I)

## 【0011】

[式中、

R<sub>1</sub> は H または置換もしくは非置換 (C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルであり；  
 R<sub>2</sub> は置換または非置換アリール、(C<sub>3</sub> ~ 7) シクロアルキル、または複素環であり；  
 R<sub>3</sub> は H または置換もしくは非置換 (C<sub>1</sub> ~ 6) アルキル、(C<sub>3</sub> ~ 7) シクロアルキル、アリールもしくは複素環であり；

A は N R<sub>8</sub> または O であり；R<sub>8</sub> は H または置換もしくは非置換 (C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルであり；R<sub>4</sub> は置換または非置換フェニルであり；

R<sub>5</sub> は、H、またはアルキル、アルケニル、アリール、アルコキシまたはそのヒドロキシル化誘導体、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルカルボキシ、アルキルカルボキシアルキル、ハロアルキル、アミノまたはモノ-もしくはジアルキルアミノからなるリストから独立して選択される 3 個までの置換基であるか；あるいは R<sub>5</sub> は、2 つの隣接する環原子を架橋するように配置される架橋部分を示し、ここに該架橋部分はアルキルまたはジオキシアルキレンを含み；

R<sub>6</sub> は H またはハロであり；R<sub>7</sub> はオキソであり；

n は 1 ~ 4 である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物が提供される。

## 【0012】

好ましくは、R<sub>1</sub> は、メチルである。

適当には、R<sub>2</sub> は、置換または非置換アリールまたは (C<sub>3</sub> ~ 7) シクロアルキルである。好ましくは、R<sub>2</sub> は置換または非置換フェニルまたはシクロヘキシルである。最も好ましくは、R<sub>2</sub> は、非置換シクロヘキシルである。

## 【0013】

好ましくは、R<sub>3</sub> は (C<sub>1</sub> ~ 6) アルキルまたは複素環である。メチルは、最も好ましい R<sub>3</sub> 基である。他の最も好ましい R<sub>3</sub> 基は、置換および非置換モルホリノ、ピペラジン、ピロール、ピロリジン、ピペリジン、チオフェン、イミダゾール、およびピラゾールである。特に好ましい基は、置換および非置換モルホリノ、ピペラジン、ピペリジンおよびピロリジンである。

## 【0014】

好ましくは、R<sub>8</sub> は H またはメチルである。

好ましくは、R<sub>4</sub> は、1 ~ 3 個のフッ素で置換されたフェニルである。最も好ましくは、R<sub>4</sub> は 3, 5 - ジフルオロフェニルまたは 4 - フルオロフェニルである。

好ましくは、R<sub>5</sub> は H またはフルオロである。好ましくは、R<sub>6</sub> は H またはフルオロである。

好ましくは、n は 1 である。

## 【0015】

タキキニン受容体、特に N K<sub>3</sub> および N K<sub>2</sub> の過剰刺激によって特徴付けられる状態の

20

30

40

50

治療および/または予防において有用な剤として特別興味深い式(I)の好ましい化合物は:

2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-3-[4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル]-キノリン-4-カルボン酸((S)-1-シクロヘキシル-エチル)-アミド;

2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-3-[3-オキソ-ピペリジン-1-イル-エチル]-ピペラジン-1-イルメチル]-キノリン-4-カルボン酸((S)-1-シクロヘキシル-エチル)-アミド;

6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル]-キノリン-4-カルボン酸((S)-1-シクロヘキシル-エチル)-アミド;

6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-3-[4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル]-キノリン-4-カルボン酸((S)-1-シクロヘキシル-エチル)-アミド;および

6-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-3-[3-オキソ-4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピペラジン-1-イルメチル]-キノリン-4-カルボン酸((S)-1-シクロヘキシル-エチル)-アミド;またはその医薬上許容される塩である。

10

20

30

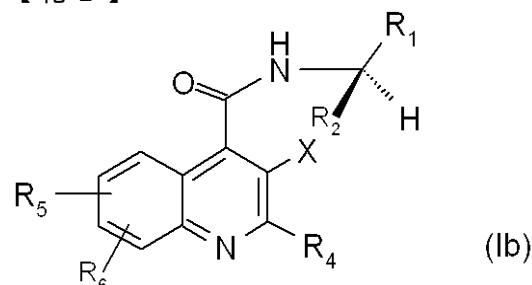
40

50

【0016】

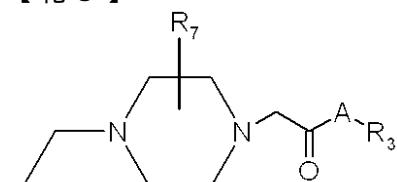
式(I)の化合物は、少なくとも1つの不斉中心、例えば、式(I)の化合物中、アステリスク(\*)で標識された炭素原子を有していてもよく、したがって、1以上の立体異性形態において存在していてもよい。本発明は、全てのかかる立体異性形態およびラセミ体を包含するその混合物にまで及ぶ。特に、本発明は、式(I)においてアステリスクが付加された炭素原子が式(Ib) :

【化2】



[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は式(I)に関して定義されたとおりであり、Xは基]

【化3】



(式中、R<sub>7</sub>およびR<sub>3</sub>は式(I)に関して定義されたとおりである)]で示される立体化学を有する化合物を包含する。

【0017】

式(I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物は、好ましくは、医薬上許容されるか、または実質的に純粋な形態にある。医薬上許容される形態によって、とりわけ、希釈剤および担体などの通常の医薬添加物を除き、医薬上許容されるレベルの純度を有し、通常

の投与レベルで毒性があると考えられる原料を含まないことが意味される。

実質的に純粋な形態は、一般に、少なくとも 50% (通常の医薬添加物を除く)、好ましくは 75%、より好ましくは 90%、さらにより好ましくは 95% の式 (I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を含有するであろう。

【0018】

1 の好ましい医薬上許容される形態は、結晶形態であり、医薬組成物中のかかる形態を包含する。塩および溶媒和物の場合、付加的なイオン部分および溶媒部分も毒性であってはならない。

適当な塩は、医薬上許容される塩である。

適当な医薬上許容される塩は、従来の医薬上の酸、例えば、マレイン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、酢酸、フマル酸、サリチル酸、クエン酸、乳酸、マンデル酸、酒石酸、コハク酸、安息香酸、アスコルビン酸およびメタンスルホン酸との酸付加塩を包含する。

【0019】

適当な医薬上許容される塩は、式 (I) の化合物の酸性部分が存在する場合、該酸性部分の塩、例えば、カルボキシ基またはフェノール性ヒドロキシ基の塩を包含する。

酸性部分の適当な塩は、金属塩、例えば、アルミニウム、アルカリ金属塩、例えば、リチウム、ナトリウムまたはカリウム、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムまたはマグネシウムおよびアンモニウムまたは置換アンモニウム塩、例えば、低級アルキルアミン、例えば、トリエチルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、例えば、2 - ヒドロキシエチルアミン、ビス - (2 - ヒドロキシエチル) - アミンまたはトリ - (2 - ヒドロキシエチル) - アミン、シクロアルキルアミン、例えば、ビシクロヘキシルアミンとの塩、またはプロカイン、ジベンジルピペリジン、N - ベンジル - - フェネチルアミン、デヒドロアビエチルアミン、N, N' - ビスデヒドロアビエチルアミン、グルカミン、N - メチルグルカミンあるいはピリジン型の塩基、例えば、ピリジン、コリジン、キニンまたはキノリンとの塩を包含する。

【0020】

適当な溶媒和物は、医薬上許容される溶媒和物である。

適当な医薬上許容される溶媒和物は水和物を包含する。

「アルキル」または (C<sub>1</sub> - 6) アルキルなる語は (それに反する特記がないかぎり)、単独で使用される場合、または他の基 (例えば、「アルコキシ」基) の一部を形成する場合、1 ~ 6 個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルキル基を包含し、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - プチル、イソブチルまたは t e r t - ブチル基を包含する。

【0021】

「アルケニル」または (C<sub>1</sub> - 6) アルケニルなる語は (それに反する特記がないかぎり)、単独で使用される場合、または他の基の一部を形成する場合、少なくとも 1 つの二重 C = C 結合を包含し、2 - 6 個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖不飽和炭素鎖を包含する。

「炭素環」なる語は、シクロアルキルおよびアリール環をいう。

「シクロアルキル」なる語は、3 ~ 7 個の環炭素原子を有する基を包含する。

【0022】

いずれかの (C<sub>1</sub> - 6) アルキル、(C<sub>1</sub> - 6) アルケニルおよび (C<sub>3</sub> - 7) シクロアルキル基に適当な置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アミノ、モノ - およびジ - (C<sub>1</sub> - 6) アルキルアミノカルボキサミド、スルホンアミド、(C<sub>1</sub> - 6) アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、アシルオキシ、(C<sub>3</sub> - 7) シクロアルキル、アリールおよび複素環からなる群から選択される 3 個までの置換基を包含する。

「アリール」なる語は、フェニルおよびナフチル、好ましくは、反対の特記がないかぎり、所望により、ハロゲン、アルキル、フェニル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル

10

20

30

40

50

、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、またはアルキルカルボニル基から選択される5個まで、好ましくは3個までの置換基を含むフェニルを包含する。

【0023】

「複素環」なる語は、5～12個の環原子、適当には5または6個を含有する芳香族複素環を含み、各環においてS、OまたはNから選択される4個までのヘテロ原子を含む基を包含する。

「アルキルカルボキシ」、「シクロアルキルアルキル」などの合成語は、2つの連結基を包含する化合物の成分をいい、該用語の後ろに名付けられた基は結合基であり、その結果、「アルキルカルボキシ」は(アルキル)-COO-を意味し、一方、「シクロアルキルアルキル」は(シクロアルキル)-(アルキル)-を意味する。

10

【0024】

反対の特記がないかぎり、いずれかの複素環基に適当な置換基は、アルキル、アルコキシ、アリールおよびハロゲンからなる群から選択される4個までの置換基を包含するか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒に、隣接する炭素原子上のいずれか2つの置換基がアリール基、好ましくはベンゼン環を形成していてもよく、ここに、該2つの置換基によって示されるアリール基の炭素原子はそれ自体、置換されていても、置換されていてもよい。

本明細書中で使用される場合、「ハロゲン」なる語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、好ましくは、フッ素、塩素または臭素をいう。

【0025】

本明細書中で使用される場合、「アシル」なる語は、酸の残基、特に、カルボン酸の残基、例えば、アルキル-またはアリール-カルボニル基を包含する。

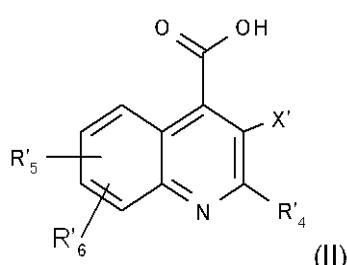
ある特定の試薬は、本明細書中において略記される。DCCはジシクロヘキシルカルボジイミドを示し、DMPはジメチルアミノピリジンを示し、DEAはジイソプロピルエチルアミンを示し、EDCは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を示す。HOBtは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを示し、THFはテトラヒドロフランを示し、DEAはジイソプロピルエチルアミンを示し、DEADはアゾジカルボン酸ジエチルを示し、PPh<sub>3</sub>はトリフェニルホスフィンを示し、DIADはアゾジカルボン酸ジイソプロピルを示し、DMEはジメトキシエタンを示し、DMFはジメチルホルムアミドを示し、NBSはN-ブロモスクシンイミドを示し、Pd/Cは炭素上のパラジウム触媒を示し、PPAはポリリン酸を示し、DPPAはアジ化ジフェニルホスホリルを示し、BOPはベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを示し、HFはフッ化水素酸を示し、TEAはトリエチルアミンを示し、TFAはトリフルオロ酢酸を示し、PCCはクロロクロム酸ピリジニウムを示す。

30

【0026】

本発明は、また、1の態様において、式(I)の化合物またはその塩および/またはその溶媒和物の調製法を提供し、該調製法は、式(II)：

【化4】



[式中、R'4、R'5、R'6およびX'は各々、式(I)または(Ib)に関して上記したR4、R5、R6およびXであるか、または各々、R4、R5、R6およびXに変換可能な基である]

50

で示される化合物またはその活性誘導体を式(III)：

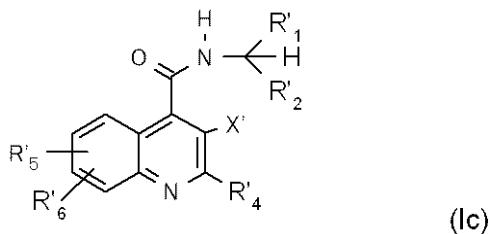
【化5】



[式中、R'1およびR'2は式(I)に関して定義したR1およびR2であるか、または各々、R1およびR2に変換可能な基もしくは原子である]

で示される化合物と反応させて、式(Ic)：

【化6】



[式中、R'1、R'2、X'、R'4、R'5およびR'6は上記のとおりである]

で示される化合物を形成させ、その後、下記の任意の工程：

(i) 必要に応じて、R'1、R'2、X'、R'4、R'5およびR'6のいずれか1つを各々、R1、R2、X、R4、R5およびR6に変換して式(I)の化合物を得る；  
 (ii) 式(I)の化合物を式(I)の別の化合物に変換する；および  
 (iii) 式(I)の化合物の塩および/またはその溶媒和物を調製するの1以上を行うことを特徴とする。

【0027】

他の基に変換可能な適当な基は、該基の保護された形態を包含する。

適当には、R'1、R'2、X'、R'4、R'5およびR'6は各々、R1、R2、X、R4、R5およびR6またはその保護された形態を示す。

式(II)の化合物が活性な誘導体として存在する場合が好ましい。

式(II)の化合物の適当な活性な誘導体は、式(II)の化合物、または式(II)の化合物のカルボキシ基が異なる基または原子、例えば、ハロゲン化アシル、好ましくは塩化物、またはアシルアジドもしくは無水カルボン酸に置き換わっている誘導体の一時的な活性形態である。

【0028】

他の適当な活性誘導体は、式(II)の化合物のカルボキシル部分とクロロギ酸アルキルとの間に形成された混合無水物；活性エステル、例えば、シアノメチルエステル、チオフェニルエステル、p-ニトロフェニルエステル、p-ニトロチオフェニルエステル、2,4,6-トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、N-ヒドロキシ-フタルイミドエステル、N-ヒドロキシペリジンエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルを包含し；別法では、式(II)の化合物のカルボキシル基がカルボジイミドまたはN,N'-カルボニルジイミダゾールを用いて活性化されてもよい。

【0029】

式(II)の化合物またはその活性な誘導体と式(III)の化合物との間の反応は、選択された特定の化合物に適当な慣用的な条件下で行われる。一般に、式(II)の化合物が活性な誘導体として存在する場合、該反応は、該活性誘導体を調製するのに用いられたのと同じ溶媒および条件を用いて行われ、好ましくは、該活性誘導体は、式(Ic)の化合物の形成前にその場で調製され、その後、式(I)の化合物またはその塩および/またはその溶媒和物が調製される。

【0030】

例えば、式(II)の化合物の活性な誘導体と式(III)の化合物との間の反応は：  
(a)まず、酸塩化物を調製し、次いで、該塩化物と式(III)の化合物とを、適当な非プロトン性溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)中、-70~50(好ましくは、-10~20)にて、無機塩基または有機塩基の存在下でカップリングすることによって；または

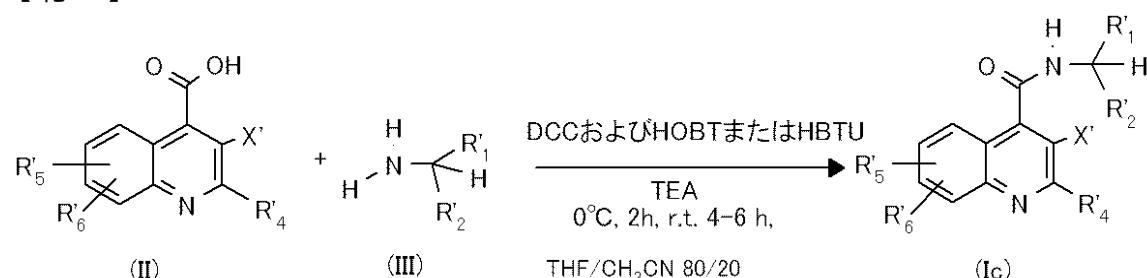
(b)適当な縮合剤、例えば、N,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)またはカルボジイミド、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)またはN-ジメチルアミノプロピル-N'-エチルカルボジイミドの存在下、好ましくは、収率を最大にし、ラセミ化工程を回避するためにN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、またはO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロスフェート(HBTU)の存在下、非プロトン性溶媒、例えば、アセトニトリル(MeCN)およびテトラヒドロフラン(THF)の混合物、例えば、1:9~7:3(MeCN:THF)の体積比の混合物中、所望の生産物の適当な形成率を提供するいずれかの温度、例えば、-70~50、好ましくは-10~25、例えば、0にて、式(II)の化合物を式(III)の化合物で処理することによって、行ってもよい。

### 【0031】

好ましい反応は、下記に示されるスキーム1において説明される。

#### スキーム1

#### 【化7】



[式中、R'1、R'2、X'、R'4、R'5およびR'6は上記のとおりである。]

### 【0032】

化合物(II)の対応するアルキル(例えば、メチルまたはエチル)エステルが利用される場合、スキーム1における化合物(Ic)への変換前に、化合物(II)への加水分解が必要とされる。かかる加水分解は、酸性条件下、例えば、10~36%塩酸下、30~100で行うことができる。

式(Ic)の化合物は式(I)の化合物に変換されてもよく、または適当な置換基の相互変換により、式(I)の化合物は式(I)の別の化合物に変換されてもよいことは明らかであろう。かくして、式(I)および(Ic)のある特定の化合物は、本発明の他の化合物の形成において有用な中間体である。

### 【0033】

したがって、さらなる態様において、本発明は、R'1、R'2、X'、R'4、R'5およびR'6の少なくとも1つが各々、R1、R2、X、R4、R5またはR6ではない上記式(Ic)の化合物を変換し、それにより、式(I)の化合物を提供し；その後、必要に応じて、下記の任意の工程：

(i)式(I)の化合物を式(I)の別の化合物に変換する；および  
(ii)式(I)の化合物の塩および/またはその溶媒和物を調製する  
の1以上を行うことを特徴とする、式(I)の化合物またはその塩および/またはその溶媒和物の調製法を提供する。

### 【0034】

適当には、式(Ic)の化合物において、変数R'1、R'2、X'、R'4、R'5およびR'6は、各々、R1、R2、X、R4、R5およびR6であるか、またはそれら

10

20

30

40

50

はその保護された形態である。

上記の変換、保護および脱保護は、適当な慣用的な試薬および条件を用いて行われ、さらに下記で論じられる。

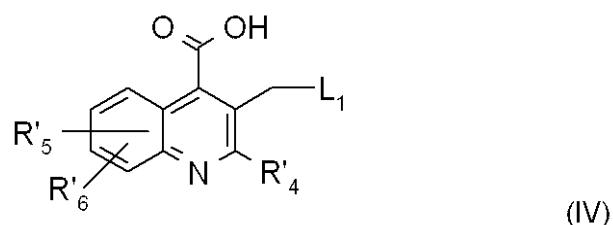
【0035】

$R_2$  が  $C_5$  または  $C_7$  シクロアルキル基であり、 $R_3$  がメチルであり、 $R_1$  が H である式 (I I I) のキラル化合物は、J. Org. Chem. (1996), 61 (12), 4130-4135において記載されている。 $R_2$  がフェニルであり、 $R_3$  がイソプロピルであり、 $R_1$  が H である式 (I I I) のキラル化合物は、例えば、Tetrahedron Lett. (1994), 35(22), 3745-6において記載される既知化合物である。

式 (I I I) の化合物は、既知の市販化合物であるか、あるいはそれらは、既知の方法、または既知化合物の調製に使用される方法と類似の方法、例えば、Liebigs Ann. der Chemie, (1936), 523, 199に記載の方法によって、既知化合物から調製できる。

本発明のいくつかの具体例において、式 (I I) の化合物または対応するアルキル（例えば、メチルまたはエチル）エステルは、式 (I V) :

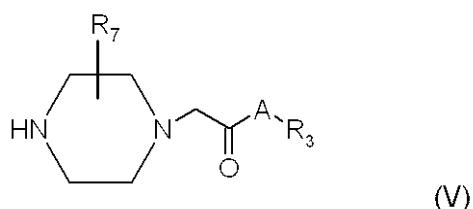
【化8】



[式中、 $R'_4$ 、 $R'_5$  および  $R'_6$  は上記のとおりであり、 $L_1$  はハロゲン原子、例えば、臭素原子である]

で示される化合物または対応するアルキル（例えば、メチルまたはエチル）エステルを式 (V) :

【化9】



[式中、 $R_3$  および  $R_7$  は、式 (I) に関して定義されたとおりである]  
で示される化合物またはその保護形態と反応させることによって調製される。

【0036】

適当には、式 (I V) の化合物または対応するアルキル（例えば、メチルまたはエチル）エステルと (V) との間の反応は、慣用的なアミノ化条件下で行われ、例えば、 $L_1$  が臭素原子である場合、該反応は好都合には、非プロトン性溶媒、例えば、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミド中、所望の生産物の適当な形成率を提供するいずれかの温度で、通常、周囲温度で行われ、好ましくは、該反応は、トリエチルアミン (T E A) または  $K_2CO_3$  の存在下で行われる。

【0037】

式 (V) の化合物は、既知の市販の化合物であるか、またはそれらは、既知化合物の調製に使用される方法に類似の方法、例えば、the Chemistry of the Amino Group, Patais (Ed.), Interscience, New York 1968; Advanced Organic Chemistry, March J, John Wiley & Sons, New York, 1992; J. Heterocyclic Chem. (1990), 27, 1559; Synthesis (1975), 135, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1997), 7, 555またはProtective Groups in Organic Synthesis (second edition), Wiley Interscience, (1991)に記載の方法またはそ

10

20

30

40

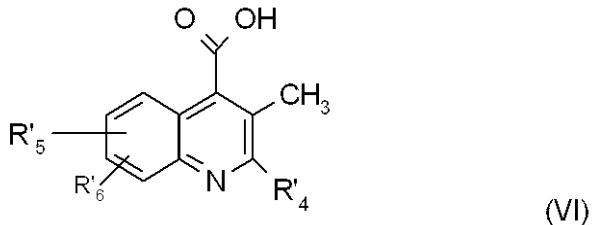
50

こに挙げられる他の方法を用いて調製できる。

【0038】

式(IV)の化合物または対応するアルキル(例えば、メチルまたはエチル)エステルは、式(VI)：

【化10】



10

[式中、R'4、R'5およびR'6は式(II)に関して上記したとおりである]で示される化合物または対応するアルキル(例えば、メチルまたはエチル)エステルの適当なハロゲン化によって調製されうる。

【0039】

適当なハロゲン化試薬は、必要とされるハロゲン原子の性質に依存する慣用的な試薬であり、例えば、L1が臭素である場合、好ましいハロゲン化試薬はN-ブロモスクシンイミド(NBS)である。

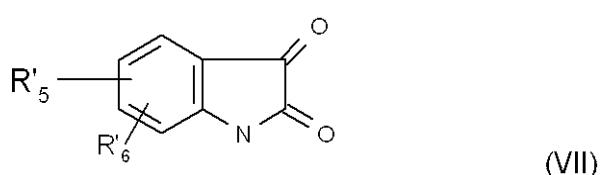
【0040】

式(VI)の化合物または対応するアルキル(例えば、メチルまたはエチル)エステルのハロゲン化は、適当には、慣用的な条件下で行われ、例えば、臭素化は、四塩化炭素CCl4、または1,2-ジクロロエタンまたはCH3CNなどの不活性溶媒中、所望の生産物の適当な形成率を提供するいずれかの温度にて、適当には、60~100などの高温にて、例えば、80にて、NBSで処理することによって行われ；好ましくは、該反応は、触媒量の過酸化ベンゾイルの存在下で行われる。

【0041】

式(VI)の化合物は、好都合には、式(VII)：

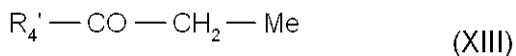
【化11】



30

[式中、R'5およびR'6は式(II)に関して上記したとおりである]で示される化合物を式(XIII)：

【化12】



40

[式中、R'4は式(II)に関して上記したとおりである]で示される化合物と反応させることによって調製される。

【0042】

式(VII)と(XIII)との間の反応は、好都合には、Pfitzinger反応条件を用いて行われる(例えば、J. Prakt. Chem. 33, 100 (1886), J. Prakt. Chem. 38, 582 (1888), J. Chem. Soc. 106 (1948) and Chem. Rev. 35, 152 (1944)参照のこと)。例えば、エタノールなどのアルカノール溶媒中、所望の生産物の適当形成率を提供するいずれかの温度(但し、一般には高温)、例えば、該溶媒の還流温度にて、好ましくは、水酸化カリウムまたはカリウムtert-ブトキシドなどの塩基の存在下である。P

50

fitzinger 反応は、また、J. Med. Chem. 38, 906 (1995) に記載されるように、酢酸または塩酸などの酸の存在下、所望の生産物の適当な形成率を提供する温度（但し、一般には高温）にて行われてもよい。

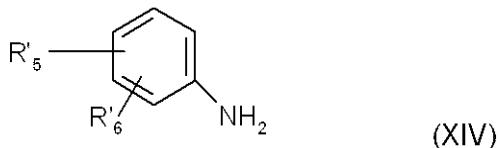
【0043】

式 (VII) の化合物は、既知化合物であるか、またはそれらは、既知化合物の調製に使用される方法にしたがって、例えば、J. Org. Chem. 21, 171 (1955); J. Org. Chem. 21, 169 (1955) に記載の方法にしたがって調製される。

【0044】

別法では、式 (VII) の化合物は、好都合には、式 (XIV) 10

【化13】



[式中、R'5 および R'6 は式 (II) に関して上記されたとおりである] で示される化合物を式 (XV) :

【化14】



20

[式中、R'4 は式 (II) に関して上記したとおりである] で示される化合物とオキソ酪酸の存在下で反応させることによって調製されうる。

【0045】

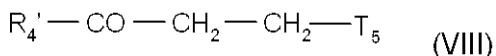
式 (XIV) と (XV) の化合物間の反応は、好都合には、Doebele 反応条件（例えば、Chem. Ber. 29, 352 (1894); Chem. Revs. 35, 153, (1944); J. Chem. Soc. B, 1969, 805 参照のこと）を用いて、例えば、エタノールなどのアルコール性溶媒中、所望の生産物の適当な形成率を提供するいざれかの温度（但し、一般には高温）、例えば、該溶媒の還流温度にて行われる。

式 (XIV) および (XV) の化合物は既知化合物であるか、またはそれらは、既知化合物の調製に使用される方法、例えば、Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry に記載されるような方法にしたがって調製される。

【0046】

本発明のいくつかの別の具体例において、式 (II) の化合物は、上記の式 (VII) の化合物を式 (VIII) :

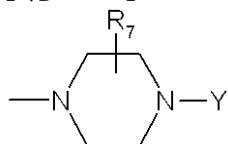
【化15】



30

[式中、R'4 は式 (II) に関して上記したとおりであり、T5 は基 :

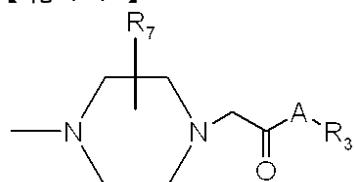
【化16】



(式中、Y はベンジル基などの保護基、特に、テルブトキシカルボニル基などの塩基性条件下で安定な保護基である) 50

で示される化合物と反応させ、その後、所望により、例えば、脱水素化によって、いずれかの保護基を除去し、および / またはいずれかの  $T_5$  基を：

【化 17】



に変換することによって調製される。

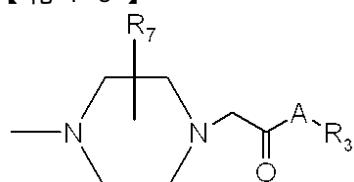
10

【0047】

式 (VII) および (VII') の化合物間の反応は、好都合には、Pfittzinger 反応条件 (例えば、J. Prakt. Chem. 33, 100 (1886), J. Prakt. Chem. 38, 582 (1888), J. Chem. Soc. 106 (1948) and Chem. Rev. 35, 152 (1944) 参照) を用いて、例えば、エタノールなどのアルカノール性溶媒中、所望の生産物の適当な形成率を提供するいずれかの温度 (但し、一般には高温)、例えば、該溶媒の還流温度にて、好ましくは、水酸化カリウムまたはカリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基の存在下で行われる。

【0048】

【化 18】

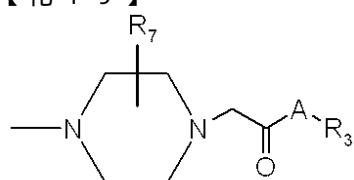


20

の保護形態は、保護される基の特定の性質にしたがって変化するが、通常の化学的習慣にしたがって選択される。

【0049】

【化 19】

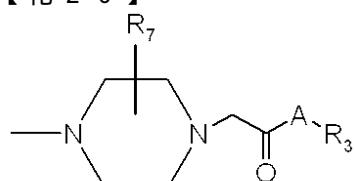


30

に変換可能な基は、対象の基の特異的性質に依存して、通常の化学的慣習によって、必要であり、適当であると決定される基を包含する。

【0050】

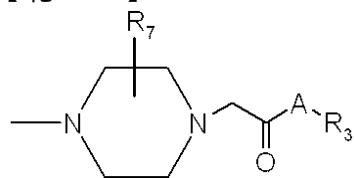
【化 20】



40

の保護形態を脱保護するための適当な脱保護方法および  $T_5$  を

## 【化21】

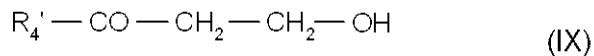


に変換するための適当な変換方法は、Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. New York, 1991 (Second Edt.) または Kocienski, P.J. Protecting groups. George Thieme Verlag, New York, 1994 および Chemistry of the Amino Group, Patais (Ed.), Interscience, New York 1968; または Advanced Organic Chemistry, March J, John Wiley & Sons, New York, 1992などの標準的テキストを参照にして、対象とする特定の基に依存する当該分野で通常用いられる方法であろう。

## 【0051】

式(VIII)の化合物は、式IX):

## 【化22】



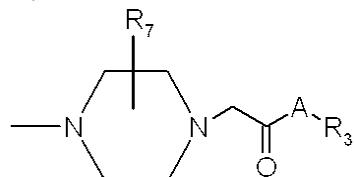
[式中、R'は式II)に関して上記したとおりである]

で示される化合物から、式IX)の化合物をまずハロゲン化、好ましくは、臭素化、またはメシリ化し、その後、そのようにして形成されたハロゲン化またはメシリ化産物を、T<sub>5</sub>基を形成可能な化合物と反応させて式(VII)の所望の化合物を提供することによって、調製される。

## 【0052】

T<sub>5</sub>が

## 【化23】



で示される基である場合、T<sub>5</sub>基を形成可能な化合物は、上記の式V)の化合物である。

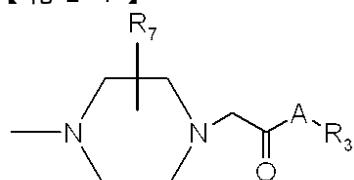
## 【0053】

式IX)の化合物のハロゲン化は、適当には、慣用的なハロゲン化試薬を用いて行われる。メシリ化は、好都合には、二塩化メチレンなどの不活性溶媒中、室温以下、例えば0°にて、好ましくはトリエチルアミンの存在下、塩化メシリを用いて行われる。

## 【0054】

式IX)の化合物とT<sub>5</sub>基を形成可能な化合物との間の反応条件は、該反応物の特定の性質によって決定される慣用的な条件であり、例えば、必要とされるT<sub>5</sub>が基

## 【化24】



であり、T<sub>5</sub>基を形成可能な必要な化合物が上記の式V)の化合物である場合、式I)

10

20

30

40

50

X) の化合物のハロゲン化またはメシリ化産物と式 (V) の化合物との間の反応は、式 (IV) および (V) の化合物間の反応について記載されたのと類似の条件下で行われる。

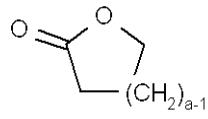
【0055】

$T_5$  基を形成可能な他の化合物は、 $T_5$  の特定の性質に依存するが、Chemistry of the Amino Group, Patais (Ed.), Interscience, New York 1968; および Advanced Organic Chemistry, March J, John Wiley & Sons, New York, 1992などの標準的なテキストを参照にして、通常の化学的慣習によって決定される適当な化合物である。

【0056】

式 (IX) の化合物は、式 (X) :

【化25】



(X)

[式中、a は式 (VIII) について上記したとおりである]

で示される化合物を式 (XI) :

【化26】



10

20

[式中、 $R'_5$  は式 (II) について上記したとおりである]  
で示されるリチウム塩と反応させることによって調製されうる。

【0057】

式 (X) および (XI) の化合物間の反応は、非プロトン性溶媒、例えば、ジエチルエーテル中、所望の生産物を適当な形成率で提供するいずれかの温度、通常 -10 ~ -30 などの低温にて、例えば、-20 にて行うことができる。

式 (VIII) の化合物は、既知の化合物であるか、またはそれらは、既知化合物の調製に使用された方法、例えば、J. Org. Chem. 21, 171 (1955); J. Org. Chem. 21, 169 (1955) に開示される方法にしたがって調製される。

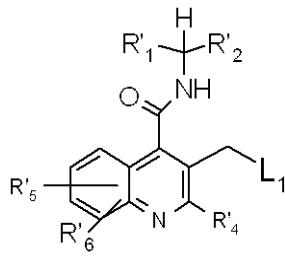
【0058】

式 (X) および (XI) の化合物は既知化合物であるか、またはそれらは、既知化合物の調製に使用された方法、例えば、Krow G. R. in Organic Reactions, Vol 43, page 251, John Wiley & Sons Inc. 1994 (式 (X) の化合物の場合) および Organometallics in Synthesis, Schlosser M. (Ed), John Wiley & Sons Inc. 1994 (式 (XI) の化合物の場合) によって開示された方法にしたがって調製される。

【0059】

別の態様において、本発明は、式 (I) の化合物またはその塩および / またはその溶媒和物の調製法であって、式 (XVII) :

【化27】



(XVII)

30

40

[式中、 $R'_1$ 、 $R'_2$ 、 $R'_4$ 、 $R'_5$  および  $R'_6$  は各々、上記の  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  または  $R_6$  であるか、あるいは各々、上記の  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  または  $R_6$  に変換可能な基であり (但し、 $R'_2$  は性質上、芳香族ではない)、 $L_1$  は臭素原子などの

50

## ハロゲン原子を示す】

で示される化合物を式(V)の化合物またはその保護形態またはそれに変換可能な基と反応させ、その後、下記の任意の工程：

(i)  $R'_1$ 、 $R'_2$ 、 $R'_3$ 、 $R'_4$ 、 $R'_5$  および  $R'_6$  のいずれか 1 つを各々、必要に応じて  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  または  $R_6$  に変換して式(I)の化合物を得る；

(i i) 式(I)の化合物を必要に応じて、式(I)の別の化合物に変換する；および

(i i i) 式(I)の化合物の塩および/またはその溶媒和物を調製する

の 1 以上を行うことを特徴とする調製法を提供する。

## 【0060】

式(V)の化合物の保護形態は、保護されている基の特定の性質にしたがって変化する 10 が、通常の化学的慣習にしたがって選択されるであろう。

$R_3$  に変換可能な基は、対象とする  $R_3$  の特異的性質に依存して、通常の化学的慣習によって、必要とされ、適当であると決定された基を包含する。

## 【0061】

$R_3$  の保護形態を脱保護するための適当な脱保護方法および  $R'_3$  を  $R_3$  に変換するための適当な変換方法は、Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc. New York, 1991 (Second Edt.) または Kocienski, P.J. *Protecting groups*. George Thieme Verlag, New York, 1994 および Chemistry of the Amino Group, Patais (Ed.), Interscience, New York 1968; または Advanced Organic Chemistry, March J, John Wiley & Sons, New York, 1992などの標準的なテキスト 20 を参照にして、対象となる特定の基に依存して、当該分野で通常用いられる方法であろう。

## 【0062】

他の基に変換可能な適当な基は、該基の保護形態を包含する。

適当には、 $R'_1$ 、 $R'_2$ 、 $R'_3$ 、 $R'_4$ 、 $R'_5$  および  $R'_6$  は各々、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  またはその保護形態を示す。

## 【0063】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  の保護形態を脱保護するための適当な脱保護方法および  $R'_1$ 、 $R'_2$ 、 $R'_3$ 、 $R'_4$ 、 $R'_5$  および  $R'_6$  を各々、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  に変換するための変換方法は、Greene, T.W. and Wuts, P.G. 30 .M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc. New York, 1991 (Second Edt.) または Kocienski, P.J. *Protecting groups*. George Thieme Verlag, New York, 1994 および Chemistry of the Amino Group, Patais (Ed.), Interscience, New York 1968; または Advanced Organic Chemistry, March J, John Wiley & Sons, New York, 1992などの標準的なテキストを参照にして、対象とする特定の基に依存して、当該分野で通常用いられる方法であろう。

## 【0064】

適当には、式(XVII)および(XVIII)の化合物間の反応は、慣用的なアミノ化条件下で行われ、例えば、 $L_1$  が臭素原子である場合、該反応は、好都合には、非プロトン性溶媒、例えば、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル中、所望の生産物を適当な形成率で提供するいずれかの温度、通常、周囲温度にて行われ；好ましくは、該反応は、トリエチルアミン(TEA)、水素化ナトリウムまたは  $K_2CO_3$  の存在下で行われる。

## 【0065】

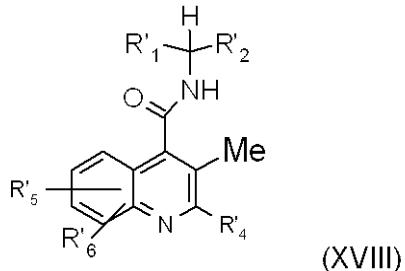
式(XVIII)の化合物は既知の市販化合物であるか、またはそれらは、既知化合物の調製に使用される方法に類似の方法、例えば、the Chemistry of the Amino Group, Patais (Ed.), Interscience, New York 1968; Advanced Organic Chemistry, March J, John Wiley & Sons, New York, 1992; J. Heterocyclic Chem. (1990), 27, 1559; Synthesis (1975), 135, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1997), 7, 555, または Protective Groups in Organic Synthesis (second edition), Wiley Interscience, (1991)に記載される 50

方法またはそこに挙げられる他の方法を用いて調製できる。

【0066】

式(XVII)の化合物は、式(XVIII)：

【化28】



[式中、R'1、R'2、R'4、R'5およびR'6は式(XV)に関して上記したとおりである]

で示される化合物の適当なハロゲン化によって調製される。

【0067】

適当なハロゲン化試薬は、必要とされるハロゲン原子の性質に依存する慣用的な試薬であり、例えば、L1が臭素である場合、好ましいハロゲン化試薬はN-ブロモスクシンイミド(NBS)である。

式(XVIII)の化合物のハロゲン化は、慣用的な条件下で行われ、例えば、臭素化は、不活性溶媒、例えば、四塩化炭素CCl4または1,2-ジクロロエタンまたはCH3CN中、所望の生産物の適当な形成率を提供するいずれかの温度にて、適当には、60～100などの高温にて、例えば、80にてNBSで処理することによって行われ；好ましくは、該反応は、触媒量の過酸化ベンゾイルの存在下で行われる。

【0068】

適当には、式(XVIII)の化合物は、上記の式(VI)の化合物またはその活性な誘導体を上記の式(III)の化合物(ここに、R'2は性質上、芳香族ではない)と反応させることによって調製されうる。

上記のように、式(VI)の化合物が活性誘導体として反応混合物中に存在することが好ましい。

【0069】

式(VI)の化合物またはその活性な誘導体と式(III)の化合物との間の反応は、選択された特定の化合物に適当な慣用的な条件下で行われる。一般に、式(VI)の化合物が活性な誘導体として存在する場合、該反応は、該活性な誘導体の調製に使用されたのと同じ溶媒および条件を用いて行われ、好ましくは、該活性な誘導体は、式(XVIII)の化合物を形成する前に、その場で調製される。

例えば、式(VI)の化合物の活性な誘導体と式(III)の化合物との間の反応は：

(a) まず、酸塩化物を調製し、次いで、該塩化物と式(III)の化合物とを、適当な非プロトン性溶媒、例えば、二塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン中、-70～50(好ましくは、20～還流温度)にて、無機塩基または有機塩基の存在下でカップリングすることによって；または

(b) 適当な縮合剤、例えば、N,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)またはカルボジイミド、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)またはN-ジメチルアミノプロピル-N'-エチルカルボジイミドの存在下、好ましくは、収率を最大にし、ラセミ化工程を回避するためにN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(Synthesis, 453, 1972参照)、またはO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)の存在下、非プロトン性溶媒、例えば、アセトニトリル(MeCN)およびテトラヒドロフラン(THF)の混合物、例えば、1:9～7:3(MeCN:THF)の体積比の混合物中、所望の生産物の適当な形成率を提供するいずれかの温度、例えば、-70～50、好ましくは-

20

30

40

50

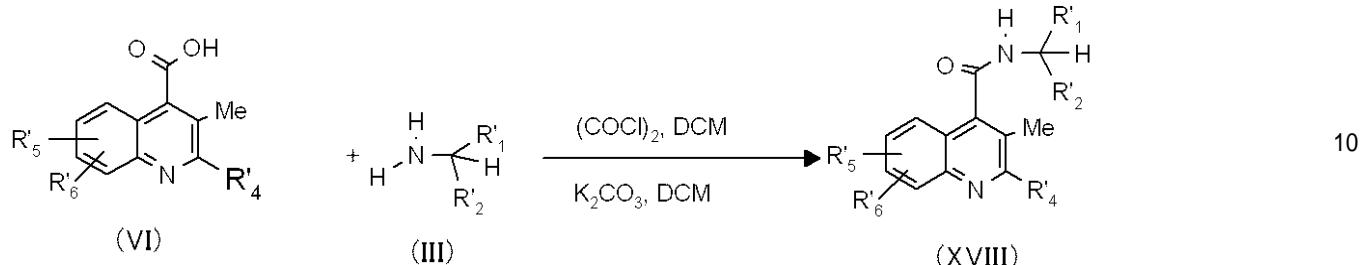
10~25、例えば、0にて、式(VI)の化合物を式(III)の化合物で処理することによって、行ってもよい。

【 0 0 7 0 】

好みい反応は、下記のスキーム 2 において説明される。

## スキーム2

【化 2 9】



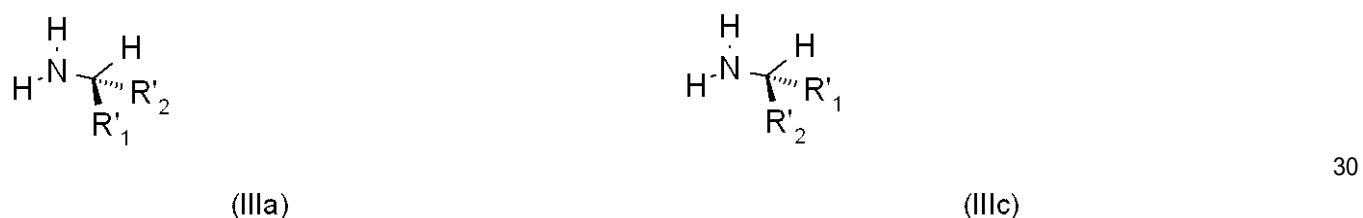
[ 0 0 7 1 ]

化合物(VI)の対応するアルキル(例えば、メチルまたはエチル)エステルを利用する場合、スキーム2において化合物(XVII)への変換前に、加水分解が必要とされる。かかる加水分解は、10-36%塩酸のような酸性条件下、30~100の温度範囲にて行うことができる。

( 0 0 7 2 )

上記のように、式(I)の化合物は、1以上の立体異性形態において存在していてもよく、本発明の方法は、ラセミ体ならびに鏡像異性的に純粹な形態を生産しうる。したがって、式(I)の化合物の純粹な鏡像異性体は、上記の式(II)の化合物を式(IIa)または(IIc)：

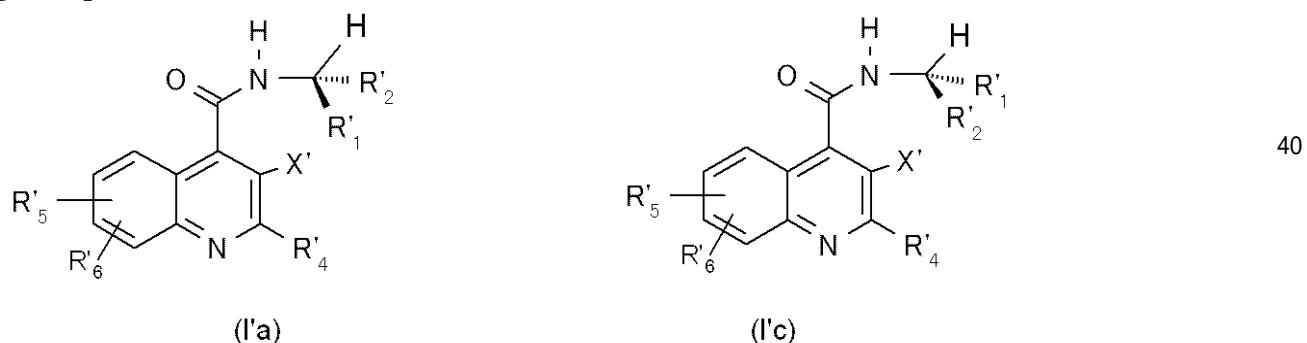
【化 3 0】



[ 式中、 $R'$  および  $R''$  は上記のとおりである ]

で示される適当な鏡像異性的に純粋な第1アミンと反応させて、式(I'a)または(I'c)：

【化 3 1】



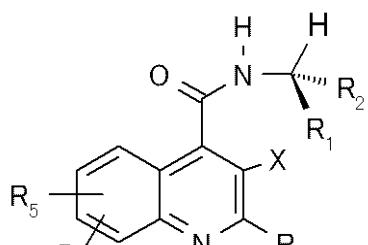
[式中、 $R'$ <sub>1</sub>、 $R'$ <sub>2</sub>、 $X'$ 、 $R'$ <sub>4</sub>、 $R'$ <sub>5</sub>および $R'$ <sub>6</sub>は上記のとおりである]で示される化合物を得ることによって得ることができる。

( 0 0 7 3 )

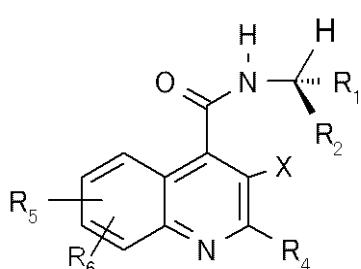
式 (I', a) または (I', c) の化合物は、次いで、上記の変換方法によって、式 (I) 50

a) または (Ic) :

【化32】



(Ia)



(Ic)

10

[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、X、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は上記のとおりである] で示される化合物に変換してもよい。

【0074】

光学異性体を分離するための別法は、慣用的な分別分離方法、特に、分別結晶化方法を用いることである。かくして、式(I)の化合物の純粋な鏡像異性体は、式(I)のラセミ化合物と光学活性強酸分割剤、例えば、カンファースルホン酸、酒石酸、O,O'-ジ-p-トルイル酒石酸またはマンデル酸との、適当なアルコール性溶媒、例えば、エタノールまたはメタノール中、またはケトン性溶媒、例えば、アセトン中における反応によって形成されるジアステレオマー塩の分別結晶化によって得られる。該塩形成過程は、20 ~ 80、好ましくは50で行うべきである。

【0075】

式(I)の1の化合物の式(I)のさらなる化合物への適当な変換は、例えば：  
(i) 例えは希塩酸を用いる、穏やかな酸性加水分解によって、ケタールをケトンに変換し；  
(i i) ホウ化水素還元剤の使用によって、ケトンをヒドロキシ基に還元し；  
(i i i) 塩基性加水分解を用いて、カルボン酸エステル基をカルボキシル基に変換し；および/または  
(i v) ホウ化水素還元剤の使用によって、カルボン酸エステル基をヒドロキシメチル基に還元することによる、1のX基の別のX基への変換を含む。

【0076】

上記のように、必要な場合、上記されるように、通常、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、X、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> または R<sub>6</sub> の保護された形態である R'<sub>1</sub>、R'<sub>2</sub>、X'、R'<sub>4</sub>、R'<sub>5</sub> および R'<sub>6</sub> のいずれかの基の R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、X、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> への変換は、適当な脱保護方法などの適当な慣用的な条件を用いて行えばよい。

上記の反応のいずれかにおいて、基質分子中のいずれかの反応基が、例えは、Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. New York, 1991 (Second Edt.) または Kocienski, P.J. Protecting groups. George Thieme Verlag, New York, 1994に記載されるような従来の化学的な慣習にしたがって保護および脱保護されることは明らかであろう。

【0077】

上記の反応のいずれかにおける適当な保護基は、当該分野で慣用的に使用されるものである。かくして、例えは、適当なヒドロキシ保護基は、ベンジルまたはトリアルキルシリル基を包含する。

かかる保護基の形成および除去の方法は、保護されている分子に適当な慣用的な方法である。かくして、例えは、ベンジルオキシ基は、適当な化合物をハロゲン化ベンジル、例えは、臭化ベンジルで処理することによって調製されてもよく、次いで、所望により、該ベンジル基を好都合には、触媒的水素化または穏やかなエーテル分解試薬、例えは、ヨウ化トリメチルシリルまたは三臭化ホウ素を用いて除去してもよい。

20

30

40

50

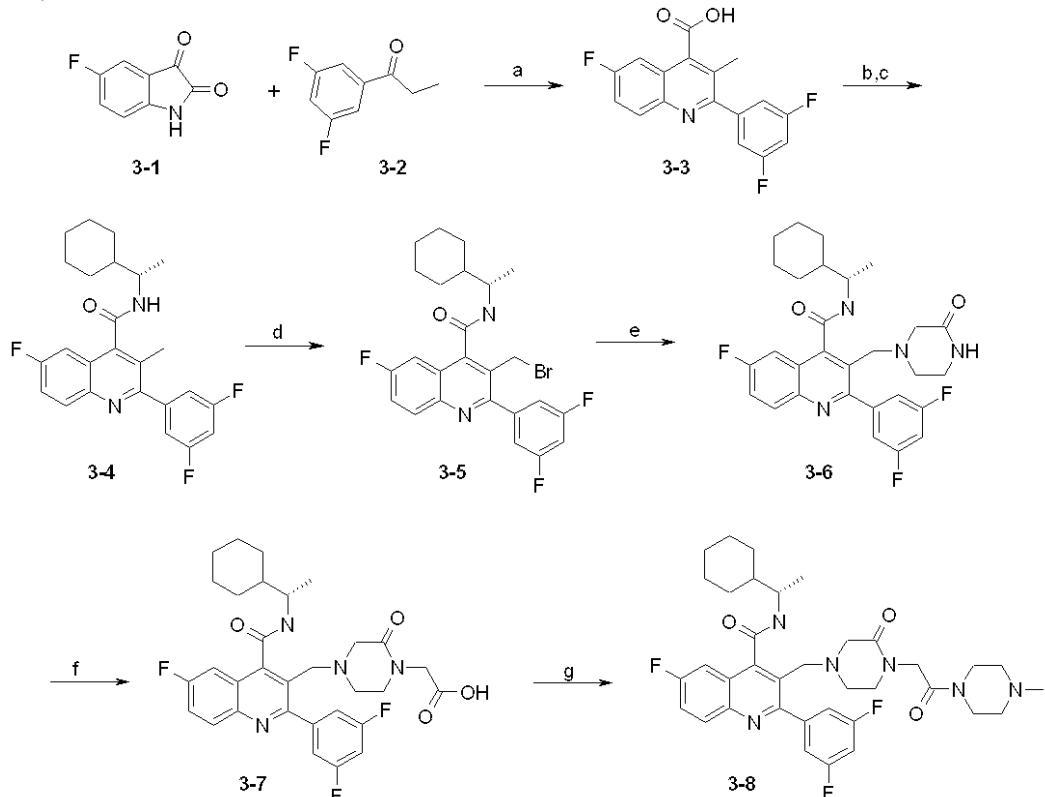
## 【0078】

本発明の化合物を製造するための好ましい方法は、スキーム3において説明される。

## 【0079】

## スキーム3

## 【化33】



試薬および条件： a ) KOH, EtOH; b ) 塩化オキサリル, DMF (cat.) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c ) (S)-シクロヘキシリルエチルアミン, トリエチルアミン, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d ) NBS, 過酸化ジベンゾイル, CH<sub>3</sub>CN; e ) 2-オキソ-ピペラジン, N,N-ジイソプロピルエチルアミン; f ) NaH, ヨード酢酸エチルエステル, DMSO; g ) 1-メチルピペラジン, HBTU, N,N-ジイソプロピルエチルアミン, DMF

## 【0080】

かくして、5-フルオロイサチニンおよび3,5-ジフルオロプロピオフェノンの塩基性条件下での反応は、カルボン酸3-3を生産する。これを、酸クロリドを介し、次いで、(S)-シクロヘキシリルエチルアミンとの反応によって、アミド3-4に変換する。NBSを用いる臭素化、次いで、Hunig's塩基の存在下、2-オキソ-ピペラジンを用いる該臭化物のS<sub>N</sub>2置換により、化合物3-6を生産する。水素化ナトリウムの存在下、ヨード酢酸エチルエステルを用いるピペラジノン窒素のアルキル化、次いで、塩基性条件下における加水分解により、酸3-7を提供する。酸3-7は、DMF中における4-メチルモルホリンの存在下、1-メチルピペラジンおよびHBTUを用いる標準的条件下、所望のアミドに変換してもよく、それにより、アミド3-8を得る。

## 【0081】

別法では、スキーム3の化合物3-6に対応する下記の4-7(ここに、R4は上記のとおりである)によって示される化合物を、スキーム4において下記に説明される方法によって調製してもよい。化合物4-7は、次いで、スキーム3の最後の2工程(fおよびg)にしたがって、式(I)の化合物に変換することができる。

## 【0082】

## スキーム4

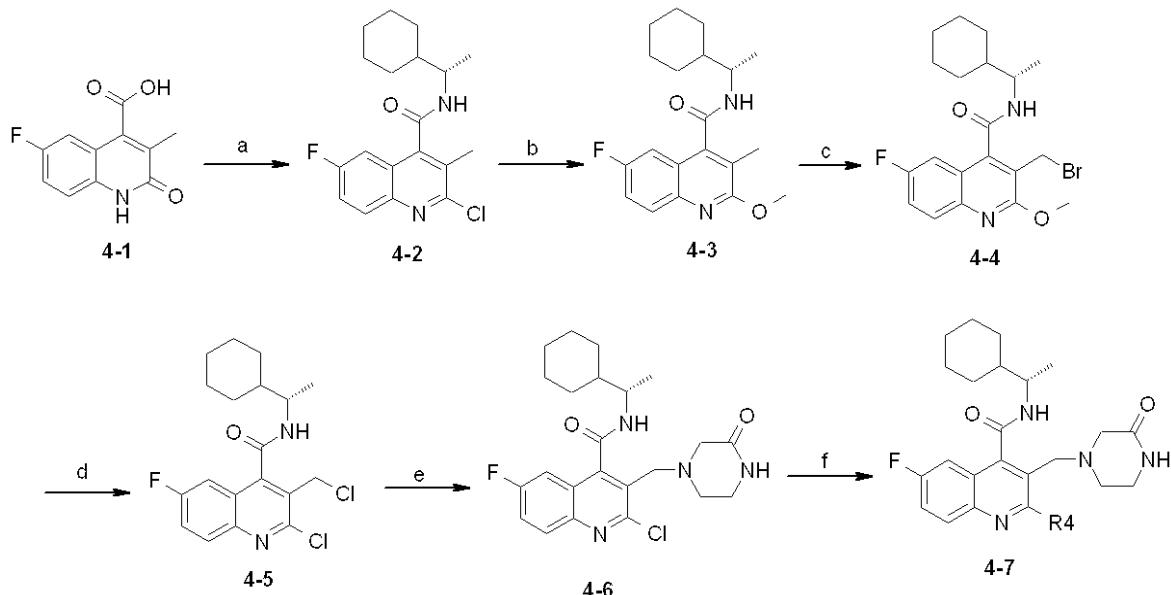
10

20

30

40

## 【化34】



試薬および条件：a) 塩化オキサリル, DMF (cat.)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (S)-シクロヘキシリルエチルアミン, トリエチルアミン,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{NaH}$ ; c) NBS, 過酸化ジベンゾイル,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; d) 塩化オキサリル, DMF (cat.)  $\text{CHCl}_3$ ; e) 2-オキソ-ピペラジン, N,N-ジイソプロピルエチルアミン; f) (R4)B(OH)2, Pd(0), ジオキサン-水

## 【0083】

かくして、酸4-1（調製に関し、Batt, D.G. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 1745参照をこと）の塩化オキサリルでの処理により、2つの変換：キノリンから2-クロロ-キノリンおよび酸から酸クロリドへの変換が完了する。得られる酸クロリドを(S)-1-シクロヘキシリル-エチルアミンと反応させて、アミド4-2を得る。メタノールとの反応により、2-メトキシ-キノリン4-3が提供される。N-ブロモスクシンイミド(NBS)を用いるラジカル臭素化、次いで、塩化オキサリルでの処理、および2-オキソ-ピペラジンでの置換により、次いで、4-6を提供する。(R4)B(OH)2を用いるSuzukiクロスカップリング反応により、化合物4-7を得る。

## 【0084】

上記のように、式(I)の化合物は、有用な医薬特性を有する。

したがって、本発明は、また、活性な治療物質として有用な式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を提供する。

したがって、本発明は、また、活性な治療物質として有用な式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を提供する。

## 【0085】

特に、本発明は、また、第1および第2の状態の治療または予防のための式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を提供する。

本発明は、さらに、式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物および医薬上許容される担体を含んでなる医薬組成物を提供する。

本発明は、また、第1および第2の状態の治療のための医薬の製造における式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物の使用を提供する。

## 【0086】

上記のように、第1の状態は、呼吸疾患、例えば、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、気道過反応性、咳；炎症疾患、例えば、炎症性腸疾患、乾癬、結合組織炎、骨関節炎、関節リウマチおよび炎症性疼痛；神経性炎症または末梢性ニューロパシー、アレルギー、例えば、湿疹および鼻炎；眼病、例えば、眼炎症、結膜炎、春季結膜炎など；皮膚疾患、皮膚障害および搔痒、例えば、皮膚膨疹および発赤、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、

蕁麻疹および他の湿疹様皮膚炎；有害な免疫学的反応、例えば、移植組織の拒絶および免疫強化または抑制に関連した障害、例えば、全身性エリテマトーデス；胃腸（G I）障害およびG I管の疾患、例えば、内臓のニューロン調節に関連した障害、例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性大腸症候群（I B S）、胃食道逆流症（gastro-exophageous reflex disease）（G E R D）；尿失禁および膀胱機能の障害；腎障害を包含する。

#### 【0087】

上記のように、第2の状態は、中枢神経系の障害、例えば、不安、鬱、精神病および統合失調症；神経変性障害、例えば、A I D S関連痴呆、アルツハイマー型の老人性痴呆症、アルツハイマー病、ダウン症候群、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、運動障害、および痙攣障害（例えば、癲癇）；脱髓疾患、例えば、多発性硬化症および筋萎縮性側索硬化症および他の神経病理学的障害、例えば、糖尿病性ニューロパシー、A I D S関連ニューロパシー、化学療法誘導性ニューロパシーおよび神経痛；耽溺障害、例えば、アルコール中毒；ストレス関連身体障害；反射性交感神経性ジストロフィー、例えば、肩／手症候群；気分変調障害；摂食障害（例えば、食料摂取疾患）；線維症および膠原病、例えば、鞆皮症および好酸球性肝蛭症；血管拡張および血管痙攣疾患によって引き起こされる血流障害、例えば、アンギナ、偏頭痛およびレイノー（Reynaud）病および、例えば、上記の状態のいずれかに寄与するか、または関連する疼痛または侵害需要、特に、偏頭痛における疼痛の伝達を包含する。

#### 【0088】

かかる医薬、および本発明の組成物は、本発明の化合物を適当な担体と混合することによって調製されうる。それは、希釈剤、結合剤、增量剤、崩壊剤、フレーバー剤、着色剤、滑沢剤または保存料を慣用的な方法で含んでいてもよい。

10

これらの慣用的な賦形剤は、例えば、該状態を治療するための既知の剤の組成物の調製と同様に用いられればよい。

#### 【0089】

好ましくは、本発明の医薬組成物は、単位投与形態、および医学または獣医学の分野における使用に適合した形態にある。例えば、かかる調製物は、該状態の治療における薬剤として使用するための手書きまたは印刷された説明書を添付したパック形態にあってよい。

本発明の化合物に適当な投与範囲は、用いられる化合物および患者の状態に依存する。それはまた、特に、吸収性に対する効力の関係ならびに投与頻度および経路に依存するであろう。

20

#### 【0090】

本発明の化合物または組成物は、いずれかの経路による投与のために処方されればよく、好ましくは、単位投与形態またはヒト患者が单一投与量で服用しうる形態にある。有利には、該組成物は、経口、直腸、局所、非経口、静脈内または筋内投与に適する。調製物は、活性成分のゆっくりとした放出を与えるように設計してもよい。

組成物は、例えば、錠剤、カプセル、サッシェ、バイアル、粉末、顆粒、ロゼンジ、復元可能な粉末、または液体調製物、例えば、溶液または懸濁液、または座剤の形態であってもよい。

30

#### 【0091】

該組成物、例えば、経口投与に適した形態は、慣用的な賦形剤、例えば、結合剤、例えば、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントゴム、またはポリビニルピロリドン；增量剤、例えば、ラクトース、糖類、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン；錠剤滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム；崩壊剤、例えば、デンプン、ポリビニルピロリドン、デンブングリコール酸ナトリウムまたは微結晶セルロース；または医薬上許容される硬化剤（setting agents）、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムを含有していてもよい。

#### 【0092】

固体組成物は、混合、充填、錠剤成形などの慣用的な方法によって得られうる。反復混

40

50

合操作を用いて、大量の增量剤を用い、活性剤を組成物中に分布させてもよい。該組成物が錠剤、粉末またはロゼンジの形態にある場合、固体医薬組成物を処方するのに適当ないずれかの担体を用いればよく、例えば、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、グルコース、ラクトース、シュークロース、米粉およびチョークである。錠剤は、通常の製薬慣習においてよく知られた方法にしたがって、特に、腸溶性コーティングを用いて、被覆してもよい。該組成物は、また、摂取可能なカプセル、例えば、所望により、担体または他の賦形剤と共に、該化合物を含有しているゼラチンの形態であってもよい。

#### 【0093】

液体のような経口投与用組成物は、例えば、エマルジョン、シロップ、またはエリキシルの形態であってもよく、または水もしくは他の適当なビヒクルで使用前に復元するための乾燥品として提供されてもよい。かかる液体組成物は、慣用的な添加物、例えば、懸濁化剤、例えば、ソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、水素添加食用脂；乳化剤、例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、またはアラビアゴム；食用油、例えば、アーモンド油、分別ヤシ油、油性エステル、例えば、グリセリンのエステル、またはプロピレングリコール、またはエチルアルコール、グリセリン、水または生理食塩水を包含する水性または非水性ビヒクル；保存料、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピルあるいはソルビン酸；および所望により、慣用的なフレーバーまたは着色剤を含有していてもよい。

#### 【0094】

本発明の化合物は、また、非経口経路によって投与されてもよい。ルーチンな医薬的手法にしたがって、該組成物は、例えば、座剤として直腸投与用に処方されうる。それらは、また、医薬上許容される液体、例えば、発熱物質不含滅菌水または非経口的に許容される油または液体の混合物中における水性または非水性溶液、懸濁液またはエマルジョンにおける注射可能な形態において提供するために処方されうる。該液体は、静菌剤、抗酸化剤または他の保存料、溶液を血液と等張にするバッファーまたは溶質、濃化剤、懸濁化剤または他の医薬上許容される添加剤を含有していてもよい。かかる形態は、アンプルまたは使い捨ての注射装置などの単位投与形態において、またはそこから適当な投与量が引き出されるボトルなどの複数回投与形態、または注射可能処方を調製するために使用できる固体形態もしくは濃縮物において提供されるであろう。

#### 【0095】

本発明の化合物は、また、鼻または口経路を介して、吸入によって投与されうる。かかる投与は、所望により、例えば、炭化水素プロペラントに懸濁された、本発明の化合物および適当な担体を含んでなるスプレー処方を用いて行うことができる。

好みのスプレー処方は、微粉化した化合物粒子を、懸濁した粒子の沈降を防ぐために界面活性剤、溶媒または分散剤と組み合わせて含んでなる。好みのスプレー処方は、化合物粒子サイズは、約2~10ミクロンである。

本発明の化合物の投与のさらなる様式は、皮膚パッチ処方を用いる経皮送達を含む。好みの処方は、皮膚に接着する加圧感受性接着剤中に分散させた本発明の化合物を含み、それにより、該化合物が該接着剤から放散して、皮膚を介して患者に送達することが可能となる。一定速度の経皮的吸收のために、当該分野で既知の加圧感受性接着剤、例えば、天然ゴムまたはシリコーンを用いることができる。

#### 【0096】

上記のように、化合物の有効投与量は、使用される特定の化合物、患者の状態、ならびに投与頻度および経路に依存する。単位投与量は、一般に、20~1000mg、好みは、30~500mg、特に50、100、150、200、250、300、350、400、450または500mg含有するであろう。該組成物は、1日に1回以上、例えば、1日に2、3または4回投与してもよく、70kgの成人の総一日量は、通常、100~3000mgの範囲である。別法では、単位投与量は、2~20mgの活性成分を含有し、所望により、上記の一日量を与えるように、複数回投与される。

10

20

30

40

50

本発明にしたがって投与する場合、本発明の化合物を用いて、許容できない毒生物学的效果は予測されない。

【0097】

本発明は、また、哺乳動物、特にヒトにおいて、第1および第2の状態の治療および/または予防のための方法であって、かかる治療および/または予防の必要な哺乳動物に、有効な非毒性の医薬上許容される量の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物を投与することを特徴とする方法を提供する。

本発明の化合物の、NK<sub>3</sub>リガンドとしての活性は、モルモットおよびヒトNK<sub>3</sub>受容体に対する放射能標識されたNK<sub>3</sub>リガンド、[<sup>1-2-5</sup>I]-[Me-Phe<sup>7</sup>]-NK Bまたは[<sup>3</sup>H]-Senktideの結合を阻害する能力によって決定される (Renzetti et al, 1991, *Neuropeptide*, 18, 104-114; Buell et al, 1992, *FEBS*, 299(1), 90-95; Chung et al, 1994, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 198(3), 967-972)。

【0098】

使用される結合アッセイは、平衡条件においてNK<sub>3</sub>受容体に対する[<sup>1-2-5</sup>I]-[Me-Phe<sup>7</sup>]-NK Bおよび[<sup>3</sup>H]-Senktide特異的結合を50%減少させるのに必要な個々の化合物の濃度(IC<sub>50</sub>)の決定を可能にする。

結合アッセイは、試験される各化合物について、2連または3連で行われる2-5回の別々の実験の平均IC<sub>50</sub>値を提供する。本発明の最も強力な化合物は、10-1000nMのIC<sub>50</sub>値を示す。本発明の化合物のNK<sub>3</sub>-アンタゴニスト活性は、モルモット回腸 (Maggi et al, 1990, *Br. J. Pharmacol.*, 101, 996-1000) およびウサギ単離虹彩括約筋 (Hall et al., 1991, *Eur. J. Pharmacol.*, 199, 9-14) のSenktide誘導性収縮ならびにヒトNK<sub>3</sub>受容体媒介性Ca<sup>++</sup>動員 (Mochizuki et al, 1994, *J. Biol. Chem.*, 269, 9651-9658) を阻害する能力によって決定される。モルモットおよびウサギイン・ビトロ機能アッセイは、試験される各化合物について、3-8回の別々の実験の平均K<sub>B</sub>値を提供し、ここに、K<sub>B</sub>は、Senktideの濃度応答曲線において2倍右側にシフトするのに必要な個々の化合物の濃度である。ヒト受容体機能アッセイは、アゴニストNK Bによって誘導されるCa<sup>++</sup>動員を50%減少させるのに必要な個々の化合物の濃度(IC<sub>50</sub>値)の決定を可能にする。該アッセイにおいて、本発明の化合物はアンタゴニストとして作用する。

【0099】

NK-2リガンドとしての本発明の化合物の活性は、放射能標識したNK-2リガンド、[<sup>1-2-5</sup>I]-NKAまたは[<sup>3</sup>H]-NKAのヒトNK-2受容体への結合を阻害する能力によって決定される (Aharony et al, 1992, *Neuropeptide*, 23, 121-130)。

使用される結合アッセイは、平衡条件においてNK-2受容体への[<sup>1-2-5</sup>I]-NKAおよび[<sup>3</sup>H]-NKA特異的結合を50%減少させるのに必要な個々の化合物の濃度(IC<sub>50</sub>)の決定を可能にする。

【0100】

結合アッセイは、試験される各化合物について、2連または3連で行われる2-5回の別々の実験の平均IC<sub>50</sub>値を提供する。本発明の最も強力な化合物は、1-1000nM、例えば、1-100nM範囲のIC<sub>50</sub>値を示す。本発明の化合物のNK-2-アンタゴニスト活性は、ヒトNK-2受容体媒介性Ca<sup>++</sup>動員を阻害する能力によって決定される (Mochizuki et al, 1994, *J. Biol. Chem.*, 269, 9651-9658)。ヒト受容体機能アッセイは、アゴニストNKAによって誘導されるCa<sup>++</sup>動員を50%減少させるのに必要な個々の化合物の濃度(IC<sub>50</sub>値)の決定を可能にする。該アッセイにおいて、本発明の化合物はアンタゴニストとして作用する。

【0101】

病態の治療における本発明の化合物の治療上の可能性は、齧歯類疾患モデルを用いて評価できる。

上記のように、式(I)の化合物は、また、診断道具として有用であると考えられる。したがって、本発明は、ニューロキニン-2およびニューロキニン-3受容体活性(正常

10

20

30

40

50

、過剰活性または過少活性)が患者の症状に関係する程度を評価するための診断道具として有用な式(I)の化合物を包含する。かかる使用は、患者から得られた細胞試料の、例えば、限定するものではないが、タキキニアゴニスト誘導性イノシトールリン酸代謝回転または電気生理学的活性化を包含する該活性のアンタゴニストとしての、式(I)の化合物の使用を含む。式(I)の化合物の存在または不在下において、かかる活性の比較は、該組織におけるアゴニスト影響の媒介におけるNK-2およびNK-3受容体の関与の程度を開示するであろう。

### 【0102】

#### 説明および実験

核磁気共鳴スペクトルは、Bruker AC400分光計を用いて400MHzにて記録された。CDCl<sub>3</sub>はジュウテリオクロロホルムであり、DMSO-d<sub>6</sub>はヘキサジュウテリオジメチルスルホキシドであり、CD<sub>3</sub>ODはテトラジュウテリオメタノールである。化学シフトは、内部標準テトラメチルシランから低磁場への百万分率( )で報告される。NMRデータの略語は下記のとおりである: s = シングレット、d = ダブレット、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチプレット、dd = ダブレットのダブレット、dt = トリプレットのダブレット、app = 見かけ、br = 幅広。Jは、Hertzにおいて測定されたNMRカップリング定数を示す。連続波赤外線(IR)スペクトルは、Perkin-Elmer 683赤外線分光計で記録され、フーリエ変換赤外線(FTIR)スペクトルは、Nicolet Impact 400D赤外線分光計で記録された。IRおよびFTIRスペクトルは、伝送モードで記録され、バンド位置は、波数の逆数(cm<sup>-1</sup>)で報告される。質量スペクトルは、VG 70FE、PESyxAPCI-IIまたはVG ZAB HF装置のいずれかで、高速原子衝撃(FAB)またはエレクトロスプレー(ES)イオン化技術を用いて行われた。元素分析は、Perkin-Elmer 240C元素分析機を用いて得られた。融点は、Thomas-Hoover融点装置において測定され、補正は行われない。全温度は、摂氏で報告される。

### 【0103】

AnaltechシリカゲルGFおよびE.Merckシリカゲル60 F-254薄層プレートを薄層クロマトグラフィーに用いた。フラッシュおよび重力クロマトグラフィーの両方をE.Merck Kieselgele 60(230-400メッシュ)シリカゲルにおいて行った。

### 【実施例】

### 【0104】

下記の合成例において、温度は摂氏( )である。別記されないかぎり、出発物質の全ては市販のものであった。逆相HPLCについて(別記されないかぎり)、50 X 20mm I.D.YMC CombiPrep ODS-Aカラム、20mL/分にて、10分、H<sub>2</sub>O中における10%CH<sub>3</sub>CN~90%CH<sub>3</sub>CN勾配を用い、各ランの最後に、H<sub>2</sub>O中90%CH<sub>3</sub>CNで2分間維持した。さらに工夫することなく、当業者は、上記を用いて、本発明をその完全な範囲まで利用することができると確信される。これらの実施例は、本発明を説明するために記載され、その範囲を限定するものではない。下記において発明者らに確保されるものについては、請求の範囲に言及する。

### 【0105】

#### 実施例1

2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-3-[4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル]-キノリン-4-カルボン酸((S)-1-シクロヘキシリ-エチル)-アミド1a){4-[4-((S)-1-シクロヘキシリ-エチルカルバモイル)-2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-キノリン-3-イルメチル]-2-オキソ-ピペラジン-1-イル}-酢酸  
2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-6-フルオロ-3-(3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル)-キノリン-4-カルボン酸((S)-1-シクロヘキシリ-エチ

10

20

30

40

50

ル) - アミド (3 - (3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - チオフェン - 2 - イル - キノリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロヘキシル - エチル) - アミド - WO 0244165 に類似の方法で調製される) (400 mg, 0.76 mmol) の DMSO (3 mL) 中溶液を室温にて、NaH (37 mg, 鉱油中 60%, 0.91 mmol) と混合した。得られた混合物を 3 分間攪拌し、ヨード - 酢酸エチルエステル (0.1 mL, 0.91 mmol) と混合した。1 時間攪拌後、反応混合物を逆相 HPLC (Gilson) によって精製して標題化合物を得た (75 mg, 17%)。MS (ES) m/z 584 (M + H)<sup>+</sup>

## 【0106】

1b) 2 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 3 - {4 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イルメチル} - キノリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロヘキシル - エチル) - アミド

{4 - [4 - ((S) - 1 - シクロヘキシル - エチルカルバモイル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - キノリン - 3 - イルメチル] - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル} - 酢酸 (30 mg, 0.051 mmol) の DMF (1 mL) 中溶液を 1 - メチル - ピペラジン (1 滴、過剰)、HBTU (20 mg, 0.052 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (3 滴、過剰) と混合した。1 時間攪拌後、反応混合物を逆相 HPLC によって精製して標題化合物を得た (10 mg, 29%)。MS (ES) m/z 666 (M + H)<sup>+</sup>

## 【0107】

## 実施例 2

2 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 3 - [3 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル - エチル] - ピペラジン - 1 - イルメチル] - キノリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロヘキシル - エチル) - アミド

標題化合物を、1b の手法にしたがって、ピペリジンおよび {4 - [4 - ((S) - 1 - シクロヘキシル - エチルカルバモイル) - 2 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - キノリン - 3 - イルメチル] - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル} - 酢酸から、48% 収率で調製した。MS (ES) m/z 651 (M + H)<sup>+</sup>

## 【0108】

## 実施例 3

6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イルメチル] - キノリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロヘキシル - エチル) - アミド

3a) {4 - [4 - ((S) - 1 - シクロヘキシル - エチルカルバモイル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - キノリン - 3 - イルメチル] - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル} - 酢酸

6 - フルオロ - 3 - (3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - イル - キノリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロヘキシル - エチル) - アミド (3 - (3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - チオフェン - 2 - イル - キノリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロヘキシル - エチル) - アミド - WO 0244165 に類似の方法で調製される) (80 mg, 0.168 mmol) の DMF (0.5 mL) 中溶液を室温にて、NaH (12.1 mg, 鉱油中 60%, 0.504 mmol) と混合した。得られた混合物を 3 分間攪拌し、プロモ - 酢酸エチルエステル (0.0186 mL, 0.168 mmol) と混合した。1 時間攪拌後、反応混合物を逆相 HPLC (Gilson) によって精製して標題化合物を得た (85 mg, 90%)。MS (ES) m/z 565 (M + H)<sup>+</sup>

## 【0109】

3b) 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エチル) - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イルメチル] - キノリ

10

20

30

40

50

ン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロヘキシリ - エチル) - アミド

{ 4 - [ 4 - ((S) - 1 - シクロヘキシリ - エチルカルバモイル) - 6 - フルオロ - 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - イル - キノリン - 3 - イルメチル ] - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - 酢酸 ( 23 mg, 0.0407 mmol ) の DMF ( 0.5 mL ) 中溶液をモルホリン ( 0.0036 mL, 0.0407 mmol ) 、 HBTU ( 15.4 mg, 0.0407 mmol ) および 4 - メチル - モルホリン ( 0.0089 mL, 0.0814 mmol ) と混合した。1時間攪拌後、反応混合物を逆相HPLC によって精製して標題化合物を得た ( 14 mg, 54 % )。MS ( ES ) m/z 634 ( M + H )<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 1.18 ( m, 6H ), 1.30 ( d, J = 6.7 Hz, 3H ), 1.50 ( m, 1H ), 1.79 ( m, 4H ), 2.54 ( m, 2H ), 3.04 ( m, 2H ), 3.23 ( m, 2H ), 3.45 ( m, 2H ), 3.59 ( m, 2H ), 3.68 ( m, 4H ), 3.80 ( m, 2H ), 4.05 ( d, J = 5.8 Hz, 1H ), 4.14 ( d, J = 5.8 Hz, 1H ), 4.24 ( m, 1H ), 6.95 ( s, br, 1H ), 7.20 ( m, 2H ), 7.54 ( m, 3H ), 7.65 ( m, 1H ), 8.13 ( m, 1H )

## 【 0110 】

## 実施例 4

6 - フルオロ - 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 3 - { 4 - [ 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - エチル ] - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イルメチル } - キノリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロヘキシリ - エチル) - アミド

標題化合物を、3b の手法にしたがって、{ 4 - [ 4 - ((S) - 1 - シクロヘキシリ - エチルカルバモイル) - 6 - フルオロ - 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 2 - イル - キノリン - 3 - イルメチル ] - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - 酢酸から、60 % 収率で調製した。

MS ( ES ) m/z 647 ( M + H )<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 1.18 ( m, 6H ), 1.30 ( d, J = 6.7 Hz, 3H ), 1.50 ( m, 1H ), 1.79 ( m, 4H ), 2.30 ( s, 3H ), 2.41 ( m, 4H ), 2.54 ( m, 2H ), 3.00 ( m, 2H ), 3.18 ( m, 2H ), 3.44 ( m, 2H ), 3.59 ( m, 2H ), 3.80 ( m, 2H ), 4.04 ( d, J = 5.8 Hz, 1H ), 4.15 ( d, J = 5.8 Hz, 1H ), 4.23 ( m, 1H ), 6.90 ( m, br, 1H ), 7.20 ( m, 2H ), 7.54 ( m, 3H ), 7.65 ( m, 1H ), 8.13 ( m, 1H )

## 【 0111 】

## 実施例 5

6 - フルオロ - 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 3 - [ 3 - オキソ - 4 - ( 2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - ピペラジン - 1 - イルメチル ] - キノリン - 4 - カルボン酸 ((S) - 1 - シクロヘキシリ - エチル) - アミド

標題化合物を、3b の手法にしたがって、{ 4 - [ 4 - ((S) - 1 - シクロヘキシリ - エチルカルバモイル) - 6 - フルオロ - 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 2 - イル - キノリン - 3 - イルメチル ] - 2 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル } - 酢酸から、58 % 収率で調製した。MS ( ES ) m/z 618 ( M + H )<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 1.18 ( m, 6H ), 1.29 ( d, J = 6.7 Hz, 3H ), 1.50 ( m, 1H ), 1.84 ( m, 6H ), 1.97 ( m, 2H ), 2.54 ( m, 2H ), 3.04 ( m, 2H ), 3.27 ( m, 2H ), 3.43 ( m, 4H ), 3.80 ( m, 2H ), 3.95 ( d, J = 6.0 Hz, 1H ), 4.08 ( d, J = 6.0 Hz, 1H ), 4.23 ( m, 1H ), 7.10 ( m, br, 1H ), 7.18 ( m, 2H ), 7.51 ( m, 3H ), 7.65 ( m, 1H ), 8.13 ( m, 1H )

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/02425						
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 31/496; C07D 401/06. US CL : 514/253.06; 544/363. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/253.06; 544/363.								
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 practicable, search terms used) CAS ONLINE STRUCTURE SEARCH								
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%;">Category *</th> <th style="width: 80%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 10%;">Relevant to claim No.</th> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 02/44165 A1 (GLAXOSMITHKLINE SPA) 06 June 2002 (06.06.2002), see entire document especially pages 2-4 and 21-22 and page 107.</td> <td>1-8, 10-12</td> </tr> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 02/44165 A1 (GLAXOSMITHKLINE SPA) 06 June 2002 (06.06.2002), see entire document especially pages 2-4 and 21-22 and page 107.	1-8, 10-12
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	WO 02/44165 A1 (GLAXOSMITHKLINE SPA) 06 June 2002 (06.06.2002), see entire document especially pages 2-4 and 21-22 and page 107.	1-8, 10-12						
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.								
* Special categories of cited documents: "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 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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								
Date of the actual completion of the international search 30 October 2004 (30.10.2004)		Date of mailing of the international search report 18 NOV 2004						
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer  Emily Bernhard Telephone No. (571) 272-2717						

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F	I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 9/10</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10
<b>A 6 1 P 9/14</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/14
<b>A 6 1 P 11/00</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00
<b>A 6 1 P 11/02</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/02
<b>A 6 1 P 11/06</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/06
<b>A 6 1 P 11/14</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/14
<b>A 6 1 P 13/02</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 13/02
<b>A 6 1 P 13/10</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 13/10
<b>A 6 1 P 13/12</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12
<b>A 6 1 P 17/00</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00
<b>A 6 1 P 17/04</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 17/04
<b>A 6 1 P 17/06</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 17/06
<b>A 6 1 P 19/02</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02
<b>A 6 1 P 19/04</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 19/04
<b>A 6 1 P 25/00</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00
<b>A 6 1 P 25/04</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/04
<b>A 6 1 P 25/06</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/06
<b>A 6 1 P 25/08</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/08
<b>A 6 1 P 25/14</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/14
<b>A 6 1 P 25/16</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/16
<b>A 6 1 P 25/18</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/18
<b>A 6 1 P 25/22</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/22
<b>A 6 1 P 25/24</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/24
<b>A 6 1 P 25/28</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28
<b>A 6 1 P 25/30</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/30
<b>A 6 1 P 25/32</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/32
<b>A 6 1 P 27/02</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02
<b>A 6 1 P 27/14</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 27/14
<b>A 6 1 P 29/00</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00
<b>A 6 1 P 37/02</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00 101
<b>A 6 1 P 37/04</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 37/02
<b>A 6 1 P 37/06</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 37/04
<b>A 6 1 P 37/08</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 37/06
<b>A 6 1 P 43/00</b>		<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 37/08
			A 6 1 P 43/00 111

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,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,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ジェフリー・カーンズ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19406、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード709番

(72)発明者 ジン・キ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19406、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード 709番

(72)発明者 ヤン・ホンシン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19406、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード 709番

(72)発明者 ワン・ゼホン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19406、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード 709番

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC34 DD14 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC49 BC50 BC73 GA07 GA09 GA12  
GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15  
ZA16 ZA18 ZA22 ZA33 ZA34 ZA36 ZA44 ZA59 ZA62 ZA68  
ZA81 ZA89 ZA96 ZB05 ZB07 ZB08 ZB09 ZB11 ZB13 ZB15  
ZC35 ZC39 ZC42 ZC55