

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4948178号
(P4948178)

(45) 発行日 平成24年6月6日(2012.6.6)

(24) 登録日 平成24年3月16日(2012.3.16)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 D 215/22	(2006.01)	C O 7 D 215/22	C S P
C O 7 D 401/06	(2006.01)	C O 7 D 401/06	
C O 7 D 401/14	(2006.01)	C O 7 D 401/14	
C O 7 D 409/14	(2006.01)	C O 7 D 409/14	
C O 7 D 491/107	(2006.01)	C O 7 D 491/107	

請求項の数 13 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-543409 (P2006-543409)
(86) (22) 出願日	平成16年11月18日 (2004.11.18)
(65) 公表番号	特表2007-513898 (P2007-513898A)
(43) 公表日	平成19年5月31日 (2007.5.31)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/013165
(87) 国際公開番号	W02005/058843
(87) 国際公開日	平成17年6月30日 (2005.6.30)
審査請求日	平成19年10月17日 (2007.10.17)
(31) 優先権主張番号	03078918.4
(32) 優先日	平成15年12月10日 (2003.12.10)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	390033008 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム ローゼ・フェンノートシャツプ JANSSEN PHARMACEUTI CA NAAMLOZE VENNOOT SCHAP ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト ウルンホウトセベーク30
(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(72) 発明者	マビル, ドミニク・ジヤン-ピエール フランス・エフ-27100バルドルイユ ・カンパストメグルモン・ジヤンセン-シ ラグ

最終頁に続く

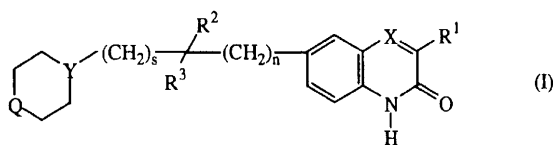
(54) 【発明の名称】 ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害剤としての置換6-シクロヘキシルアルキル置換2-キノリノンおよび2-キノキサリノン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 (I) で表される化合物またはその付加塩もしくは立体化学異性体:

【化1】



式中、

n は、0 または 1 であり、

s は、0 または 1 であり、

X は、- N = または - C R⁴ = (ここで、R⁴ は、水素であるか、或は R¹ と一緒になって式 - C H = C H - C H = C H - で表される二価の基を形成していてもよい) であり、

Y は、- N < または - C H < であり、

Q は、- N H - 、 - O - 、 - C (O) - 、 - C H₂ - C H₂ - または - C H R⁵ - (ここで、R⁵ は、水素、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルアミノまたはハロインダゾリルである) であり、R¹ は、C₁₋₆アルキルであり、R² は、水素であり、

10

20

R^3 は、水素、 C_{1-6} アルキル、または
 - NR^6R^7 (a-1)
 - $O-H$ (a-2)
 - $O-R^8$ (a-3) もしくは
 - $S-R^9$ (a-4)

[ここで、

R^6 は、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルであり、そして

R^7 は、水素であり、

R^8 は、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキルであり、そして

R^9 は、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキルである]

から選択される基であるか、或は

R^3 は、式

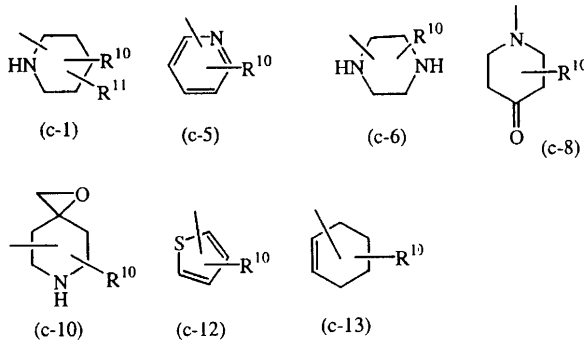
- $(CH_2)_t - Z$ (b-1)

[式中、

tは、0、1または2であり、

Zは、

【化2】



(ここで、 R^{10} は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルアミノ、モルホリノ、 C_{1-6} アルキルイミダゾリルまたはピリジニル C_{1-6} アルキルアミノであり、

R^{11} は、各々独立して、水素またはヒドロキシである)

から選択される複素環式環系である]

で表される基であり、

アリールは、フェニルであるか、或は八口、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルオキシで置換されているフェニルである。

【請求項2】

Xが $-N=$ または $-CH=$ であり、tが0または2であり、そしてアリールがフェニルである請求項1記載の化合物。

【請求項3】

nが0であり、Xが CH であり、Qが $-NH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CHR^5-$ (ここで、 R^5 は、水素またはヒドロキシである)であり、 R^3 が水素、ヒドロキシまたは式(b-1)で表される基であり、tが0であり、Zが(c-8)または(c-13)から選択される複素環式環系であり、 R^{10} が各々独立して水素でありそしてアリールがフェニルである請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

該化合物が化合物番号7、化合物番号2、化合物番号1および化合物番号11

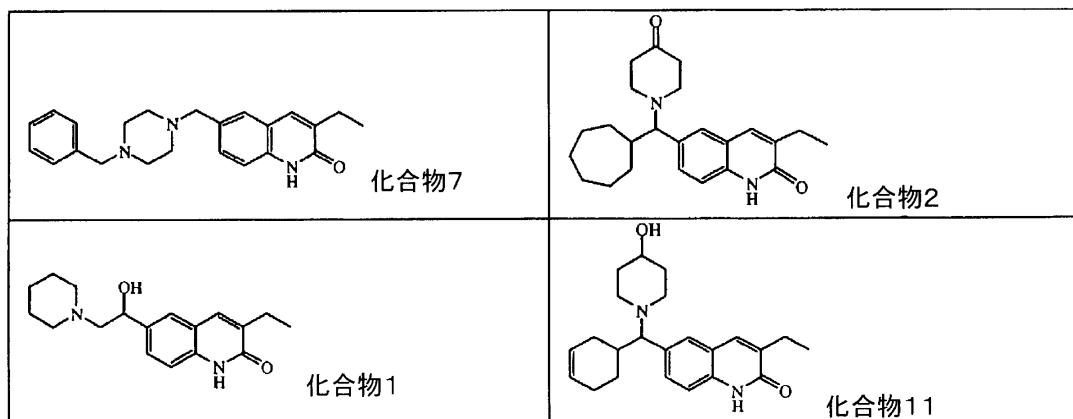
10

20

30

40

【化4】



10

から選択される請求項1～3いずれかに記載の化合物。

【請求項5】

R^3 が(a-1)、(a-2)、(a-3)および(a-4)から選ばれる基である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項6】

薬剤として用いるための請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

薬学的に受け入れられる担体を含みかつ請求項1～5のいずれかに記載の化合物を有効成分として治療的に有効な量で含有して成る製薬学的組成物。

20

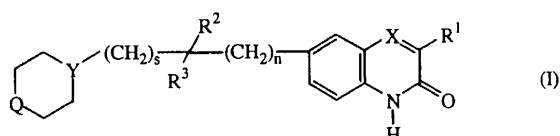
【請求項8】

請求項7記載の薬剤組成物の製造方法であって、薬学的に受け入れられる担体と請求項1～5のいずれかに記載の化合物を密に混合する方法。

【請求項9】

化学増感または放射線増感用薬剤を製造するための下記式(I)で表される化合物、またはその薬学的に受け入れられる付加塩もしくは立体化学異性体の使用：

【化5】



30

式中、

n は、0または1であり、

s は、0または1であり、

X は、 $-N=$ または $-CR^4=$ （ここで、 R^4 は、水素であるか、或は R^1 と一緒にになって式 $-CH=CH-CH=CH-$ で表される二価の基を形成していてもよい）であり、

40

Y は、 $-N<$ または $-CH<$ であり、

Q は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CHR^5-$ （ここで、 R^5 は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルアミノまたはハロインダゾリルである）であり、

R^1 は、 C_{1-6} アルキルであり、

R^2 は、水素であるか、或は R^3 と一緒にになって $=O$ を形成していてもよく、

R^3 は、水素、 C_{1-6} アルキル、または

$-NR^6R^7$ (a-1)

$-O-H$ (a-2)

$-O-R^8$ (a-3) もしくは

50

- S - R⁹ (a - 4)

[ここで、

R⁶は、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルであり、そして

R⁷は、水素であり、

R⁸は、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキルであり、そして

R⁹は、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキルである]

から選択される基であるか、或は

R³は、式

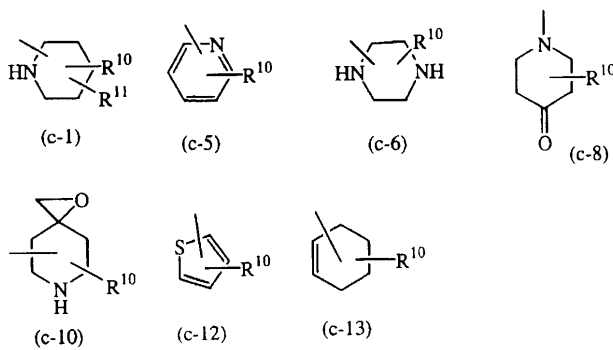
- (CH₂)_t - Z (b - 1)

[式中、

tは、0、1または2であり、

Zは、

【化6】



(ここで、R¹⁰は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルアミノ、モルホリノ、C₁₋₆アルキルイミダゾリルまたはピリジニルC₁₋₆アルキルアミノであり、

R¹¹は、各々独立して、水素またはヒドロキシである)

から選択される複素環式環系である]

で表される基であり、

アリールは、フェニルであるか、或は八口、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルキルオキシで置換されているフェニルである。

【請求項10】

化学増感用薬剤を製造するための請求項9記載の使用。

【請求項11】

放射線増感用薬剤を製造するための請求項9記載の使用。

【請求項12】

化学療法薬と請求項1～5のいずれかに記載の化合物の併用薬剤。

【請求項13】

請求項1～5のいずれかに記載の化合物を有効成分として含んでなる癌の治療用の製薬学的製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はPARP阻害剤に関し、化合物およびこの開示する化合物を含有させた組成物を提供するものである。その上、本発明は、この開示するPARP阻害剤を例えば薬剤として使用方法も提供する。

【背景技術】

【0002】

核酵素であるポリ(A DP - リボース)ポリメラーゼ - 1 (PARP - 1)は、PAR

10

20

30

40

50

P - 1 および最近同定された数種の新規なポリ (A D P - リボシル化) 酵素で構成される P A R P 酵素ファミリーの一員である。P A R P はまたポリ (アデノシン 5 ' - ジホスホ - リボース) ポリメラーゼまたは P A R S (ポリ (A D P - リボース) シンテターゼ) と呼ばれる。

【 0 0 0 3 】

P A R P - 1 は、下記の 3 ドメインで構成される 1 1 6 k D a の主要な核蛋白質である：亜鉛フィンガーを 2 個含有する N 末端 D N A 結合ドメイン、オートモディフィケーションドメイン (a u t o m o d i f i c a t i o n d o m a i n) および C 末端触媒ドメイン。それはほとんど全ての真核生物に存在する。この酵素はポリ (A D P - リボース) 、即ち 2 0 0 単位を超える A D P - リボース単位で構成されている可能性のある分枝重 10
合体を合成する。ポリ (A D P - リボース) の蛋白質受容体が D N A の一体性の維持に直接または間接的に関与している。それらにはヒストン、トポイソメラーゼ、D N A および R N A ポリメラーゼ、D N A リガーゼおよび $C a^{2+}$ - および $M g^{2+}$ - 依存エンドヌクレアーゼが含まれる。P A R P 蛋白質はいろいろな組織の中で高濃度に発現するが、最も注目すべきは、免疫系、心臓、脳および生殖系列細胞の中で発現する。P A R P 活性は正常な生理学的条件下では最低限である。しかしながら、D N A が損傷を受けると直ちに P A R P が 5 0 0 倍に及んで活性化する。

【 0 0 0 4 】

P A R P 、特に P A R P - 1 に帰属する数多くの機能の中で、A D P - リボシル化による D N A 修復の助長、従って数多くの D N A 修復蛋白質との連携における役割がその主要な役割である。P A R P が活性化すると、結果として、 $N A D^{+}$ の濃度が大きく低下する。大きな D N A 損傷に苦しんでいる細胞の中で P A R P の活性化が大規模に起こると結果として $N A D^{+}$ がひどく欠如する。ポリ (A D P - リボース) の半減期は短く、その結果として代謝回転速度は速い。ポリ (A D P - リボース) が生じると、構成的に活性化するポリ (A D P - リボース) グリコヒドロラーゼ (P A R G) がホスホジエステラーゼおよび (A D P - リボース) 蛋白質リアーゼと一緒にあってそれを迅速に劣化させる。P A R P と P A R G が多量の $N A D^{+}$ を A D P - リボースに変化させるサイクルを構成する。P A R P が過度に刺激されると、1 時間以内に $N A D^{+}$ および A T P が減少して正常な濃度の 2 0 % 未満にまでなり得る。そのようなシナリオは、酸素の欠乏によって細胞のエネルギー出力が既に劇的に危うくなっている虚血中に特に有害である。その後の再かん流中にフリーラジカルが発生することが組織損傷の主要な原因になっていると仮定する。A T P 減少 (これは虚血および再かん流中のいろいろな器官に典型的である) の一部はポリ (A D P - リボース) 代謝回転が原因で $N A D^{+}$ 欠如と関連している可能性がある。従って、P A R P または P A R G を阻害すると細胞エネルギーレベルが保存されることで発作後に虚血を起こした組織が生き残る可能性があると期待する。 30

【 0 0 0 5 】

ポリ (A D P - リボース) 合成はまた炎症反応に必須な数多くの遺伝子の誘発発現にも関与している。P A R P 阻害剤はマクロファージの中の誘発性酸化窒素シンターゼ (i N O S) 、P 型セレクチンおよび内皮細胞内の細胞間接着分子 1 (I C A M - 1) の産生を抑制する。そのような活性が P A R P 阻害剤が示す強力な抗炎症効果の基礎になっている。P A R P を阻害すると好中球が損傷組織に移動かつ侵入することが防止されることで壊死を軽減することができる。 40

【 0 0 0 6 】

P A R P は損傷を受けた D N A フラグメントによって活性化され、そしてそれが活性化されると、A D P - リボース単位がいろいろな核蛋白質 (ヒストンおよび P A R P 自身を包含) に 1 0 0 単位に及んで結合する結合に触媒作用を及ぼす。主な細胞ストレス中に P A R P が過度に活性化されることで結果としてエネルギー貯蔵量が不足して細胞の損傷または細胞死が急速にもたらされる可能性がある。 $N A D^{+}$ が 1 分子再生する毎に A T P が 4 分子消費されることから、P A R P が大規模に活性化すると $N A D^{+}$ が欠乏し、 $N A D^{+}$ を再合成しようとしてまた A T P も欠乏して来る可能性がある。 50

【 0 0 0 7 】

NMDA 誘発および NO 誘発両方の神経毒症状に PARP の活性化が鍵となる役割を果たすことが報告された。これは皮質培養および海馬スライスを用いて立証され、ここでは、毒性の防止と PARP 阻害効力を直接的に相互に関連付けている。このように、正確な作用機構はまだ解明されてはいなくても、神経変性病および頭部外傷の治療で PARP 阻害剤が潜在的役割を果たすと認識されている。

【 0 0 0 8 】

同様に、ウサギに PARP 阻害剤を 1 回注射すると心臓または骨格筋の虚血によって引き起こされる梗塞の大きさおよび再かん流が軽減されることが立証された。これらの研究では、閉塞を起こす 1 分前または再かん流の 1 分前のいずれかに 3 - アミノ - ベンズアミド (1 0 m g / k g) を 1 回注入すると心臓の梗塞の大きさが同様に低下 (3 2 - 4 2 %) した一方、別の PARP 阻害剤である 1 , 5 - ジヒドロキシイソキノリン (1 m g / k g) は梗塞の大きさを匹敵する度合 (3 8 - 4 8 %) で低下させた。そのような結果から PARP 阻害剤が以前に虚血を起こした心臓または骨格筋組織の再かん流障害を回復させ得ると仮定するのが妥当である。

【 0 0 0 9 】

PARP の活性化を、また、下記の如き誘発因子：グルタメート (NMDA 受容体刺激による)、反応性酸素中間体、アミロイド - 蛋白質、N - メチル - 4 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン (MPTP) またはこれの活性代謝物である N - メチル - 4 - フェニルピリジン (MPP⁺) (これらは病的状態、例えば発作、アルツハイマー病およびパーキンソン病などに参与する) のいずれかに接触することでもたらされる神経毒性発作の後の損傷の尺度として用いることも可能である。PARP の活性化が小脳顆粒細胞の中でインビトロで果たす役割および MPTP 神経毒で果たす役割を探求する他の研究が継続して行われている。発作または他の神経変性過程の結果として、非常に頻繁に、神経がグルタメート [これは中枢神経系の主な神経伝達物質として働き、N - メチル D - アスパルテート (NMDA) 受容体および他のサブタイプ受容体に作用する] に過度に接触することが起こる。虚血による脳発作、例えば卒中または心臓発作など中に酸素が欠乏したニューロンからグルタメートが多量に放出される。そのようにグルタメートが過度に放出されると、今度は、N - メチル - D - アスパルテート (NMDA)、AMPA、カイニン酸および MGR 受容体の過度の刺激 (興奮毒性) が引き起こされ、それによって、イオンチャンネルが開放されることでイオンの流れが制御不能になる (例えば Ca²⁺ および Na⁺ が細胞の中に流れ込みかつ K⁺ が細胞から出て行く) ことで、ニューロンの過度の刺激がもたらされる。ニューロンが過度に刺激されるとグルタメートの分泌量が多くなることで、フィードバックループまたはドミノ効果もたらされ、それによって最終的にプロテアーゼ、リパーゼおよびフリーラジカルが発生することで細胞の損傷または細胞死がもたらされる。グルタメート受容体が過度に活性化されることがいろいろな神経病および状態に関係していると考えられており、そのような病気および状態には、てんかん、発作、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ハンチントン病、統合失調症、慢性痛、虚血、そして低酸素症、低血糖症、虚血、外傷および神経障害後のニューロンの欠損が含まれる。グルタメートの暴露および刺激はまた神経強拍症、特に薬物依存の基であるとも考えられている。その証拠には、いろいろな動物種ばかりでなく大脳皮質培養物をグルタメートまたは NMDA で処置するとグルタメート受容体拮抗薬 (即ちグルタメートがこれの受容体と結合しないようにするか或はそれを活性化する化合物) が血管発作後の神経損傷を防ぐことが見つかったことが含まれる。NMDA、AMPA、カイニン酸および MGR 受容体は各受容体がグルタメートが結合し得る部位を多数有することからそれらを阻害することで興奮毒性を防止しようとする試みは困難であることが確認され、ゆえに、グルタメートがそのような受容体の全部と結合しないようにすることでそのような理論を試験することを可能にする有効な拮抗薬混合物または万能拮抗薬を見つけ出すのは困難であった。その上、そのような受容体の阻害に有効な組成物の多くはまた動物にも毒である。このように、現在のところ、グルタメート異常に有効な公知治

10

20

30

40

50

療は存在しない。NMDA受容体がグルタメートによって刺激されると、例えば酵素であるニューロン酸化窒素シンターゼ(nNOS)が活性化させることで酸化窒素(NO)の生成がもたらされ、これもまた神経毒を仲介する。酸化窒素シンターゼ(NOS)阻害剤を用いた治療またはnNOSのインビトロ標的遺伝子崩壊によってNMDA神経毒を防止することができる。

【0010】

PARP阻害剤の別の用途は、抹消神経損傷およびその結果としてもたらされる病的疼痛症候群(神経障害性痛として知られる)、例えば一般的座骨神経の慢性狭窄損傷(CCI)によって誘発される痛み、および細胞質および核質の過染色によって特徴づけられる脊髄後角の経シナプス変性(いわゆる「ダーク」ニューロン)が起こる痛みなどの治療である。

10

【0011】

また、PARP阻害剤が炎症性腸疾患、例えば大腸炎などの治療に有用であると言った証拠も存在する。具体的には、ハプテントリニトロベンゼンスルホン酸を50%のエタノールに入れてラットに腔内投与すると大腸炎が誘発された。処置したラットにPARP活性の具体的な抑制剤である3-アミノベンズアミドを与えた。PARP活性が抑制されたことで炎症反応が低下して遠位結腸の形態物およびエネルギー状態が回復した。

【0012】

PARP阻害剤が関節炎の治療に有用であることを示唆するさらなる証拠も存在する。その上、PARP阻害剤は糖尿病の治療にも有用であると思われる。PARP阻害剤が内毒素性ショックおよび敗血性ショックの治療に有用であることが分かっている。

20

【0013】

PARP阻害剤はまた細胞の寿命および増殖能力を伸ばす目的でも用いられ、それには、皮膚老化、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症、変形性関節症、骨粗鬆症、筋ジストロフィー、複製老化を伴う骨格筋の変性病、加齢筋肉変性、免疫老化、エイズおよび他の免疫老化病などの如き病気の治療および老化した細胞の遺伝子発現を変えることが含まれる。

【0014】

また、PARP阻害剤、例えば3-アミノベンズアミドなどは例えば過酸化水素または電離放射線などに対する反応における全体的DNA修復にも影響を与えることが知られている。

30

【0015】

PARPがDNAストランド破壊の修復、特に破壊が電離放射線によって直接引き起こされたか或はメチル化剤、トポイソメラーゼI阻害剤および他の化学療法薬、例えばシスプラチンおよびブレオマイシンなどによって誘発されたDNA損傷の酵素的修復後に間接的に引き起こされた時の修復で果たす極めて重要な役割は十分に確立されている。「ノックアウト」マウス、トランスドミナント阻害モデル(DNA結合ドメインの過剰発現)、アンチセンスおよび低分子量の阻害剤を用いたいろいろな研究によって、DNA損傷が誘発された後の修復および細胞生存でPARPがそのように役割を果たすことが立証された。PARPが示す酵素活性を抑制すると結果として腫瘍細胞がDNA損傷治療に対して示す感受性が高まるはずである。

40

【0016】

PARP阻害剤は放射線増感性(低酸素)腫瘍細胞に有効でありかつ腫瘍細胞が放射線療法後に受け得るDNAの致命的および亜致命的損傷から回復することがないようにするに有効であることが報告されており、それは、恐らくは、それらが破壊されたDNAストランドの再結合を防止する能力を有しかついくつかのDNA損傷シグナル伝達経路に影響を与えることによるものであろう。

【0017】

PARP阻害剤は癌の治療で用いられている。加うるに、電離放射線または化学療法薬が腫瘍細胞に対して与える致命的影響を向上させる目的で数種のイソキノリンを用いるこ

50

とが特許文献1に考察されている。PARPの活性を抑制すると腫瘍細胞の増殖が低下し、かつ腫瘍細胞にアルキル化薬剤と一緒に用いた処置を受けさせると顕著な相乗作用がもたらされることが非特許文献1に考察されている。

【0018】

最新技術に関する最近の包括的論評が非特許文献2に公開されている。

【0019】

効力のある有効なPARP阻害剤、より詳細にはもたらず副作用が最小限であるPARP-1阻害剤が継続して求められている。本発明は、癌治療の目的および/または細胞、組織および器官の損傷、例えば壊死またはアポトーシスなどによる細胞損傷または細胞死の結果としてもたらされるそれらの損傷を防止する目的でPARPの活性を抑制する化合物、組成物および方法を提供するものである。本発明の化合物および組成物は、特に、治療の主要な効果が標的細胞の中のDNAに損傷をもたらすことである化学療法および放射線療法の効果を向上させるに有用である。

10

【0020】

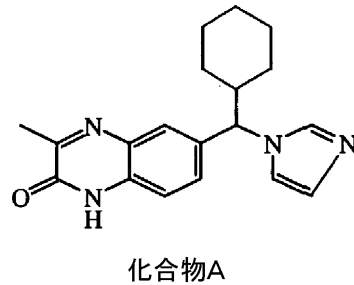
[背景技術]

(1H-アゾール-1-イルメチル)置換キノリン、キナゾリンもしくはキノキサリン誘導体が特許文献2に開示されている。その記述された化合物はレチノイン酸の血漿消失率を抑制する。より詳細には、6-(シクロヘキシル-1H-イミダゾール-1-イルメチル)-3-メチル-2(1H)-キノキサリノン(化合物A)は開示されている。

【0021】

【化1】

20



30

【特許文献1】米国特許第5,177,075号

【特許文献2】1990年6月6日付けで公開されたEP 371564

【非特許文献1】Weltin他、「Effect of 6-(5-Phenanthridinone, an Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase, on Cultured Tumor Cells」, *Oncol. Res.*, 6:9, 399-403 (1994)

【非特許文献2】LiおよびZhang、*IDrugs* 2001、4(7):804-812

【発明の開示】

40

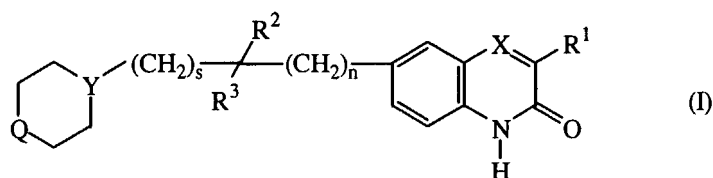
【0022】

発明の説明

本発明は、下記式(I)で表される化合物であるが、但し、6-(シクロヘキシル-1H-イミダゾール-1-イルメチル)-3-メチル-2(1H)-キノキサリノンが含まれないことを条件として化合物、そのN-オキサイド形態物、付加塩および立体化学異性体形態物に関する。

【0023】

【化2】



【0024】

式中、

10

n は、0 または 1 であり、

s は、0 または 1 であり、

X は、- N = または - C R⁴ = (ここで、R⁴ は、水素であるか、或は R¹ と一緒になって式 - C H = C H - C H = C H - で表される二価の基を形成していてもよい) であり、

Y は、- N < または - C H < であり、

Q は、- N H -、- O -、- C (O) -、- C H₂ - C H₂ - または - C H R⁵ - (ここで、R⁵ は、水素、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、アリール C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルオキシカルボニル、C₁ - 6 アルキルオキシ C₁ - 6 アルキルアミノまたはハロインドゾリルである) であり、

R¹ は、C₁ - 6 アルキルまたはチエニルであり、

20

R² は、水素であるか、或は R³ と一緒になって = O を形成していてもよく、

R³ は、水素、C₁ - 6 アルキル、または

- N R⁶ R⁷ (a - 1)

- O - H (a - 2)

- O - R⁸ (a - 3)

- S - R⁹ (a - 4)、または

- C N (a - 5)

[ここで、

R⁶ は、- C H O、C₁ - 6 アルキル、ヒドロキシ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボニル、ジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボニルアミノ C₁ - 6 アルキル、ピペリジニル C₁ - 6 アルキル、ピペリジニル C₁ - 6 アルキルアミノカルボニル、C₁ - 6 アルキルオキシ、C₁ - 6 アルキルオキシ C₁ - 6 アルキル、チエニル C₁ - 6 アルキル、ピロリル C₁ - 6 アルキル、アリール C₁ - 6 アルキルピペリジニル、アリールカルボニル C₁ - 6 アルキル、アリールカルボニルピペリジニル C₁ - 6 アルキル、ハロインドゾリルピペリジニル C₁ - 6 アルキルまたはアリール C₁ - 6 アルキル (C₁ - 6 アルキル) アミノ C₁ - 6 アルキルであり、そして

30

R⁷ は、水素または C₁ - 6 アルキルであり、

R⁸ は、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボニルまたはジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ C₁ - 6 アルキルであり、そして

R⁹ は、ジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ C₁ - 6 アルキルである]

40

から選択される基であるか、或は

R³ は、式

- (C H₂)_t - Z (b - 1)

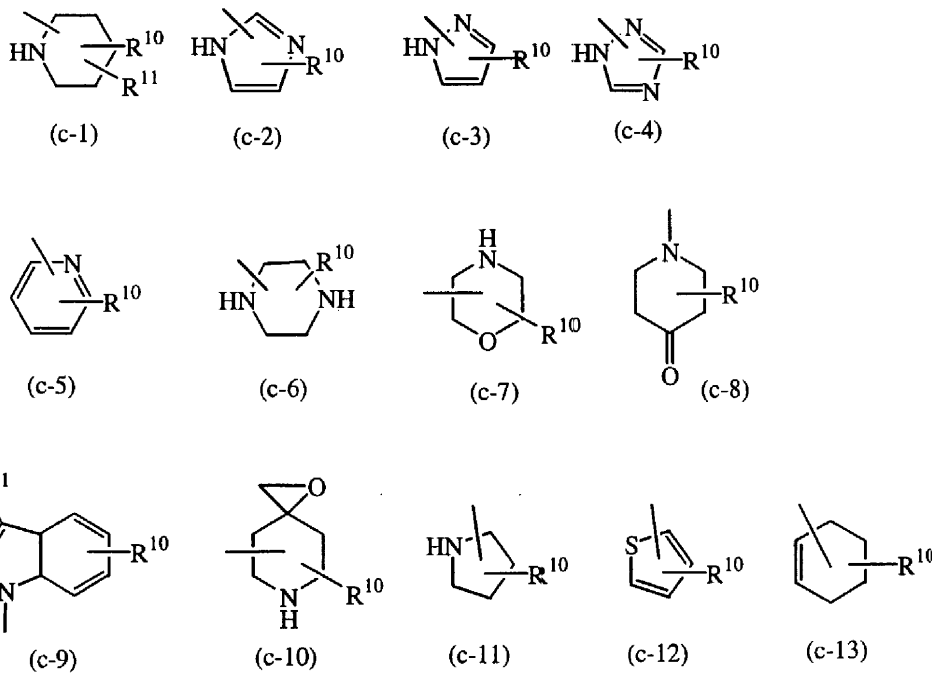
[式中、

t は、0、1 または 2 であり、

Z は、

【0025】

【化3】



10

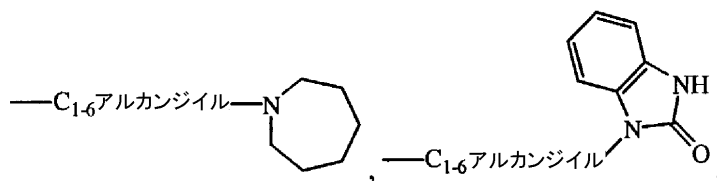
20

【0026】

(ここで、 R^{10} は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、

【0027】

【化4】



30

【0028】

C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(フェニル C_{2-6} アルケニル)、ピペリジニル C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、アリールオキシ(ヒドロキシ) C_{1-6} アルキル、ハロインダゾリル、アリール C_{1-6} アルキル、アリール C_{2-6} アルケニル、モルホリノ、 C_{1-6} アルキルイミダゾリルまたはピリジニル C_{1-6} アルキルアミノであり、

40

R^{11} は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、ピペリジニルまたはアリールである) から選択される複素環式環系である]

で表される基であり、

アリールは、フェニルであるが、或は八口、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルオキシで置換されているフェニルである。

【0029】

複素環式環系Zが $-CH_2-$ 、 $-CH=$ または $-NH-$ 部分を含有する場合にはいつでも、置換基 R^{10} および R^{11} または分子の残りはその炭素または窒素原子と結合してもよく、この場合、一方または両方の水素原子が置き換わる。

【0030】

50

前記式(I)で表される化合物はまた互変異性形態物でも存在し得る。そのような形態物を前記式の中に明確には示さなかったが、それらを本発明の範囲内に包含させることを意味する。

【 0 0 3 1 】

この上に示した定義および本明細書の以下で用いる数多くの用語を本明細書の以下に説明する。これらの用語を時にはそのままか或は複合用語として用いる。

【 0 0 3 2 】

この上に示した定義および本明細書の以下で用いる如きハロはフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードの総称であり、 C_{1-6} アルキルは、炭素原子数が1から6の直鎖および分枝鎖飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、1-メチルエチル、2-メチルプロピル、2-メチル-ブチル、2-メチルペンチルなどを定義するものであり、 C_{1-6} アルカンジイルは、炭素原子を1から6個含有する二価の直鎖もしくは分枝鎖飽和炭化水素基、例えばメチレン、1,2-エタンジイル、1,3-プロパンジイル、1,4-ブタンジイル、1,5-ペンタンジイル、1,6-ヘキサタンジイルなど、これらの分枝異性体、例えば2-メチルペンタンジイル、3-メチルペンタンジイル、2,2-ジメチルブタンジイル、2,3-ジメチルブタンジイルなどを定義するものであり、トリハロメチルは、同一もしくは異なるハロ置換基を3個含有するメチル、例えばトリフルオロメチルなどを定義するものであり、 C_{2-6} アルケニルは、二重結合を1個含有する炭素原子数が2から6の直鎖および分枝鎖炭化水素基、例えばエテニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニルなどを定義するものであり、そして C_{3-10} シクロアルキルには、炭素数が3から10の環状炭化水素基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが含まれる。

【 0 0 3 3 】

用語「付加塩」は、前記式(I)で表される化合物が有機もしくは無機塩基、例えばアミン、アルカリ金属塩基およびアルカリ土類金属塩基など、または第四級アンモニウム塩基、または有機もしくは無機酸、例えば鉱酸、スルホン酸、カルボン酸または燐含有酸などと一緒に形成し得る塩を包含する。

【 0 0 3 4 】

用語「付加塩」は、更に、前記式(I)で表される化合物が形成し得る薬学的に受け入れられる塩、金属錯体および溶媒和物およびこれらの塩も包含する。

【 0 0 3 5 】

用語「薬学的に受け入れられる塩」は、薬学的に受け入れられる酸もしくは塩基付加塩を意味する。本明細書の上に挙げた如き薬学的に受け入れられる酸もしくは塩基付加塩は、これに前記式(I)で表される化合物が形成し得る治療的に活性のある無毒の酸および無毒の塩基付加塩形態物を包含させることを意味する。塩基特性を有する式(I)で表される化合物を適切な酸で処理することで前記塩基形態物を薬学的に受け入れられる酸付加塩に変化させることができる。適切な酸には、例えば無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸または臭化水素酸など、硫酸、硝酸、燐酸など、または有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、しゅう酸、マロン酸、こはく酸(即ちブタン二酸)、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモ酸などが含まれる。酸性特性を有する式(I)で表される化合物を適切な有機もしくは無機塩基で処理することで前記酸形態物を薬学的に受け入れられる塩基付加塩に変化させることができる。適切な塩基塩形態物には、例えばアンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩など、有機塩基との塩、例えばベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、ヒドラバミン塩など、およびアミノ酸、例えばアルギニン、リシンなどとの塩などが含まれる。用語「酸もしくは塩付加塩」は、また、前記式(I)で

10

20

30

40

50

表される化合物が形成し得る水化物および溶媒付加形態物も包含する。そのような形態物の例は、例えば水化物、アルコールなどである。

【 0 0 3 6 】

用語「金属錯体」は、式 (I) で表される化合物と 1 種以上の有機もしくは無機金属塩の間で生じる錯体を意味する。前記有機もしくは無機塩の例には、周期律系の第二主族の金属のハロゲン化物、硝酸塩、硫酸塩、燐酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、スルホン酸塩、例えばメチルスルホン酸塩、4 - メチルフェニルスルホン酸塩、サリチル酸塩、安息香酸塩、例えばマグネシウムまたはカルシウム塩、第三または第四主族、例えばアルミニウム、錫、鉛などの塩ばかりでなく、周期律系の第一から第八遷移族、例えばクロコ、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛などの塩が含まれる。

10

【 0 0 3 7 】

本明細書の上で用いた如き用語「式 (I) で表される化合物の立体化学的異性体形態物」は、式 (I) で表される化合物が持ち得る同じ配列の結合で結合している同じ原子で構成されているが相互交換不能な異なる三次元構造を有する可能なあらゆる化合物を定義するものである。特に明記しない限り、ある化合物の化学的表示は、前記化合物が持ち得る可能なあらゆる立体化学異性体形態物の混合物を包含する。前記混合物は、前記化合物の基本的分子構造を有するジアステレオマーおよび/または鏡像異性体の全部を含有し得る。薬理学的に通常のように、一方の鏡像異性体が示す薬理学的活性の方がもう一方の鏡像異性体が示すそれよりも良好であることがあり得る。高純度形態物または互いの混合物の両方の式 (I) で表される化合物の立体化学異性体形態物の全部を本発明の範囲内に包含させることを意図する。

20

【 0 0 3 8 】

前記式 (I) で表される化合物の N - オキサイド形態物は、これに 1 個もしくは数個の窒素原子が酸化されていわゆる N - オキサイドになっている式 (I) で表される化合物、特にピペリジン、ピペラジンまたはピリダジニルが有する窒素の中の 1 個以上が N - オキサイドになっている N - オキサイドを包含させることを意味する。

【 0 0 3 9 】

用語「式 (I) で表される化合物」を本明細書の以下で用いる時にはいつでも、これにまた N - オキサイド形態物、薬学的に受け入れられる酸もしくは塩基付加塩およびあらゆる立体異性体形態物を包含させることを意味する。

30

【 0 0 4 0 】

EP 371564 に記述されている化合物はレチノイン酸の血漿消失率を抑制する。予想外に、本発明の化合物が PARP 阻害活性を示すことを見いだした。

【 0 0 4 1 】

興味の持たれる化合物の 1 番目の群は、下記の制限の中の 1 つ以上が当てはまる式 (I) で表される化合物で構成される群である：

- a) X が - N = または - C H = であり、
- b) R¹ が C₁₋₆ アルキルであり、
- c) R³ が水素、C₁₋₆ アルキル、(a - 1)、(a - 2)、(a - 3) または (a - 4) から選択される基または式 (b - 1) で表される基であり、
- d) R⁶ がジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルまたは C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキルであり、
- e) R⁷ が水素であり、
- f) R⁸ がジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルであり、
- g) t が 0 または 2 であり、
- h) Z が (c - 1)、(c - 5)、(c - 6)、(c - 8)、(c - 10)、(c - 12) または (c - 13) から選択される複素環式環系であり、
- i) R¹⁰ が各々独立して水素、C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキルアミノ、モルホリノ、C

40

50

- $1 - 6$ アルキルイミダゾリルまたはピリジニル $C_{1 - 6}$ アルキルアミノであり、
 j) R^{11} が各々独立して水素またはヒドロキシであり、そして
 k) アリールがフェニルである。

【0042】

興味の持たれる化合物の2番目の群は、下記の制限の中の1つ以上が当てはまる式(I)で表される化合物で構成される群である：

- a) n が0であり、
 b) X が CH であり、
 c) Q が $-NH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CHR^5-$ (ここで、 R^5 は、水素、ヒドロキシまたはアリール $C_{1 - 6}$ アルキルである) であり、
 d) R^1 が $C_{1 - 6}$ アルキルであり、
 e) R^2 が水素であり、
 f) R^3 が水素、ヒドロキシまたは式(b-1)で表される基であり、
 g) t が0であり、
 h) Z が (c-8) または (c-13) から選択される複素環式環系であり、
 i) R^{10} が各々独立して水素であり、
 j) アリールがフェニルである。

10

【0043】

興味の持たれる化合物の3番目の群は、 Z が式(c-2)で表される複素環式環系でも(c-4)で表される複素環式環系でもない複素環式環系である前記式(I)で表される化合物、前記1番目の群の興味の持たれる化合物または前記2番目の群の興味の持たれる化合物で構成される群である。

20

【0044】

好適な化合物の群は、 X が $-N=$ または $-CH=$ であり、 R^1 が $C_{1 - 6}$ アルキルであり、 R^3 が水素、 $C_{1 - 6}$ アルキル、(a-1)、(a-2)、(a-3) または (a-4) から選択される基または式(b-1)で表される基であり、 R^6 がジ($C_{1 - 6}$ アルキル)アミノ $C_{1 - 6}$ アルキルまたは $C_{1 - 6}$ アルキルオキシ $C_{1 - 6}$ アルキルであり、 R^7 が水素であり、 R^8 がジ($C_{1 - 6}$ アルキル)アミノ $C_{1 - 6}$ アルキルであり、 t が0または2であり、 Z が (c-1)、(c-5)、(c-6)、(c-8)、(c-10)、(c-12) または (c-13) から選択される複素環式環系であり、 R^{10} が各々独立して水素、 $C_{1 - 6}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1 - 6}$ アルキルオキシ $C_{1 - 6}$ アルキル、 $C_{1 - 6}$ アルキルオキシ $C_{1 - 6}$ アルキルアミノ、モルホリノ、 $C_{1 - 6}$ アルキルイミダゾリルまたはピリジニル $C_{1 - 6}$ アルキルアミノであり、 R^{11} が各々独立して水素またはヒドロキシでありそしてアリールがフェニルである前記式(I)で表される化合物で構成される群である。

30

【0045】

好適な化合物のさらなる群は、 n が0であり、 X が CH であり、 Q が $-NH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CHR^5-$ (ここで、 R^5 は、水素、ヒドロキシまたはアリール $C_{1 - 6}$ アルキルである) であり、 R^1 が $C_{1 - 6}$ アルキルであり、 R^2 が水素であり、 R^3 が水素、ヒドロキシまたは式(b-1)で表される基であり、 t が0であり、 Z が (c-8) または (c-13) から選択される複素環式環系であり、 R^{10} が各々独立して水素でありそしてアリールがフェニルである前記式(I)で表される化合物で構成される群である。

40

【0046】

好適な化合物のさらなる群は、 Z が式(c-2)で表される複素環式環系でも(c-4)で表される複素環式環系でもない複素環式環系である前記式(I)で表される化合物、前記好適な群の化合物またはさらなる好適な群の化合物で構成される群である。

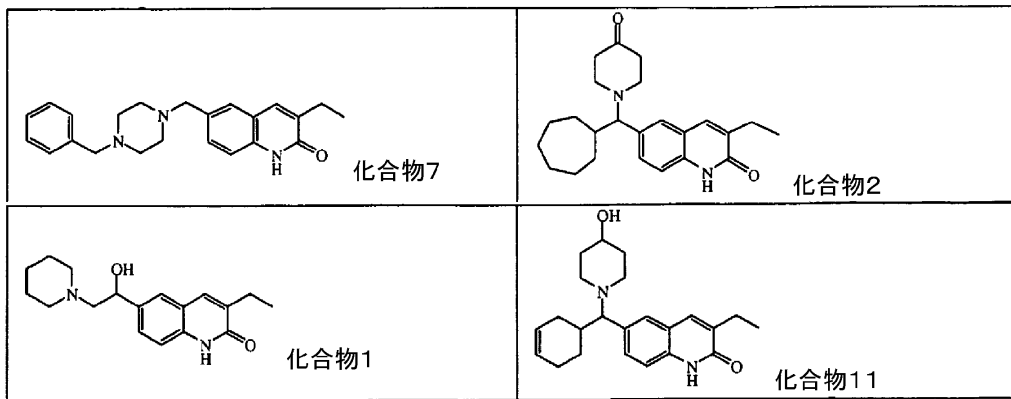
【0047】

最も好適な化合物は化合物番号7、化合物番号2、化合物番号1および化合物番号11

【0048】

50

【化5】



10

【0049】

である。

【0050】

前記式(I)で表される化合物の調製はEP 371564に記述されている一般的な方法に従って実施可能である。

【0051】

数多くのそのような調製方法を本明細書の以下により詳細に記述する。式(I)で表される最終的な化合物を得るに適した他の方法を本実施例に記述する。

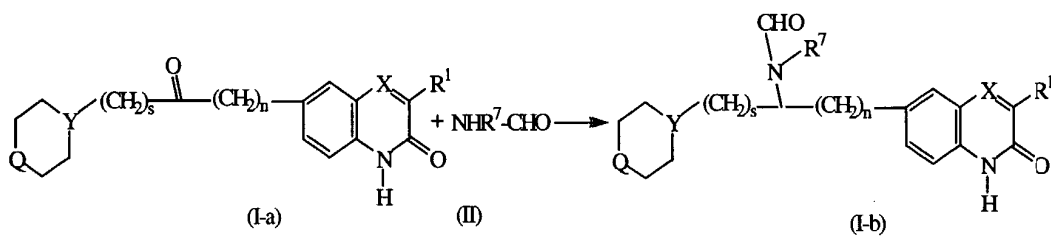
20

【0052】

R^2 が水素でありそして R^3 が $-NR^7-CHO$ (ここで、 R^7 は水素またはメチルである)である式(I)で表される化合物[本明細書では式(I-b)で表される化合物と呼ぶ]の調製は、 R^2 が R^3 と一緒に $=O$ を形成している式(I)で表される化合物[本明細書では式(I-a)で表される化合物と呼ぶ]から出発して、ホルムアミドまたはメチルホルムアミド[本明細書では式(II)で表される中間体として示す]および蟻酸の存在下で実施可能である。

【0053】

【化6】



30

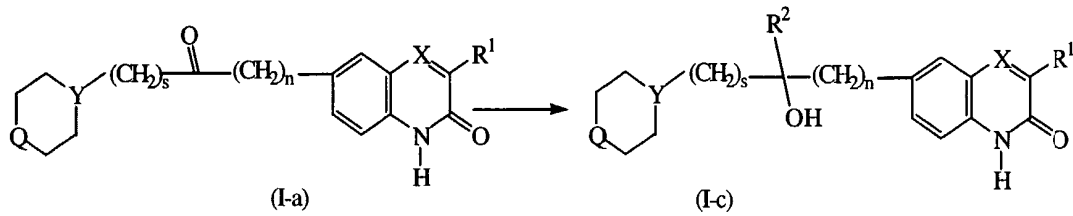
【0054】

R^3 がヒドロキシである式(I)で表される化合物[本明細書では式(I-c)で表される化合物と呼ぶ]の調製は、式(I-a)で表される化合物が有するケトン部分を適切な還元剤、例えばホウ水素化ナトリウムなどを適切な溶媒、例えばメタノールおよびテトラヒドロフランなど中で用いてヒドロキシ基に変化させることで実施可能である。

40

【0055】

【化7】



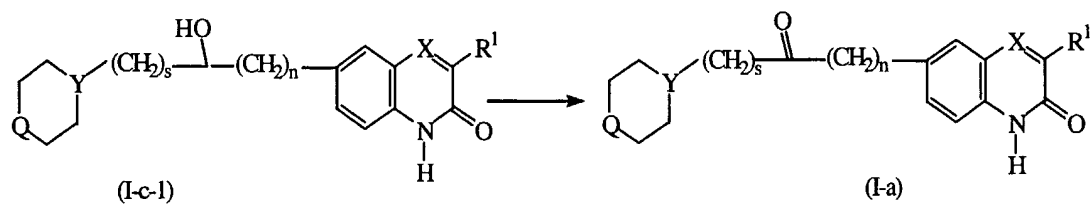
【0056】

10

式(I-a)で表される化合物の調製は、R²が水素である式(I-c)で表される化合物〔本明細書では式(I-c-1)で表される化合物と呼ぶ〕に変換を適切な酸化剤、例えば三酸化クロムなどおよび酸、例えば硫酸などの存在下の適切な溶媒、例えば2-プロパノンなど中で受けさせることで実施可能である。

【0057】

【化8】



20

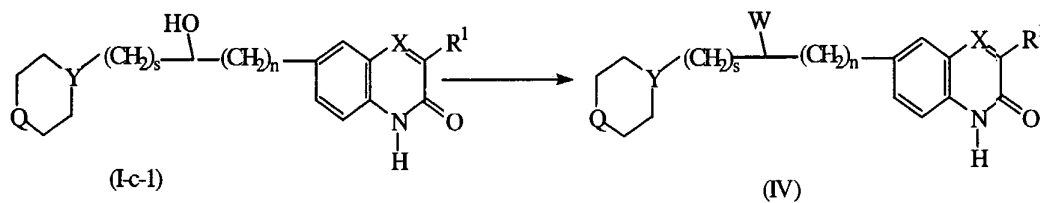
【0058】

Wが適切な脱離基、例えばクロロ、プロモ、メタンスルホニルオキシまたはベンゼンスルホニルオキシなどである式(IV)で表される中間体の調製は、式(I-c-1)で表される化合物を用いてこの化合物に適切な反応体、例えばメタンスルホニルオキシクロライドまたはベンゼンスルホニルオキシクロライドなどまたはハロゲン化用反応体、例えばPOCl₃またはSOCl₂などによる処理を受けさせることで実施可能である。

30

【0059】

【化9】



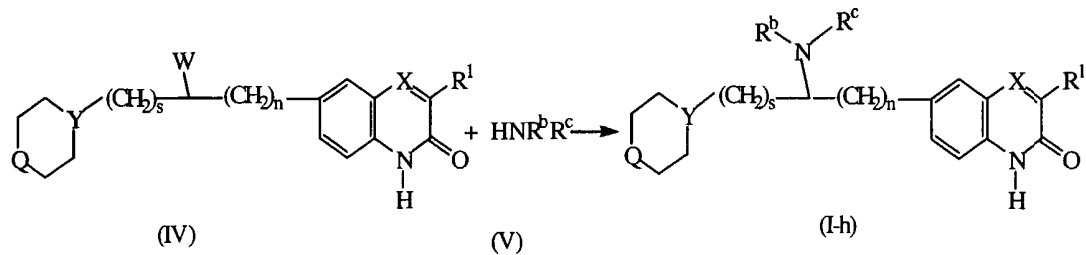
【0060】

40

R^bがR⁶で定義した通りでありそしてR^cがR⁷で定義した通りであるか或はR^bとR^cがこれらが結合している窒素と一緒にあってZで定義した如き適切な複素環式環系を形成している式(I)で表される化合物として定義する式(I)で表される化合物〔本明細書では式(I-h)で表される化合物と呼ぶ〕の調製は、式(IV)で表される中間体と式(V)で表される中間体を反応させることで実施可能である。この反応は反応に不活性な溶媒、例えばジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルなど中で場合により適切な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはトリエチルアミンなどの存在下で実施可能である。

【0061】

【化10】



10

【0062】

また、本技術分野で公知の反応または官能基変換反応を用いることで前記式 (I) で表される化合物を互いに变化させることも可能である。そのような変換の多くを本明細書の上に既に記述した。他の例はカルボン酸エステルから相当するカルボン酸またはアルコールを生じさせる加水分解、アミドから相当するカルボン酸またはアミンを生じさせる加水分解、ニトリルから相当するアミドを生じさせる加水分解であり、本技術分野で公知のジアゾ化反応を用いてイミダゾールまたはフェニルが有するアミノ基を水素と交換した後にジアゾ基を水素と交換することも可能であり、アルコールをエステルおよびエーテルに変化させることも可能であり、第一級アミンを第二級もしくは第三級アミンに変化させることも可能であり、二重結合に水添を受けさせて相当する単結合を生じさせることも可能であり、フェニル基が有するヨード基の所に一酸化炭素を適切なパラジウム触媒の存在下で挿入させることでそれをエステル基に変えることも可能である。

20

【0063】

このように、式 (I)、(I - a)、(I - b)、(I - c)、(I - c - 1)、(I - h)、(I - i)、(I - j) および (I - k) で表される化合物に場合により以下に示す変換の1つ以上を所望の任意順で受けさせてもよい：

- (i) 式 (I) で表される化合物から式 (I) で表される異なる化合物を生じさせる変換、
- (ii) 式 (I) で表される化合物からこれの相当する受け入れられる塩もしくは N - オキサイドを生じさせる変換、
- (iii) 式 (I) で表される化合物の薬学的に受け入れられる塩もしくは N - オキサイドから式 (I) で表される親化合物を生じさせる変換、
- (iv) 式 (I) で表される化合物の立体化学異性体またはこれの薬学的に受け入れられる塩もしくは N - オキサイドの調製。

30

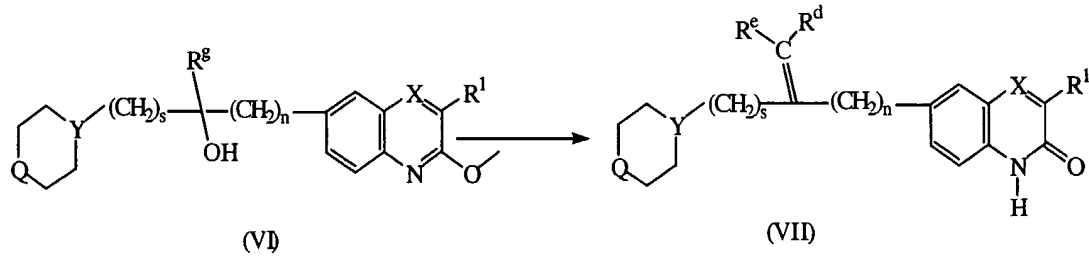
【0064】

R^d および R^e が適切な基であるか或はこれらが結合している炭素と一緒に Z で定義した如き適切な複素環式環系を形成している式 (VII) で表される中間体の調製は、 R^3 が式 (b - 1) で表される基または式 (a - 1) で表される基 (この場合には s が 0 以外である) [本明細書では R^g と呼ぶ] である式 (VI) で表される中間体に加水分解を本技術分野で公知の方法に従って受けさせる、例えば前記中間体 (VI) を反応に不活性な溶媒、例えばテトラヒドロフランなどの存在下の酸水溶液中で撹拌することなどで受けさせることで実施可能である。適切な酸は例えば塩酸である。

40

【0065】

【化11】



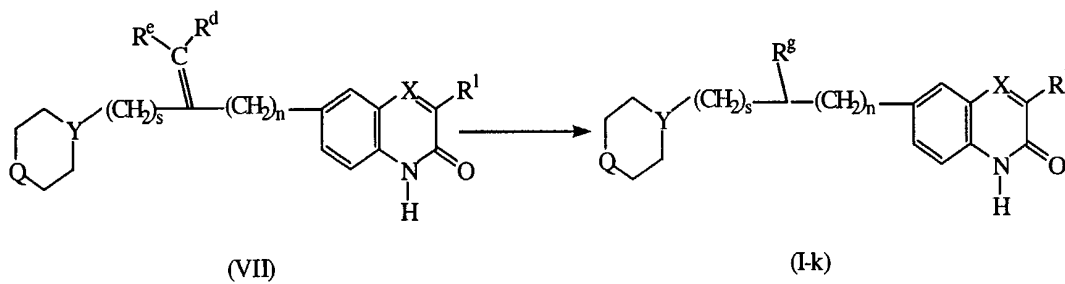
10

【0066】

R² が水素でありそして R^g がこの上で定義した通りである式 (I) で表される化合物 [本明細書では式 (I-k) で表される化合物と呼ぶ] の調製は、式 (VII) で表される中間体から出発して前記中間体に選択的水添を適切な還元剤、例えば貴触媒、例えば炭に担持されている白金、炭に担持されているパラジウムなどおよび適切な還元剤、例えば水素などを用いて適切な溶媒、例えばメタノールなど中で受けさせることで実施可能である。

【0067】

【化12】



20

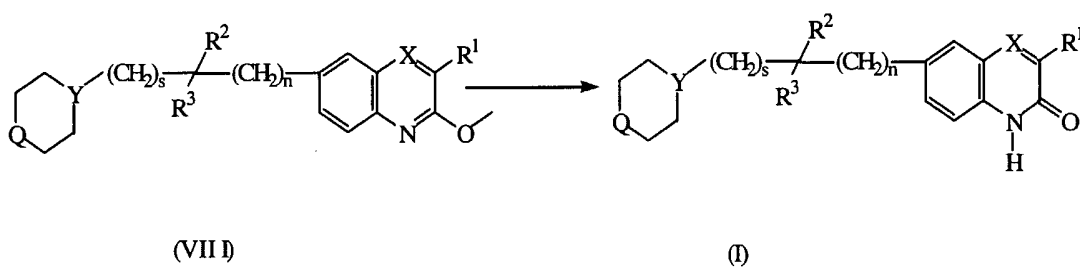
【0068】

式 (I) で表される化合物の調製は、本技術分野で公知の方法に従い、式 (VII) で表される中間体を適切な反応体、例えば塩化錫、酢酸および塩酸などに反応に不活性な溶媒、例えばテトラヒドロフランなどの存在下で提示することで式 (VII) で表される中間体に加水分解を受けさせることで実施可能である。

30

【0069】

【化13】



40

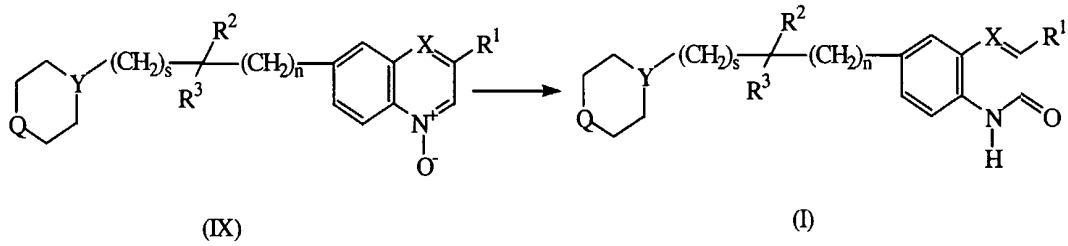
【0070】

式 (I) で表される化合物の調製は、式 (IX) の N - オキサイドから出発して前記式 (IX) で表される中間体に変換を適切な反応体、例えば炭酸ナトリウムまたは無水酢酸などの存在下で適宜溶媒、例えばジクロロメタンなど中で受けさせることで実施可能である。

【0071】

50

【化14】



【0072】

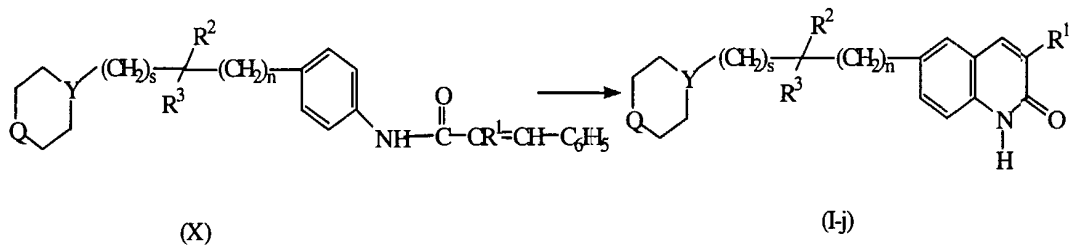
10

また、式(X)で表される中間体に環化を受けさせることでXがCHである式(I)で表される化合物[本明細書では式(I-j)で表される化合物と呼ぶ]を得ることができる。式(X)で表される中間体の環化反応を本技術分野で公知の環化手順に従って実施してもよい。好適には、この反応を適切なルイス酸、例えば塩化アルミニウムなどの存在下で混ぜ物無しまたは適切な溶媒、例えば芳香族炭化水素、例えばベンゼン、クロロベンゼン、メチルベンゼンなど、ハロゲン置換炭化水素、例えばトリクロロメタン、テトラクロロメタンなど、エーテル、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなど、または前記溶媒の混合物など中で実施する。温度をいくらか高くし、好適には70-100の範囲にしそして攪拌を行うと前記反応の速度が速くなる。

【0073】

20

【化15】



【0074】

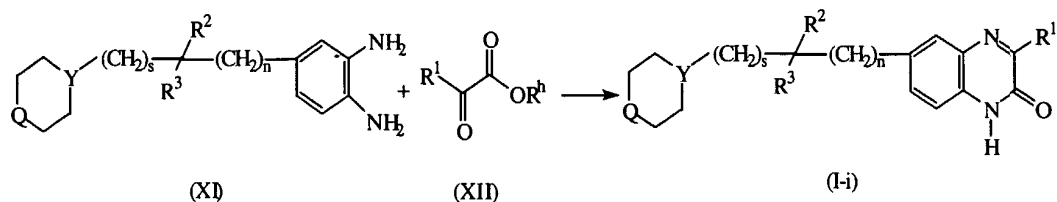
30

式(XI)で表される適切なオルソ-ベンゼンジアミンとR^hがC₁₋₆アルキルである式(XII)で表されるエステルを縮合させることでXがNである式(I)で表される化合物[本明細書では式(I-i)で表される化合物と呼ぶ]を得ることができる。そのような式(XI)で表される置換オルソ-ジアミンと式(XII)で表されるエステルの縮合は、カルボン酸、例えば酢酸など、鉱酸、例えば塩酸、硫酸またはスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸などの存在下で実施可能である。反応速度を速くしようとする時には温度をいくらか高くするのが適切であり得、ある場合には、反応を反応混合物の還流温度で実施することさえ可能である。縮合中に遊離して来る水を共沸蒸留、蒸留などの如き方法でその混合物から除去してもよい。

40

【0075】

【化16】



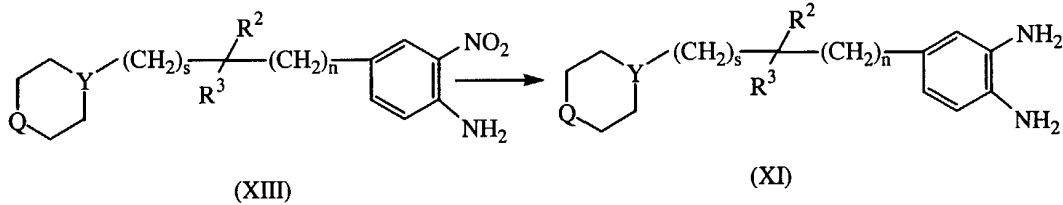
50

【 0 0 7 6 】

式 (X I) で表される中間体の調製は、式 (X I I I) で表される中間体を用いて出発してニトロからアミンを生じさせる還元反応を金属触媒、例えばラネーニッケルなどおよび適切な還元剤、例えば水素などの存在下で適切な溶媒、例えばメタノールなど中で行うことで実施可能である。

【 0 0 7 7 】

【 化 1 7 】



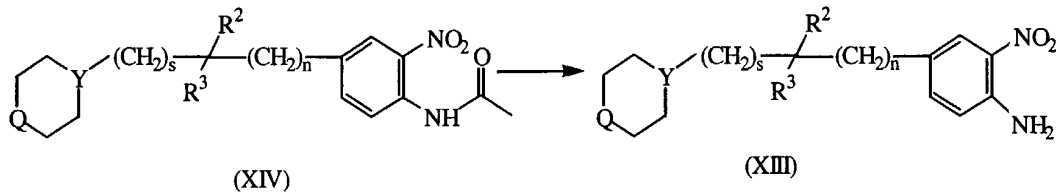
10

【 0 0 7 8 】

式 (X I I I) で表される中間体の調製は、本技術分野で公知の方法に従い、式 (X I V) で表される中間体に加水分解を受けさせる、例えば前記中間体 (X I V) を反応に不活性な溶媒、例えばテトラヒドロフランなどの存在下の酸水溶液中で攪拌することなどで実施可能である。適切な酸は例えば塩酸である。

【 0 0 7 9 】

【 化 1 8 】



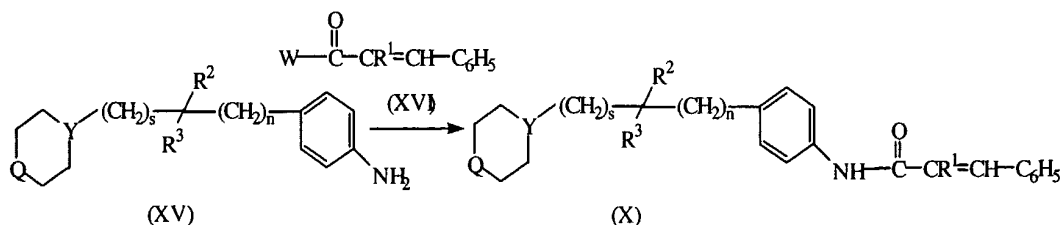
20

【 0 0 8 0 】

式 (X) で表される中間体の調製は、便利に、式 (X V) で表されるアニリンと式 (X V I) で表されるハロゲン化物を塩基、例えばピリジンなどの存在下の適切な溶媒、例えばジクロロメタンなど中で反応させることで実施可能である。

【 0 0 8 1 】

【 化 1 9 】



30

40

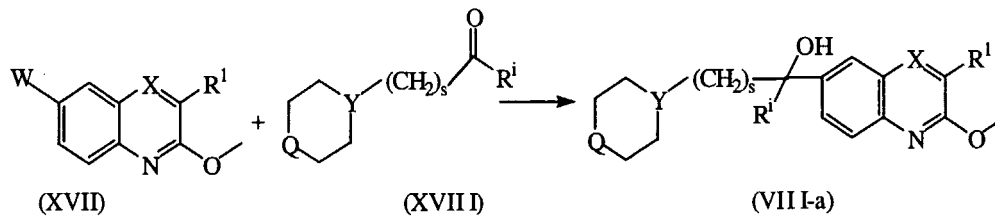
【 0 0 8 2 】

n が 0 であり、 R^2 が水素またはヒドロキシでありそして R^2 が水素の時に R^3 がヒドロキシである式 (V I I I) で表される中間体 [本明細書では式 (V I I I - a) で表される中間体と呼ぶ] の調製は、W がハロゲンである式 (X V I I) で表される中間体に有機リチウム反応体、例えば n - ブチルリチウムなどによる処理を反応に不活性な溶媒、例えばテトラヒドロフランなど中で受けさせた後に前記中間体を R^1 が水素または R^3 で定義した如き基である式 (X V I I I) で表される中間体と反応させることで実施可能である。

50

【 0 0 8 3 】

【 化 2 0 】



10

【 0 0 8 4 】

本発明は、また、この上で定義した如き式 (I) で表される化合物を薬剤として用いることにも関する。

【 0 0 8 5 】

本発明の化合物は、本明細書の以下に示す実験部分から分かるであろうように、PARP阻害特性を有する。

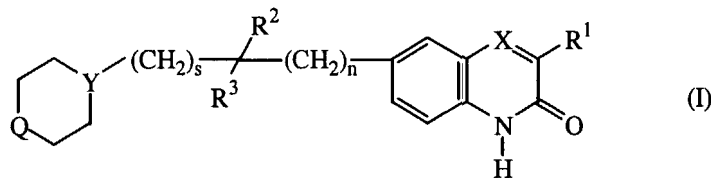
【 0 0 8 6 】

本発明は、また、本明細書に記述する動物における病気および疾患の中のいずれかを治療するための薬剤の製造で式 (I)

【 0 0 8 7 】

【 化 2 1 】

20



【 0 0 8 8 】

{ 式中、

n は、0 または 1 であり、

s は、0 または 1 であり、

X は、- N = または - C R⁴ = (ここで、R⁴ は、水素であるか、或は R¹ と一緒になって式 - C H = C H - C H = C H - で表される二価の基を形成していてもよい) であり、

Y は、- N < または - C H < であり、

Q は、- N H - 、 - O - 、 - C (O) - 、 - C H₂ - C H₂ - または - C H R⁵ - (ここで、R⁵ は、水素、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、アリール C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルオキシカルボニル、C₁ - 6 アルキルオキシ C₁ - 6 アルキルアミノまたはハロインダゾリルである) であり、

R¹ は、C₁ - 6 アルキルまたはチエニルであり、

R² は、水素であるか、或は R³ と一緒になって = O を形成していてもよく、

R³ は、水素、C₁ - 6 アルキル、または

- N R⁶ R⁷ (a - 1)

- O - H (a - 2)

- O - R⁸ (a - 3)

- S - R⁹ (a - 4)、または

- C N (a - 5)

[ここで、

R⁶ は、- C H O、C₁ - 6 アルキル、ヒドロキシ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボニル、ジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボ

30

40

50

ニルアミノ C₁₋₆ アルキル、ピペリジニル C₁₋₆ アルキル、ピペリジニル C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル、C₁₋₆ アルキルオキシ、C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキル、チエニル C₁₋₆ アルキル、ピロリル C₁₋₆ アルキル、アリール C₁₋₆ アルキルピペリジニル、アリールカルボニル C₁₋₆ アルキル、アリールカルボニルピペリジニル C₁₋₆ アルキル、ハロインドゾリルピペリジニル C₁₋₆ アルキルまたはアリール C₁₋₆ アルキル (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルであり、そして

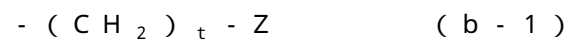
R⁷ は、水素または C₁₋₆ アルキルであり、

R⁸ は、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルカルボニルまたはジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルであり、そして

R⁹ は、ジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキルである]

から選択される基であるか、或は

R³ は、式



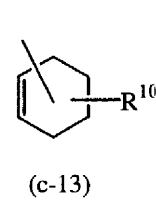
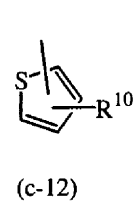
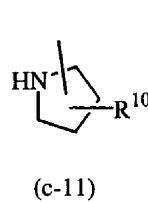
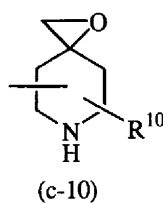
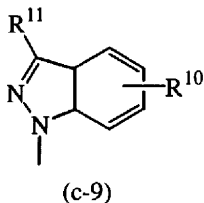
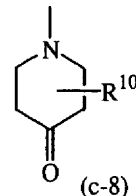
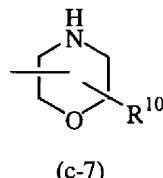
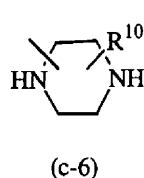
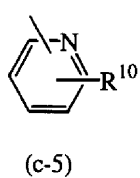
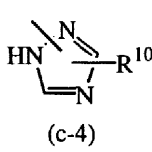
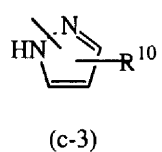
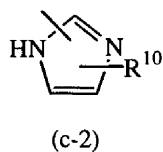
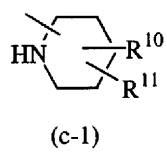
[式中、

t は、0、1 または 2 であり、

Z は、

【 0 0 8 9 】

【 化 2 2 】

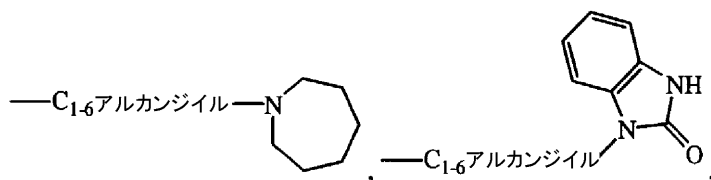


【 0 0 9 0 】

(ここで、R¹⁰ は、各々独立して、水素、C₁₋₆ アルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、

【 0 0 9 1 】

【 化 2 3 】



【 0 0 9 2 】

10

20

30

40

50

C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキルアミノ、ジ(フェニル C₂₋₆ アルケニル)、ピペリジニル C₁₋₆ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル C₁₋₆ アルキル、アリーロキシ(ヒドロキシ) C₁₋₆ アルキル、ハロインダゾリル、アリール C₁₋₆ アルキル、アリール C₂₋₆ アルケニル、モルホリノ、C₁₋₆ アルキルイミダゾリルまたはピリジニル C₁₋₆ アルキルアミノであり、

R¹¹ は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、ピペリジニルまたはアリールである)

から選択される複素環式環系である]

で表される基であり、

アリールは、フェニルであるか、或は八口、C₁₋₆ アルキルまたは C₁₋₆ アルキルオキシで置換されているフェニルである}

で表される化合物、これの N - オキサイド形態物、薬学的に受け入れられる付加塩および立体化学異性体形態物を用いることも意図する。

【0093】

本発明の化合物は、これが PARP 結合特性を有することを考慮して、基準化合物またはトレーサー化合物としても使用可能であり、この場合には、その分子が有する原子の中の1つを例えば放射性同位元素と交換しておいてもよい。

【0094】

本発明の薬剤組成物を調製する時、塩基もしくは酸付加塩形態物の個々の化合物を有効成分として有効量で薬学的に受け入れられる担体と一緒に密な混合物として組み合わせるが、前記担体を取り得る形態物は投与に望まれる製剤の形態物に応じて幅広く多様であり得る。望ましくは、本薬剤組成物を好適には経口、直腸、経皮または非経口注入投与に適した単位投薬形態物にする。例えば、本組成物を経口投薬形態物で調製する時には、通常の薬剤媒体のいずれも使用可能であり、例えば経口用液状製剤、例えば懸濁液、シロップ、エリキシルおよび溶液などの場合には水、グリコール、油、アルコールなど、または粉末、ピル、カプセルおよび錠剤の場合には固体状担体、例えば澱粉、糖、カオリン、滑剤、結合剤、崩壊剤などを用いてもよい。投与の容易さが理由で錠剤およびカプセルが最も有利な経口投薬単位形態物に相当し、この場合には明らかに固体状の薬剤担体を用いる。非経口用組成物の場合の担体は、一般に、少なくとも大部分が無菌水を含んで成るが、例えば溶解性を補助する目的で他の材料を含有させることも可能である。例えば、注射可能な溶液を調製することも可能であり、この場合の担体には食塩水溶液、グルコース溶液または食塩水溶液とグルコース溶液の混合物が含まれる。また、注射可能な懸濁液を調製することも可能であり、この場合には、適切な液状担体、懸濁剤などを用いてもよい。経皮投与に適した組成物の場合、その担体の場合により浸透増強剤および/または適切な湿潤剤を含めてもよく、それを場合により僅かな比率のいずれかの性質の適切な添加剤と一緒に組み合わせてもよいが、そのような添加剤は皮膚に有害な影響を有意な度合では引き起こさない添加剤である。前記添加剤は皮膚への投与を容易にしそして/または所望組成物の調製に役立つ可能性がある。本組成物はいろいろな様式で投与可能であり、例えば経皮パッチ、スポットオン (spot-on) または軟膏などとして投与可能である。投与が容易でありかつ投薬が均一であることから上述した薬剤組成物を投薬単位形態物に調合するのが特に有利である。本明細書および本明細書の請求の範囲で用いる如き投薬単位形態物は、各単位が所望の治療効果をもたらされるように計算して前以て決めておいた量の有効成分を必要な薬剤担体と一緒に含有する単位投薬物として用いるに適した物理的に個々別々の単位を指す。そのような投薬単位形態物の例は錠剤(刻み目付きまたは被覆錠剤を包含)、カプセル、ピル、粉末パッケージ、ウエハース、注射可能溶液または懸濁液、茶サジー杯、テーブルスプーン一杯など、そしてそれらを複数に分離させた物である。

【0095】

本発明の化合物を用いて壊死またはアポトーシスによる細胞損傷または細胞死の結果としてもたらされる組織の損傷を治療または予防することができ、神経または心臓血管組織の損傷(局所的虚血、心筋梗塞および再かん流障害後の損傷を包含)を改善することがで

10

20

30

40

50

き、PARP活性によって引き起こされるか或はその活性が過剰であるいろいろな病気および状態を治療することができ、細胞の寿命または増殖能力を伸ばすか或は向上させることができ、老化細胞の遺伝子発現を変えることができ、細胞に放射線増感および/または化学増感を受けさせることができる。PARPの活性を抑制すると、一般に、細胞がエネルギー損失から救われることで、神経細胞の場合にはニューロンの不可逆的脱分極が防止され、従って神経保護がもたらされる。

【0096】

この上に示した理由で、本発明は、更に、この上に示した化合物をPARP活性を抑制するか、壊死またはアポトーシスによる細胞損傷または細胞死の結果としてもたらされる組織の損傷を治療または予防するか、NMDA毒性が媒介しないニューロン活性をもたらすか、NMDA毒性が媒介するニューロン活性をもたらすか、虚血および再かん流障害の結果としてもたらされる神経組織損傷、神経疾患および神経変性疾患を治療するか、血管発作を予防または治療するか、心臓血管疾患を治療または予防するか、他の病気および/または疾患、例えば加齢筋肉変性、エイズおよび他の免疫老化病、炎症、痛風、関節炎、アテローム性動脈硬化症、悪液質、癌、複製老化を伴う骨格筋の変性病、糖尿病、頭部外傷、炎症性腸疾患（例えば大腸炎およびクローン病）、筋ジストロフィー、変形性関節症、骨粗鬆症、慢性および/または急性痛（例えば神経障害痛）、腎不全、腎虚血、敗血性ショック（例えば内毒性ショック）および皮膚老化などを治療するか、細胞の寿命または増殖能力を伸ばすか、老化細胞の遺伝子発現を変えるか、腫瘍細胞に化学増感および/または放射線増感（低酸素）を受けさせるに十分な量である治療的に有効な量で投与する方法にも関する。本発明は、また、動物における病気および状態を治療することにも関し、この方法は、前記動物にこの上に示した化合物を治療的に有効な量で投与することを含んで成る。

【0097】

本発明は、特に、動物における神経疾患を治療、予防または抑制する方法に関し、この方法は、前記動物にこの上に示した化合物を治療的に有効な量で投与することを含んで成る。そのような神経疾患は身体的障害または病気状態によって引き起こされる抹消神経障害、外傷性脳損傷、脊髄の物理的損傷、脳障害に関連した発作、局所的虚血、広範囲の虚血、再かん流障害、脱髄疾患、および神経変性に関連した神経疾患から成る群から選択される。

【0098】

本発明は、また、式(I)で表される化合物をPARP活性を抑制する目的、壊死またはアポトーシスによる細胞損傷または細胞死の結果としてもたらされる組織損傷を治療、予防または抑制する目的、動物における神経疾患を治療、予防または抑制する目的で用いることも意図する。

【0099】

用語「神経変性を予防」は、神経変性病にかかっているか或は新しい変性病を発症する危険性があると新しく診断された患者における神経変性を予防することができること、および既に神経変性疾患に苦しんでいるか或はその兆候がある患者におけるさらなる神経変性を予防することを包含する。

【0100】

本明細書で用いる如き用語「治療」は、動物、特にヒトにおける病気および/または状態の如何なる治療も包含し、それには(i)ある病気および/または状態にかかりやすいがまだそれにかかっていると診断されていない被験体を前記病気および/または状態にならないようにすること、(ii)そのような病気および/または状態を抑制する、即ちその発症を阻止すること、(iii)そのような病気および/または状態を軽減、即ちその病気および/または状態を退行させることが含まれる。

【0101】

用語「放射線増感剤」を本明細書で用いる場合、細胞が電離放射線に対して示す感受性を高めそして/または電離放射線によって治療可能な病気の治療を助長する治療的に有効

10

20

30

40

50

な量で動物に投与される分子、好適には低分子量の分子であるとしてそれを定義する。電離放射線を用いて治療可能な病気には、腫瘍性疾患、良性および悪性腫瘍および癌性細胞が含まれる。本発明では、本明細書に挙げなかった他の病気の電離放射線治療も意図する。

【0102】

用語「化学増感剤」を本明細書で用いる場合、細胞が化学療法に対して示す感受性を高めそして/または化学療法によって治療可能な病気の治療を助長する治療的に有効な量で動物に投与される分子、好適には低分子量の分子であるとしてそれを定義する。化学療法で治療可能な病気には、腫瘍性疾患、良性および悪性腫瘍および癌性細胞が含まれる。本発明では、本明細書に挙げなかった他の病気の化学療法治療も意図する。

10

【0103】

本発明の化合物、組成物および方法は、特に、壊死またはアポトーシスによる細胞損傷または細胞死の結果としてもたらされる組織損傷を治療または予防するに有用である。

【0104】

本発明の化合物は「抗癌剤」であり得るが、この用語は、また、「抗腫瘍細胞増殖剤」および「抗腫瘍剤」も包含する。例えば、本発明の方法は、癌の治療および癌の中の腫瘍細胞、例えばACTHを産生する腫瘍、急性リンパ性白血病、急性非リンパ性白血病、副腎皮質の癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、子宮頸癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸直腸癌、皮膚T細胞性リンパ腫、子宮内膜癌、食道癌、ユーイング肉腫、胆嚢癌、ヘアリー細胞白血病、頭と首の癌、ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（小および/または非小細胞）、悪性腹水、悪性胸水、メラノーマ、中皮腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ種、骨肉腫、卵巣癌、卵巣（胚細胞）癌、前立腺癌、膵臓癌、陰茎癌、網膜芽腫、皮膚癌、軟組織肉腫、扁平上皮細胞癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、絨毛性腫瘍、子宮癌、膣癌、外陰癌およびウィルム腫瘍などに化学増感および/または放射線増感を受けさせる目的で用いるに有用である。

20

【0105】

従って、本発明の化合物は「放射線増感剤」および/または「化学増感剤」として使用可能である。

【0106】

放射線増感剤は癌性細胞が電離放射線の毒性効果に対して示す感受性を高めることが知られている。放射線増感剤が示す作用様式に関する機構が文献にいくつか提案されており、それらには下記が含まれる：低酸素細胞放射線増感剤（例えば2-ニトロイミダゾール化合物およびベンゾトリアジンジオキサイド化合物）は酸素をまねるか或は別法として低酸素下で生体還元剤として挙動すること、非低酸素細胞放射線増感剤（例えばハロゲン置換ピリミジン）はDNA塩基に類似していて癌細胞のDNAの中に優先的に取り込まれることでDNA分子の放射線誘発破壊を助長しそして/または正常なDNA修復機構を邪魔し得ること、そして放射線増感剤が病気の治療で示す他の可能ないろいろな作用機構が仮定されている。現在、いろいろな癌治療プロトコルでx線照射と一緒に放射線増感剤が用いられている。x線で活性化する放射線増感剤の例には、これらに限定するものでないが、下記が含まれる：メトロニダゾール、ミノニダゾール、デスメチルミノニダゾール、ピモニダゾール、エタニダゾール、ニモラゾール、ミトマイシンC、RSU 1069、SR 4233、EO9、RB6145、ニコチンアミド、5-プロモデオキシウリジン（BudR）、5-ヨードデオキシウリジン（IudR）、プロモデオキシシチジン、フルオロデオキシウリジン（FudR）、ヒドロキシ尿素、シスプラチンおよびそれらの治療的に有効な類似物および誘導体。癌の光線力学療法（PDT）では、増感剤の放射線活性化媒介物として可視光が用いられる。光線力学放射線増感剤の例には、これらに限定するものでないが、下記が含まれる：ヘマトポルフィリン誘導体、ホトフリン、ベンゾポルフィリン誘導体、錫エチオポルフィリン、フェオポルピド-a、バクテリオクロロフィル-a、ナフトロシアニン、フタロシアニン、亜鉛フタロシアニンおよびそれらの治療的に有効な類似物および誘導体。

30

40

50

【0107】

放射線増感剤は治療的に有効な量の他の1種以上の化合物と一緒に投与される可能性があり、そのような化合物には、これらに限定するものでないが、標的細胞への放射線増感剤の取り込みを助長する化合物、治療薬、栄養剤および/または酸素が標的細胞に流れ込むのを制御する化合物、追加的放射線の有り無しで腫瘍に作用する化学療法薬、または癌または他の病気の治療にとって治療的に有効な他の化合物が含まれる。放射線増感剤と一緒に使用可能な追加的治療薬の例には、これらに限定するものでないが、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、5'-アミノ-5'-デオキシチミジン、酸素、カルボゲン、赤血球輸液、パーフルオロカーボン(例えばFluosol 10 DA)、2,3-DPG、BW12C、カルシウムチャンネル遮断薬、ペントキシフィリン、抗血管形成化合物、ヒドララジンおよびLBSOが含まれる。放射線増感剤と一緒に使用可能な化学療法薬の例には、これらに限定するものでないが、アドリアマイシン、カムプトテシン、カルボプラチン、シスプラチン、ダウノルピシン、ドセタキセル、ドキシソルピシン、インターフェロン(アルファ、ベータ、ガンマ)、インターロイキン2、イリノテカン、パクリタキセル、トポテカンおよびそれらの治療的に有効な類似物および誘導体が含まれる。

10

【0108】

化学増感剤を治療的に有効な量の他の1種以上の化合物と一緒に投与してもよく、そのような化合物には、これらに限定するものでないが、標的細胞への化学増感剤の取り込みを助長する化合物、治療薬、栄養剤および/または酸素が標的細胞に流れ込むのを制御する化合物、腫瘍に作用する化学療法薬、または癌または他の病気の治療にとって治療的に有効な他の化合物が含まれる。化学増感剤と一緒に使用可能な追加的治療薬の例には、これらに限定するものでないが、メチル化剤、トポイソメラーゼI阻害剤および他の化学療法薬、例えばシスプラチンおよびブレオマイシンなどが含まれる。

20

【0109】

また、PARP、より詳細にはPARP-1受容体を検出または同定する目的で前記式(I)で表される化合物を用いることも可能である。その目的で前記式(I)で表される化合物に標識を付けてもよい。前記標識は放射性同位体、スピン標識、抗原標識、酵素標識蛍光基または化学発光基から成る群から選択可能である。

【0110】

本分野の技術者は本明細書の以下に示す試験結果から有効量を容易に決定することができるであろう。有効量は一般に体重1kg当たり0.01mgから100mg、特に体重1kg当たり0.05mgから10mgであろうと考えている。必要な用量をその日全体に渡って適切な間隔で2、3、4またはそれ以上のサブドース(sub-doses)として投与する方が適切である可能性もある。そのようなサブドースを有効成分が1投薬形態物単位当たり例えば0.5から500mg、特に1mgから200mg入っている単位投薬形態物として配合してもよい。

30

【0111】

以下に示す実施例で本発明の説明を行う。

【0112】

実験部分

本明細書では以降、「BuLi」をブチル-リチウムとして定義し、「DCM」をジクロロメタンとして定義し、「DIPE」をジイソプロピルエーテルとして定義し、「DMF」をN,N-ジメチルホルムアミドとして定義し、「DMSO」をジメチルスルホキシドとして定義し、「EtOAc」を酢酸エチルとして定義し、「EtOH」をエタノールとして定義し、「MEK」をメチルエチルケトンとして定義し、「MeOH」をメタノールとして定義し、そして「THF」をテトラヒドロフランとして定義する。

40

【0113】

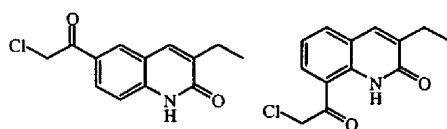
A. 中間体化合物の製造実施例 A 1

a) 中間体 1 および 2 の製造

50

【0114】

【化24】



中間体1

中間体2

【0115】

10

クロロ - アセチルクロライド (0 . 5 1 9 6 モル) を D C M (5 0 . 2 m l) に入れることで生じさせた溶液の温度を 3 0 未満に保持しながらこれに塩化アルミニウム (0 . 6 9 2 8 モル) を分割して加えた。温度を 3 0 未満に保持しながら 3 - エチル - 2 (1 H) - キノリノン (0 . 1 7 3 2 モル) を加えた。この混合物を攪拌しながら 1 5 時間還流させ、冷却した後、氷水の中に注ぎ出した。沈澱物を濾別し、水で洗浄した後、D C M で取り上げた。その有機溶液を攪拌した後、濾過した。沈澱物を乾燥させることで中間体 1 を 3 3 . 5 g 得た。その濾液に抽出を受けさせた。その有機層を分離し、乾燥 (M g S O ₄) させ、濾過した後、溶媒を乾固まで蒸発させることで中間体 2 を 2 0 . 4 6 g 得た。

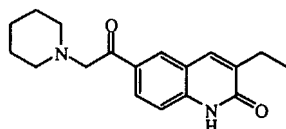
。

b) 中間体 3 の製造

20

【0116】

【化25】



【0117】

30

中間体 1 と中間体 2 を D M F (3 0 0 m l) に入れることで生じさせた室温の溶液にピペリジン (0 . 2 4 モル) を滴下した。この混合物を 5 分間攪拌し、水の中に注ぎ出した後、D C M で抽出した。その有機層を分離し、乾燥 (M g S O ₄) させ、濾過した後、溶媒を乾固まで蒸発させた。その残留物 (3 9 . 1 4 g) をシリカゲル (2 0 - 4 5 μ m) 使用カラムクロマトグラフィー (溶離剤 : D C M / M e O H / N H ₄ O H 9 6 / 4 / 0 . 2) で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させた。その残留物 (1 3 . 8 g) の一部 (3 . 7 g) を 2 - プロパノンから結晶化させた。沈澱物を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥させることで融点が 1 9 0 の中間体 3 を 3 g 得た。

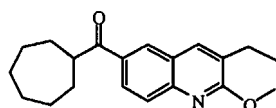
実施例 A 2

a) 中間体 4 の製造

【0118】

40

【化26】



【0119】

6 - プロモ - 3 - エチル - 2 - メトキシ - キノリン (0 . 0 6 9 4 モル) を T H F (1 8 5 m l) に入れることで生じさせた混合物に N ₂ 流下 - 6 0 でヘキサン中 1 . 6 M の n B u L i (0 . 0 7 6 4 モル) を滴下した。この混合物を - 6 0 で 1 時間攪拌した後

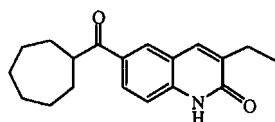
50

、N-メトキシ-N-メチル-シクロヘプタンカルボキサミド(0.0694モル)をジエチルエーテル(100ml)に入れることで生じさせた-60の混合物に滴下した。この混合物を-60で1時間攪拌した後、0にし、飽和NH₄Cl溶液の中に注ぎ出した後、EtOAcで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その生成物をさらなる精製なしに用いたが、中間体4の収量は21.61g(定量的)であった。

b) 中間体5の製造

【0120】

【化27】



10

【0121】

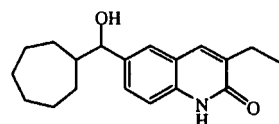
中間体4(0.0694モル)を3Nの塩酸(317ml)とTHF(159ml)に入れることで生じさせた混合物を攪拌しながら一晩還流させた。その混合物を氷の上に注ぎ出し、飽和NH₄OH溶液で塩基性にした後、EtOAcで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その生成物をさらなる精製無しに用いたが、中間体5の収量は17.59g(85%)であった。

20

c) 中間体6の製造

【0122】

【化28】



30

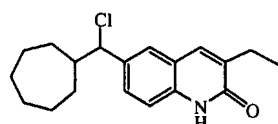
【0123】

中間体5(0.0591モル)をMeOH(176ml)に入れることで生じさせた混合物にN₂流下0でナトリウムヒドロボレート(0.0296モル)を分割して加えた。この混合物を氷の上に注ぎ出した後、DCMで抽出した。沈澱物を濾別した後、乾燥させた。その生成物をさらなる精製なしに用いたが、中間体6の収量は6.38g(36%)であった。

d) 中間体7の製造

【0124】

【化29】



40

【0125】

0の塩化チオニル(32ml)に中間体6(0.0213モル)を滴下した。この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を乾固まで蒸発させた。その生成物をさらなる精製無しに用いたが、中間体7の収量は6.77g(定量的)であった。

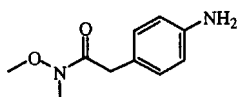
実施例3A

a) 中間体8の製造

【0126】

50

【化30】



【0127】

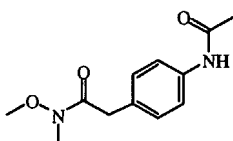
N - メトキシ - N - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼンアセトアミド (0 . 5 3 4 モル) を MeOH (1 2 0 0 m l) に入れることで生じさせた混合物に水添をラネーニッケル (6 0 g) を触媒として用いて室温で3バールの圧力下で1時間受けさせた。H₂ (3 当量) の吸収が起こった後に触媒を濾別した後、その濾液に蒸発を受けさせることで中間体8を102g (9 8 %) 得た。

10

b) 中間体9の製造

【0128】

【化31】



20

【0129】

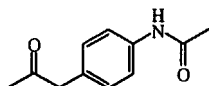
中間体8 (0 . 5 2 5 モル) を D C M (1 0 0 m l) に入れることで生じさせた室温の混合物に無水アセチル (1 . 3 6 モル) を滴下した。この混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加した後の混合物にDCMによる抽出を受けさせた。その有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物 (1 5 1 . 6 g) にシリカゲル (2 0 - 4 5 μ m) 使用カラムクロマトグラフィー (溶離剤 : D C M / M e O H / N H₄ O H 9 5 / 5 / 0 . 1) で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで中間体9を32g (2 6 %) 得た。

c) 中間体10の製造

30

【0130】

【化32】



【0131】

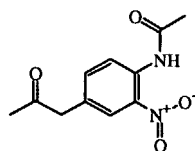
中間体9 (0 . 0 5 9 モル) を T H F (2 1 0 m l) に入れることで生じさせた混合物にN₂流下0で1.6Mのメチル - リチウム (7 4 m l) を加えた。この混合物を0で90分間攪拌し、氷の中に注ぎ出した後、EtOAcで抽出した。その有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物にシリカゲル (2 0 - 4 5 μ m) 使用カラムクロマトグラフィー (溶離剤 : D C M / M e O H / N H₄ O H 9 6 / 4 / 0 . 1) で精製した。所望画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで中間体10を7g (3 3 %) 得た。

40

d) 中間体11の製造

【0132】

【化33】



【0133】

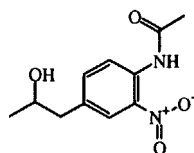
中間体10(0.037モル)を無水アセチル(100ml)に入れることで生じさせた混合物に発煙硝酸(5.6ml)を30未満の温度で滴下した。この混合物を30未満の温度で1時間攪拌し、氷水の中に注ぎ出し、濃NH₄OH溶液で塩基性にした後、DCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物にシリカゲル(15-35μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:DCM/MeOH 99/1)で精製した。所望画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで中間体11を4g得た。

10

e) 中間体12の製造

【0134】

【化34】



20

【0135】

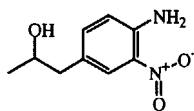
中間体11(0.017モル)をMeOH(50ml)に入れることで生じさせた5の混合物にナトリウムヒドロボレート(0.0187モル)を分割して加えた。この混合物を5で攪拌しながら水を用いて加水分解を起こさせた後、DCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させることで中間体12を4.2g(定量的)得た。

30

f) 中間体13の製造

【0136】

【化35】



40

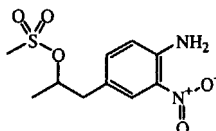
【0137】

中間体12(0.0176モル)を2Nの水酸化ナトリウム(65ml)とTHF(25ml)とEtOH(25ml)に入れることで生じさせた混合物を室温で15時間攪拌し、水の中に注ぎ出した後、EtOAcで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させることで中間体13を3g(86%)得た。

g) 中間体14の製造

【0138】

【化36】



【0139】

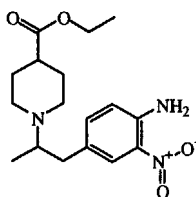
中間体13 (0.015モル)をDCM (40ml)に入れることで生じさせた室温の混合物にトリエチルアミン (0.03モル)を加えた。塩化メタンスルホニル (0.015モル)をN₂流下0で加えた。この混合物を0で1時間そして室温で3時間撹拌した。溶媒を室温で蒸発させた。この生成物をさらなる精製無しに用いたが、中間体14の収量は定量的であった。

10

h) 中間体15の製造

【0140】

【化37】



20

【0141】

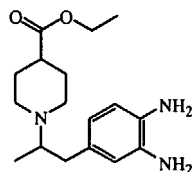
中間体14 (0.015モル)と4-ピペリジンカルボン酸エチル (0.045モル)と炭酸カリウム (0.045モル)をアセトニトリル (100ml)に入れることで生じさせた混合物を撹拌しながら15分間還流させ、水の中に注ぎ出した後、EtOAcで抽出した。その有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をシリカゲル (15 - 35 μm)使用カラムクロマトグラフィー (溶離剤: DCM / MeOH / NH₄OH 97 / 3 / 0.1)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで中間体15を0.7g (14%)得た。

30

i) 中間体16の製造

【0142】

【化38】



40

【0143】

中間体15 (0.002モル)をMeOH (50ml)に入れることで生じさせた混合物に水添をラネーニッケル (0.7g)を触媒として用いて3パールの圧力下室温で1時間受けさせた。H₂ (3当量)の吸収が起こった後に触媒をセライトに通して濾過し、MeOHと少量のDCMで洗浄した後、その濾液に蒸発を受けさせることで中間体16を0.65g (定量的)得た。

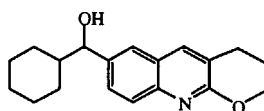
実施例A4

中間体17の製造

50

【0144】

【化39】



【0145】

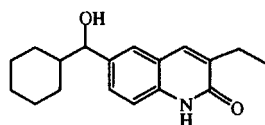
6-ブromo-3-エチル-2-メトキシ-キノリン(0.114モル)をTHF(500ml)に入れることで生じさせた混合物にN₂流下-60でヘキサン中1.6MのnBuLi(0.148モル)を滴下した後、その混合物を-60で1時間攪拌した。シクロヘキサンカルボキサルデヒド(0.137モル)をTHF(100ml)に入れて-60で滴下し、攪拌を-60で2時間に続いて攪拌を-40で更に1時間実施した。この混合物を飽和NH₄Clの中に注ぎ込んだ後、EtOAcで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その生成物をさらなる精製無しに用いたが、中間体17の収量は34.13g(定量的)であった。

10

b) 中間体18の製造

【0146】

【化40】



20

【0147】

中間体17(0.114モル)を3Nの塩酸(250ml)とTHF(250ml)に入れることで生じさせた混合物を攪拌しながら24時間還流させた。この混合物を冷却した後、DCM(200ml)を加えた。沈澱物を濾別し、水で洗浄した後、乾燥させた。その生成物をさらなる精製無しに用いたが、中間体18の収量は12.5g(39%)であった。

30

c) 中間体19の製造

【0148】

【化41】



【0149】

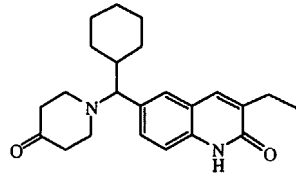
中間体18(0.035モル)を0の塩化チオニル(56.23ml)に分割して加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をジエチルエーテルから結晶化させた。沈澱物を濾別し、ジエチルエーテルで数回洗浄した後、水とDCMから再結晶化させた。この混合物を15時間攪拌した。沈澱物を濾別した後、乾燥させることで中間体19を7.9g(75%)得た。

40

d) 中間体20の製造

【0150】

【化42】



【0151】

塩酸4,4-ピペリジンジオール(0.0651モル)と炭酸カリウム(0.217モル)をDMF(250ml)に入れることで生じさせた溶液をN₂流下室温で10分間撹拌した。中間体19(0.0434モル)をDMF(50ml)に入れることで生じさせた溶液をゆっくり加えた後、その混合物を室温で1時間に続いて70℃で1時間撹拌した。この混合物を室温に冷却した後、水(1500ml)の中に注ぎ込んだ。沈澱物を濾別し、冷水で数回洗浄した後、乾燥させた。この生成物をさらなる精製無しに次の段階で用いた。その残留物(13.8g)の一部(3g)をシリカゲル(15-40μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:DCM/MeOH/NH₄OH 99/1/0.1)で精製した。所望画分を集めた後、溶媒を蒸発させた。その残留物(2.9g)をMEK/KIPEから結晶化させ、濾別した後、乾燥させることで中間体20を2.85g得た。

10

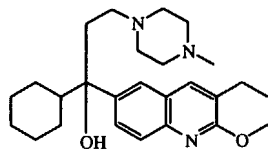
20

実施例A5

a) 中間体21の製造

【0152】

【化43】



30

【0153】

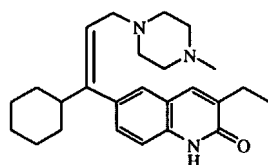
6-プロモ-3-エチル-2-メトキシ-キノリン(0.043モル)をTHF(115ml)に入れることで生じさせた混合物にN₂流下-60℃でヘキサン中1.6MのnBuLi(0.0516モル)を滴下した。その混合物を-60℃で1時間撹拌した。1-シクロヘキシル-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-プロパノン(0.043モル)をTHF(103ml)に入れることで生じさせた混合物を-60℃で滴下した。この混合物を-60℃で1時間に撹拌し、0℃にし、飽和NH₄Cl溶液の中に注ぎ出した後、EtOAcで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をシリカゲル(20-45μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0.2および90/10/0.2)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで中間体21を3.7g(20%)得た。

40

b) 中間体22の製造

【0154】

【化44】



【0155】

中間体21(0.00841モル)と塩化錫(II)(0.0336モル)と12Nの塩酸(0.121モル)を酢酸(36ml)に入れることで生じさせた混合物を80℃で16時間攪拌した。この混合物を氷の上に注ぎだし、濃NH₄OH溶液で塩基性にした後、DCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その生成物をさらなる精製無しに用いたが、中間体22の収量は2.45g(74%)であった。

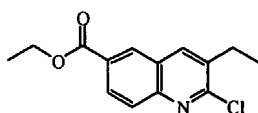
10

実施例A6

a) 中間体23の製造

【0156】

【化45】



20

【0157】

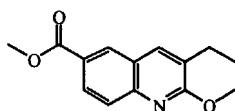
5のDMF(81.5ml)に塩化ホスホリル(110.9ml)を滴下した。この混合物を完全に溶解するまで攪拌した。4-[(1-オキソブチル)アミノ]-安息香酸エチルエステル(0.34モル)を加えた。この混合物を100℃で15時間攪拌した後、室温に冷却して、氷水の中に注ぎ出した。沈澱物を濾別し、水で洗浄した後、乾燥させることで中間体23を42.35g(47%)得た。

30

b) 中間体24の製造

【0158】

【化46】



【0159】

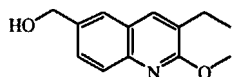
中間体23(0.1606モル)をMeOH中30%のナトリウムメタノレート溶液(152.8ml)とMeOH(400ml)に入れることで生じさせた混合物を攪拌しながら15時間還流させた後、冷却して、氷水の中に注ぎ出した。沈澱物を濾別し、水で洗浄した後、DCMで取り上げた。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を乾固まで蒸発させることで中間体24を31.64g(85%)得た。

40

c) 中間体25の製造

【0160】

【化47】



【0161】

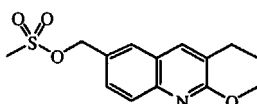
中間体24 (0.1288モル)をTHF (263ml)に入れることで生じさせた溶液にN₂流下0 で四水素化リチウムアルミニウム (0.1288モル)を分割して加えた。この混合物を30分間攪拌し、氷水の中に注ぎ出した後、DCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を乾固まで蒸発させることで

10

d) 中間体26の製造

【0162】

【化48】



【0163】

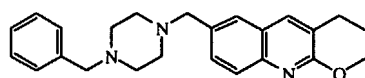
中間体25 (0.069モル)とトリエチルアミン (0.207モル)をDCM (120ml)に入れることで生じさせた混合物にN₂流下0 で塩化メタンスルホニル (0.104モル)を滴下した。この混合物を0 で4時間攪拌した。溶媒を乾固まで蒸発させた (加熱無し)。その生成物をさらなる精製無しに用いたが、中間体26の収量は20.4gであった。

20

e) 中間体27の製造

【0164】

【化49】



30

【0165】

中間体26 (0.0691モル)と1-(フェニルメチル)-ピペラジン (0.0829モル)と炭酸カリウム (0.145モル)をアセトニトリル (150ml)に入れることで生じさせた混合物を攪拌しながら12時間還流させた。溶媒を乾固まで蒸発させた。その残留物をDCMと水で取り上げた。その有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物 (24.6g)をシリカゲル (20-45μm)使用カラムクロマトグラフィー (溶離剤: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.1)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させた。その残留物 (2.7g)をDIPEから結晶化させた。沈澱物を濾別した後、乾燥させることで融点が78

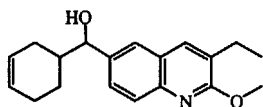
40

実施例A7

a) 中間体28の製造

【0166】

【化50】



【0167】

6-ブロモ-3-エチル-2-メトキシ-キノリン(0.188モル)をTHF(500ml)に入れることで生じさせた溶液にN₂流下-78でヘキサン中1.6MのnBuLi(0.224モル)を加えた。この混合物を-78で1時間攪拌した。3-シクロヘキセン-1-カルボキサリド(0.182モル)をTHF(500ml)に入れることで生じさせた混合物を-78で滴下した。この混合物を-78で2時間に攪拌し、0にし、加水分解を起こさせた後、EtOAcによる抽出を実施した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物(58.9g)をシリカゲル(20-45μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:DCM/EtOAc 96/4)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで中間体28を40.5g(72%)得た。

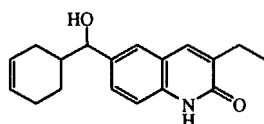
10

b) 中間体29の製造

【0168】

【化51】

20



【0169】

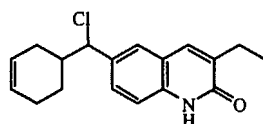
中間体28(0.131モル)を3Nの塩酸(400ml)とTHF(400ml)に入れることで生じさせた混合物を60で一晩攪拌した後、炭酸カリウム固体で塩基性にした。沈澱物を濾別し、DCMで洗浄した後、乾燥させた。その濾液をDCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をDCMから結晶化させた。沈澱物を濾別した後、乾燥させた。その残留物(16.5g)の一部(1.5g)をMeOHで取り上げた。この混合物を一晩攪拌した。沈澱物を濾別した後、乾燥させることで融点が212の中間体29を0.72g得た。

30

c) 中間体30の製造

【0170】

【化52】



40

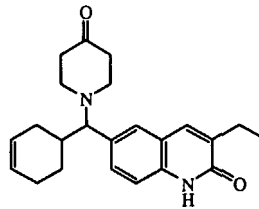
【0171】

中間体29(0.053モル)を0の塩化チオニル(150ml)にゆっくり加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を乾固まで蒸発させた。その残留物をDCMで数回取り上げた。溶媒を蒸発させた。その生成物をさらなる精製無しに用いたが、中間体30の収量は16g(定量的)であった。

d) 中間体31の製造

【0172】

【化53】



【0173】

10

塩酸4,4-ピペリジンジオール(0.079モル)と炭酸カリウム(0.265モル)をDMF(200ml)に入れることで生じさせた溶液をN₂流下室温で10分間攪拌した。中間体30(0.053モル)をDMF(200ml)に入れることで生じさせた溶液をゆっくり加えた。その混合物を室温で1時間攪拌した後、水の中に注ぎ出した。沈澱物を濾別し、水で数回洗浄した後、DCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物(19.2g)をシリカゲル(15-40μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:DCM/MeOH/NH₄OH 96/4/0.2)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで中間体31を11.4g(59%)得た。

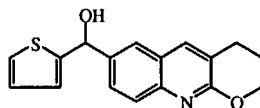
実施例A8

20

a) 中間体32の製造

【0174】

【化54】



【0175】

30

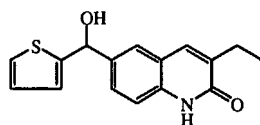
6-ブロモ-3-エチル-2-メトキシ-キノリン(0.118モル)をTHF(314ml)に入れることで生じさせた混合物にN₂流下-60℃でヘキサン中1.6MのnBuLi(0.154モル)を滴下した後、この混合物を-60℃で1時間攪拌した。2-チオフェンカルボキサミルデヒド(0.142モル)をTHF(100ml)に入れて-60℃で滴下した。この混合物を-60℃で2時間に続いて-40℃で1時間攪拌し、飽和NH₄Cl溶液の中に注ぎ出した後、EtOAcで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その生成物をさらなる精製なしに用いたが、中間体32の収量は35.37g(定量的)であった。

b) 中間体33の製造

【0176】

【化55】

40



【0177】

中間体32(0.118モル)を3Nの塩酸(426ml)とTHF(274ml)に入れることで生じさせた混合物を70℃で6時間攪拌した。この混合物を氷の上に注ぎ出し、濃NH₄OH溶液で塩基性にした後、EtOAcで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をシリカゲル(2

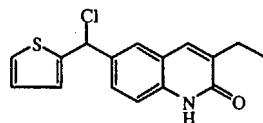
50

0 - 45 μm) 使用カラムクロマトグラフィー (溶離剤: DCM / MeOH 98 / 2) で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで中間体 33 を 9.3 g (28%) 得た。

c) 中間体 34 の製造

【0178】

【化56】



10

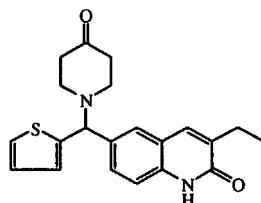
【0179】

0 の塩化チオニル (46 ml) に中間体 33 (0.0322 mol) を分割して加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を乾固まで蒸発させた。その生成物をさらなる精製無しに用いたが、中間体 34 の収量は 9.78 g (定量的) であった。

d) 中間体 35 の製造

【0180】

【化57】



20

【0181】

塩酸 4,4-ピペリジンジオール (0.0483 mol) をアセトニトリル (74 ml) に入れることで生じさせた混合物に炭酸カリウム (0.161 mol) を加えた。この混合物を N_2 流下で 15 分間攪拌した。中間体 34 (0.0322 mol) をアセトニトリル (98 ml) に入れることで生じさせた混合物を室温で加えた。この混合物を 60 で 1 時間攪拌した後、水の中に注ぎ出して、DCM で抽出した。その有機層を分離し、乾燥 (MgSO_4) させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をシリカゲル (15 - 40 μm) 使用カラムクロマトグラフィー (溶離剤: DCM / MeOH / NH_4OH 97 / 3 / 0.1) で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させることで中間体 35 を 0.46 g (4%) 得た。

30

B. 最終的化合物の製造

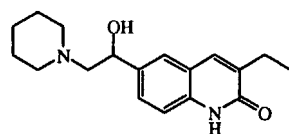
実施例 B 1

化合物 1 の製造

【0182】

【化58】

40



【0183】

中間体 3 (0.0245 mol) を MeOH (80 ml) に入れることで生じさせた溶液に N_2 流下 0 でナトリウムヒドロボレート (0.0318 mol) を加えた。この混合物を 30 分間攪拌した。水 (10 ml) を加えた。有機溶媒を蒸発させた。その水性濃縮液

50

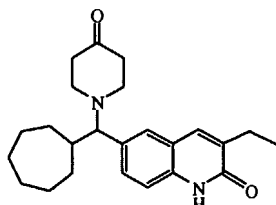
をDCMと水で取り上げた後、その混合物に抽出を受けさせた。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を乾固まで蒸発させた。その残留物(7.5g)の一部(3g)を2-プロパノンと少量のMeOHから結晶化させた。沈澱物を濾別した後、乾燥させることで融点が172の化合物1を2.69g得た。

実施例 B 2

化合物2の製造

【0184】

【化59】



10

【0185】

塩酸4,4-ピペリジンジオール(0.032モル)をアセトニトリル(49ml)に入れることで生じさせた混合物に炭酸カリウム(0.107モル)を加えた。この混合物をN₂流下で15分間攪拌した。中間体7(0.0213モル)をアセトニトリル(68ml)に入れることで生じさせた混合物を加えた。この混合物を60で3時間攪拌した後、水の中に注ぎ出して、DCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をシリカゲル(15-40μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:DCM/MeOH/NH₄OH 98.5/1.5/0.1)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させた。その残留物をジエチルエーテルから結晶化させた。沈澱物を濾別した後、乾燥させることで融点が218の化合物2を4.16g(51%)得た。

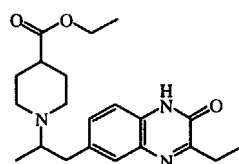
20

実施例 B 3

化合物3の製造

【0186】

【化60】



30

【0187】

中間体16(0.002モル)と2-オキソ酪酸エチル(0.004モル)をEtOH(15ml)に入れることで生じさせた混合物を攪拌しながら2.5時間還流させ、水の中に注ぎ出した後、DCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物(0.9g)をシリカゲル(15-40μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/2-プロパノール/NH₄OH 85/15/1)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させた。その残留物をジエチルエーテルから結晶化させた。沈澱物を濾別した後、乾燥させることで融点が163の化合物3を0.054g得た。

40

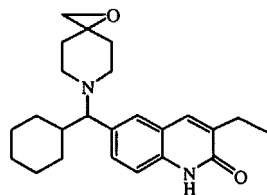
実施例 B 4

化合物4の製造

【0188】

50

【化61】



【0189】

水素化ナトリウム(0.42g)をTHF(10.5ml)に入れることで生じさせた混合物を室温で10分間攪拌した。その後、THFを傾斜法で除去した。DMSO(32ml)に続いてヨウ化トリメチルスルホキソニウム(0.013モル)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。中間体20(0.0114モル)をゆっくり加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。水を加えた後の混合物にDCMによる抽出を受けさせた。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物を2-プロパノン/ジエチルエーテルから結晶化させた。沈澱物を濾別した後、乾燥させた。その残留物を2-プロパノン/ジエチルエーテルから再結晶化させた。沈澱物を濾別した後、乾燥させることで融点が200の化合物4を1.54g(36%)得た。

10

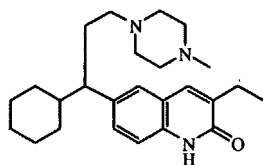
実施例B5

化合物5の製造

20

【0190】

【化62】



【0191】

中間体22(0.00623モル)をMeOH(25ml)に入れることで生じさせた混合物に水添を10%Pd/C(0.25g)を触媒として用いて3バールの圧力下室温で8時間受けさせた。H₂(1当量)の吸収が起こった後に触媒をセライトに通して濾過した後、その濾液に蒸発を受けさせた。その残留物を水と濃NH₄OH溶液で取り上げた後、その混合物にDCMによる抽出を受けさせた。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をシリカゲル(15-40μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:DCM/MeOH/NH₄OH 94/6/0.3)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させた。その残留物を2-プロパノンから結晶化させた。その沈澱物を濾別した後、乾燥させることで融点が181の化合物5を1.07g(43%)得た。

30

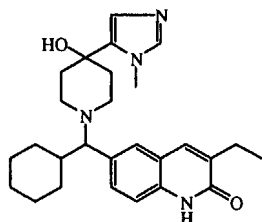
実施例B6

化合物6の製造

40

【0192】

【化63】



【0193】

1-メチル-1H-イミダゾール(0.0341モル)をTHF(28ml)に入れることで生じさせた混合物にN₂流下-70でヘキサン中1.6MのnBuLi(21.32ml)を滴下した。この混合物を-70で30分間攪拌した。クロロトリエチルシラン(0.0341モル)を加えた。この混合物を室温にした。ヘキサン中1.6MのnBuLi(21.32ml)を-70で滴下した。この混合物を-70で1時間攪拌した後、-15にした。中間体20(0.0136モル)をTHF(50ml)に入れることで生じさせた混合物を-70で滴下した。この混合物を一晩かけて室温に温めた後、飽和NH₄Cl溶液の中に注ぎ出して、EtOAcで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をシリカゲル(20-45μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:DCM/MeOH/NH₄OH 94/6/0.5)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させた。その残留物を2-プロパノンから結晶化させた。沈澱物を濾別した後、乾燥させることで融点が194の化合物6を5.05g(83%)得た。

10

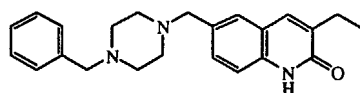
20

実施例B7

化合物7の製造

【0194】

【化64】



30

【0195】

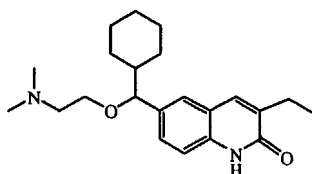
中間体27(0.00319モル)を6Nの塩酸(70ml)に入れることで生じさせた混合物を80で30分間攪拌し、水(50ml)と炭酸カリウム固体の中に注ぎ出した。この混合物を10分間攪拌した。沈澱物を濾別し、水で濯いだ後、乾燥させることで融点が194の化合物7を0.9g(78%)得た。

実施例B8

a) 化合物8の製造

【0196】

【化65】



40

【0197】

中間体19(0.0164モル)を2-(ジメチルアミノ)-エタノール(50ml)

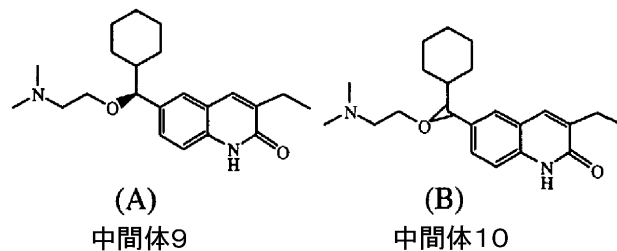
50

に入れることで生じさせた混合物を攪拌しながら2時間還流させた。この混合物を水の中に注ぎ出した後、DCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物(16g)をシリカゲル(15-40μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:DCM/MeOH/NH₄OH 94/6/0.5)で精製した。高純度画分を集めた。この混合物を数日間かけて結晶化させた(結果として沈澱物が生じた)。この混合物を数日間かけて析出させた(結果として沈澱物が生じた)。その沈澱物を濾別し、石油エーテルで取り上げ、濾別した後、乾燥させることで融点が122の化合物8を2.8g(48%)得た。

b) 化合物9および10の製造

【0198】

【化66】



【0199】

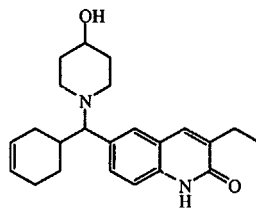
化合物8(0.02244mol)をカラムクロマトグラフィー(溶離剤:ヘキサン/2-プロパノールが88/12;カラム:CHIRALPAK AD)で鏡像異性体に分離した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させた。その残留物をヘキサンと石油エーテルから結晶化させた。沈澱物を濾別した後、乾燥させることで、融点が115の化合物9を2.2gおよび融点が115の化合物10を2.02g得た。

実施例B9

化合物11の製造

【0200】

【化67】



【0201】

中間体31(0.02mol)と2-メトキシ-エタンアミン(0.024mol)をMeOH(100ml)に入れることで生じさせた溶液にN₂流下0でナトリウムシアノトリヒドロボレート(0.02mol)を分割して加えた。この混合物を室温で12時間攪拌した。水を加えた後の混合物にDCMによる抽出を受けさせた。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物(9.7g)をシリカゲル(20-45μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:DCM/MeOH/NH₄OH 93/7/0.5)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させた。その残留物を2-プロパノンとジエチルエーテルから結晶化させた。その沈澱物を濾別した後、乾燥させることで融点が196の化合物11を0.63g得た。

実施例B10

化合物12の製造

【0202】

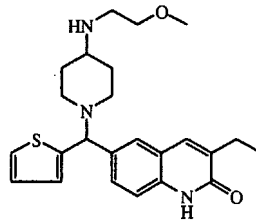
10

20

30

40

【化 6 8】



【0203】

10

中間体35(0.00126モル)と2-メトキシ-エタンアミン(0.00151ル)をMeOH(10ml)に入れることで生じさせた混合物に0でナトリウムシアノリヒドロボレート(0.00126モル)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した後、氷の上に注ぎ出して、DCMで抽出した。その有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過した後、溶媒を蒸発させた。その残留物をシリカゲル(15-40μm)使用カラムクロマトグラフィー(溶離剤:DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/0.1)で精製した。高純度画分を集めた後、溶媒を蒸発させた。その残留物をMEKとジエチルエーテルから結晶化させた。その沈澱物を濾別した後、乾燥させることで化合物12を0.22g(41%)得た。

【0204】

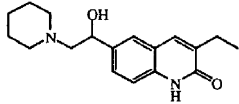
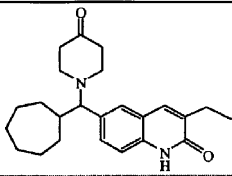
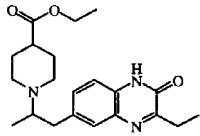
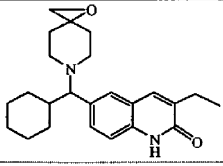
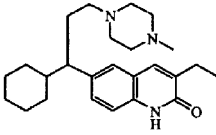
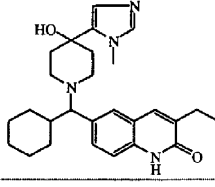
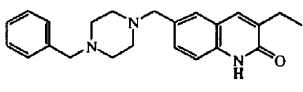
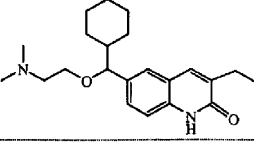
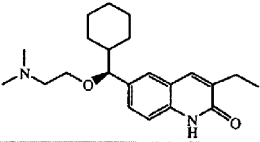
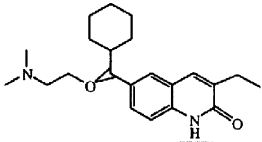
20

表F-1に、この上に示した実施例の中の1つに従って調製した化合物を挙げる。

【0205】

【表 1】

表F-1:

	
化合物番号1; 实施例[B1]; 熔点172°C	化合物番号2; 实施例[B2]; 熔点218°C
	
化合物番号3; 实施例[B3]; 熔点163°C	化合物番号4; 实施例[B4]; 熔点200°C
	
化合物番号5; 实施例[B5]; 熔点181°C	化合物番号6; 实施例[B6]; 熔点194°C
	
化合物番号7; 实施例[B7]; 熔点194°C	化合物番号8; 实施例[B8]; 熔点115°C
	
(A); 化合物番号9; 实施例[B8]; 熔点115°C	(B); 化合物番号10; 实施例[B8]; 熔点115°C

10

20

30

【 0 2 0 6 】

【表 2】

化合物番号11; 实施例[B9]; 熔点196°C	化合物番号12; 实施例[B10]; 熔点148°C
化合物番号13; 实施例[B1]; 熔点242.2°C	化合物番号14; 实施例[B1]; 熔点176°C
化合物番号15; 实施例[B1]; 熔点175°C	化合物番号16; 实施例[B2]; 熔点180°C
化合物番号17; 实施例[B2]; 熔点181°C	化合物番号18; 实施例[B2]; 熔点100°C
化合物番号19; 实施例[B2]; 熔点136°C	化合物番号20; 实施例[B2]; 熔点126°C
化合物番号21; 实施例[B2]; 熔点228°C	化合物番号22; 实施例[B2]; 熔点184°C
化合物番号23; 实施例[B2]; 熔点213°C	化合物番号24; 实施例[B2]; 熔点203°C

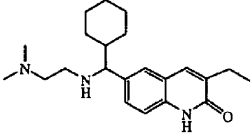
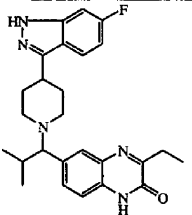
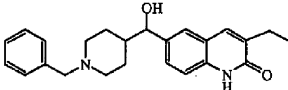
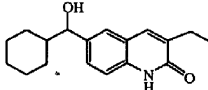
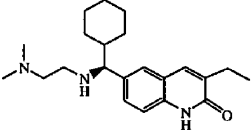
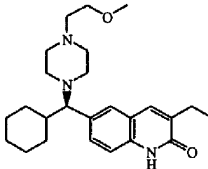
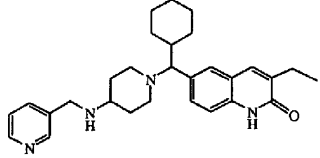
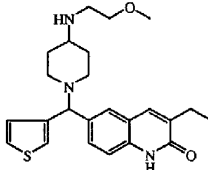
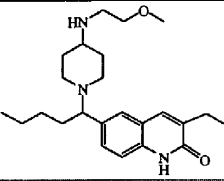
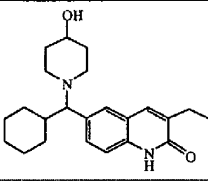
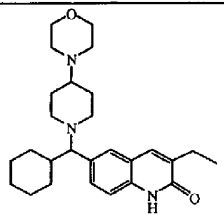
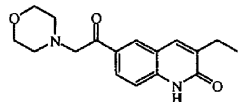
10

20

30

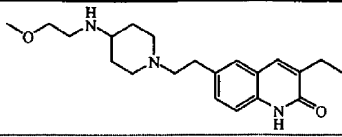
40

【表3】

	
化合物番号25; 实施例[B2]; 熔点154°C	化合物番号26; 实施例[B2]; 熔点152°C
	
化合物番号27; 实施例[B7]; 熔点193°C	化合物番号28; 实施例[B7]; 熔点230°C
	
(A); 化合物番号29; 实施例[B8]; 熔点106°C	(A); . C ₂ H ₂ O ₄ (1:2). H ₂ O(1:1); 化合物番号30; 实施例[B8]; 熔点196°C
	
化合物番号31; 实施例[B10]	化合物番号32; 实施例[B10]; 熔点144°C
	
. C ₂ H ₂ O ₄ (1:2). H ₂ O(1:1); 化合物番号33 实施例[B10]; 熔点235°C	化合物番号34; 实施例[B10]; 熔点198°C
	
化合物番号35; 实施例; 熔点222°C	化合物番号36; 实施例[B10]; 熔点216°C

【0208】

【表4】

	
化合物番号37; 实施例[B10]; 熔点132°C	

【0209】

薬理学的実施例

10

20

30

40

50

P A R P - 1 阻害活性に関するインビトロシンチレーション近接解析 (S P A)

本発明の化合物に S P A 技術 (A m e r s h a m P h a r m a c i a B i o t e c h が独自に開発) が基になったインビトロ解析試験を受けさせた。この解析は、原則として、ピオチニル化標的蛋白質、即ちヒストンのポリ (A D P - リボシル) 化を検出するに適した十分に確立された S P A 技術に頼っている。ニック D N A で活性化させた P A R P - 1 酵素および [³ H] - ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド ([³ H] - N A D ⁺) を A D P - リボシル供与体として用いて前記リボシル化を誘発させる。

【 0 2 1 0 】

P A R P - 1 酵素活性誘発剤としてニック D N A を調製した。この目的で、25 mg の D N A (供給業者: S i g m a) を 25 ml の D N A 分解酵素緩衝液 [10 mM の トリス - H C l 、 p H 7 . 4 ; 0 . 5 mg / ml の ウシ血清アルブミン (B S A) ; 5 mM の M g C l ₂ · 6 H ₂ O および 1 mM の K C l] に溶解させて、これに D N A 分解酵素溶液 (0 . 15 M の N a C l 中 1 mg / ml) を 50 μ l 加えた。インキュベーションを 37 ° C で 90 分間行った後、N a C l を 1 . 45 g 添加した後にさらなるインキュベーションを 58 ° C で 15 分間実施することで反応を停止させた。この反応混合物を氷上で冷却した後、透析を 1 . 5 倍の 0 . 2 M K C l に対して 4 回それぞれ 1 . 5 および 2 時間実施しかつ 1 . 5 倍の 0 . 01 M K C l に対してそれぞれ 1 . 5 および 2 時間づつ 2 回実施した。この混合物を一定分量に分けて - 20 ° C で貯蔵した。A m e r s h a m のピオチニル化用キットを用いてヒストン (1 mg / ml 、タイプ I I - A 、供給業者: S i g m a) にピオチニル化を受けさせた後、それを一定分量に分けて - 20 ° C で貯蔵した。P B S 中で S P A ポリ (ピニルトルエン) (P V T) ビード (供給業者: A m e r s h a m) が 100 mg / ml の原液を作成した。6 ml のインキュベーション用緩衝液 (50 mM の トリス / H C l 、 p H 8 ; 0 . 2 mM の D T T ; 4 mM の M g C l ₂) に [³ H] - N A D ⁺ (0 . 1 m C i / ml 、供給業者: N E N) を 120 μ l 添加することで [³ H] - N A D ⁺ の原液を作成した。インキュベーション用緩衝液中で 4 mM の N A D ⁺ (供給業者: R o c h e) 溶液を作成した (- 20 ° C で貯蔵されている水中 100 mM の原液を用いて)。本技術分野で公知の技術、即ちヒト肝臓 c D N A から出発した蛋白質のクロン化および発現を用いて P A R P - 1 酵素を産生させた。その使用した P A R P - 1 酵素の蛋白質配列に関する情報 (引用文献を包含) を S w i s s - P r o t データベースの中の一次受け入れ番号 P 09874 の下に見ることができる。ピオチニル化ヒストンと P V T - S P A ビードを混合した後、予備インキュベーションを室温で 30 分間実施した。P A R P - 1 酵素 (濃度はロットに依存) を前記ニック D N A と混合した後、この混合物の予備インキュベーションを 4 ° C で 30 分間実施した。前記ヒストン / P V T - S P A ビード溶液と P A R P - 1 酵素 / D N A 溶液を等しい割合で混合した後、96 穴マイクロタイタープレートの中の穴 1 個あたりに前記混合物を 75 μ l と D M S O 中の化合物を 1 μ l と [³ H] - N A D ⁺ を 25 μ l 一緒に加えた。このインキュベーション混合物中の最終濃度はピオチニル化ヒストンが 2 μ g / ml で P V T - S P A ビードが 2 mg / ml でニック D N A が 2 μ g / ml で P A R P - 1 酵素が 5 - 10 μ g / ml の範囲であった。この混合物のインキュベーションを室温で 15 分間実施した後、インキュベーション用緩衝液中 4 mM の N A D ⁺ を 100 μ l 添加 (最終濃度 2 mM) することで反応を停止させそしてプレートを混合した。

【 0 2 1 1 】

前記ビードを少なくとも 15 分間沈降させた後、プレートを T o p C o u n t N X T (商標) (P a c k a r d) に移してシンチレーション計数を実施し、値を 1 分当たりのカウント数 (c p m) として表した。各実験毎に対照 (P A R P - 1 酵素と D M S O を含有させたが化合物を含有させていない)、ブランクインキュベーション (D M S O を含有させたが P A R P - 1 酵素も化合物も含有させていない) およびサンプル (P A R P - 1 酵素と化合物を D M S O に溶解させて入れた) の実験を並行して実施した。試験を受けさせるあらゆる化合物を溶解させた後、最終的に D M S O で更に希釈した。1 番目の例として、化合物に試験を 10⁻⁶ M の濃度で受けさせた。当該化合物が 10⁻⁶ M の時に活性を

10

20

30

40

50

示した時には用量反応曲線を作成したが、その場合には前記化合物に試験を 10^{-5} M から 10^{-8} M の範囲の濃度で受けさせた。各試験毎に対照値およびサンプル値の両方からブランク値を差し引いた。対照サンプルが最大 PARP - 1 酵素活性に相当していた。各サンプル毎に c p m 量を対照が示した平均 c p m 値のパーセントとして表した。適宜、50%レベルの直ぐ上および直ぐ下の実験点の間の線形補間を用いて IC_{50} 値 (PARP - 1 酵素活性を対照の 50% にまで低下させるに要する薬剤濃度) を計算した。本明細書では、試験化合物が示した効果を pIC_{50} (IC_{50} 値の負 log 値) として表す。SPA 解析の正当性を立証する目的で 4 - アミノ - 1, 8 - ナフタルイミドを基準化合物として含めた。試験を受けさせた化合物は 10^{-6} M の初期試験濃度で阻害活性を示した (表 2 を参照)。

10

【0212】

PARP - 1 阻害活性に関するインビトロ濾過分析

本発明の化合物に [32 P] - NAD を ADP - リボシル供与体として用いて PARP - 1 がヒストンのポリ (ADP - リボシル) 化を活性にすることによるその活性 (ニック DNA の存在が引き金になる) を評価するインビトロ濾過分析試験を受けさせた。放射能を有するリボシル化ヒストンを 96 穴フィルタープレート中でトリクロロ酢酸 (TCA) を用いて沈澱させそして取り込まれた [32 P] をシンチレーションカウンターで測定した。

【0213】

ヒストン (原液: H_2O 中 5 mg/ml) と NAD^+ (原液: H_2O 中 100 mM) と [32 P] - NAD^+ がインキュベーション用緩衝液 (50 mM のトリス / HCl 、 pH 8 ; 0.2 mM の DTT ; 4 mM の $MgCl_2$) に入っている混合物を作成した。また、PARP - 1 酵素 ($5 - 10\text{ }\mu\text{g/ml}$) とニック DNA の混合物も作成した。前記ニック DNA の調製を PARP - 1 阻害活性に関するインビトロ SPA で記述した如く実施した。96 穴フィルタープレート ($0.45\text{ }\mu\text{m}$ 、供給業者: Millipore) の中の穴 1 個あたりに前記 PARP - 1 酵素 / DNA 混合物を $75\text{ }\mu\text{l}$ と DMSO 中の化合物を $1\text{ }\mu\text{l}$ とヒストン - NAD^+ / [32 P] - NAD^+ 混合物を $25\text{ }\mu\text{l}$ 一緒に加えた。このインキュベーション混合物中の最終濃度はヒストンが $2\text{ }\mu\text{g/ml}$ で NAD^+ が 0.1 mM で [32 P] - NAD^+ が $200\text{ }\mu\text{M}$ ($0.5\text{ }\mu\text{C}$) でニック DNA が $2\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった。プレートを室温で 15 分間インキュベートした後、氷冷 100% TCA を $10\text{ }\mu\text{l}$ 添加した後に氷冷 BSA 溶液 (H_2O 中 1%) を $10\text{ }\mu\text{l}$ 添加することで反応を停止させた。蛋白質画分を 4 で 10 分間沈澱させた後、プレートに真空濾過を受けさせた。その後、そのプレートの各穴を 1 ml の氷冷 10% TCA、 1 ml の氷冷 5% TCA および 1 ml の 5% TCA (室温) で洗浄した。最終的に各穴にシンチレーション溶液 (Microscint 40、Packard) を $100\text{ }\mu\text{l}$ 加えた後、そのプレートを Top Count NXT (商標) (供給業者: Packard) に移してシンチレーション計数を実施して、値を 1 分当たりのカウント数 (c p m) として表した。各実験毎に対照 (PARP - 1 酵素と DMSO を含有させたが化合物を含有させていない)、ブランクインキュベーション (DMSO を含有させたが PARP - 1 酵素も化合物も含有させていない) およびサンプル (PARP - 1 酵素と化合物を DMSO に溶解させて入れた) の実験を並行して実施した。試験を受けさせるあらゆる化合物を溶解させた後、最終的に DMSO で更に希釈した。1 番目の例として、化合物に試験を 10^{-5} M の濃度で受けさせた。当該化合物が 10^{-5} M の時に活性を示した時には用量反応曲線を作成したが、その場合には前記化合物に試験を 10^{-5} M から 10^{-8} M の範囲の濃度で受けさせた。各試験毎に対照値およびサンプル値の両方からブランク値を差し引いた。対照サンプルが最大 PARP - 1 酵素活性に相当していた。各サンプル毎に c p m 量を対照が示した平均 c p m 値のパーセントとして表した。適宜、50%レベルの直ぐ上および直ぐ下の実験点の間の線形補間を用いて IC_{50} 値 (PARP - 1 酵素活性を対照の 50% にまで低下させるに要する薬剤濃度) を計算した。本明細書では、試験化合物が示した効果を pIC_{50} (IC_{50} 値の負 log 値) として表す。濾過分析の正当性を立証する目的で 4 - アミノ - 1, 8

20

30

40

50

- ナフタルイミドを基準化合物として含めた。試験を受けさせた化合物は 1.0×10^{-5} M の初期試験濃度で阻害活性を示した（表 2 を参照）。

【 0 2 1 4 】

【 表 5 】

表2

化合物 番号	インビトロ SPA	インビトロ 濾過分析
	pIC50	pIC50
1	6.483	6.457
2	6.634	6.246
3	6.065	
4	6.523	5.817
5	6.295	5.296
6	6.294	5.87
7	7.024	
8	6.059	5.172
9	6.212	5.359
10	< 6	
11	6.735	6.105
12	6.726	5.644
14	6.411	5.735
15	6.54	5.595
16	6.639	5.735
17	6.417	5.592
18	6.125	5.524
19	6.121	
20	6.222	5.735
21	6.045	
22	6.703	5.928
23	6.634	5.898
24	6.557	5.875
25	5.956	5.221
26	6.271	
27	6.744	5.657
28	6.54	5.502
29	6.075	5.266
30	5.894	5.037
31	6.064	5.083
32	6.707	5.548
33	6.08	5.376
34	6.069	5.615
35	6.194	5.468
36	6.246	5.584
37	6.069	

10

20

30

40

本化合物に細胞化学および/または放射線増感検定、癌細胞株における内因性 P A R P - 1 活性の阻害を測定する検定そして最終的にインビボ放射線増感試験を用いたさらなる評価を受けさせることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4704 (2006.01)	A 6 1 K	31/4704
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/4725 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725
A 6 1 K	31/498 (2006.01)	A 6 1 K	31/498
A 6 1 P	3/08 (2006.01)	A 6 1 P	3/08
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	17/16 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	17/16
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/04
A 6 1 P	39/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	39/02
		A 6 1 P	43/00 1 0 5
		A 6 1 P	43/00 1 0 1
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (72)発明者 バン・デユン, ヤコブス・アルフオンスス・ヨゼフス
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセバーク 3 0・ジャンセン・ファーマシユー
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ
- (72)発明者 ソメル, マリア・ピクトリナ・フランシスカ
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセバーク 3 0・ジャンセン・ファーマシユー
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ
- (72)発明者 ウーターズ, ワルター・ブーデウイン・レオポルド
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセバーク 3 0・ジャンセン・ファーマシユー
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ

審査官 岡部 佐知子

- (56)参考文献 欧州特許出願公開第 0 0 3 7 1 5 6 4 (E P, A 1)
国際公開第 2 0 0 2 / 0 2 8 8 3 7 (W O, A 1)
国際公開第 2 0 0 3 / 0 8 2 3 5 0 (W O, A 1)
特表 2 0 0 7 - 5 1 3 1 0 1 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 215/22

C07D 401/06
C07D 401/14
C07D 409/14
C07D 491/107
A61K 31/4704
A61K 31/4725
A61K 31/496
A61K 31/498
A61K 31/5377
A61P 3/08
A61P 9/10
A61P 17/16
A61P 19/02
A61P 19/10
A61P 21/00
A61P 25/00
A61P 25/08
A61P 25/14
A61P 25/16
A61P 25/18
A61P 25/28
A61P 29/00
A61P 31/04
A61P 31/18
A61P 35/00
A61P 37/04
A61P 39/02
A61P 43/00
WPI
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)