

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-528376

(P2004-528376A)

(43) 公表日 平成16年9月16日(2004.9.16)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/472	A 6 1 K 31/472	4 C O 3 4
A 6 1 K 31/4725	A 6 1 K 31/4725	4 C O 6 3
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
C O 7 D 217/24	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 113 頁) 最終頁に続く	

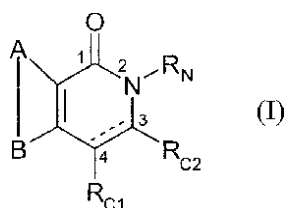
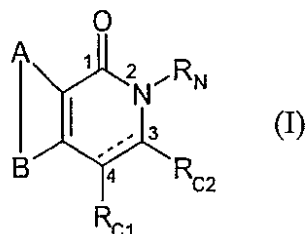
(21) 出願番号	特願2002-587414 (P2002-587414)	(71) 出願人	503160629
(86) (22) 出願日	平成14年4月30日 (2002.4.30)		クドス ファーマシューティカルズ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年11月5日 (2003.11.5)		イギリス国 シービー4 4ダブリュジー
(86) 国際出願番号	PCT/GB2002/001967		ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイエンス パーク 327
(87) 国際公開番号	W02002/090334	(71) 出願人	503406022
(87) 国際公開日	平成14年11月14日 (2002.11.14)		メイブリッジ リミテッド
(31) 優先権主張番号	60/289, 631		イギリス国 ピーエル34 Oエイチダブリュ コーンウォール, ティンタゲル, トレヴィレット
(32) 優先日	平成13年5月8日 (2001.5.8)	(74) 代理人	100091096
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 平木 祐輔
(31) 優先権主張番号	60/345, 274		
(32) 優先日	平成14年1月3日 (2002.1.3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PARP阻害薬としてのイソキノリノン誘導体

(57) 【要約】

PARP活性を阻害する医薬の製造における、下記式(I)の化合物ならびに該化合物の異性体、塩、溶媒和物、化学保護体およびプロドラッグの使用。

【化1】



[式中、

AおよびBは一体となって、場合により置換されていても良い縮合芳香環を表し；

3位と4位の間の破線は、場合により二重結合が存在していても良いことを示し；

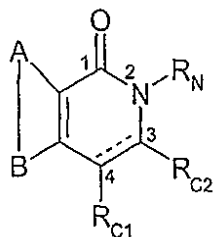
R_{C1} および R_{C2} の少なくとも一方は、独立して - L

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

PARP活性を阻害する医薬の製造における、下記式の化合物ならびに該化合物の異性体、塩、溶媒和物、化学保護体およびプロドラッグの使用。

【化 1】



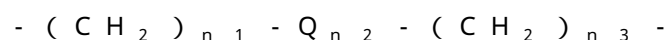
10

[式中、

A および B は一体となって、場合により置換されていても良い縮合芳香環を表し；

3 位と 4 位の間の破線は、場合により二重結合が存在していても良いことを示し；

R_{C1} および R_{C2} の少なくとも一方は、独立して $-L-R_L$ によって表され、 R_{C1} および R_{C2} の一方が $-L-R_L$ によって表されていない場合、その基は H であり、L は式：



20

のものであり；

n_1 、 n_2 および n_3 はそれぞれ、0、1、2 および 3 から選択され、 n_1 、 n_2 および n_3 の合計は 1、2 または 3 であり、各 Q は (n_2 が 1 より大きい場合)、O、S、NR₃、C(=O) または $-CR_1R_2-$ から選択され、この場合 R_1 および R_2 は、独立して水素、ハロゲンまたは場合により置換されていても良い C_{1-7} アルキルから選択されるか、あるいはそれらが結合している炭素原子と一体となって、飽和 (C_{3-7} シクロアルキル基) もしくは不飽和 (C_{3-7} シクロアルケニル基) であることができる C_{3-7} 環状アルキル基を形成していても良く、あるいは R_1 および R_2 の一方が R_L 内の一つの原子と結合して、Q 内で R_1 および R_2 が結合している炭素原子、 $-(CH_2)_{n_3}-$ (存在する場合) および R_L の一部を含む不飽和 C_{3-7} シクロアルケニル基を形成していても良く、 R_3 は H または C_{1-7} アルキルから選択され；

30

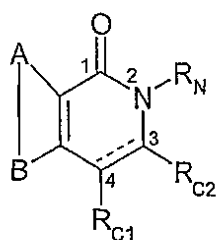
R_L は場合により置換されていても良い C_{3-20} 複素環、 C_{5-20} アリールおよびカルボニルから選択され、

R_N は水素、場合により置換されていても良い C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} 複素環、 C_{5-20} アリール、ヒドロキシ、エーテル、ニトロ、アミノ、チオエーテル、スルホキシドおよびスルホンから選択される。]

【請求項 2】

癌療法で補助手段として使用される医薬の製造における、下記式の化合物ならびに該化合物の異性体、塩、溶媒和物、化学保護体およびプロドラッグの使用。

【化 2】



40

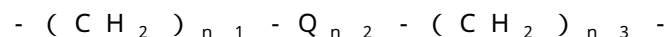
[式中、

A および B は一体となって、場合により置換されていても良い縮合芳香環を表し；

50

3 位と 4 位の間の破線は、場合により二重結合が存在していても良いことを示し；

R_{C1} および R_{C2} の少なくとも一方は、独立して $-L-R_L$ によって表され、 R_{C1} および R_{C2} の一方が $-L-R_L$ によって表されていない場合、その基は H であり、L は式：



のものであり；

n_1 、 n_2 および n_3 はそれぞれ、0、1、2 および 3 から選択され、 n_1 、 n_2 および n_3 の合計は 1、2 または 3 であり、各 Q は (n_2 が 1 より大きい場合)、O、S、NR₃、C(=O) または $-CR_1R_2-$ から選択され、この場合 R_1 および R_2 は、独立して水素、ハロゲンまたは場合により置換されていても良い C_{1-7} アルキルから選択されるか、あるいはそれらが結合している炭素原子と一体となって、飽和 (C_{3-7} シクロアルキル基) もしくは不飽和 (C_{3-7} シクロアルケニル基) であることができる C_{3-7} 環状アルキル基を形成していても良く、あるいは R_1 および R_2 の一方が R_L 内の一つの原子と結合して、Q 内で R_1 および R_2 が結合している炭素原子、 $-(CH_2)_{n3}-$ (存在する場合) および R_L の一部を含む不飽和 C_{3-7} シクロアルケニル基を形成していても良く、 R_3 は H または C_{1-7} アルキルから選択され；

R_L は場合により置換されていても良い C_{3-20} 複素環、 C_{5-20} アリールおよびカルボニルから選択され、

R_N は水素、場合により置換されていても良い C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} 複素環、 C_{5-20} アリール、ヒドロキシ、エーテル、ニトロ、アミノ、チオエーテル、スルホキシドおよびスルホンから選択される。]

【請求項 3】

前記補助手段が、電離放射線との併用のためのものである請求項 2 に記載の使用。

【請求項 4】

前記補助手段が、化学療法剤との併用のためのものである請求項 2 に記載の使用。

【請求項 5】

化合物の 3 位と 4 位の間に二重結合が存在する請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載の使用。

【請求項 6】

R_{C1} および R_{C2} の一方が $-L-R_L$ によって表され、 R_{C1} および R_{C2} のもう一方が H である請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載の使用。

【請求項 7】

$-A-B-$ によって表される前記縮合芳香環が炭素環原子のみからなる請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

$-A-B-$ によって表される前記縮合芳香環がベンゼンである請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

前記環が未置換である請求項 7 または 8 に記載の使用。

【請求項 10】

R_N が水素である請求項 1 ないし 9 のいずれかに記載の使用。

【請求項 11】

L が式 $-(CH_2)_{n1}-Q_{n2}-$ [式中、 n_1 は 0、1、2 および 3 から選択され、 n_2 は 0 および 1 から選択され、 n_1 と n_2 の合計は 1、2 または 3 である] のものである請求項 1 ないし 10 のいずれかに記載の使用。

【請求項 12】

n_1 が 1 である請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

L が $-CH_2-$ である請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

R_L が場合により置換されたベンゼン環である請求項 1 ないし 13 のいずれかに記載の使

10

20

30

40

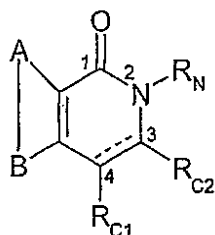
50

用。

【請求項 15】

下記式の化合物または該化合物の異性体、塩、溶媒和物、化学保護体およびプロドラッグ。

【化 3】



10

[式中、

A および B は一体となって、場合により置換されていても良い縮合芳香環を表し；

3 位と 4 位の間の破線は、場合により二重結合が存在していても良いことを示し；

R_{C1} および R_{C2} の一方が -CH₂-R_L によって表され、R_{C1} および R_{C2} のもう一方が H であり、

R_L は場合により置換されていても良いフェニルであり；

R_N は水素である。]

20

【請求項 16】

- A - B - によって表される前記縮合芳香環が炭素環原子のみからなる請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

- A - B - によって表される前記縮合芳香環がベンゼンである請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

前記環が未置換である請求項 16 または 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

請求項 15 ないし 18 のいずれかに記載の化合物および製薬上許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

30

【請求項 20】

ヒトもしくは動物の身体の治療方法における請求項 15 ないし 18 のいずれかに記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、イソキノリノン誘導体およびその医薬としての使用に関する。詳細には本発明は、ポリ(ADP-リボース)シンターゼおよびポリADP-リボシルトランスフェラーゼとも称され、一般にはPARPと称される酵素ポリ(ADPリボース)ポリメラーゼの活性を阻害する上でのその化合物の使用に関するものである。

40

【背景技術】

【0002】

哺乳動物酵素PARP(113-kDaの多領域タンパク質)は、DNA一本鎖または二本鎖の破損箇所を認識し、それに迅速に結合する能力により、DNA損傷の信号伝達に参与していることが示唆されている(D Amours et al、1999、Biochem. J. 342: 249-268)。

【0003】

いくつかの所見から、遺伝子増幅、細胞分裂、分化、アポトーシス、DNA塩基除去修復ならびにテロメア長さおよび染色体安定性に対する効果などの多様なDNA関係機能にPARPが関与しているという結論が得られている(d Adda di Fagagna et al、1999、Nature Gen 50

、23(1) : 76-80)。

【0004】

PARPがDNA修復および他のプロセスを調節する機序に関する研究によって、細胞核内でのポリ(ADP-リボース)鎖形成におけるその重要性が確認されている(Althaus, F. R. and Richter, C., 1987, ADP Ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological Significance, Springer-Verlag, Berlin)。DNA-結合活性化PARPはNADを利用して、トポイソメラーゼ、ヒストン類およびPARP自体などの多様な核標的タンパク質上でポリ(ADP-リボース)を合成する(Rhun et al, 1998, Biochem. Biophys. Res. Commun., 245: 1-10)。

【0005】

ポリ(ADP-リボシル)化も、悪性トランスフォーメーションに関連している。例えば、SV40-トランスフォーム線維芽細胞の単離核ではPARP活性は相対的に高く、一方で白血病細胞および結腸癌細胞のいずれも同等の正常な白血球および結腸粘膜より高い酵素活性を示す(Miwa et al, 1977, Arch. Biochem. Biophys. 181: 313-321; Burzio et al, 1975, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 149: 933-938; and Hirai et al, 1983, Cancer Res. 43: 3441-3446)。

【0006】

多くの低分子量PARP阻害薬を用いて、DNA修復におけるポリ(ADP-リボシル)化の機能的役割が解明されている。アルキル化剤で処理した細胞では、PARPの阻害によって、DNA鎖切断および細胞死に顕著な増加が生じる(Durkacz et al, 1980, Nature 283: 593-596; Berger, N. A., 1985, Radiation Research, 101: 4-14)。

【0007】

その後、そのような阻害薬が、致死的となり得る損傷の修復を抑制することで、放射線応答の効果を促進することが明らかになっている(Ben-Hur et al, 1984, British Journal of Cancer, 49 (Suppl. VI) : 34-42; Schlicker et al, 1999, Int. J. Radiat. Biol., 75: 91-100)。PARP阻害薬が、低酸素性腫瘍細胞の放射線増感において有効であることが報告されている(米国特許第5032617号; 米国特許第5215738号および米国特許第5041653号)。

【0008】

さらに、PARPノックアウト(PARP-/-)動物は、アルキル化剤および線照射に応答してゲノム不安定性を示す(Wang et al, 1995, Genes Dev., 9: 509-520; Menissier de Murcia et al, 1997, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 7303-7307)。

【0009】

PARPに関する役割は、ある種の血管疾患、敗血症ショック、虚血性損傷および神経毒性においても示されている(Cantoni et al, 1989, Biochim. Biophys. Acta, 1014: 1-7; Szabo, et al, 1997, J. Clin. Invest., 100: 723-735)。後にPARPによって認識されるDNAにおける鎖切断を生じる酸素ラジカルDNA損傷は、PARP阻害薬試験によって示されるそのような疾患状態に対する主要な寄与因子である(Cosi et al, 1994, J. Neurosci. Res., 39: 38-46; Said et al, 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 93: 4688-4692)。より最近ではPARPは、出血性ショックの病因において何らかの役割を果たすことが示されている(Liaudet et al, 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 97(3) : 10203-10208)。

【0010】

哺乳動物細胞の効率的レトロウィルス感染が、PARP活性の阻害によって遮断されることも明らかになっている。組換えレトロウィルスベクター感染のそのような阻害は、各種の異なる細胞型で起こることが明らかになっている(Gaken et al, 1996, J. Virology, 70(6) : 3992-4000)。そこでPARPの阻害薬が、抗ウィルス療法および癌治療での使用に向けて開発されている(WO 91/18591)。

【0011】

さらにPARP阻害は、ヒト線維芽細胞における加齢特性の開始を遅延させるものと推定され

10

20

30

40

50

ている (Rattan and Clark, 1994, Biochem. Biophys. Res. Comm., 201 (2) : 665-672) 。それは、PARPがテロメア機能の制御において果たす役割に関する可能性がある (d Adda di Fagagna et al, 1999, Nature Gen., 23 (1) : 76-80) 。

【 0 0 1 2 】

EP 0 355 750は、PARP阻害薬として一群の5 - 置換イソキノリノンおよびジヒドロイソキノリノンを開示する。窒素を有する環の3位および/または4位における置換基の例として、メチル、フェニル、ブromoまたはアミノがある。

【 0 0 1 3 】

WO 99/11624は、多くのPARP阻害薬、とりわけいくつかのイソキノリノン誘導体を開示する。

10

【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 4 】

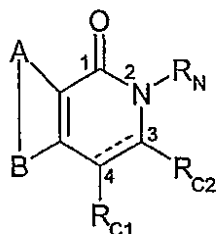
本発明者らはここで、PARP阻害薬として作用する、別のイソキノリノンおよびジヒドロイソキノリノンの誘導体ならびに関連化合物を発見した。

【 0 0 1 5 】

従って本発明の第1の態様は、PARP活性を阻害する医薬の製造における、下記式の化合物ならびにその化合物の異性体、塩、溶媒和物、化学保護体およびプロドラッグの使用を提供する。

【 化 1 】

20



【 0 0 1 6 】

[式中、

30

AおよびBは一体となって、場合により置換されていても良い縮合芳香環を表し；

3位と4位の間の破線は、場合により二重結合が存在していても良いことを示し；

R_{C1} および R_{C2} の少なくとも一方は、独立して - L - R_L によって表され、R_{C1} および R_{C2} の一方が - L - R_L によって表されていない場合、その基はHであり、Lは式：

- (CH₂)_{n1} - Q_{n2} - (CH₂)_{n3} -

のものであり；

n₁、n₂ および n₃ はそれぞれ、0、1、2 および 3 から選択され、n₁、n₂ および n₃ の合計は1、2 または 3 であり、各 Q は (n₂ が 1 より大きい場合)、O、S、NR₃、C (=O) または - CR₁R₂ - から選択され、この場合 R₁ および R₂ は、独立して水素、ハロゲンまたは場合により置換されていても良い C₁₋₇ アルキルから選択されるか、あるいはそれらが結合している炭素原子と一体となって、飽和 (C₃₋₇ シクロアルキル基) もしくは不飽和 (C₃₋₇ シクロアルケニル基) であることができる C₃₋₇ 環状アルキルを形成していても良く、あるいは R₁ および R₂ の一方が R_L 内の一つの原子と結合して R₁ および R₂ が結合している炭素原子、Q、- (CH₂)_{n3} - (存在する場合) および R_L の一部を含む不飽和 C₃₋₇ シクロアルケニル基を形成していても良く、R₃ は H または C₁₋₇ アルキルから選択され；

40

R_L は場合により置換されていても良い C₃₋₂₀ 複素環、C₅₋₂₀ アリールおよびカルボニルから選択され、

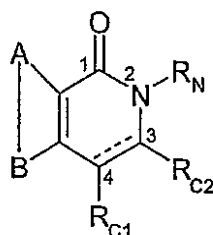
R_N は水素、場合により置換されていても良い C₁₋₇ アルキル、C₃₋₂₀ 複素環、C

50

5 - 2 0 アリール、ヒドロキシ、エーテル、ニトロ、アミノ、チオエーテル、スルホキシドおよびスルホンから選択される。]

本発明の第2の態様は、下記式の化合物ならびにその化合物の異性体、塩、溶媒和物、化学保護体およびプロドラッグである。

【化2】



10

【0017】

[式中、

AおよびBは一体となって、場合により置換されていても良い縮合芳香環を表し；

3位と4位の間の破線は、場合により二重結合が存在していても良いことを示し；

R_{C1}およびR_{C2}の一方は-CH₂-R_Lであり、R_{C1}およびR_{C2}のもう一方はHであり；

R_Lは場合により置換されていても良いフェニルであり；

20

R_Nは水素である。]

本発明の第3の態様は、第2の態様の化合物および製薬上許容される担体もしくは希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【0018】

本発明の第4の態様は、ヒトもしくは動物の身体の治療方法における第2の態様の化合物の使用を提供する。

【0019】

本発明のさらに別の態様は、血管疾患；敗血症ショック；虚血性損傷；神経毒性；出血性ショック；ウィルス感染；またはPARP活性阻害によって改善される疾患の治療用の医薬製造における本発明の第1の態様で定義の化合物の使用を提供する。

30

【0020】

本発明の別の態様は、癌療法において補助手段として使用される医薬または電離放射線または化学療法剤による治療に向けて腫瘍細胞を強化するための医薬の製造における、本発明の第1の態様で定義の化合物の使用を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

定義

本明細書において「芳香環」という用語は、従来の意味で環状芳香族構造、すなわち非局在化 - 電子軌道を有する環状構造を指すのに用いられる。

【0022】

40

主核に縮合した芳香環、すなわち - A - B - によって形成される環は、さらに別の縮合芳香環を有することができる（例えばナフチル基またはアントラセニル基が得られる）。芳香環は専ら炭素原子を有することができるか、あるいは炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄原子など（ただしこれらに限定されるものではない）の1以上のヘテロ原子を有することができる。芳香環は好ましくは、5個または6個の環原子を有する。

【0023】

芳香環は場合により置換されていても良い。置換基自体がアリール基を有する場合、そのアリール基は、それが結合しているアリール基の一部とは見なさない。例えば、ピフェニル基は本明細書においては、フェニル基で置換されたフェニル基（1個の芳香環を有するアリール基）と考える。同様にベンジルフェニル基は、ベンジル基で置換されたフェニル

50

基（１個の芳香環を有するアリール基）と考える。

【００２４】

好ましい実施形態の１群において芳香族基は、環原子が炭素、窒素、酸素および硫黄から選択され、環が置換されていても良い５個もしくは６個の環原子を有する１個の芳香環を有する。その基の例としては、ベンゼン、ピラジン、ピロール、チアゾール、イソオキサゾールおよびオキサゾールなどがある。２ - ピロンも芳香環と考えることができるが、あまり好ましいものではない。

【００２５】

芳香環が６個の原子を有する場合、好ましくは環原子の少なくとも４個、または５個もしくは全てが炭素である。他の環原子は、窒素、酸素および硫黄から選択され、窒素および酸素が好ましい。好適な基には、ヘテロ原子を持たない環（ベンゼン）；１個の窒素環原子を有する環（ピリジン）；２個の窒素環原子を有する環（ピラジン、ピリミジンおよびピリダジン）；１個の酸素環原子を有する環（ピロン）；ならびに１個の酸素および１個の窒素環原子を有する環（オキサジン）などがある。

10

【００２６】

芳香環が５個の環原子を有する場合、好ましくはその環原子の少なくとも３個が炭素である。残りの環原子は、窒素、酸素および硫黄から選択される。好適な環には、１個の窒素環原子を有する環（ピロール）；２個の窒素環原子を有する環（イミダゾール、ピラゾール）；１個の酸素環原子を有する環（フラン）；１個の硫黄環原子を有する環（チオフェン）；１個の窒素および１個の硫黄環原子を有する環（チアゾール）；ならびに１個の窒素および１個の酸素環原子を有する環（イソオキサゾールもしくはオキサゾール）などがある。

20

【００２７】

芳香環は、いずれか使用可能な環位置に１以上の置換基を有することができる。その置換基は、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、エーテル、チオール、チオエーテル、アミノ、 $C_1 - 7$ アルキル、 $C_3 - 20$ 複素環および $C_5 - 20$ アリールから選択される。芳香環はさらに、一体となって環を形成する１以上の置換基を有することもできる。詳細にはそれは、式 - $(CH_2)_m$ - または - $O - (CH_2)_p - O -$ (m は 2、3、4 または 5 であり、 p は 1、2 または 3 である) のものであることができる。

【００２８】

$C_1 - 7$ アルキル：本明細書で使用される「 $C_1 - 7$ アルキル」という用語は、脂肪族もしくは脂環式またはそれらの組み合わせであることができ、飽和、部分不飽和または完全不飽和であることができる１～７個の炭素原子を有する $C_1 - 7$ 炭化水素化合物から水素原子を除去することで得られる１価部分に関するものである。

30

【００２９】

(未置換) 飽和直鎖 $C_1 - 7$ アルキル基の例には、メチル、エチル、 n - プロピル、 n - ブチルおよび n - ペンチル (アミル) などがあるが、これらに限定されるものではない。

【００３０】

(未置換) 飽和分岐 $C_1 - 7$ アルキル基の例には、イソプロピル、イソブチル、*sec* - ブチル、*tert* - ブチルおよびネオペンチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【００３１】

飽和脂環式 (炭素環式) $C_1 - 7$ アルキル基 (「 $C_3 - 7$ シクロアルキル」基とも称される) の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどの未置換基ならびにメチルシクロプロピル、ジメチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、ジメチルシクロブチル、メチルシクロペンチル、ジメチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、シクロプロピルメチルおよびシクロヘキシルメチルなどの置換された基 (例えば、そのような基を有する基) などがあるが、これらに限定されるものではない。

【００３２】

50

1以上の炭素-炭素二重結合を有する(未置換)不飽和 C_{1-7} アルキル基(「 C_{2-7} アルケニル」基とも称される)の例には、エテニル(ビニル、 $-CH=CH_2$)、2-プロペニル(アリル、 $-CH_2-CH=CH_2$)、イソプロペニル($-C(CH_3)=CH_2$)、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0033】

1以上の炭素-炭素三重結合を有する(未置換)不飽和 C_{1-7} アルキル基(「 C_{2-7} アルキニル」基とも称される)の例には、エチニルおよび2-プロピニル(プロパルギル)などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0034】

1以上の炭素-炭素二重結合を有する不飽和脂環式(炭素環式) C_{1-7} アルキル基(「 C_{3-7} シクロアルケニル」基とも称される)の例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルなどの未置換基、ならびにシクロプロペニルメチルおよびシクロヘキセニルメチルなどの置換された基(例えば、そのような基を有する基)などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0035】

C_{3-20} 複素環:本明細書で使用される「 C_{3-20} 複素環」という用語は、1個の環または2個以上の環(例:スピロ、縮合、架橋)を有し、1~10個が環ヘテロ原子である3~20個の環原子を有し、その環のうちの少なくとも一つが複素環である非芳香族 C_{3-20} 複素環化合物の環原子から水素原子を除去することで得られる1価部分に関するものである。好ましくは各環は、3~7個の環原子を有し、そのうちの1~4個は環ヘテロ原子である。

【0036】

1個の窒素環原子を有する C_{3-20} 複素環基の例には、アジリジン、アゼチジン、アゼチン、ピロリジン、ピロリン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジンおよびジヒドロピロール(アゾリン)から誘導されるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0037】

1個の酸素環原子を有する C_{3-20} 複素環基の例としては、オキシラン、オキセタン、オキソラン(テトラヒドロフラン)、オキソール(ジヒドロフラン)、オキサン(テトラヒドロピラン)、ジヒドロピランおよびピランから誘導されるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。置換 C_{3-20} 複素環基の例には、環状の形での糖、例えばフラノース類およびピラノース類などがあり、例を挙げるとリボース、リキソース、キシロース、ガラクトース、ショ糖、フルクトースおよびアラビノースなどがある。

【0038】

1個の硫黄環原子を有する C_{3-20} 複素環基の例には、チオラン(テトラヒドロチオフェン、チアン)およびテトラヒドロチオピランから誘導されるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0039】

2個の酸素環原子を有する C_{3-20} 複素環基の例には、ジオキサンから誘導されるもの、例えば1,3-ジオキサンおよび1,4-ジオキサンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0040】

2個の窒素環原子を有する C_{3-20} 複素環基の例には、ジアゾリジン(ピラゾリジン)、ピラゾリン、イミダゾリジン、イミダゾリンおよびピペラジンから誘導されるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0041】

1個の窒素環原子および1個の酸素環原子を有する C_{3-20} 複素環基の例には、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、モルホリン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジンおよびオ

10

20

30

40

50

キサジンから誘導されるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0042】

1個の酸素環原子および1個の硫黄環原子を有する C_{3-20} 複素環基の例には、オキサチオランおよびオキサチアンから誘導されるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0043】

1個の窒素環原子および1個の硫黄環原子を有する C_{3-20} 複素環基の例には、チアゾリン、チアゾリジンおよびチオモルホリンから誘導されるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0044】

C_{3-20} 複素環基の他の例には、オキサジアジンなどがあるが、これに限定されるものではない。

【0045】

C_{3-20} 複素環が置換されている場合、その置換基は炭素原子上または窒素（存在する場合）原子上である。

【0046】

C_{5-20} アリール：本明細書で使用される「 C_{5-20} アリール」という用語は、1個の環または2個以上の環（例：縮合）を有し、5～20個の環原子を有し、前記環のうちの少なくとも一つが芳香環である C_{5-20} 芳香族化合物の芳香環原子から水素原子を除去することで得られる1価部分に関するものである。好ましくは各環は5～7個の環原子を有する。

【0047】

環原子は、「カルボアリール基」の場合のように全て炭素原子であることができ、その場合にはその基は簡便に、「 C_{5-20} カルボアリール」基と称することができる。

【0048】

環ヘテロ原子を持たない C_{5-20} アリール基（すなわち、 C_{5-20} カルボアリール基）の例には、ベンゼン（すなわちフェニル）（ C_6 ）、ナフタレン（ C_{10} ）、アントラセン（ C_{14} ）、フェナントレン（ C_{14} ）およびピレン（ C_{16} ）から誘導されるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0049】

別の形態として環原子は、「ヘテロアリール基」の場合のように、酸素、窒素および硫黄など（これらに限定されるものではない）の1以上のヘテロ原子を有することができる。その場合、その基は簡便には、「 C_{5-20} ヘテロアリール」基と称することができ、その場合の「 C_{5-20} 」は、炭素原子であるかヘテロ原子であるかとは無関係に環原子を指す。好ましくは各環は、5～7個の環原子を有し、そのうちの0～4個が環ヘテロ原子である。

【0050】

C_{5-20} ヘテロアリール基の例には、フラン（オキサール）、チオフエン（チオール）、ピロール（アゾール）、イミダゾール（1,3-ジアゾール）、ピラゾール（1,2-ジアゾール）、トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾールおよびテトラゾールから誘導される C_5 ヘテロアリール基；ならびにイソオキサジン、ピリジン（アジン）、ピリダジン（1,2-ジアジン）、ピリミジン（1,3-ジアジン；例えばシトシン、チミン、ウラシル）、ピラジン（1,4-ジアジン）およびトリアジンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0051】

ヘテロアリール基は、炭素環原子またはヘテロ環原子を介して結合していることができる。

【0052】

縮合環を有する C_{5-20} ヘテロアリール基の例としては、ベンゾフラン、イソベンゾフ

10

20

30

40

50

ラン、ベンゾチオフェン、インドール、イソインドールから誘導される C_9 ヘテロアリール基；キノリン、イソキノリン、ベンゾジアジン、ピリドピリジンから誘導される C_{10} ヘテロアリール基；アクリジンおよびキサントセンから誘導される C_{14} ヘテロアリール基などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0053】

単独であるか別の置換基の一部であるかとは無関係に、上記の C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} 複素環および C_{5-20} アリール基はそれ自体が、それ自体ならびに以下に挙げた別の置換基から選択される1以上の基で場合により置換されていても良い。

【0054】

ハロ：-F、-Cl、-Brおよび-I。

10

【0055】

ヒドロキシ：-OH。

【0056】

エーテル：-OR、この式中Rはエーテル置換基であり、例えば C_{1-7} アルキル基 (C_{1-7} アルコキシ基とも称される)、 C_{3-20} 複素環基 (C_{3-20} 複素環オキシ基とも称される) または C_{5-20} アリール基 (C_{5-20} アリールオキシ基とも称される)、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。

【0057】

ニトロ：-NO₂。

【0058】

シアノ (ニトリル、カルボニトリル)：-CN。

20

【0059】

カルボニル：構造 -C(=O)- をもつ基であり、例えばアシル、カルボキシ、エステルおよびアミドなどがある。

【0060】

アシル (ケト)：-C(=O)R、式中においてRはアシル置換基であり、例えば C_{1-7} アルキル基 (C_{1-7} アルキルアシルまたは C_{1-7} アルカノイルとも称される)、 C_{3-20} 複素環基 (C_{3-20} 複素環アシルとも称される) または C_{5-20} アリール基 (C_{5-20} アリールアシルとも称される)、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。アシル基の例には、-C(=O)CH₃ (アセチル)、-C(=O)CH₂CH₃ (プロピオニル)、-C(=O)C(CH₃)₃ (ブチリル) および -C(=O)Ph (ベンゾイル、フェノン) などがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0061】

カルボキシ (カルボン酸)：-COOH。

【0062】

エステル (カルボキシレート、カルボン酸エステル、オキシカルボニル)：-C(=O)OR、式中Rはエステル置換基であり、例えば C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} 複素環基または C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。エステル基の例には、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃ および -C(=O)OPh などがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0063】

アミド (カルバモイル、カルバミル、アミノカルボニル、カルボキサミド)：-C(=O)NR¹R²、式中R¹ および R² は独立に、アミノ基について定義のアミノ置換基である。アミド基の例には、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)NHCH₂CH₃ および -C(=O)N(CH₂CH₃)₂ ならびに R¹ および R² がそれらが結合している窒素原子と一体となって、例えばピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニルおよびピペラジノカルボニルにおけるような複素環構造を形成しているアミド基などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0064】

50

アミノ：-NR¹R²、式中R¹およびR²は独立にアミノ置換基であり、例えば水素、C₁-₇アルキル基（C₁-₇アルキルアミノまたはジ-C₁-₇アルキルアミノとも称される）、C₃-₂₀複素環基またはC₅-₂₀アリール基、好ましくはHまたはC₁-₇アルキル基であり、あるいは「環状」アミノ基の場合、R¹およびR²はそれらが結合している窒素原子と一体となって、4～8個の環原子を有する複素環を形成している。アミノ基の例には、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂および-NHPhなどがあるが、これらに限定されるものではない。環状アミノ基の例には、アジリジノ、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、ペルヒドロジアゼピノ、モルホリノおよびチオモルホリノなどがあるが、これらに限定されるものではない。環状アミノ基は、例えばカルボキシ、カルボキシレートおよびアミドなどの本明細書で定義のいずれかの置換基によって、その環上で置換されていることができる。特定の形のアミノ基には、R¹およびR²のうちの一方がスルホン（-S(=O)₂R）であり、Rがスルホン置換基であるものがあり、その基はスルホンアミド基と称することができる。スルホンアミド基の例には、-NHS(=O)₂CH₃、-NHS(=O)₂Phおよび-NHS(=O)₂C₆H₄Fなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0065】

アシルアミド（アシルアミノ）：-NR¹C(=O)R²、式中R¹はアミド置換基、例えば水素、C₁-₇アルキル基、C₃-₂₀複素環基またはC₅-₂₀アリール基、好ましくはHまたはC₁-₇アルキル基、最も好ましくはHであり、R²はアシル置換基、例えばC₁-₇アルキル基、C₃-₂₀複素環基またはC₅-₂₀アリール基、好ましくはC₁-₇アルキル基である。アシルアミド基の例には、-NHC(=O)CH₃、-NHC(=O)CH₂CH₃および-NHC(=O)Phなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0066】

ある特定の形のアシルアミド基に、R²がアミノ基（-NR³R⁴）であり、R³およびR⁴が独立にアミノ置換基であるものがあり、そこでその基はウレイド基と称することができる。ウレイド基の例には、-NHC(=O)NHCH₃、-NHC(=O)NHCH₂CH₃および-NHC(=O)NHPhなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0067】

アシルオキシ（逆エステル）：-OC(=O)R、式中Rはアシルオキシ置換基、例えばC₁-₇アルキル基、C₃-₂₀複素環基またはC₅-₂₀アリール基、好ましくはC₁-₇アルキル基である。アシルオキシ基の例には、-OC(=O)CH₃（アセトキシ）、-OC(=O)CH₂CH₃、-OC(=O)C(CH₃)₃、-OC(=O)Ph、-OC(=O)CH₂Phおよび-OC(=O)CH₂Phなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0068】

チオール：-SH。

【0069】

チオエーテル（スルフィド）：-SR、式中Rはチオエーテル置換基、例えばC₁-₇アルキル基（C₁-₇アルキルチオ基とも称される）、C₃-₂₀複素環基またはC₅-₂₀アリール基、好ましくはC₁-₇アルキル基である。C₁-₇アルキルチオ基の例には、-SCH₃および-SCH₂CH₃などがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0070】

スルホキシド（スルフィニル）：-S(=O)R、式中Rはスルホキシド置換基、例えばC₁-₇アルキル基、C₃-₂₀複素環基またはC₅-₂₀アリール基、好ましくはC₁-₇アルキル基である。スルホキシド基の例には、-S(=O)CH₃および-S(=O)CH₂CH₃などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0071】

50

スルホン（スルホニル）： $-S(=O)_2R$ 、式中Rはスルホン置換基、例えば C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} 複素環基または C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルホン基の例には、 $-S(=O)_2CH_3$ （メタンスルホニル、メシル）、 $-S(=O)_2CF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_2CH_3$ および 4-メチルフェニルスルホニル（トシル）などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0072】

上記のように、上記の置換基を形成する基、例えば C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} 複素環および C_{5-20} アリールは、それ自体が置換されていても良い。そこで上記の定義は、置換されている置換基を含むものである。

【0073】

環を形成する置換基

R_{C1} の一部を形成する環上の置換基と縮合芳香環（ $-A-B-$ によって表される）上の置換基とが一体となって環内結合を形成して、化合物内でさらに別の環状構造を形成することが可能である。

【0074】

環内結合を形成する芳香環上の置換基は好ましくは、中央部分に隣接する原子上のものである（すなわち 位）。

【0075】

環内結合を形成する R_{C1} 上の置換基は好ましくは、中央部分に結合した原子から原子1個離れた原子上のものである。

【0076】

2つの環の間の結合は単結合であることができるか、あるいは式：



のものであることができ、 $n1$ 、 $n2$ および $n3$ はそれぞれ 0、1、2 および 3 から選択され、 $n1$ 、 $n2$ および $n3$ の合計は 3 以下である。各 Q は（ $n2$ が 1 より大きい場合）、O、S、 NR_3 、 $C(=O)$ または $-CR_1R_2-$ から選択され、この場合 R_1 および R_2 は独立して水素、ハロゲンまたは場合により置換されていても良い C_{1-7} アルキルから選択されるか、あるいはそれらが結合している炭素原子と一体となって、飽和（ C_{3-7} シクロアルキル基）もしくは不飽和（ C_{3-7} シクロアルケニル基）であることができる C_{3-7} 環状アルキル基を形成していても良く、 R_3 はHまたは C_{1-7} アルキルから選択される。

【0077】

さらに別の好ましいもの

化合物の3位と4位の間に二重結合が存在することが好ましい。

【0078】

R_{C1} および R_{C2} の一方のみが $-L-R_L$ によって表され、 R_{C1} および R_{C2} のもう一方がHであることもまた好ましい。下記のLおよび R_L について好ましいものは、 R_{C1} および R_{C2} について好ましいものと異なっても良い。

【0079】

$-A-B-$ によって表される縮合芳香環は好ましくは炭素環原子のみからなることから、ベンゼン、ナフタレンであることができ、より好ましくはベンゼンである。上述のように、これらの環は置換されていても良いが、一部の実施形態では好ましくは未置換である。

【0080】

R_N は好ましくは、水素および置換されていても良いし置換されていなくても良い C_{1-7} アルキルから選択される。1実施形態では、 R_N は好ましくは、例えば C_{5-20} 複素環基によって置換されていてもよい C_{1-3} アルキルである。

【0081】

このような基の適当なものとして、環状アミノ基（例えばピペリジノまたはモルホリノ）がある。別の実施形態では、 R_N は好ましくはHである。

【0082】

10

20

30

40

50

Lでは、各Q (n_2 が1より大きい場合)がO、S、NHまたはC (=O)から選択されることが好ましい。

【0083】

Lは好ましくは、式：



のものであり、式中 n_1 は0、1、2および3から選択され、 n_2 は0および1から選択され(n_1 および n_2 の合計は1、2または3である)、より好ましくは n_1 は1または2である。Lについてのより好ましい選択肢は、 $-CH_2-$ または $-C_2H_4-$ であり、 $-C_2H_4-$ は R_{C_2} について最も好ましく、 $-CH_2-$ は R_{C_1} について最も好ましい。

【0084】

LにおけるQが $-CR_1R_2-$ である場合、 n_2 は好ましくは1である。1実施形態では R_1 は、置換されていても良い C_{1-7} アルキルであり、 R_2 は水素である。 R_1 はより好ましくは、置換されていても良い C_{1-4} アルキルであり、最も好ましくは未置換 C_{1-4} アルキルである。別の実施形態では、 R_1 および R_2 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、飽和 C_{3-7} 環状アルキル基、より好ましくは C_{5-7} 環状アルキル基を形成している。別の実施形態では、 R_1 は R_L 内の原子と結合して、不飽和 C_{3-7} シクロアルケニル基、より好ましくは C_{5-7} シクロアルケニル基を形成しており、その基はQ内で R_1 および R_2 が結合している炭素原子、 $-(CH_2)_{n_3}-$ (存在する場合)および R_L の一部を有し、 R_2 は水素である。

【0085】

R_L は好ましくは C_{5-20} アリールであり、より好ましくはベンゼン環、ナフタレン、ピリジン、1,3-ベンゾジオキサールまたはフランである。

【0086】

R_L がベンゼン環である場合、それは好ましくは置換されている。その1以上の置換基は、 C_{1-7} アルキル、より好ましくはメチル、 CF_3 ； C_{5-20} アリール； C_{3-20} 複素環；ハロ、より好ましくはフッ素；ヒドロキシ；エーテル、より好ましくはメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシおよびシクロペントキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ、エステルおよびアミドなどのカルボニル基；アミノ(スルホンアミドなど)、より好ましくは $-NH_2$ 、 $-NHP_h$ およびモルホリノなどのシクロアミノ基；ウレイド基などのアシルアミドであって、アシルもしくはアミノ置換基が好ましくはそれ自体がフッ素化されていても良いフェニルであるもの；アシルオキシ；チオール；チオエーテル；スルホキシド；スルホンから選択することができる。

【0087】

実施形態の1群では、フェニルもしくはフッ素化フェニル要素を有する置換基とともに、フルオロが置換基として特に好ましいものである。

【0088】

R_L がフェニルである場合のベンゼン環の好ましい置換基には、下記のものなどがある。

【0089】

(i) アシルアミドであって、アミド置換基が C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} 複素環および C_{5-20} アリール、より好ましくは C_{1-7} アルキルおよび C_{5-20} アリールから選択され、それらの基がさらに置換されていても良いもの。存在しても良い置換基は、上記で挙げたものから選択することができるが、特に興味深いものには C_{1-7} アルキルおよび C_{5-20} アリール基、ハロ、エーテル、チオエーテルおよびスルホン基などがある。

【0090】

(ii) ウレイドであって、1個のアミノ置換基が好ましくは水素であり、他方が C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} 複素環および C_{5-20} アリール、より好ましくは C_{1-7} アルキルおよび C_{5-20} アリールから選択され、それらがさらに置換されていても良いもの。存在しても良い置換基は、上記で挙げたものから選択することができるが、特に興味深い

10

20

30

40

50

ものには C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} 複素環および C_{5-20} アリール基、ハロおよびエーテル基などがある。

【0091】

(iii) スルホンアミノであって、アミン置換基が好ましくは水素であり、スルホン置換基が C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} 複素環および C_{5-20} アリール、より好ましくは C_{1-7} アルキルおよび C_{5-20} アリールから選択され、それらの基がさらに置換されているもの。存在しても良い置換基は、上記で挙げたものから選択することができるが、特に興味深いものには C_{5-20} アリール基およびアシルアミド基などがある。

【0092】

(iv) アシルオキシであって、アシルオキシ置換基が C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} 複素環および C_{5-20} アリール、より好ましくは C_{1-7} アルキルおよび C_{5-20} アリールから選択され、それらの基がさらに置換されているもの。存在しても良い置換基は、上記で挙げたものから選択することができるが、特に興味深いものには C_{1-7} アルキルおよび C_{5-20} アリール基、ハロ、エーテル、チオエーテル、スルホンおよびニトロ基などがある。

10

【0093】

A と B が一体となって置換縮合芳香環を表す場合、置換基は R_c の一部を形成する環上の置換基と環内結合を形成していないことが好ましい。5 位の置換基が特に好ましい。

【0094】

特に R_L が $-CH_2-$ フェニルである場合、フェニル基は好ましくは置換されている。

20

【0095】

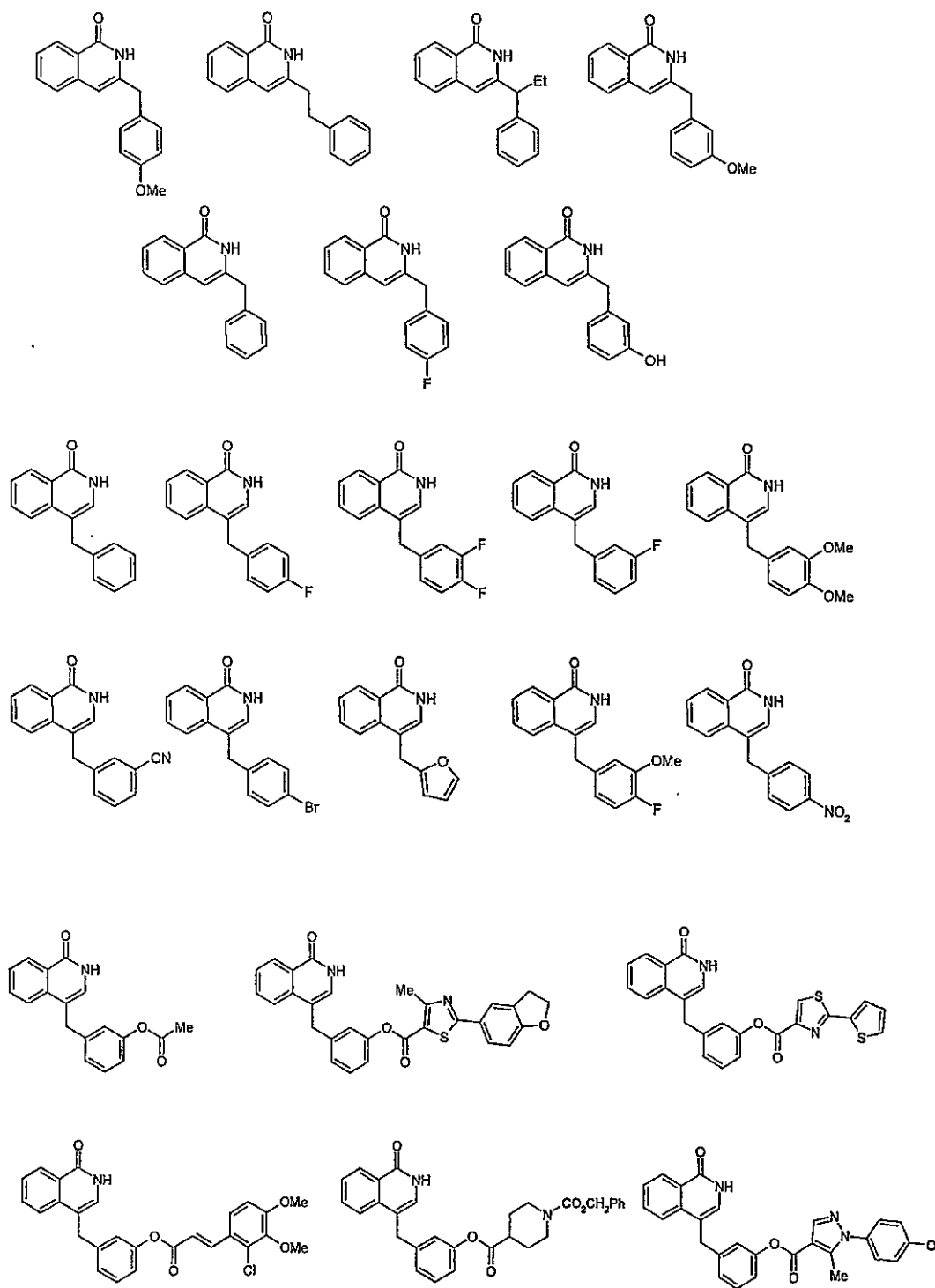
適宜に、上記の好ましいものを互いに組み合わせることができる。

【0096】

好ましい化合物

次の化合物は本発明の第 1 の態様の好ましい実施形態である：

【化 3】



10

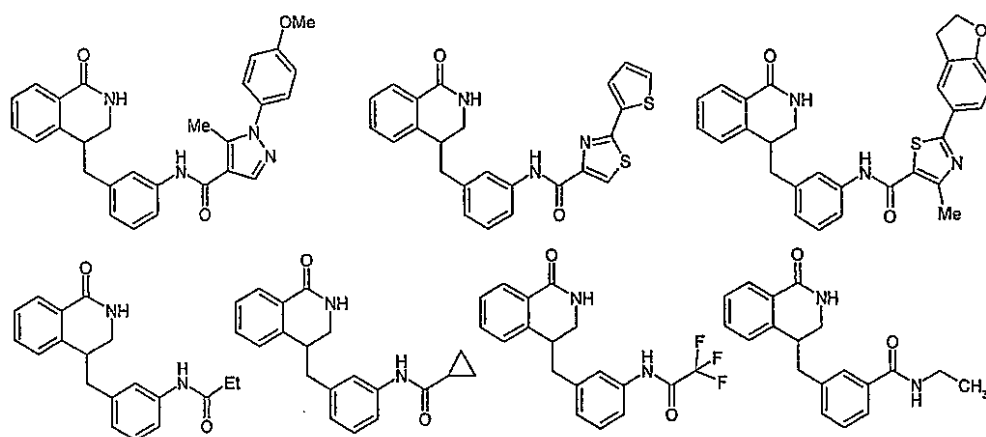
20

30

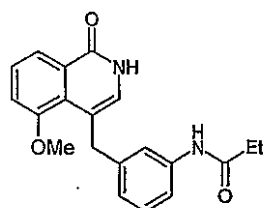
40

【 0 0 9 7 】

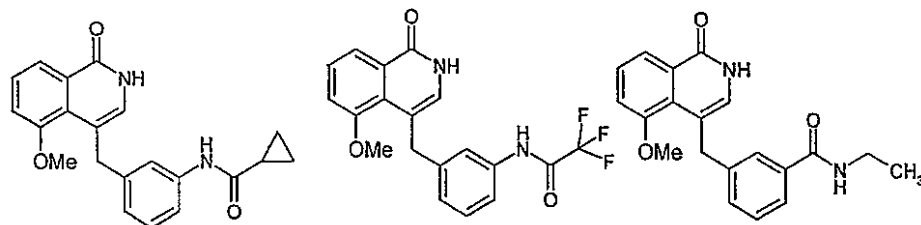




10



20



30

【0099】

含まれる他の形態

上記のものには、公知のイオン型、塩型、溶媒和物型およびこれら置換基の保護型が含まれる。例えば、カルボン酸（ $-\text{COOH}$ ）についての言及は、アニオン（カルボキシレート）型（ $-\text{COO}^-$ ）、その塩もしくは溶媒和物、ならびに従来の保護型をも含むものである。同様に、アミノ基についての言及は、プロトン化型（ $-\text{N}^+\text{H}\text{R}^1\text{R}^2$ ）、アミノ基の塩もしくは溶媒和物（例：塩酸塩）ならびにアミノ基の従来の保護型を含むものである。同様に、ヒドロキシル基についての言及は、アニオン型（ $-\text{O}^-$ ）、その塩または溶媒和物、ならびにヒドロキシル基の従来の保護型をも含むものである。

【0100】

異性体、塩、溶媒和物、保護型およびプロドラッグ

ある種の化合物は、1以上の特定の幾何型、光学型、エナンチオマー型、ジアステレオマー型、エピマー型、立体異性体型、互変異、立体配座型またはアノマー型で存在する場合があります。それにはシスおよびトランス型；E型およびZ型；c、tおよびr型；エンドおよびエキソ型；R、Sおよびメソ型；DおよびL型；dおよびl型；（+）および（-）型；ケト、エノールおよびエノレート型；シンおよびアンチ型；シンクリナルおよびアンチクリナル型；および型；アキシャルおよびエクatorial型；ポート、チェア、ねじれ、包接および半チェア型；ならびにこれらの組み合わせなど（以下総称して「異性体」（または「異性体型」））があるが、これらに限定されるものではない。

40

【0101】

化合物が結晶型である場合、それは多くの多形型で存在することができる。

【0102】

50

留意すべき点として、互変異体について下記で説明するものを除き、構造（または構成）異性体（すなわち、空間的な原子の位置によってのみではなく、原子間の連結において異なる異性体）は、特に本明細書で使用される場合の「異性体」という用語から除外される。例えばメトキシ基 - OCH_3 についての言及は、その構造異性体であるヒドロキシメチル基 - CH_2OH について言及しているものと解釈すべきではない。同様に、オルトクロロフェニルについての言及は、その構造異性体であるメタクロロフェニルについての言及と解釈すべきではない。しかしながら、ある種の構造についての言及が、その種類の範囲に含まれる構造異性体をも含む場合がある（例えば、 C_{1-7} アルキルには、*n*-プロピルおよびイソプロピルが含まれ；ブチルには *n*-、イソ、*sec*- および *tert*-ブチルが含まれ；メトキシフェニルにはオルト-、メタ- およびパラ-メトキシフェニルが含まれる）。

10

【0103】

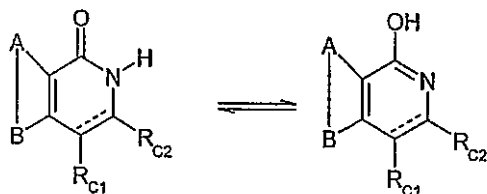
上記の除外は、ケト/エノール、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エネチオール、*N*-ニトロソ/ヒドロキシアゾ、およびニトロ/アシニトロという互変異体ペアの場合のように、ケト、エノールおよびエノレート型という互変異型に関するものではない。

【0104】

本発明に特に関連するものとしては、下記に示したような R_N が H である場合に存在する互変異体ペアがある。

【化4】

20



【0105】

留意すべき点として、1以上の同位体置換を有する化合物は特に「異性体」という用語に含まれる。例えば、Hは¹H、²H(D)および³H(T)などの同位体型であることができる。Cは¹²C、¹³Cおよび¹⁴Cなどの同位体型であることができる。Oは¹⁶Oおよび¹⁸Oなどの同位体型であることができる等である。

30

【0106】

別段の断りがない限り、特定の化合物についての言及は、その（全体または部分的）ラセミ体その他の混合物を含むそのような全ての異性体を含む。そのような異性体の製造方法（例：不斉合成）および分離方法（例：分別結晶およびクロマトグラフィー手段）は、当業界で公知であるか、あるいは本明細書に記載の方法または公知の方法を公知の手法で適合させることで容易に得られるものである。

【0107】

別段の断りがない限り、特定の化合物についての言及は、例えば下記のようなそのイオン、塩、溶媒和物および保護体をも含む。

40

【0108】

例えば製薬上許容される塩などの活性化合物の相当する塩を製造、精製および/または取り扱うことが簡便または望ましい場合がある。製薬上許容される塩の例は、バーgerらの報告に記載されている（Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19）。

【0109】

例えば、化合物が陰イオン性である場合、または陰イオン性であることができる官能基（例：-COOHは-COO⁻であることができる）を有する場合、好適な陽イオンと塩を

50

形成することができる。好適な無機陽イオンの例としては、 Na^+ および K^+ などのアルカリ金属イオン、 Ca^{2+} および Mg^{2+} などのアルカリ土類陽イオン、 Al^{3+} などの他の陽イオンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好適な有機陽イオンの例としては、アンモニウムイオン（すなわち、 NH_4^+ ）および置換アンモニウムイオン（例： NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+ ）などがあるが、これらに限定されるものではない。一部の好適な置換アンモニウムイオンの例としては、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミンおよびトロメタミン、ならびにリジンおよびアルギニンなどのアミノ酸から誘導されるものがある。一般的な4級アンモニウム塩の例としては、 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ がある。

10

【0110】

化合物が陽イオン性である場合、あるいは陽イオン性となり得る官能基（例えば、 $-\text{NH}_2$ は $-\text{NH}_3^+$ であることができる）を有する場合、好適な陰イオンと塩を形成することができる。好適な無機陰イオンの例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸および亜リン酸という無機酸から誘導されるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。好適な有機陰イオンの例としては、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸（glycolic）、ステアリン酸、パルミチン酸、乳酸、リンゴ酸、パモ酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ケイ皮酸、ビルビン酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、吉草酸およびグルコン酸という有機酸から誘導されるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。好適なポリマー陰イオンの例としては、タンニン酸、カルボキシメチルセルロースというポリマー酸から誘導されるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0111】

活性化化合物の相当する溶媒和物を製造、精製および／または取り扱うことが簡便または望ましい場合がある。本明細書においては「溶媒和物」という用語は、溶質（例：活性化化合物、活性化化合物の塩）と溶媒の錯体を指す従来の意味で用いられる。溶媒が水である場合、溶媒和物は簡便には、例えば1水和物、2水和物、3水和物などの水和物と称することができる。

30

【0112】

化学的に保護された形で活性化化合物を製造、精製および／または取り扱うことが簡便または望ましい場合がある。本明細書で使用される「化学的に保護された形」という用語は、1以上の反応性官能基が望ましくない化学反応から保護されている、すなわち被保護基または保護基（被マスク基またはマスク基あるいは被ブロック基またはブロック基とも称される）の形である化合物に関係するものである。反応性官能基を保護することで、他の未保護の反応性官能基が関与する反応を、被保護基に影響を与えることなく実施することができる。保護基は、分子の残りの部分に実質的な影響を与えることなく、通常は後段階で脱離させることができる。例えば、グリーンらの著作を参照する（Protective Groups in Organic Synthesis、T. Green and P. Wuts、Wiley、1991）。

40

【0113】

例えばヒドロキシ基は、エーテル（ $-\text{OR}$ ）またはエステル（ $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ）として、例えば *t*-ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル（ジフェニルメチル）またはトリチル（トリフェニルメチル）エーテル；トリメチルシリルまたは *t*-ブチルジメチルシリルエーテル；またはアセチルエステル（ $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OAc}$ ）として保護することができる。

【0114】

例えばアルデヒド基またはケトン基は、カルボニル基（ $>\text{C}=\text{O}$ ）が例えば1級アルコー

50

ルとの反応によってジエーテル ($>C(OR)_2$) に変換されるアセタールまたはケタールとしてそれぞれ保護することができる。アルデヒド基またはケトン基は、酸存在下で大過剰の水を用いる加水分解によって容易に再生される。

【0115】

例えばアミン基は、例えばアミドまたはウレタンとして、例えばメチルアミド ($-NHCO-CH_3$) ; ベンジルオキシアミド ($-NHCO-OCH_2C_6H_5$ 、 $-NH-Cbz$) ; t-ブトキシアミド ($-NHCO-OC(CH_3)_3$ 、 $-NH-Boc$) ; 2-フェニル-2-プロポキシアミド ($-NHCO-OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$ 、 $-NH-Bpoc$)、9-フルオレニルメトキシアミド ($-NH-Fmoc$)、6-ニトロベラトリルオキシアミド ($-NH-Nvoc$)、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド ($-NH-Teoc$)、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド ($-NH-Tr oc$)、アリルオキシアミド ($-NH-Alloc$)、2-(フェニルスルホニル)エチルオキシアミド ($-NH-Psec$) として、または好適な場合には N-オキサイド ($>NO\cdot$) として保護することができる。

【0116】

例えばカルボン酸基は、エステルとして、例えば C_{1-7} アルキルエステル (例: メチルエステル、t-ブチルエステル) ; C_{1-7} ハロアルキルエステル (例: C_{1-7} トリハロアルキルエステル) ; トリ C_{1-7} アルキルシリル- C_{1-7} アルキルエステル ; または C_{5-20} アリール- C_{1-7} アルキルエステル (例: ベンジルエステル、ニトロベンジルエステル) として ; またはアミドとして、例えばメチルアミドとして保護することができる。

【0117】

例えばチオール基は、チオエーテル ($-SR$) として、例えばベンジルチオエーテル ; アセトアミドメチルエーテル ($-S-CH_2NHCO(=O)CH_3$) として保護することができる。

【0118】

プロドラッグの形で活性化合物を製造、精製および/または取り扱うことが簡便または望ましい場合がある。本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、代謝された場合に (例えば *in vivo* で)、所望の活性化合物を生じる化合物に関係するものである。代表的には、プロドラッグは不活性であるか、あるいは活性化合物と比較して活性が低いが、有利な取り扱い、管理または代謝特性を提供することができる。

【0119】

例えば一部のプロドラッグは、活性化合物のエステル (例: 生理的に許容される代謝的に不安定なエステル) である。代謝の際、エステル基 ($-C(=O)OR$) が開裂して活性薬剤が得られる。そのようなエステルは、例えば適宜に親化合物に存在する他の反応性基を事前に保護した親化合物におけるいずれかのカルボン酸基 ($-C(=O)OH$) のエステル化と、それに続く必要に応じた脱保護によって形成することができる。そのような代謝的に不安定なエステルの例としては、R が C_{1-7} アルキル (例: Me、Et) ; C_{1-7} アミノアルキル (例: アミノエチル ; 2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル ; 2-(4-モルホリノ)エチル) ; およびアシルオキシ- C_{1-7} アルキル (例: アシルオキシメチル ; アシルオキシエチル ; 例: ピバロイルオキシメチル ; アセトキシメチル ; 1-アセトキシエチル ; 1-(1-メトキシ-1-メチル)エチルカルボニルオキシエチル ; 1-(ベンゾイルオキシ)エチル ; イソプロポキシカルボニルオキシメチル ; 1-イソプロポキシ-カルボニルオキシエチル ; シクロヘキシル-カルボニルオキシメチル ; 1-シクロヘキシル-カルボニルオキシエチル ; シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシメチル ; 1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル ; (4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシメチル ; 1-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシエチル ; (4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシメチル ; および 1-(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシエチル) であるものなどがある。別の好適なプロドラッグ型には、リン酸塩およびグリコール酸塩などがある。

【 0 1 2 0 】

さらに、一部のプロドラッグは、酵素的に活性化させて活性化合物を得ることができるか、あるいはさらなる化学反応によって活性化合物を与える化合物を得ることができる。例えばプロドラッグは、糖誘導体その他の配糖体抱合体であることができるか、あるいはアミノ酸エステル誘導体であることができる。

【 0 1 2 1 】

略語

簡便のため、多くの化学部分を公知の略称を用いて表す。それには、メチル (Me)、エチル (Et)、n-プロピル (nPr)、イソプロピル (iPr)、n-ブチル (nBu)、tert-ブチル (tBu)、n-ヘキシル (nHex)、シクロヘキシル (cHex)、フェニル (Ph)、ピフェニル (biPh)、ベンジル (Bn)、ナフチル (naph)、メトキシ (MeO)、エトキシ (EtO)、ベンゾイル (Bz) およびアセチル (Ac) などがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【 0 1 2 2 】

簡便のため、多くの化合物を公知の略称を用いて表す。それには例えば、メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、イソプロパノール (i-PrOH)、メチルエチルケトン (MEK)、エーテルもしくはジエチルエーテル (Et₂O)、酢酸 (AcOH)、塩化メチレン (メチレンクロライド、DCM)、トリフルオロ酢酸 (TFA)、ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF) およびジメチルスルホキシド (DMSO) などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【 0 1 2 3 】

合成

第1の態様に記載した化合物は多くの方法によって合成することができる。そのうちのいくつかの例を以下に示す。

【 0 1 2 4 】

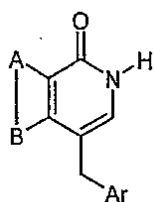
次の文献には、例示した一般的な化合物 (Ar = C₅ - 20 アリール) への経路が示されており、これらの文献は参照によって本明細書に組み込まれる。

【 0 1 2 5 】

I.W. Elliott and Y. Takekoshi, J. Heterocyclic Chem., 1976, 13, 597.

【 化 5 】

30

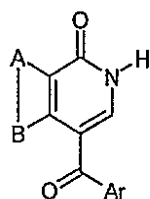


【 0 1 2 6 】

K. Masayasu, I. Waki, Y. Deguchi, K. Amemiya and T. Maeda, Chem. Pharm. Bull., 1983, 31 (4), 1277.

40

【 化 6 】



【 0 1 2 7 】

50

形成された芳香環（ - A - B - によって表される ）は通常は誘導体化してから主要な合成段階を行うものであり、所望の構造および置換基パターンを有する原料は、市販されているか容易に合成される。

【 0 1 2 8 】

主要な合成段階により R_N が H である化合物を得ることができる。この位置での可能な置換基は、好適な反応条件で適切な求電子剤を用いることで付加させることができる。

【 0 1 2 9 】

R_{C1} および R_{C2} 上の基のさらなる誘導体化は従来法を用いて行うことができる。

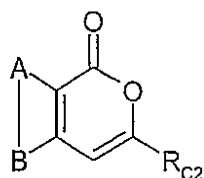
【 0 1 3 0 】

3 - 置換イソキノリノンの合成

R_{C1} が H であり R_{C2} 、 R_N 、A および B が第 1 の態様で定義の通りであり、3 位と 4 位を結ぶ結合が二重結合である本発明の化合物は、式 1 :

10

【 化 7 】



Formula 1

20

【 0 1 3 1 】

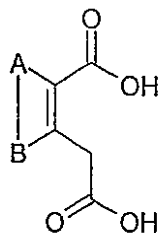
[式中、 R_{C2} 、A および B は上記に定義の通りである]

の化合物を、式 $R_N NH_2$ で表される化合物 [式中 R_N は上記に定義の通りである] と、100 ~ 200 の範囲の温度で、場合により高圧を生じるように密封容器内で、場合により溶媒（例えばメタノール）の存在下で反応させることにより合成できる。

【 0 1 3 2 】

式 1 の化合物は、式 2 :

【 化 8 】



Formula 2

30

【 0 1 3 3 】

[式中、A および B は上記に定義の通りである]

の化合物を、式 $R_{C2} COX$ で表される化合物 [式中 R_{C2} は上記に定義の通りであり、X は脱離基（例えば塩素などのハロゲン）である] と、100 ~ 250 の範囲の温度で、場合により溶媒（例えばキシレン）の存在下で反応させることにより合成できる。

40

【 0 1 3 4 】

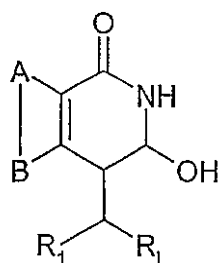
式 2 の化合物は、市販されているか周知の方法で容易に合成される。

【 0 1 3 5 】

4 - 置換イソキノリノンの合成

R_{C1} が式 $R_L CHR_1$ - [式中 R_L および R_1 は第 1 の態様で定義の通りである] のアリールアルキル基であり、 R_{C2} および R_N が H であり、A および B が第 1 の態様で定義の通りであり、3 位と 4 位を結ぶ結合が二重結合である本発明の化合物は、式 3 :

【 化 9 】



Formula 3

【 0 1 3 6 】

10

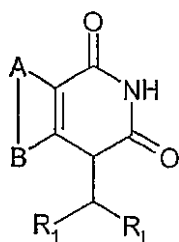
[式中、A、B、R₁ および R₂ は上記に定義の通りである]

の化合物を、脱水剤（例えばトルエン - 4 - スルホン酸）と、20 ~ 150 の範囲の温度で、場合により溶媒（例えばトルエン）の存在下で反応させることにより合成できる。

【 0 1 3 7 】

式 3 の化合物は、式 4 :

【 化 1 0 】



Formula 4

20

【 0 1 3 8 】

[式中、A、B、R₁ および R₂ は上記に定義の通りである]

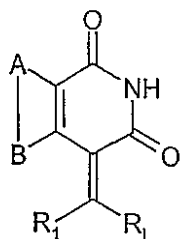
の化合物を、還元剤（例えば水素化ホウ素ナトリウムのような水素化物源）と、溶媒（例えばメタノール）中で、-20 ~ 選択した溶媒の沸点の範囲の温度で反応させることにより合成できる。

【 0 1 3 9 】

30

式 4 の化合物は、式 5 :

【 化 1 1 】



Formula 5

40

【 0 1 4 0 】

[式中、A、B、R₁ および R₂ は上記に定義の通りである]

の化合物を、還元剤（例えば水素）により、適当な触媒（例えば炭素担持パラジウム）の存在下、溶媒（例えばメタノール）の存在下で、20 ~ 選択した溶媒の沸点の範囲の温度で、場合により加圧下で還元することにより合成できる。

【 0 1 4 1 】

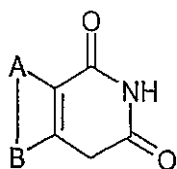
式 3 の化合物はまた、式 5 の化合物を、還元剤（例えば水素化ホウ素ナトリウムのような水素化物源）と、溶媒（例えばメタノール）中で、-20 ~ 選択した溶媒の沸点の温度範囲で反応させることにより直接合成することもできる。

【 0 1 4 2 】

50

式 5 の化合物は、式 6 :

【化 1 2】



Formula 6

【0 1 4 3】

10

[式中、A および B は上記に定義の通りである]

の化合物を、式 $R_L-C-O-R_1$ [式中、 R_L および R_1 は上記に定義の通りである] で表されるカルボニル化合物と、塩基 (例えばピペリジン) の存在下、場合により溶媒 (例えば酢酸) の存在下で、20 ~ 選択した溶媒の沸点の範囲の温度で反応させることにより合成できる。

【0 1 4 4】

式 6 の化合物は、式 2 の化合物を、尿素と、150 ~ 190 の範囲の温度で反応させることにより合成できる。

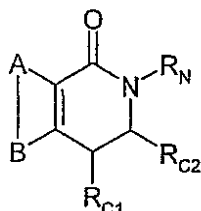
【0 1 4 5】

20

3 置換または 4 置換 3, 4 - ジヒドロイソキノロンの合成

3 位と 4 位を結ぶ結合が単結合である本発明の化合物 (すなわち式 7 の化合物) :

【化 1 3】



Formula 7

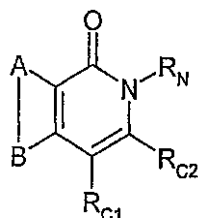
30

【0 1 4 6】

[式中、 R_{C1} 、 R_{C2} 、 R_N 、A および B は第 1 の態様で定義の通りである]

は、3 位と 4 位を結ぶ結合が二重結合である本発明の化合物 (すなわち式 8 の化合物) :

【化 1 4】



Formula 8

40

【0 1 4 7】

[式中、 R_{C1} 、 R_{C2} 、 R_N 、A および B は第 1 の態様で定義の通りである]

を、還元剤 (例えば水素またはギ酸アンモニウム) により、適当な触媒 (例えば炭素担持パラジウムまたはラネーニッケル) の存在下、溶媒 (例えばエタノールまたは酢酸) の存在下、20 ~ 選択した溶媒の沸点の範囲の温度で、場合により加圧下で還元することにより合成できる。

【0 1 4 8】

用途

50

本発明は、活性化合物、具体的にはPARPの活性を阻害する活性を有する化合物を提供する。

【0149】

本明細書で使用される「活性」という用語は、PARP活性を阻害することができる化合物に関係するものであり、具体的には固有の活性を有する化合物（薬剤）とそのような化合物のプロドラッグの両方を含み、プロドラッグ自体は固有の活性をほとんど示さない場合がある。

【0150】

特定の化合物が提供するPARP阻害を評価するのに簡便に用いることができる一つのアッセイを、下記の例で説明する。

10

【0151】

本発明はさらに、細胞におけるPARPの活性を阻害する方法であって、その細胞を、好ましくは製薬上許容される組成物の形で有効量の活性化合物と接触させる段階を有する方法を提供する。そのような方法は、in vitroまたはin vivoで行うことができる。

【0152】

例えば、細胞のサンプルをin vitroで増殖させ、活性化合物をその細胞と接触させ、その細胞に対する化合物の効果を観察することができる。「効果」の例として、一定時間で行われたDNA修復の量を求めることができる。活性化合物が細胞に対して影響を与えることが認められる場合には、同じ細胞種の細胞を有する患者の治療方法におけるその化合物の効力に関する予後または診断マーカーとして、それを用いることができる。

20

【0153】

状態の治療という文脈において本明細書で使用される「治療」という用語は、ヒトに関するものか動物に関するものか（例：獣医用途）を問わず、例えば状態進行の阻害などの何らかの望ましい治療効果が得られる治療および療法に関するものであり、その効果には進行速度の低下、進行速度の停止、状態の改善および状態の治癒などがある。予防手段（すなわち予防）としての治療も含まれる。

【0154】

本明細書で使用される「補助手段」という用語は、公知の治療手段と組み合わせた活性化合物の使用に関係するものである。そのような手段には、各種癌の治療で用いられる薬剤の細胞傷害性投与および／または電離放射線などがある。

30

【0155】

本明細書で使用される「治療有効量」という用語は、活性化合物、または活性化合物を含む物質、組成物もしくは用量であって、何らかの所望の治療効果を生じるのに有効な、妥当な利益／リスク比を与える量に関係するものである。

【0156】

活性化合物は、PARPを阻害するために細胞培養添加剤として用いて、例えばin vitroで公知の化学処置または電離放射線処置に対して細胞を放射線増感させることもできる。

【0157】

活性化合物はin vitroアッセイの一部として用いて、例えば候補宿主において対象とする化合物での治療が有効であるか否かを決定することもできる。

40

【0158】

投与

活性化合物または活性化合物を含む医薬組成物は、全身投与／末梢投与であるか所望の作用部位とは無関係に、簡便な投与経路によって被験者に投与することができ、それには経口（例：経口摂取により）；局所（例えば経皮、経鼻、眼球、口腔および舌下など）；肺（例：例えばエアロゾルを用いた、例えば口もしくは鼻を介した吸入または通気療法）；直腸；膣；例えば皮下、皮内、筋肉、静脈、動脈、心臓内、硬膜内、脊髄内、嚢内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、クモ膜下および胸骨内などの注射による非経口；例えば皮下または筋肉でのデポ剤埋込物によるものなどがあるが、これらに限定されるものではない。

50

【0159】

被験体は、真核生物、動物、脊椎動物、哺乳動物、齧歯類（例：モルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ネズミ類（例：マウス）、犬類（例：イヌ）、ネコ類（例：ネコ）、ウマ類（例：ウマ）、霊長類、類人猿（例：サルまたは類人猿）、サル類（例：マーモセット、ヒビ）、類人猿（例：ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）またはヒトであることができる。

【0160】

製剤

活性化合物を単独で投与することは可能であるが、それを1以上の製薬上許容される担体、補助剤、賦形剤、希釈剤、充填剤、緩衝剤、安定剤、保存剤、潤滑剤その他の当業者には公知の材料ならびに適宜に他の治療薬もしくは予防薬とともに、上記で定義の少なくとも1種類の活性化合物を含む医薬組成物（例えば、製剤）として提供することが好ましい。

10

【0161】

そこで本発明はさらに、上記で定義の医薬組成物、ならびに本明細書に記載の1以上の製薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、緩衝剤、補助剤、安定剤その他の材料と上記で定義の少なくとも1以上の活性化合物を混合する段階を有する医薬組成物の製造方法を提供する。

【0162】

本明細書で使用される「製薬上許容される」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応その他の問題または合併症を起こさず、妥当な利益／リスク比を与えて、被験者（例：ヒト）の組織と接触しての使用に好適である化合物、材料、組成物および／または製剤に係るものである。各担体、賦形剤なども、製剤の他の成分と適合性であるという意味において「許容できる」ものでなければならない。

20

【0163】

好適な担体、賦形剤などは、例えばレミントンの著作に記載されている（Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990）。

【0164】

製剤は簡便には単位製剤で提供することができ、製薬業界で公知の方法によって製造することができる。そのような方法には、1以上の補助成分を構成する担体と活性化合物を組み合わせる段階がある。概して製剤は、液体担体または微粉碎固体担体またはその両方を活性化合物と均一かつ十分に混合し、次に必要に応じて生成物を成形することで製造される。

30

【0165】

製剤は、液体、液剤、懸濁液、乳濁液、エリキシル剤、シロップ、錠剤、ロゼンジ剤、粒剤、粉剤、カプセル、カシェ剤、丸薬、アンプル、坐剤、ペッサリー、軟膏、ゲル、ペースト、クリーム、噴霧剤、ミスト、泡剤、ローション、オイル、ボラス、舐剤またはエアロゾルの形とすることができる。

【0166】

経口投与（例えば、経口摂取）に好適な製剤は、カプセル、カシェ剤または錠剤などの、それぞれが所定量の活性化合物を含む個別の単位として；粉剤または粒剤として；水系もしくは非水系液体中の液剤または懸濁液として；あるいは水中油型乳濁液または油中水型乳濁液として；ボラスとして；舐剤として；あるいはペーストとして提供することができる。

40

【0167】

錠剤は、適宜に1以上の補助成分とともに、例えば圧縮または成形などの従来手段によって製造することができる。圧縮錠は、1以上の結合剤（例：ポビドン、ゼラチン、アカシア、ソルビトール、トラガカント、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤または希釈剤（例：乳糖、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム）；潤滑剤（例：ステ

50

アリン酸マグネシウム、タルク、シリカ)；崩壊剤(例：デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)；界面活性または分散剤または湿展剤(例：ラウリル硫酸ナトリウム)；ならびに保存剤(例：p - ヒドロキシ安息香酸メチル、p - ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸)と混合されていても良い粉末または顆粒などの自由流動性の活性化合物を、好適な機械で圧縮することで製造することができる。成形錠は、不活性液体希釈剤で濡らした粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することで製造することができる。錠剤には適宜にコーティングまたは刻み目を施すことができ、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを各種割合で用いて活性化合物を緩やかにまたは制御放出して、所望の放出プロファイルを得るように製剤することができる。錠剤には適宜に、腸溶コーティングを施して、胃以外の腸部分で放出されるようにすることができる。

10

【0168】

局所投与に好適な製剤(例：経皮、経鼻、眼球、口腔および舌下)は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉剤、液剤、ペースト、ゲル、噴霧剤、エアロゾルまたはオイルとして製剤することができる。別法として製剤は、活性化合物および適宜に1種類以上の賦形剤もしくは希釈剤を含浸させた帯具または粘着性膏薬などの貼付剤または包帯を含むことができる。

【0169】

口での局所投与に好適な製剤には、香味を付けた基剤、通常はショ糖およびアカシアもしくはトラガカント中に活性化合物を含むロゼンジ剤；ゼラチンおよびグリセリンまたはショ糖およびアカシアなどの不活性基剤中に活性化合物を含むパステル剤；ならびに好適な液体担体中に活性化合物を含む含嗽薬などがある。

20

【0170】

眼球への局所投与に好適な製剤には、活性化合物を好適な担体、特に活性化合物用の水系溶媒に溶解または懸濁させた点眼剤も含まれる。

【0171】

担体が固体である鼻投与に好適な製剤には、鼻での吸気を行うことで、すなわち鼻の近くに保持された粉剤容器から鼻道を通して急速な吸入によって投与される、粒径が例えば約20～約500ミクロンの範囲の粗粉剤などがある。担体が例えば鼻噴霧剤、鼻滴剤としての投与またはネブライザーによるエアロゾル投与用の液体である好適な製剤には、活性化合物の水系または油系溶液などがある。

30

【0172】

吸入による投与に好適な製剤には、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素その他の好適なガスなどの好適な推進剤を用いた加圧バックからのエアロゾル噴霧剤として提供されるものなどがある。

【0173】

皮膚を介した局所投与用製剤には、軟膏、クリームおよび乳濁液などがある。軟膏で製剤する場合、活性化合物は適宜にパラフィン系または水混和性軟膏基剤とともに用いることができる。別法として活性化合物は、水中油型クリーム基剤を用いてクリームに製剤することができる。所望に応じて、クリーム基剤の水相には、例えば少なくとも約30重量%の多価アルコール、すなわちプロピレングリコール、ブタン - 1, 3 - ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセリンおよびポリエチレングリコールならびにそれらの混合物などの2以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含有させることができる。局所製剤は望ましくは、皮膚その他の罹患領域からの活性化合物の吸収または浸透を促進する化合物を含むことができる。そのような皮膚浸透促進剤の例としては、ジメチルスルホキシドおよび関連類縁物などがある。

40

【0174】

局所乳濁液として製剤する場合、油相は場合により、乳化剤(別途にエマルジェント(emulgent)とも称される)のみを含むことができるか、あるいは脂肪またはオイルあるいは脂肪とオイルの両方と少なくとも1種類の乳化剤との混合物を含むことができる。好まし

50

くは、親水性乳化剤を、安定剤として作用する親油性乳化剤とともに含有させる。オイルと脂肪の両方を含有させることも好ましい。同時に、安定剤と組み合わせたまたはそれを含まない乳化剤はいわゆる乳化口ウを形成し、オイルおよび／または脂肪を組み合わせた口ウは、クリーム製剤の油系分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤を形成する。

【0175】

好適なエマルジェントおよび乳化安定剤には、Tween60、Span80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリルおよび라우リル硫酸ナトリウムなどがある。医薬乳濁液製剤で使用される可能性の高いほとんどのオイルでの活性化化合物の溶解度は非常に低い場合があることから、製剤に好適なオイルまたは脂肪の選択は所望の見た目上の特性達成に基づいたものとする。そこでクリームは好ましくは、好適な粘稠度を有することでチューブその他の容器からの漏出が回避される非グリース性で汚れていない洗浄可能な製品でなければならない。ジイソアジピン酸エステル、ステアリン酸イソセチル、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシルまたはクロダモル(Crodamol)CAPと称される分岐エステルの混合物などの直鎖または分岐の一塩基または二塩基アルキルエステルを用いることができ、最後の3つが好ましいエステルである。これらは、必要な特性に応じて、単独でまたは組み合わせて用いることができる。別の形態として、白色軟パラフィンおよび／または液体パラフィンその他の鉱油などの高融点脂質を用いることができる。

10

【0176】

直腸投与に好適な製剤は、例えばカカオバターまたはサリチル酸誘導体(例えばエステル)などを含む好適な基剤での坐剤として提供することができる。

20

【0177】

膣投与に好適な製剤は、活性化化合物以外に、当業界で適切であることが知られているような担体を含むペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡または噴霧剤製剤として提供することができる。

【0178】

非経口投与(例えば、皮膚、皮下、筋肉、静脈および経皮などの注射)に好適な製剤には、酸化防止剤、緩衝剤、保存剤、安定剤、静菌剤および製剤を所期の被投与者の血液と等張とする溶質を含むことができる水系および非水系の等張性で発熱物質を含まない無菌注射液; および懸濁剤および増粘剤を含むことができる水系および非水系無菌懸濁液、ならびに化合物を血液成分または1以上の臓器に指向させるよう設計されたりポソームその他の微粒子系などがある。そのような製剤での使用に好適な等張性媒体の例には、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液または乳酸加リンゲル注射液などがある。代表的には、溶液中の活性化化合物の濃度は、約1 ng/mL~約10 µg/mLであり、例えば約10 ng/mL~約1 µg/mLである。この製剤は、例えばアンプルおよびバイアルなどの単位用量または多用量密封容器に入れて提供することができ、使用直前に例えば注射用水などの無菌液体担体を加えるのみで良い冷凍乾燥(凍結乾燥)条件で保存することができる。即時注射溶液および懸濁液を、無菌の粉剤、粒剤および錠剤から調製することができる。製剤は、活性化化合物を血液成分または1以上の臓器に指向させるよう設計されたりポソームその他の微粒子系の形とすることができる。

30

40

【0179】

用量

活性化化合物および活性化化合物を含む組成物の適切な用量は患者ごとに変動し得ることは明らかであろう。至適用量の決定には通常、本発明の治療のリスクまたは有害な副作用に対する治療効果レベルのバランスを取る作業が関与する。選択される用量レベルは、これらに限定されるものではない、特定の化合物の活性、投与経路、投与時刻、化合物の排泄速度、治療期間、併用される他の薬剤、化合物および／または材料、ならびに患者の年齢、性別、体重、状態、全身の健康および病歴などの多様な要素によって決まる。化合物の量および投与経路は最終的には、医師の裁量に委ねられる。ただし一般に用量は、実質的に

50

有害または有毒な副作用を起こすことなく、所望の効果を達成する作用部位での局所濃度を与えるようなものとする。

【0180】

in vivoでの投与は、治療期間を通じて1回投与、連続投与または間歇投与（例：適切な間隔で分割用量にて）で行うことができる。投与の最も有効な手段および用量を決定する方法は当業者には公知であり、治療法に用いられる製剤、治療法の目的、治療される標的細胞、ならびに治療を受ける被験者によって変動する。治療担当医が選択する用量レベルおよびパターンで、単回投与または複数回投与を行うことができる。

【0181】

概して活性化合物の好適な用量は、約100 μ g ~ 約250mg / 被験者kg / 日の範囲である。活性化合物が塩、エステル、プロドラッグなどである場合、投与される量は親化合物に基づいて計算されることから、使用される実際の重量はそれに比例して多くなる。

【実施例】

【0182】

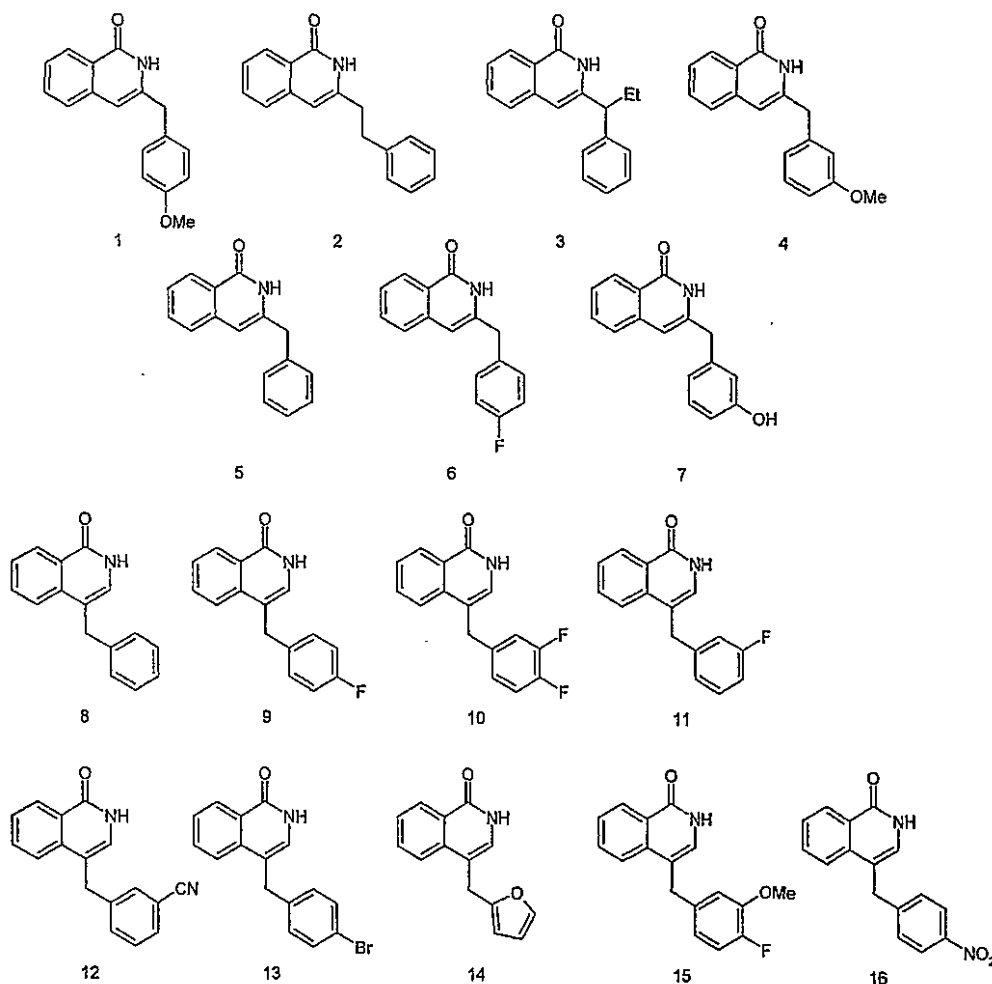
以下の実施例は本発明を説明するためにのみ提供されるものであって、本明細書で説明する本発明の範囲を限定する意図はない。

【0183】

合成データ

下記化合物を上記の合成経路を用いて合成した：

【化15】



【0184】

3 - 置換イソキノリノンの合成

化合物 1 ($R_{C2} = 4$ - メトキシベンジル、 R_{C1} および $R_N = H$)

ステップ 1

ホモフタル酸 (10 g ; 56 mmol) および 2 - (4 - メトキシフェニル) アセチルクロリド (10 g、230 mmol) のよく攪拌した混合物を 200 で 3 時間、窒素下で加熱し、その後 50 まで冷却し、トルエン (100 ml) に溶解した。溶媒を真空中で除去し、残渣をメタノール (100 ml) に溶解した。シリカ (30 g) を添加し、溶媒を真空中で除去した。こうしてシリカに吸着させた粗生成物をシリカカラムの先端に置き、溶離剤として酢酸エチルとヘキサンの 10 ~ 50% 混合物を用いるクロマトグラフィーで精製した。適当な画分を合わせ、真空中で溶媒を除去して 3 - (4 - メトキシベンジル) イソクマリン (0.9 g、26%) を油状物として得た ;

10

1H 3.75 (3H、s)、3.80 (2H、s)、6.50 (1H、s)、6.95 (2H、d、 $J = 8.9$ Hz)、7.30 (2H、d、 $J = 8.9$ Hz)、7.40-7.90 (3H、m)、8.10 (1H、d) ; m/z ($M+H$) $^{+}$ 267。

【 0 1 8 5 】

ステップ 2

15% メタノールアンモニア溶液 (100 ml) 中の 3 - (4 - メトキシベンジル) イソクマリン (0.35 g、1.3 mmol) の攪拌懸濁液を 150 で 300 ml オートクレープ中 5 時間加熱し、その後大気 (周囲) 温度まで冷却した。得られた固体をろ過により回収し、少量の冷メタノールで洗浄し、真空中で乾燥させて 3 - (4 - メトキシベンジル) - 1 - イソキノリノン (0.04 g、12%) を固体として得た ;

融点 216 ~ 218 ; 1H 3.80 (3H、s)、3.85 (2H、s)、6.25 (1H、s)、6.90 (2H、d、 $J = 8.2$ Hz)、7.30 (2H、d)、7.30-7.60 (3H、m)、8.20 (1H、d)、11.20 (1H、br s) ; m/z ($M+H$) $^{+}$ 266 (純度 100%)。

20

【 0 1 8 6 】

化合物 2 ~ 6 を化合物 1 について記載したのと同じ方法で調製した。

【 0 1 8 7 】

化合物 2 ($R_{C2} = 2$ - フェニルエチル、 R_{C1} および $R_N = H$)

ステップ 1

3 - (2 - フェニルエチル) イソクマリン。収率 16% ; 油状物 ; 1H 2.60-3.20 (4H、m)、6.20 (1H、s)、7.05-7.75 (8H、m)、8.25 (1H、d) ; m/z ($M+H$) $^{+}$ 251。

【 0 1 8 8 】

30

ステップ 2

3 - (2 - フェニルエチル) - 1 - イソキノリノン。収率 35% ; 融点 198 ~ 200 ; 1H 2.70-3.10 (4H、m)、6.40 (1H、s)、7.20-7.70 (8H、m)、8.20 (1H、d)、11.20 (1H、br s) ; m/z ($M+H$) $^{+}$ 250 (純度 100%)。

【 0 1 8 9 】

化合物 3 ($R_{C2} = 1$ - フェニルプロピル、 R_{C1} および $R_N = H$)

ステップ 1

3 - (1 - フェニルプロピル) イソクマリン。収率 14% ; 油状物 ; 1H 0.95 (3H、t)、2.10 (2H、q)、3.60 (1H、t)、6.30 (1H、s)、7.20-7.80 (8H、m)、8.20 (1H、d)。

【 0 1 9 0 】

40

ステップ 2

3 - (1 - フェニルプロピル) - 1 - イソキノリノン。収率 43% ; 融点 179 ~ 180 ; 1H 0.95 (3H、t)、2.10 (2H、m)、3.60 (1H、t)、6.30 (1H、s)、7.20-7.80 (8H、m)、8.20 (1H、d)、11.10 (1H、br s) ; m/z ($M+H$) $^{+}$ 264 (純度 97%)。

【 0 1 9 1 】

化合物 4 ($R_{C2} = 3$ - メトキシベンジル、 R_{C1} および $R_N = H$)

ステップ 1

3 - (3 - メトキシベンジル) イソクマリン。収率 33% ; 油状物 ; 1H 3.75 (3H、s)、3.80 (2H、s)、6.20 (1H、s)、6.60-6.95 (2H、m)、7.10-7.65 (5H、m)、8.20 (1H、d)。

50

【0192】

ステップ2

3 - (3 - メトキシベンジル) - 1 - イソキノリノン。収率45%；融点208~210； ^1H 3.70 (3H, s)、3.75 (2H, s)、6.35 (1H, s)、6.80-7.60 (6H, m)、8.15 (1H, d)、10.90 (1H, br s)； m/z (M+H) $^{+}$ 266 (純度100%)。

【0193】

化合物5 (R_{C2} = ベンジル、R_{C1} および R_N = H)

ステップ1

3 - ベンジルイソクマリン。収率60%；油状物； ^1H 3.80 (2H, s)、6.15 (1H, s)、7.05-7.60 (8H, m)、8.20 (1H, d)。

10

【0194】

ステップ2

3 - ベンジル - 1 - イソキノリノン。収率31%；融点193~195； ^1H 3.75 (2H, s)、6.35 (1H, s)、7.15-7.60 (8H, m)、8.15 (1H, d)、11.30 (1H, br s)； m/z (M+H) $^{+}$ 236 (純度100%)。

【0195】

化合物6 (R_{C2} = 4-フルオロベンジル、R_{C1} および R_N = H)

ステップ1

3 - (4 - フルオロベンジル) イソクマリン。収率29%；油状物； ^1H 3.80 (2H, s)、6.30 (1H, s)、7.00-7.70 (7H, m)、8.25 (1H, d)。

20

【0196】

ステップ2

3 - (4 - フルオロベンジル) - 1 - イソキノリノン。収率79%；融点238~240； ^1H 3.80 (2H, s)、6.40 (1H, s)、7.00-7.60 (7H, m)、8.15 (1H, d)、11.30 (1H, br s)； m/z (M+H) $^{+}$ 254。

【0197】

化合物7 (R_{C2} = 3 - ヒドロキシベンジル、R_{C1} および R_N = H)

ジクロロメタン中の三臭化ホウ素溶液 (1M；8.5 ml、8.5 mmol) を窒素下で、氷冷して攪拌したジクロロメタン (5 ml) 中の 3 - (3 - メトキシベンジル) イソキノリノン (1 g、3.8 mmol) の懸濁液に滴下した。攪拌した混合物を還流下で6時間加熱し、その後大気温度まで冷却し、10%水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) に注いだ。この塩基性溶液をジクロロメタンで洗浄し (3 x 50 ml)、次に濃塩酸を添加して酸性化した。生成物を酢酸エチルに抽出し (3 x 50 ml)、抽出物を合わせて乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を真空中で除去して 3 - (3 - ヒドロキシベンジル) イソキノリノン (0.4 g、42%) を白色の固体として残した；融点225~227； ^1H 3.80 (2H, s)、6.35 (1H, s)、6.60-7.70 (7H, m)、8.10 (1H, d)、9.30 (1H, s)、11.20 (1H, br s)； m/z (M+H) $^{+}$ 252 (純度100%)。

30

【0198】

4 - 置換イソキノリノンの合成

化合物8 (R_{C1} = ベンジル、R_{C2} および R_N = H)

ステップ1

ホモフタル酸 (200 g、1.09 mol) および尿素 (80 g、1.31 mol) の混合物を挽いて微粉とし、その後融解するまで175~185 で加熱し、その後再凝固させた。混合物を大気温度まで冷却し、メタノール (500 ml) を添加した。その後混合物を還流下で20分加熱し、ろ過して大気温度になるまで放置した。得られた固体をろ過により回収し、メタノールで洗浄し、真空中で乾燥させてホモフタルイミド (60 g、34%) を固体として得た；融点235~240； ^1H 4.0 (2H, s)、7.3-7.75 (3H, m)、8.10 (1H, d)、11.20 (1H, br s)。

40

【0199】

ステップ2

ホモフタルイミド (15 g、93 mmol)、ベンズアルデヒド (9.9 g、93 mmol)、ピペリジン (9 ml) および酢酸 (465 ml) の攪拌混合物を還流下で1時間加熱し、大気温度まで冷

50

却して水 (500 ml) で希釈した。得られた固体をろ過により回収し、水で洗浄して真空中で乾燥させ、4 - ベンジリデンホモフタルイミド (18.5 g、82%) を固体として得た；融点 173 ~ 177 。粗精製物を次のステップで使用した。

【0200】

ステップ 3

水素化ホウ素ナトリウム (1.2 g、32 mmol) をメタノール (50 ml) 中の 4 - ベンジリデンホモフタルイミド (2 g、8 mmol) の攪拌懸濁液に少しずつ滴下し、その後攪拌混合物を還流下で 4 時間加熱し、大気温度まで冷却して水 (200 ml) に添加した。生成物を酢酸エチルに抽出し (3 x 50 ml)、抽出物を合わせて水で洗浄し (2 x 30 ml)、乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を真空中で除去した。残渣を最少量のエーテルに溶解し、生成物を沈殿させるのに十分なヘキサンを添加した。得られた固体をろ過により回収し、ヘキサン (20 ml) で洗浄して真空中で乾燥させ、4 - ベンジル - 3 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 - イソキノリノン中間体を得た。この中間体は精製せずに使用した。

10

【0201】

上記中間体 (0.1 g、0.4 mmol)、トルエン - 4 - スルホン酸 (10 mg) およびトルエン (50 ml) の攪拌混合物を、共沸蒸留により反応物から水を除去しながら還流下で 4 時間加熱した。混合物を大気温度になるまで放置し、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 x 30 ml) および水 (2 x 30 ml) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を真空中で除去して 4 - ベンジル - 1 - イソキノリノン (0.02 g、3% (2 段階)) を固体として得た；融点 217 ~ 220 ； ^1H 4.0 (2H、s)、7.0 (1H、s)、7.15-7.3 (5H、m)、7.45 (1H、m)、7.65 (2H、m)、8.25 (1H、d)、11.20 (1H、br s)。

20

【0202】

化合物 9 ~ 16 は、化合物 10 ~ 17 について純物質の単離のために分取スケール高性能液体クロマトグラフィーによる精製が必要であった以外は、化合物 8 について上記したのと同じ方法で調製した。

【0203】

化合物 9 ($R_{C1} = 4$ - フルオロベンジル、 R_{C2} および $R_N = H$)

ステップ 1

化合物 8 と同様。

【0204】

30

ステップ 2

4 - (4 - フルオロベンジリデン) ホモフタルイミド。収率 100%；融点 187 ~ 191 ； ^1H 7.1-8.2 (9H、m)、11.3-11.7 (1H、br d)。

【0205】

ステップ 3

4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 - イソキノリノン。収率 8% (2 段階)；融点 185 ~ 188 ； ^1H 4.0 (2H、s)、6.9-7.7 (8H、m)、8.25 (1H、d)、11.20 (1H、br s)； m/z ($M+H$)⁺ 254。

【0206】

化合物 10 ($R_{C1} = 3$, 4 - ジフルオロベンジル、 R_{C2} および $R_N = H$)

40

ステップ 1

化合物 8 と同様。

【0207】

ステップ 2

4 - (3, 4 - ジフルオロベンジリデン) ホモフタルイミド。収率 76%；融点 199 ~ 205 ； ^1H 7.1-8.2 (8H、m)、11.3-11.7 (1H、br d)。

【0208】

ステップ 3

4 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 1 - イソキノリノン。粗生成物収率 16% (2 段階)；融点 148 ~ 150 ； m/z ($M+H$)⁺ 272 (純度 31%)。ギルソン (Gilson) LCユニットでの

50

分取スケール高性能液体クロマトグラフィーにより、下記の条件下で精製を行った：カラム - ジョーンズ・クロマトグラフィー・ジェネシス (Jones Chromatography Genesis) 4 μ C18カラム、10mm x 250mm；移動相 A - 0.1%TFA水溶液；移動相 B - アセトニトリル；流速 6 ml/分；勾配 - 1 分間90%A / 10%B で開始し、15分後に97%B まで上昇させ、そこで2 分間維持した後、開始条件に戻す。ピークの吸光度 (peak acquisition) は254nmでのUV 検出に基づいており、化合物の同定は陽イオンモードのフィネガン (Finnegan) LCQにおける質量分析によった。保持時間 - 4.04分； m/z (M+H)⁺ 272。

【0209】

化合物 1 1 (R_{C1} = 3-フルオロベンジル、 R_{C2} および R_N = H)

ステップ 1

化合物 8 と同様。

【0210】

ステップ 2

4 - (3 - フルオロベンジリデン) ホモフタルイミド。収率79%；融点174 ~ 176 °C；¹H 7.1-7.6 (7H、m)、7.95-8.2 (2H、m)、11.3-11.7 (1H、br d)。

【0211】

ステップ 3

4 - (3 - フルオロベンジル) - 1 - イソキノリノン。粗生成物収率14% (2 段階)；融点132 ~ 134 °C； m/z (M+H)⁺ 254 (純度37%)。ギルソンLCユニットでの分取スケール高性能液体クロマトグラフィーにより、下記の条件下で精製を行った：カラム - ジョーンズ・クロマトグラフィー・ジェネシス4 μ C18カラム、10mm x 250mm；移動相 A - 0.1%TFA水溶液；移動相 B - アセトニトリル；流速 6 ml/分；勾配 - 1 分間90%A / 10%B で開始し、15分後に97%B まで上昇させ、そこで2 分間維持した後、開始条件に戻した。ピークの吸光度は254nmでのUV 検出に基づいており、化合物の同定は陽イオンモードのフィネガンLCQでの質量分析によった。保持時間 - 3.91分； m/z (M+H)⁺ 254。

【0212】

化合物 1 2 (R_{C1} = 3-シアノベンジル、 R_{C2} および R_N = H)

ステップ 1

化合物 8 と同様。

【0213】

ステップ 2

4 - (3 - シアノベンジリデン) ホモフタルイミド。収率90%；融点272 ~ 275 °C；¹H 7.3-8.2 (9H、m)、11.3-11.7 (1H、br d)。

【0214】

ステップ 3

4 - (3 - シアノベンジル) - 1 - イソキノリノン。粗生成物収率13% (2 段階)；融点85 ~ 88 °C； m/z (M+H)⁺ 261 (純度31%)。ギルソンLCユニットでの分取スケール高性能液体クロマトグラフィーにより、下記の条件下で精製を行った：カラム - ジョーンズ・クロマトグラフィー・ジェネシス4 μ C18カラム、10mm x 250mm；移動相 A - 0.1%TFA水溶液；移動相 B - アセトニトリル；流速 6 ml/分；勾配 - 1 分間90%A / 10%B で開始し、15分後に97%B まで上昇させ、そこで2 分間維持した後、開始条件に戻した。ピークの吸光度は254nmでのUV 検出に基づいており、化合物の同定は陽イオンモードのフィネガンLCQでの質量分析によった。保持時間 - 3.55 分； m/z (M+H)⁺ 261。

【0215】

化合物 1 3 (R_{C1} = 4 - ブロモベンジル、 R_{C2} および R_N = H)

ステップ 1

化合物 8 と同様。

【0216】

ステップ 2

4 - (4 - ブロモベンジリデン) ホモフタルイミド。収率86%；融点211 ~ 214 °C；¹H 7.2- 50

8.2 (9H, m)、11.3-11.7 (1H, br d)。

【0217】

ステップ3

4 - (4 - ブロモベンジル) - 1 - イソキノリノン。粗生成物収率30% (2段階) ; 融点180 ~ 182 ; m/z (M+H)⁺ 314/316 (純度18%)。ギルソンLCユニットでの分取スケール高性能液体クロマトグラフィーにより、下記の条件下で精製を行った: カラム - ジョーンズ・クロマトグラフィー・ジェネシス4 μ C18カラム、10mm x 250mm; 移動相 A - 0.1%TFA水溶液; 移動相 B - アセトニトリル; 流速 6 ml/分; 勾配 - 1分間90%A/10%Bで開始し、15分後に97%Bまで上昇させ、そこで2分間維持した後、開始条件に戻した。ピークの吸光度は254nmでのUV検出に基づいており、化合物の同定は陽イオンモードのフィネガンLCQでの質量分析によった。保持時間 - 4.22分; m/z (M+H)⁺ 314/316。

10

【0218】

化合物14 (R_{C1} = フルフリル、 R_{C2} および R_N = H)

ステップ1

化合物8と同様。

【0219】

ステップ2

4 - フルフリリデンホモフタルイミド。収率92%; 融点200 ~ 202 ; H 6.7 (1H, m)、7.2-8.2 (7H, m)、11.5 (1H, br s)。

【0220】

20

ステップ3

4 - フルフリル - 1 - イソキノリノン。粗生成物収率13% (2段階) ; 油状物; m/z (M+H)⁺ 226 (純度48%)。ギルソンLCユニットでの分取スケール高性能液体クロマトグラフィーにより、下記の条件下で精製を行った: カラム - ジョーンズ・クロマトグラフィー・ジェネシス4 μ C18カラム、10mm x 250mm; 移動相 A - 0.1%TFA水溶液; 移動相 B - アセトニトリル; 流速 6 ml/分; 勾配 - 1分間90%A/10%Bで開始し、15分後に97%Bまで上昇させ、そこで2分間維持した後、開始条件に戻した。ピークの吸光度は254nmでのUV検出に基づいており、化合物の同定は陽イオンモードのフィネガンLCQでの質量分析によった。保持時間 - 3.63分; m/z (M+H)⁺ 226。

【0221】

30

化合物15 (R_{C1} = 4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル、 R_{C2} および R_N = H)

ステップ1

化合物8と同様。

【0222】

ステップ2

4 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジリデン) ホモフタルイミド。収率80%; H 3.7 (3H, s)、7.0-8.1 (8H, m)、11.4-11.7 (1H, br d)。

【0223】

ステップ3

4 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 1 - イソキノリノン。粗生成物収率18% (2段階) ; 粘着性固体; m/z (M+H)⁺ 284 (純度22%)。ギルソンLCユニットでの分取スケール高性能液体クロマトグラフィーにより、下記の条件下で精製を行った: カラム - ジョーンズ・クロマトグラフィー・ジェネシス4 μ C18カラム、10mm x 250mm; 移動相 A - 0.1%TFA水溶液; 移動相 B - アセトニトリル; 流速 6 ml/分; 勾配 - 1分間90%A/10%Bで開始し、15分後に97%Bまで上昇させ、そこで2分間維持した後、開始条件に戻した。ピークの吸光度は254nmでのUV検出に基づいており、化合物の同定は陽イオンモードのフィネガンLCQでの質量分析によった。保持時間 - 3.84分; m/z (M+H)⁺ 284。

40

【0224】

化合物16 (R_{C1} = 4 - ニトロベンジル、 R_{C2} および R_N = H)

ステップ1

50

化合物 8 と同様。

【 0 2 2 5 】

ステップ 2

4 - (4 - ニトロベンジリデン) ホモフタルイミド。収率 94% ; ^1H 7.1-8.3 (9H, m) , 11.7 (1H, br s) 。

【 0 2 2 6 】

ステップ 3

4 - (4 - ニトロベンジル) - 1 - イソキノリノン。粗生成物収率 11% (2 段階) ; 粘性油状物 ; m/z ($M+H$) $^{+}$ 281 (純度 40%) 。ギルソン LC ユニットでの分取スケール高性能液体クロマトグラフィーにより、下記の条件下で精製を行った : カラム - ジョーンズ・クロマトグラフィー・ジェネシス 4 μ C18 カラム、10mm x 250mm ; 移動相 A - 0.1% TFA 水溶液 ; 移動相 B - アセトニトリル ; 流速 6 ml / 分 ; 勾配 - 1 分間 90% A / 10% B で開始し、15 分後に 97% B まで上昇させ、そこで 2 分間維持した後、開始条件に戻した。ピークの吸光度は 254 nm での UV 検出に基づいており、化合物の同定は陽イオンモードのフィネガン LCQ での質量分析によった。保持時間 - 3.85 分 ; m/z ($M+H$) $^{+}$ 281。

10

【 0 2 2 7 】

生物試験

化合物の阻害作用を評価するため、下記のアッセイを用いて IC_{50} 値を求めた。

【 0 2 2 8 】

ヒーラ細胞核抽出物から単離した哺乳動物 PARP を 96 ウェルフラッシュプレート (Flash Plate) (商標名) (NEN, UK) 中で、Z - 緩衝液 (25mM Hepes (Sigma) ; 12.5mM $MgCl_2$ (Sigma) ; 50mM KCl (Sigma) ; 1mM DTT (Sigma) ; 10% グリセリン (Sigma) 0.001% NP-40 (Sigma) ; pH 7.4) とともにインキュベートし、各種濃度の前記阻害薬を加えた。全ての化合物を DMSO で希釈し、 $10 \sim 0.01 \mu M$ の最終アッセイ濃度を得て、DMSO はウェル当たり 1 % の最終濃度とした。ウェル当たりの総アッセイ容量は 40 μL とした。

20

【 0 2 2 9 】

30 °C で 10 分間のインキュベート後、NAD (5 μM) 、 3H - NAD および 30 量体二本鎖 DNA オリゴを含む反応混合物 10 μL を加えることで反応を開始した。化合物ウェル (未知) と組み合わせ指定の陽性および陰性反応ウェルを処理して、酵素活性 % を計算した。プレートを 2 分間振盪し、30 °C で 45 分間インキュベートした。

30

【 0 2 3 0 】

インキュベーション後、各ウェルに 30% 酢酸 50 μL を加えることで反応停止した。次に、プレートを室温で 1 時間振盪した。

【 0 2 3 1 】

プレートをトップカウント (TopCount) NXT (商標名) (Packard, UK) に移して、シンチレーションカウンティングを行った。記録した値は、各ウェルの 30 秒間カウンティング後のカウント / 分 (cpm) である。

【 0 2 3 2 】

次に、各化合物についての酵素活性 % を、下記式を用いて計算する。

【 数 1 】

40

$$\text{阻害\%} = 100 - \left(100 \times \frac{(\text{未知の c p m} - \text{平均陰性 c p m})}{(\text{平均陽性 c p m} - \text{平均陰性 c p m})} \right)$$

【 0 2 3 3 】

結果を、広範囲の各種濃度にわたり、通常は $10 \mu M \sim 0.01 \mu M$ の範囲で測定した IC_{50} 値 (酵素活性の 50% が阻害される濃度) として下記表 1 に示してある。そのような IC_{50} 値を比較値として用いて、化合物効力の上昇を確認する。

【 0 2 3 4 】

50

用量強化因子 (DEF) は、ブレオマイシン単独と比較した、ブレオマイシン存在下で被験化合物によって誘発される細胞増殖阻害の強化比である。被験化合物は、25 μ M の固定濃度で用いた。ブレオマイシンは、0.5 μ g / mL の濃度で用いた。DEF は下記式から計算した。

【数 2】

$$\frac{\text{Growth}_{\text{TC}}}{\text{Growth}_{\text{Control}}} \times \frac{\text{Growth}_{\text{bleo}}}{\text{Growth}_{(\text{bleo} + \text{TC})}}$$

10

【0 2 3 5】

式中、 $\text{Growth}_{\text{TC}}$ は被験化合物存在下での細胞増殖であり； $\text{Growth}_{\text{Control}}$ は対照細胞の細胞増殖であり； $\text{Growth}_{\text{bleo}}$ はブレオマイシン存在下での細胞増殖であり； $\text{Growth}_{(\text{bleo} + \text{TC})}$ は、ブレオマイシンおよび被験化合物存在下での細胞増殖である。

【0 2 3 6】

細胞増殖は、スルホローダミン B (SRB) アッセイ (Skehan, P., et al., 1990, J. Natl. Cancer Inst., 82, 1107-1112) を用いて評価した。2000 個のヒーラ細胞を、容量 100 μ L で平底 96 ウェル微量定量プレートの各ウェルに接種し、37 $^{\circ}$ C で 6 時間インキュベートした。細胞を、培地のみと置き換えるか、あるいは被験化合物を最終濃度 25 μ M で含む培地と置き換えた。細胞をさらに 1 時間増殖させてから、未処理細胞または被験化合物処理細胞のいずれかにブレオマイシンを加えた。ブレオマイシンと被験化合物の両方とも未処理の細胞を対照として用いた。被験化合物単独で処理した細胞を用いて、被験化合物による増殖阻害を評価した。

20

【0 2 3 7】

細胞をさらに 16 時間放置してから、培地を入れ換えて、37 $^{\circ}$ C でさらに 72 時間細胞を増殖させた。次に培地を除去し、細胞を氷冷 10% (重量 / 容量) トリクロロ酢酸 100 μ L で固定した。プレートを 4 $^{\circ}$ C で 20 分間インキュベートしてから、水で 4 回洗浄した。各ウェルの細胞を 0.4% (重量 / 容量) SRB の 1% 酢酸溶液 100 μ L で 20 分間染色してから、1% 酢酸で 4 回洗浄した。次にプレートを室温で 2 時間乾燥させた。各ウェルに 10mM Tris 塩基 100 μ L を加えることで、染色細胞からの色素を可溶化させた。プレートを緩やかに振盪し、室温で 30 分間放置してから、マイクロクアント (Microquant) 微量定量プレート読取装置で 564nm での光学密度を測定した。

30

【0 2 3 8】

結果

IC_{50} (μ M) : 化合物 2 - 0.58 ; 化合物 4 - 8.5 ; 化合物 7 - 1.8 ; 化合物 9 ~ 16 2

DEF : 化合物 1 - 1.15 ; 化合物 2 - 1.4 ; 化合物 4 - 1.2 ; 化合物 5 - 1.1 ; 化合物 7 - 1.2

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/090334 A1(51) International Patent Classification: C07D 217/18,
217/20, 417/12, 417/14, 409/12, 407/08, 403/12, A61K
31/47, A61P 35/00"Niwen", Treligga Downs Road, Delabole, Cornwall PL33
9DL, (GB). EVERSOLEY, Penny, Jane; 11 Kensey View,
Launceston, Cornwall PL15 9LA (GB). WHITTLE,
Alan, John; c/o Maybridge plc, Trevillet, Tintagel,
Cornwall PL34 0LW (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB02/01967

(22) International Filing Date: 30 April 2002 (30.04.2002)

(74) Agents: WATSON, Robert, J. et al.; Mowbrum Lillis, York
House, 23 Kingsway, London, Greater London WC2B 6HP
(GB).

(25) Filing Language: English

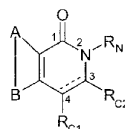
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/289,631 8 May 2001 (08.05.2001) US
60/345,274 3 January 2002 (03.01.2002) US(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR,
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, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NI, SN, TD, TG).Published:
with international search reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ISOQUINOLINONE DERIVATIVES AS PARP INHIBITORS



WO 02/090334 A1



(I)

(57) Abstract: The use of a compound of the formula (I) and isomers, salts, solvates, chemically protected forms, and prodrugs thereof, in the preparation of a medicament for inhibiting the activity of PARP, wherein A and B together represent an optionally substituted, fused aromatic ring, the dotted line between the 3 and 4 positions indicates the optional presence of a double bond, at least one of R_{C1} and R_{C2} is independently represented by -L-R_L, and if one of R_{C1} and R_{C2} is not represented by -L-R_L, then that group is H, where L is of formula: -(CH₂)_{n1-n3}-(CH₂)_{n2} wherein n₁, n₂ and n₃ are each selected from 0, 1, 2 and 3, the sum of n₁, n₂ and n₃ is 1, 2 or 3 and each Q (if n₂ is greater than 1) is selected from O, S, NR₃, C(=O), or -CR₃R₃-, where R₁ and R₂ are independently selected from hydrogen, halogen or optionally substituted C₁₋₇ alkyl, or may together with the carbon atom to which they are attached form a C₃₋₇ cyclic alkyl group, which may be saturated (a C₃₋₇ cycloalkyl group) or unsaturated (a C₃₋₇ cycloalkenyl group), or one of R₁ and R₂ may be attached to an atom in R_L to form an unsaturated C₃₋₇ cycloalkenyl group which comprises the carbon atoms to which R₁ and R₂ are attached in Q, -(CH₂)_{n2} (if present) and part of R_L, and where R₃ is selected from H or C₁₋₇ alkyl, and R_L is selected from optionally substituted C₁₋₂₀ heterocyclyl, C₆₋₂₀ aryl and carbonyl, and R₃ is selected from hydrogen, optionally substituted C₁₋₇ alkyl, C₃₋₂₀ heterocyclyl, C₆₋₂₀ aryl, hydroxy, ether, nitro, amino, thioether, sulfoxide and sulfone.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

1

ISOQUINOLINONE DERIVATIVES AS PARP INHIBITORS

5 The present invention relates to isoquinolinone derivatives,
and their use as pharmaceuticals. In particular, the
present invention relates to the use of these compounds to
inhibit the activity of the enzyme poly (ADP-
ribose)polymerase, also known as poly(ADP-ribose)synthase
and poly ADP-ribosyltransferase, and commonly referred to as
10 PARP.

The mammalian enzyme PARP (a 113-kDa multidomain protein)
has been implicated in the signalling of DNA damage through
its ability to recognize and rapidly bind to DNA single or
15 double strand breaks (D'Amours et al, 1999, Biochem. J. 342:
249-268).

Several observations have led to the conclusion that PARP
participates in a variety of DNA-related functions including
20 gene amplification, cell division, differentiation,
apoptosis, DNA base excision repair and also effects on
telomere length and chromosome stability (d'Adda di Fagagna
et al, 1999, Nature Gen., 23(1): 76-80).

25 Studies on the mechanism by which PARP modulates DNA repair
and other processes has identified its importance in the
formation of poly (ADP-ribose) chains within the cellular
nucleus (Althaus, F.R. and Richter, C., 1987, ADP-
Ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological
30 Significance, Springer-Verlag, Berlin). The DNA-bound,
activated PARP utilizes NAD to synthesize poly (ADP-ribose)
on a variety of nuclear target proteins, including
topoisomerase, histones and PARP itself (Rhun et al, 1998,
Biochem. Biophys. Res. Commun., 245: 1-10)

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

2

- Poly (ADP-ribosyl)ation has also been associated with malignant transformation. For example, PARP activity is higher in the isolated nuclei of SV40-transformed
- 5 fibroblasts, while both leukemic cells and colon cancer cells show higher enzyme activity than the equivalent normal leukocytes and colon mucosa (Miwa et al, 1977, Arch. Biochem. Biophys. 181: 313-321; Burzio et al, 1975, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 149: 933-938; and Hirai et al, 1983,
- 10 Cancer Res. 43: 3441-3446).
- A number of low-molecular-weight inhibitors of PARP have been used to elucidate the functional role of poly (ADP-ribosyl)ation in DNA repair. In cells treated with
- 15 alkylating agents, the inhibition of PARP leads to a marked increase in DNA-strand breakage and cell killing (Durkacz et al, 1980, Nature 283: 593-596; Berger, N.A., 1985, Radiation Research, 101: 4-14).
- 20 Subsequently, such inhibitors have been shown to enhance the effects of radiation response by suppressing the repair of potentially lethal damage (Ben-Hur et al, 1984, British Journal of Cancer, 49 (Suppl. VI): 34-42; Schlicker et al, 1999, Int. J. Radiat. Biol., 75: 91-100). PARP inhibitors
- 25 have been reported to be effective in radio sensitising hypoxic tumour cells (US 5,032,617; US 5,215,738 and US 5,041,653).
- Furthermore, PARP knockout (PARP -/-) animals exhibit
- 30 genomic instability in response to alkylating agents and γ -irradiation (Wang et al, 1995, Genes Dev., 9: 509-520; Menissier de Murcia et al, 1997, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 7303-7307).

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

3

A role for PARP has also been demonstrated in certain vascular diseases, septic shock, ischaemic injury and neurotoxicity (Cantoni et al, 1989, Biochim. Biophys. Acta, 1014: 1-7; Szabo, et al, 1997, J. Clin. Invest., 100: 723-735). Oxygen radical DNA damage that leads to strand breaks in DNA, which are subsequently recognised by PARP, is a major contributing factor to such disease states as shown by PARP inhibitor studies (Cosi et al, 1994, J. Neurosci. Res., 39: 38-46; Said et al, 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 93: 4688-4692). More recently, PARP has been demonstrated to play a role in the pathogenesis of haemorrhagic shock (Liudet et al, 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97(3): 10203-10208).

It has also been demonstrated that efficient retroviral infection of mammalian cells is blocked by the inhibition of PARP activity. Such inhibition of recombinant retroviral vector infections was shown to occur in various different cell types (Gaken et al, 1996, J. Virology, 70(6): 3992-4000). Inhibitors of PARP have thus been developed for the use in anti-viral therapies and in cancer treatment (WO91/18591).

Moreover, PARP inhibition has been speculated to delay the onset of aging characteristics in human fibroblasts (Rattan and Clark, 1994, Biochem. Biophys. Res. Comm., 201 (2): 665-672). This may be related to the role that PARP plays in controlling telomere function (d'Adda di Fagagna et al, 1999, Nature Gen., 23(1): 76-80).

EP 0 355 750 discloses classes of 5-substituted isoquinolinones and dihydroisoquinolinones as PARP inhibitors. Exemplified substituents on the nitrogen

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

4

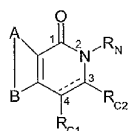
containing ring, at the 3 and/or 4 position, include methyl, phenyl, bromo or amino.

WO 99/11624 discloses a number of PARP inhibitors, amongst which are some isoquinolinone derivatives.

The present inventors have now discovered that further derivatives of isoquinolinone and dihydroisoquinolinone and related compounds act as PARP inhibitors.

10

Accordingly, the first aspect of the present invention provides for the use of compounds of the formula:

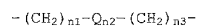


and isomers, salts, solvates, chemically protected forms, and prodrugs thereof, in the preparation of a medicament for inhibiting the activity of PARP, wherein:

A and B together represent an optionally substituted, fused aromatic ring;

the dotted line between the 3 and 4 positions indicates the optional presence of a double bond;

at least one of R_{C1} and R_{C2} is independently represented by $-L-R_L$, and if one of R_{C1} and R_{C2} is not represented by $-L-R_L$, then that group is H, where L is of formula:



wherein n_1 , n_2 and n_3 are each selected from 0, 1, 2 and 3, the sum of n_1 , n_2 and n_3 is 1, 2 or 3 and each Q (if n_2 is greater than 1) is selected from O, S, NR_3 , $C(=O)$, or $-CR_1R_2-$, where R_1 and R_2 are independently selected from hydrogen, halogen or optionally substituted C_{1-7} alkyl, or may together with the carbon atom to which they are attached form a C_{3-7}

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

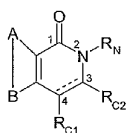
5

cyclic alkyl group, which may be saturated (a C₃₋₇ cycloalkyl group) or unsaturated (a C₃₋₇ cycloalkenyl group), or one of R₁ and R₂ may be attached to an atom in R_L to form an unsaturated C₃₋₇ cycloalkenyl group which comprises the carbon atoms to which R₁ and R₂ are attached in Q, -(CH₂)_{n3}- (if present) and part of R_L, and where R₃ is selected from H or C₁₋₇ alkyl; and

R₄ is selected from optionally substituted C₃₋₂₀ heterocyclyl, C₅₋₂₀ aryl and carbonyl; and

R_N is selected from hydrogen, optionally substituted C₁₋₇ alkyl, C₃₋₂₀ heterocyclyl, C₅₋₂₀ aryl, hydroxy, ether, nitro, amino, thioether, sulfoxide and sulfone.

A second aspect of the invention provides compounds of the formula:



and isomers, salts, solvates, chemically protected forms, and prodrugs thereof, wherein:

A and B together represent an optionally substituted, fused aromatic ring;

the dotted line between the 3 and 4 positions indicates the optional presence of a double bond;

one of R_{C1} and R_{C2} is -CH₂-R_L, and the other of R_{C1} and R_{C2} is H;

R_L is optionally substituted phenyl; and

R_N is hydrogen.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

6

A third aspect of the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of the second aspect and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

5

A fourth aspect of the present invention provides the use of a compound of the second aspect in a method of treatment of the human or animal body.

- 10 A further aspect of the invention provides for the use of compounds as defined in the first aspect of the invention in the preparation of a medicament for the treatment of:
vascular disease; septic shock; ischaemic injury;
neurotoxicity; haemorrhagic shock; viral infection; or
15 diseases ameliorated by the inhibition of PARP.

- A further aspect of the invention provides for the use of compounds as defined in the first aspect of the invention in the preparation of a medicament for use as an adjunct in
20 cancer therapy or for potentiating tumour cells for treatment with ionising radiation or chemotherapeutic agents.

Definitions

25

The term "aromatic ring" is used herein in the conventional sense to refer to a cyclic aromatic structure, that is, a cyclic structure having delocalised π -electron orbitals.

- 30 The aromatic ring fused to the main core, i.e. that formed by -A-B-, may bear further fused aromatic rings (resulting in, e.g. naphthyl or anthracenyl groups). The aromatic ring(s) may comprise solely carbon atoms, or may comprise carbon atoms and one or more heteroatoms, including but not

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

7

limited to, nitrogen, oxygen, and sulfur atoms. The aromatic ring(s) preferably have five or six ring atoms.

The aromatic ring(s) may optionally be substituted. If a substituent itself comprises an aryl group, this aryl group is not considered to be a part of the aryl group to which it is attached. For example, the group biphenyl is considered herein to be a phenyl group (an aryl group comprising a single aromatic ring) substituted with a phenyl group. Similarly, the group benzylphenyl is considered to be a phenyl group (an aryl group comprising a single aromatic ring) substituted with a benzyl group.

In one group of preferred embodiments, the aromatic group comprises a single aromatic ring, which has five or six ring atoms, which ring atoms are selected from carbon, nitrogen, oxygen, and sulfur, and which ring is optionally substituted. Examples of these groups include benzene, pyrazine, pyrrole, thiazole, isoxazole, and oxazole. 2-Pyrone can also be considered to be an aromatic ring, but is less preferred.

If the aromatic ring has six atoms, then preferably at least four, or even five or all, of the ring atoms are carbon. The other ring atoms are selected from nitrogen, oxygen and sulphur, with nitrogen and oxygen being preferred. Suitable groups include a ring with: no hetero atoms (benzene); one nitrogen ring atom (pyridine); two nitrogen ring atoms (pyrazine, pyrimidine and pyridazine); one oxygen ring atom (pyrone); and one oxygen and one nitrogen ring atom (oxazine).

If the aromatic ring has five ring atoms, then preferably at least three of the ring atoms are carbon. The remaining

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

8

ring atoms are selected from nitrogen, oxygen and sulphur. Suitable rings include a ring with: one nitrogen ring atom (pyrrole); two nitrogen ring atoms (imidazole, pyrazole); one oxygen ring atom (furan); one sulphur ring atom (thiophene); one nitrogen and one sulphur ring atom (isothiazole or thiazole); and one nitrogen and one oxygen ring atom (isoxazole or oxazole).

The aromatic ring may bear one or more substituent groups at any available ring position. These substituents are selected from halo, nitro, hydroxy, ether, thiol, thioether, amino, C₁₋₇ alkyl, C₃₋₂₀ heterocyclyl and C₅₋₂₀ aryl. The aromatic ring may also bear one or more substituent groups which together form a ring. In particular these may be of formula -(CH₂)_m- or -O-(CH₂)_p-O-, where m is 2, 3, 4 or 5 and p is 1, 2 or 3.

C₁₋₇ alkyl: The term "C₁₋₇ alkyl" as used herein, pertains to a monovalent moiety obtained by removing a hydrogen atom from a C₁₋₇hydrocarbon compound having from 1 to 7 carbon atoms, which may be aliphatic or alicyclic, or a combination thereof, and which may be saturated, partially unsaturated, or fully unsaturated.

Examples of (unsubstituted) saturated linear C₁₋₇ alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, *n*-butyl, and *n*-pentyl (amyl).

Examples of (unsubstituted) saturated branched C₁₋₇ alkyl groups include, but are not limited to, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and *neo*-pentyl.

Examples of saturated alicyclic (carbocyclic) C₁₋₇ alkyl groups (also referred to as "C₃₋₇ cycloalkyl" groups)

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

9

include, but are not limited to, unsubstituted groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl, as well as substituted groups (e.g. groups which comprise such groups), such as methylcyclopropyl, dimethylcyclopropyl, methylcyclobutyl, dimethylcyclobutyl, methylcyclopentyl, dimethylcyclopentyl, methylcyclohexyl, cyclopropylmethyl and cyclohexylmethyl.

Examples of (unsubstituted) unsaturated C₁₋₇ alkyl groups which have one or more carbon-carbon double bonds (also referred to as "C₂₋₇ alkenyl" groups) include, but are not limited to, ethenyl (vinyl, -CH=CH₂), 2-propenyl (allyl, -CH₂-CH=CH₂), isopropenyl (-C(CH₃)=CH₂), butenyl, pentenyl, and hexenyl.

Examples of (unsubstituted) unsaturated C₁₋₇ alkyl groups which have one or more carbon-carbon triple bonds (also referred to as "C₂₋₇ alkynyl" groups) include, but are not limited to, ethynyl (ethinyl) and 2-propynyl (propargyl).

Examples of unsaturated alicyclic (carbocyclic) C₁₋₇ alkyl groups which have one or more carbon-carbon double bonds (also referred to as "C₃₋₇ cycloalkenyl" groups) include, but are not limited to, unsubstituted groups such as cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, and cyclohexenyl, as well as substituted groups (e.g. groups which comprise such groups) such as cyclopropenylmethyl and cyclohexenylmethyl.

C₃₋₂₀ heterocyclyl: The term "C₃₋₂₀ heterocyclyl," as used herein, pertains to a monovalent moiety obtained by removing a hydrogen atom from a ring atom of a non-aromatic C₃₋₂₀ heterocyclic compound, said compound having one ring, or two or more rings (e.g. spiro, fused, bridged), and having from

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

10

3 to 20 ring atoms, of which from 1 to 10 are ring heteroatoms, and wherein at least one of said ring(s) is a heterocyclic ring. Preferably, each ring has from 3 to 7 ring atoms, of which from 1 to 4 are ring heteroatoms. "C₃₋₂₀" denotes ring atoms, whether carbon atoms or heteroatoms.

Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having one nitrogen ring atom include, but are not limited to, those derived from aziridine, azetidione, azetine, pyrrolidine, pyrroline, piperidine, dihydropyridine, tetrahydropyridine, and dihydropyrrole (azoline).

Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having one oxygen ring atom include, but are not limited to, those derived from oxirane, oxetane, oxolane (tetrahydrofuran), oxole (dihydrofuran), oxane (tetrahydropyran), dihydropyran, and pyran. Examples of substituted C₃₋₂₀ heterocyclyl groups include sugars, in cyclic form, for example, furanoses and pyranoses, including, for example, ribose, lyxose, xylose, galactose, sucrose, fructose, and arabinose.

Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having one sulfur ring atom include, but are not limited to, those derived from thiolane (tetrahydrothiophene, thiane) and tetrahydrothiopyran.

Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having two oxygen ring atoms include, but are not limited to, those derived from dioxane, for example 1,3-dioxane and 1,4-dioxane.

Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having two nitrogen ring atoms include, but are not limited to, those derived from diazolidine (pyrazolidine), pyrazoline, imidazolidine, imidazoline, and piperazine.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

11

Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having one nitrogen ring atom and one oxygen ring atom include, but are not limited to, those derived from tetrahydrooxazole, dihydrooxazole, tetrahydroisoxazole, dihydroisoxazole, morpholine, tetrahydrooxazine, dihydrooxazine, and oxazine.

Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having one oxygen ring atom and one sulfur ring atom include, but are not limited to, those derived from oxathiolane and oxathiane.

Examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups having one nitrogen ring atom and one sulfur ring atom include, but are not limited to, those derived from thiazoline, thiazolidine, and thiomorpholine.

Other examples of C₃₋₂₀ heterocyclyl groups include, but are not limited to, oxadiazine.

If the C₃₋₂₀ heterocyclyl is substituted, the substituents are on carbon, or nitrogen (if present), atoms.

C₅₋₂₀ aryl: The term "C₅₋₂₀ aryl," as used herein, pertains to a monovalent moiety obtained by removing a hydrogen atom from an aromatic ring atom of a C₅₋₂₀ aromatic compound, said compound having one ring, or two or more rings (e.g. fused), and having from 5 to 20 ring atoms, and wherein at least one of said ring(s) is an aromatic ring. Preferably, each ring has from 5 to 7 ring atoms.

The ring atoms may be all carbon atoms, as in "carboaryl groups," in which case the group may conveniently be referred to as a "C₅₋₂₀ carboaryl" group.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

12

Examples of C₅₋₂₀ aryl groups which do not have ring heteroatoms (i.e., C₅₋₂₀ carboaryl groups) include, but are not limited to, those derived from benzene (i.e., phenyl) (C₆), naphthalene (C₁₀), anthracene (C₁₄), phenanthrene (C₁₄),
5 and pyrene (C₁₆).

Alternatively, the ring atoms may include one or more heteroatoms, including but not limited to oxygen, nitrogen, and sulfur, as in "heteroaryl groups." In this case, the
10 group may conveniently be referred to as a "C₅₋₂₀ heteroaryl" group, wherein "C₅₋₂₀" denotes ring atoms, whether carbon atoms or heteroatoms. Preferably, each ring has from 5 to 7 ring atoms, of which from 0 to 4 are ring heteroatoms.

15 Examples of C₅₋₂₀ heteroaryl groups include, but are not limited to, C₅ heteroaryl groups derived from furan (oxole), thiophene (thiole), pyrrole (azole), imidazole (1,3-diazole), pyrazole (1,2-diazole), triazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, oxadiazole, oxatriazole,
20 and tetrazole; and C₆ heteroaryl groups derived from isoxazine, pyridine (azine), pyridazine (1,2-diazine), pyrimidine (1,3-diazine; e.g. cytosine, thymine, uracil), pyrazine (1,4-diazine), and triazine.

25 The heteroaryl group may be bonded via a carbon or hetero ring atom.

Examples of C₅₋₂₀ heteroaryl groups which comprise fused rings, include, but are not limited to, C₉ heteroaryl groups
30 derived from benzofuran, isobenzofuran, benzothiophene, indole, isoindole; C₁₀ heteroaryl groups derived from quinoline, isoquinoline, benzodiazine, pyridopyridine; C₁₄ heteroaryl groups derived from acridine and xanthenes.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

13

The above C₁₋₇ alkyl, C₃₋₂₀ heterocyclyl, and C₅₋₂₀ aryl groups, whether alone or part of another substituent, may themselves optionally be substituted with one or more groups selected from themselves and the additional substituents listed below

5

Halo: -F, -Cl, -Br, and -I.

Hydroxy: -OH.

10 Ether: -OR, wherein R is an ether substituent, for example, a C₁₋₇ alkyl group (also referred to as a C₁₋₇alkoxy group), a C₃₋₂₀ heterocyclyl group (also referred to as a C₃₋₂₀ heterocycliloxy group), or a C₅₋₂₀ aryl group (also referred to as a C₅₋₂₀ aryloxy group), preferably a C₁₋₇ alkyl group.

15

Nitro: -NO₂.

Cyano (nitrile, carbonitrile): -CN.

20 Carbonyl: a group of structure -C(=O)-, which includes acyl, carboxy, ester and amido.

Acyl (keto): -C(=O)R, wherein R is an acyl substituent, for example, a C₁₋₇ alkyl group (also referred to as C₁₋₇

25 alkylacyl or C₁₋₇ alkanoyl), a C₃₋₂₀ heterocyclyl group (also referred to as C₃₋₂₀ heterocyclylacyl), or a C₅₋₂₀ aryl group (also referred to as C₅₋₂₀ arylacyl), preferably a C₁₋₇ alkyl group. Examples of acyl groups include, but are not limited to, -C(=O)CH₃ (acetyl), -C(=O)CH₂CH₃ (propionyl),

30 -C(=O)C(CH₃)₃ (pivaloyl), and -C(=O)Ph (benzoyl, phenone).

Carboxy (carboxylic acid): -COOH.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

14

Ester (carboxylate, carboxylic acid ester, oxycarbonyl):
-C(=O)OR, wherein R is an ester substituent, for example, a
C₁₋₇ alkyl group, a C₃₋₂₀ heterocyclyl group, or a C₅₋₂₀ aryl
group, preferably a C₁₋₇ alkyl group. Examples of ester
5 groups include, but are not limited to, -C(=O)OCH₃,
-C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, and -C(=O)OPh.

Amido (carbamoyl, carbamyl, aminocarbonyl, carboxamide):
-C(=O)NR¹R², wherein R¹ and R² are independently amino
10 substituents, as defined for amino groups. Examples of
amido groups include, but are not limited to, -C(=O)NH₂,
-C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃, and
-C(=O)N(CH₂CH₃)₂, as well as amido groups in which R¹ and R²,
together with the nitrogen atom to which they are attached,
15 form a heterocyclic structure as in, for example,
piperidinocarbonyl, morpholinocarbonyl,
thiomorpholinocarbonyl, and piperazinocarbonyl.

Amino: -NR¹R², wherein R¹ and R² are independently amino
20 substituents, for example, hydrogen, a C₁₋₇ alkyl group (also
referred to as C₁₋₇ alkylamino or di-C₁₋₇ alkylamino), a C₃₋₂₀
heterocyclyl group, or a C₅₋₂₀ aryl group, preferably H or a
C₁₋₇ alkyl group, or, in the case of a "cyclic" amino group,
R¹ and R², taken together with the nitrogen atom to which
25 they are attached, form a heterocyclic ring having from 4 to
8 ring atoms. Examples of amino groups include, but are not
limited to, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂,
and -NHPh. Examples of cyclic amino groups include, but are
not limited to, aziridino, azetidino, pyrrolidino,
30 piperidino, piperazino, perhydrodiazepino, morpholino, and
thiomorpholino. The cyclic amino groups may be substituted
on their ring by any of the substituents defined here, for
example carboxy, carboxylate and amido. A particular form
of amino group is where one of R¹ and R² is a sulfone

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

15

(-S(=O)₂R), where R is a sulfone substituent, and this group can be termed a sulfonamido group. Examples of sulfonamido groups include, but are not limited to, -NHS(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂Ph and -NHS(=O)₂C₆H₄F.

- 5 Acylamido (acylamino): -NR¹C(=O)R², wherein R¹ is an amide substituent, for example, hydrogen, a C₁₋₇ alkyl group, a C₃₋₂₀ heterocyclyl group, or a C₅₋₂₀ aryl group, preferably H or a C₁₋₇alkyl group, most preferably H, and R² is an acyl
- 10 substituent, for example, a C₁₋₇ alkyl group, a C₃₋₂₀ heterocyclyl group, or a C₅₋₂₀ aryl group, preferably a C₁₋₇ alkyl group. Examples of acylamido groups include, but are not limited to, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₂CH₃, and -NHC(=O)Ph.
- One particular form of acylamido group is where R² is an
- 15 amino group (-NR³R⁴), where R³ and R⁴ are independently amino substituents, and this group can be termed an ureido group.
- Examples of ureido groups include, but are not limited to -NHC(=O)NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₂CH₃, and -NHC(=O)NHPh.
- 20 Acyloxy (reverse ester): -OC(=O)R, wherein R is an acyloxy substituent, for example, a C₁₋₇ alkyl group, a C₃₋₂₀ heterocyclyl group, or a C₅₋₂₀ aryl group, preferably a C₁₋₇ alkyl group. Example of acyloxy groups include, but are not limited to, -OC(=O)CH₃ (acetoxy), -OC(=O)CH₂CH₃,
- 25 -OC(=O)C(CH₃)₃, -OC(=O)Ph, -OC(=O)CH₂F, and -OC(=O)CH₂Ph.

Thiol : -SH.

- Thioether (sulfide): -SR, wherein R is a thioether
- 30 substituent, for example, a C₁₋₇ alkyl group (also referred to as a C₁₋₇ alkylthio group), a C₃₋₂₀ heterocyclyl group, or a C₅₋₂₀ aryl group, preferably a C₁₋₇ alkyl group. Examples of C₁₋₇ alkylthio groups include, but are not limited to, -SCH₃ and -SCH₂CH₃.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

16

Sulfoxide (sulfinyl): $-S(=O)R$, wherein R is a sulfoxide substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{5-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group. Examples of sulfoxide groups include, but are not limited to, $-S(=O)CH_3$ and $-S(=O)CH_2CH_3$.

Sulfone (sulfonyl): $-S(=O)_2R$, wherein R is a sulfone substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{5-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group. Examples of sulfone groups include, but are not limited to, $-S(=O)_2CH_3$ (methanesulfonyl, mesyl), $-S(=O)_2CF_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, and 4-methylphenylsulfonyl (tosyl).

As mentioned above, the groups that form the above listed substituent groups, e.g. C_{1-7} alkyl, C_{3-20} heterocyclyl and C_{5-20} aryl, may themselves be substituted. Thus, the above definitions cover substituent groups which are substituted.

Substituents Form a Ring

It is possible that a substituent on a ring which forms part of R_{C1} and a substituent on the fused aromatic ring (represented by $-A-B-$), may together form an intra ring link, thus forming a further cyclic structure in the compound.

The substituent on the aromatic ring that forms the intra ring link is preferably on the atom adjacent the central moiety (i.e. at the α -position).

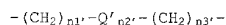
The substituent on R_{C1} that forms the intra ring link is preferably on the atom which is one atom away from the atom which is bound to the central moiety.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

17

The link between the two rings may be a single bond, or may be of the formula:



- 5 wherein $n1'$, $n2'$ and $n3'$ are each selected from 0, 1, 2 and 3 and the sum of $n1'$, $n2'$ and $n3'$ is less than or equal to 3. Each Q' (if $n2'$ is greater than 1) is selected from O, S, NR'_3 , $C(=O)$, or $-CR'_1R'_2-$, where R'_1 and R'_2 are independently selected from hydrogen, halogen or optionally substituted C_{1-7} alkyl, or may together with the carbon atom to which they are attached form a C_{3-7} cyclic alkyl group, which may be saturated (a C_{3-7} cycloalkyl group) or unsaturated (a C_{3-7} cycloalkenyl group), and where R'_3 is selected from H or C_{1-7} alkyl.

15

Further Preferences

It is preferred that there is a double bond present between the third and fourth positions of the compound.

- 20 It is also preferred that only one of R_{C1} and R_{C2} is represented by $-L-R_L$, and the other of R_{C1} and R_{C2} is H. The preferences for L and R_L expressed below may be different for R_{C1} and R_{C2} .

- 25 The fused aromatic ring(s) represented by $-A-B-$ preferably consist of solely carbon ring atoms, and thus may be benzene, naphthalene, and is more preferably benzene. As described above, these rings may be substituted, but in some embodiments are preferably unsubstituted.

30

R_N is preferably selected from hydrogen, and C_{1-7} alkyl, which may be substituted or unsubstituted. In one embodiment, R_N is preferably C_{1-3} alkyl, which may be substituted, for example by a C_{5-20} heterocyclic group.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

18

Suitable such groups include cyclic amino groups such as piperidino or morpholino. In another embodiment, R_N is preferably H.

- 5 In L, it is preferred that each Q (if n_2 is greater than 1) is selected from O, S, NH or C(=O).

L is preferably of formula:

- 10 $-(CH_2)_{n_1}-Q_{n_2}-$, where n_1 is selected from 0, 1, 2 and 3 and n_2 is selected from 0 and 1 (where the sum of n_1 and n_2 is 1, 2 or 3), and more preferably n_1 is 1 or 2. The more preferred options for L are $-CH_2-$ or $-C_2H_4-$, with $-C_2H_4-$ being the most preferred for R_{C2} and $-CH_2-$ being the most preferred for R_{C1} .

- 15 If Q in L is $-CR_1R_2-$, then n_2 is preferably 1. In one embodiment, R_1 is optionally substituted C_{1-7} alkyl and R_2 is hydrogen. R_1 is more preferably optionally substituted C_{1-4} alkyl, and most preferably unsubstituted C_{1-4} alkyl. In another embodiment, R_1 and R_2 , together with the carbon atom to which they are attached, form a saturated C_{3-7} cyclic
- 20 alkyl group, more preferably a C_{5-7} cyclic alkyl group. In a further embodiment, R_1 is attached to an atom in R_6 to form an unsaturated C_{3-7} cycloalkenyl group, more preferably a C_{5-7} cycloalkenyl group, which comprises the carbon atoms to
- 25 which R_1 and R_2 are attached in Q, $-(CH_2)_{n_3}-$ (if present) and part of R_4 , and R_2 is hydrogen.

R_4 is preferably C_{5-20} aryl, and more preferably a benzene ring, naphthalene, pyridine, 1,3-benzodioxole or furan.

30

When R_4 is a benzene ring, it is preferably substituted. The one or more substituents may be selected from: C_{1-7} alkyl, more preferably methyl, CF_3 ; C_{5-20} aryl; C_{3-20} heterocyclyl; halo, more preferably fluoro; hydroxy; ether,

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

19

more preferably methoxy, phenoxy, benzyloxy, and cyclopentoxo; nitro; cyano; carbonyl groups, such as carboxy, ester and amido; amino (including sulfonamido), more preferably -NH₂, -NHPh, and cycloamino groups, such as morpholino; acylamido, including ureido groups, where the acyl or amino substituent is preferably phenyl, which itself is optionally fluorinated; acyloxy; thiol; thioether; sulfoxide; sulfone.

In one group of embodiments, fluoro is particularly preferred as a substituent, along with substituents containing a phenyl, or fluorinated phenyl, component.

Preferred substituents of the benzene ring, when R₄ is phenyl, include:

- (i) acylamido, wherein the amide substituent is selected from C₁₋₇ alkyl, C₃₋₂₀ heterocyclyl, and C₅₋₂₀ aryl, more preferably C₁₋₇ alkyl and C₅₋₂₀ aryl, which groups are optionally further substituted. The optional substituents may be selected from any of those listed above, but those of particular interest include C₁₋₇ alkyl and C₅₋₂₀ aryl groups, halo, ether, thioether and sulfone groups;
- (ii) ureido, where one amine substituent is preferably hydrogen, and the other is selected from C₁₋₇ alkyl, C₃₋₂₀ heterocyclyl, and C₅₋₂₀ aryl, more preferably C₁₋₇ alkyl and C₅₋₂₀ aryl, which groups are optionally further substituted. The optional substituents may be selected from any one of those listed above, but those of particular interest include C₁₋₇ alkyl, C₃₋₂₀ heterocyclyl and C₅₋₂₀ aryl groups, halo and ether groups;
- (iii) sulfonamino, wherein the amine substituent is preferably hydrogen and the sulfone substituent is selected from C₁₋₇ alkyl, C₃₋₂₀ heterocyclyl, and C₅₋₂₀ aryl, more preferably C₁₋₇ alkyl and C₅₋₂₀ aryl, which groups are

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

20

optionally further substituted. The optional substituents may be selected from any of those listed above, but those of particular interest include C₅₋₂₀ aryl groups and acylamido groups;

- 5 (iv) acyloxy, wherein the acyloxy substituent is selected from C₁₋₇ alkyl, C₃₋₂₀ heterocyclyl, and C₅₋₂₀ aryl, more preferably C₁₋₇ alkyl and C₃₋₂₀ aryl, which groups are optionally further substituted. The optional substituents may be selected from any of those listed above, but those of
10 particular interest include C₁₋₇ alkyl and C₅₋₂₀ aryl groups, halo, ether, thioether, sulfone and nitro groups.

- If A and B together represent a substituted fused aromatic ring, it is preferred that the substituent does not form an
15 intra ring link with a substituent on a ring which forms part of R_C. Substituents in the five position are particularly preferred.

- In particular, when R_L is -CH₂-phenyl, the phenyl group is
20 preferably substituted.

Where appropriate, the above preferences may be taken in combination with each other.

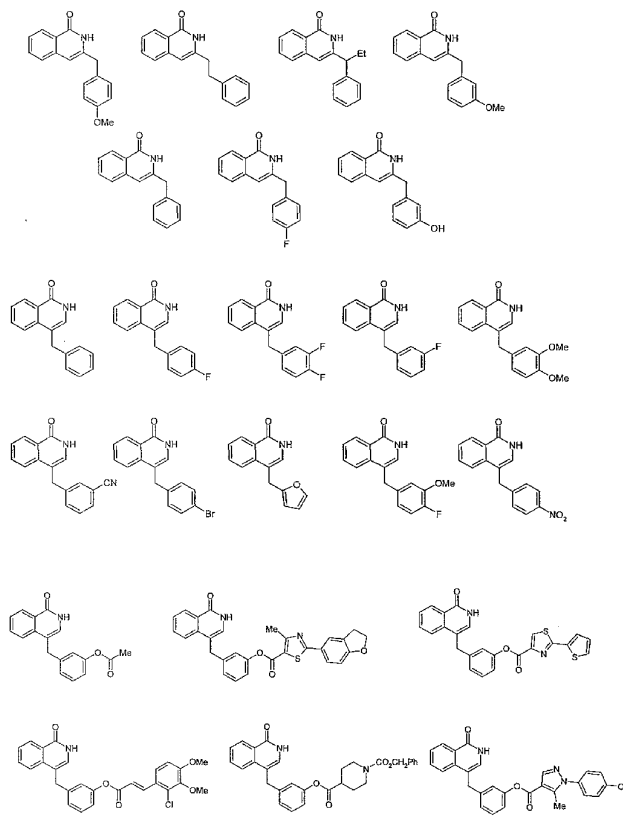
25 Preferred Compounds

The following compounds are preferred embodiments of the first aspect of the invention:

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

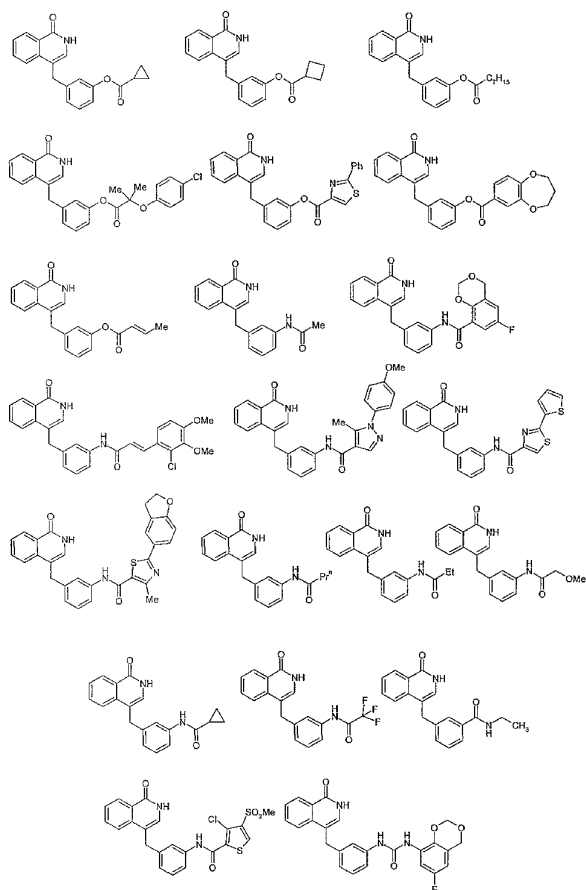
21



WO 02/090334

PCT/GB02/01967

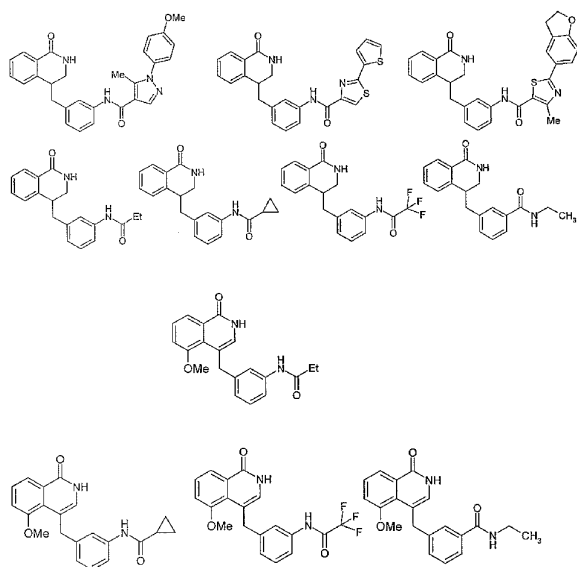
22



WO 02/090334

PCT/GB02/01967

23



5

Includes Other Forms

Included in the above are the well known ionic, salt, solvate, and protected forms of these substituents. For example, a reference to carboxylic acid (-COOH) also includes the anionic (carboxylate) form (-COO⁻), a salt or solvate thereof, as well as conventional protected forms. Similarly, a reference to an amino group includes the protonated form (-N⁺HR¹R²), a salt or solvate of the amino group, for example, a hydrochloride salt, as well as conventional protected forms of an amino group. Similarly, a reference to a hydroxyl group also includes the anionic

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

24

form ($-O^-$), a salt or solvate thereof, as well as conventional protected forms of a hydroxyl group.

Isomers, Salts, Solvates, Protected Forms, and Prodrugs

- 5 Certain compounds may exist in one or more particular geometric, optical, enantiomeric, diastereomeric, epimeric, stereoisomeric, tautomeric, conformational, or anomeric forms, including but not limited to, *cis*- and *trans*-forms; *E*- and *Z*-forms; *c*-, *t*-, and *r*- forms; *endo*- and *exo*-forms;
- 10 *R*-, *S*-, and *meso*-forms; *D*- and *L*-forms; *d*- and *l*-forms; (+) and (-) forms; keto-, enol-, and enolate-forms; *syn*- and *anti*-forms; *synclinal*- and *anticlinal*-forms; α - and β -forms; axial and equatorial forms; boat-, chair-, twist-, envelope-, and halfchair-forms; and combinations thereof, hereinafter
- 15 collectively referred to as "isomers" (or "isomeric forms").

If the compound is in crystalline form, it may exist in a number of different polymorphic forms.

- 20 Note that, except as discussed below for tautomeric forms, specifically excluded from the term "isomers," as used herein, are structural (or constitutional) isomers (i.e. isomers which differ in the connections between atoms rather than merely by the position of atoms in space). For
- 25 example, a reference to a methoxy group, $-OCH_3$, is not to be construed as a reference to its structural isomer, a hydroxymethyl group, $-CH_2OH$. Similarly, a reference to *ortho*-chlorophenyl is not to be construed as a reference to its structural isomer, *meta*-chlorophenyl. However, a
- 30 reference to a class of structures may well include structurally isomeric forms falling within that class (e.g. C_1 -alkyl includes *n*-propyl and *iso*-propyl; butyl includes *n*-, *iso*-, *sec*-, and *tert*-butyl; methoxyphenyl includes *ortho*-, *meta*-, and *para*-methoxyphenyl).

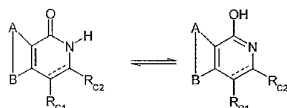
WO 02/090334

PCT/GB02/01967

25

The above exclusion does not pertain to tautomeric forms, for example, keto-, enol-, and enolate-forms, as in, for example, the following tautomeric pairs: keto/enol,
 5 imine/enamine, amide/imino alcohol, amidine/amidine, nitroso/oxime, thioketone/enethiol, N-nitroso/hydroxyazo, and nitro/aci-nitro.

Particularly relevant to the present invention is the
 10 tautomeric pair that exists when R_N is H, illustrated below:



Note that specifically included in the term "isomer" are compounds with one or more isotopic substitutions. For example, H may be in any isotopic form, including ^1H , ^2H
 15 (D), and ^3H (T); C may be in any isotopic form, including ^{12}C , ^{13}C , and ^{14}C ; O may be in any isotopic form, including ^{16}O and ^{18}O ; and the like.

Unless otherwise specified, a reference to a particular
 20 compound includes all such isomeric forms, including (wholly or partially) racemic and other mixtures thereof. Methods for the preparation (e.g. asymmetric synthesis) and separation (e.g. fractional crystallisation and chromatographic means) of such isomeric forms are either
 25 known in the art or are readily obtained by adapting the methods taught herein, or known methods, in a known manner.

Unless otherwise specified, a reference to a particular
 30 compound also includes ionic, salt, solvate, and protected forms of thereof, for example, as discussed below.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

26

It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle a corresponding salt of the active compound, for example, a pharmaceutically-acceptable salt. Examples of pharmaceutically acceptable salts are discussed in Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.

For example, if the compound is anionic, or has a functional group which may be anionic (e.g. $-\text{COOH}$ may be $-\text{COO}^-$), then a salt may be formed with a suitable cation. Examples of suitable inorganic cations include, but are not limited to, alkali metal ions such as Na^+ and K^+ , alkaline earth cations such as Ca^{2+} and Mg^{2+} , and other cations such as Al^{3+} . Examples of suitable organic cations include, but are not limited to, ammonium ion (i.e., NH_4^+) and substituted ammonium ions (e.g. NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Examples of some suitable substituted ammonium ions are those derived from: ethylamine, diethylamine, dicyclohexylamine, triethylamine, butylamine, ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperazine, benzylamine, phenylbenzylamine, choline, meglumine, and tromethamine, as well as amino acids, such as lysine and arginine. An example of a common quaternary ammonium ion is $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

If the compound is cationic, or has a functional group which may be cationic (e.g. $-\text{NH}_2$ may be $-\text{NH}_3^+$), then a salt may be formed with a suitable anion. Examples of suitable inorganic anions include, but are not limited to, those derived from the following inorganic acids: hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfuric, sulfurous, nitric, nitrous, phosphoric, and phosphorous. Examples of suitable organic anions include, but are not limited to, those derived from the following organic acids: acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, palmitic, lactic, malic, pantoic,

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

27

tartaric, citric, gluconic, ascorbic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, aspartic, benzoic, cinnamic, pyruvic, salicyclic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethanesulfonic, ethane

- 5 disulfonic, oxalic, isethionic, valeric, and gluconic. Examples of suitable polymeric anions include, but are not limited to, those derived from the following polymeric acids: tannic acid, carboxymethyl cellulose.

- 10 It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle a corresponding solvate of the active compound. The term "solvate" is used herein in the conventional sense to refer to a complex of solute (e.g. active compound, salt of active compound) and solvent. If the solvent is water, the
15 solvate may be conveniently referred to as a hydrate, for example, a mono-hydrate, a di-hydrate, a tri-hydrate, etc.

It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle the active compound in a chemically protected form.

- 20 The term "chemically protected form," as used herein, pertains to a compound in which one or more reactive functional groups are protected from undesirable chemical reactions, that is, are in the form of a protected or protecting group (also known as a masked or masking group or
25 a blocked or blocking group). By protecting a reactive functional group, reactions involving other unprotected reactive functional groups can be performed, without affecting the protected group; the protecting group may be removed, usually in a subsequent step, without substantially
30 affecting the remainder of the molecule. See, for example, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts, Wiley, 1991).

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

28

For example, a hydroxy group may be protected as an ether (-OR) or an ester (-OC(=O)R), for example, as: a t-butyl ether; a benzyl, benzhydryl (diphenylmethyl), or trityl (triphenylmethyl) ether; a trimethylsilyl or

5 t-butyltrimethylsilyl ether; or an acetyl ester (-OC(=O)CH₃, -OAc).

For example, an aldehyde or ketone group may be protected as an acetal or ketal, respectively, in which the carbonyl

10 group (>C=O) is converted to a diether (>C(OR)₂), by reaction with, for example, a primary alcohol. The aldehyde or ketone group is readily regenerated by hydrolysis using a large excess of water in the presence of acid.

For example, an amine group may be protected, for example, as an amide or a urethane, for example, as: a methyl amide (-NHCO-CH₃); a benzyloxy amide (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); as

15 a t-butoxy amide (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); a 2-biphenyl-2-propoxy amide (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), as a 9-fluorenylmethoxy amide (-NH-Fmoc), as a 6-nitroveratryloxy

20 amide (-NH-Nvoc), as a 2-trimethylsilylethoxy amide (-NH-Teoc), as a 2,2,2-trichloroethoxy amide (-NH-Troc), as an allyloxy amide (-NH-Alloc), as a 2-(phenylsulphonyl)ethoxy amide (-NH-Psec); or, in suitable cases, as an N-oxide

25 (>NO•).

For example, a carboxylic acid group may be protected as an ester for example, as: an C₁₋₇ alkyl ester (e.g. a methyl ester; a t-butyl ester); a C₁₋₇ haloalkyl ester (e.g. a C₁₋₇

30 trihaloalkyl ester); a triC₁₋₇alkylsilyl-C₁₋₇alkyl ester; or a C₅₋₂₀ aryl-C₁₋₇ alkyl ester (e.g. a benzyl ester; a nitrobenzyl ester); or as an amide, for example, as a methyl amide.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

29

For example, a thiol group may be protected as a thioether (-SR), for example, as: a benzyl thioether; an acetamidomethyl ether (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

- 5 It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle the active compound in the form of a prodrug. The term "prodrug", as used herein, pertains to a compound which, when metabolised (e.g. *in vivo*), yields the desired active compound. Typically, the prodrug is inactive, or
 10 less active than the active compound, but may provide advantageous handling, administration, or metabolic properties.

- For example, some prodrugs are esters of the active compound
 15 (e.g. a physiologically acceptable metabolically labile ester). During metabolism, the ester group (-C(=O)OR) is cleaved to yield the active drug. Such esters may be formed by esterification, for example, of any of the carboxylic acid groups (-C(=O)OH) in the parent compound, with, where
 20 appropriate, prior protection of any other reactive groups present in the parent compound, followed by deprotection if required. Examples of such metabolically labile esters include those wherein R is C₁-alkyl (e.g. -Me, -Et); C₁-aminoalkyl (e.g. aminoethyl; 2-(N,N-diethylamino)ethyl;
 25 2-(4-morpholino)ethyl); and acyloxy-C₁-alkyl (e.g. acyloxymethyl; acyloxyethyl; e.g. pivaloxyloxymethyl; acetoxymethyl; 1-acetoxyethyl; 1-(1-methoxy-1-methyl)ethyl-carboxyloxyethyl; 1-(benzoyloxy)ethyl; isopropoxy-carboxyloxymethyl; 1-isopropoxy-carboxyloxyethyl;
 30 cyclohexyl-carboxyloxymethyl; 1-cyclohexyl-carboxyloxyethyl; cyclohexyloxy-carboxyloxymethyl; 1-cyclohexyloxy-carboxyloxyethyl; (4-tetrahydropyranyloxy) carboxyloxymethyl; 1-(4-tetrahydropyranyloxy) carboxyloxyethyl; (4-tetrahydropyranyl)carboxyloxymethyl;

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

30

and 1-(4-tetrahydropyranyl)carbonyloxyethyl). Further suitable prodrug forms include phosphonate and glycolate salts.

- 5 Also, some prodrugs are activated enzymatically to yield the active compound, or a compound which, upon further chemical reaction, yields the active compound. For example, the prodrug may be a sugar derivative or other glycoside conjugate, or may be an amino acid ester derivative.

10

Acronyms

- For convenience, many chemical moieties are represented using well known abbreviations, including but not limited to, methyl (Me), ethyl (Et), *n*-propyl (nPr), *iso*-propyl (iPr), *n*-butyl (nBu), *tert*-butyl (tBu), *n*-hexyl (nHex),
15 cyclohexyl (cHex), phenyl (Ph), biphenyl (biPh), benzyl (Bn), naphthyl (naph), methoxy (MeO), ethoxy (EtO), benzoyl (Bz), and acetyl (Ac).

- 20 For convenience, many chemical compounds are represented using well known abbreviations, including but not limited to, methanol (MeOH), ethanol (EtOH), *iso*-propanol (i-PrOH), methyl ethyl ketone (MEK), ether or diethyl ether (Et₂O), acetic acid (AcOH), dichloromethane (methylene chloride, DCM), trifluoroacetic acid (TFA), dimethylformamide (DMF),
25 tetrahydrofuran (THF), and dimethylsulfoxide (DMSO).

Synthesis

- Compounds as described in the first aspect can be synthesised by a number of methods, examples of some of which are given below.
- 30

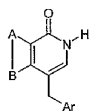
WO 02/090334

PCT/GB02/01967

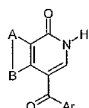
31

The following papers provide routes to compounds within the general class illustrated (where Ar = C₅₋₂₀ aryl), and these papers are herein incorporated by reference.

- 5 I.W. Elliott and Y. Takekoshi, *J. Heterocyclic Chem.*, 1976, **13**, 597.



K. Masayasu, I. Waki, Y. Deguchi, K. Amemiya and T. Maeda, *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, **31**(4), 1277.



10

The formed aromatic ring (represented by -A-B-) is usually derivatised before the main synthesis steps, and starting materials with the desired structure and substituent pattern
15 are either commercially available or readily synthesised.

The main synthesis steps may lead to compounds where R_N is H. The possible substituents at this position can be added by the use of an appropriate electrophile with suitable
20 reaction conditions.

Further derivatisation of the groups on R_{C1} and R_{C2} can be carried out using conventional methods.

25 Synthesis of 3-substituted isoquinolinones

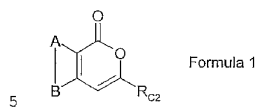
Compounds of the present invention in which R_{C1} is H and R_{C2},

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

32

R_W , A and B are as defined in the first aspect and the bond joining positions 3 and 4 is a double bond, may be synthesised by reaction of a compound of Formula 1:

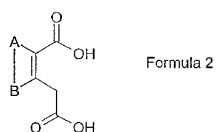


in which R_{C2} , A and B are as previously defined, with a compound of formula R_WNH_2 , in which R_W is as previously defined, at a temperature in the range of 100-200°C, optionally in a sealed vessel so as to generate high pressure, optionally in the presence of a solvent, for example methanol.

10

Compounds of Formula 1 may be synthesised by reaction of a compound of Formula 2:

15



in which A and B are as defined above, with a compound of formula $R_{C2}COX$, in which R_{C2} is as previously defined and X is a leaving group, for example a halogen such as chlorine, at a temperature in the range of 100-250°C, optionally in the presence of a solvent, for example xylene.

20

Compounds of Formula 2 are commercially available or may be readily prepared by known methods.

25

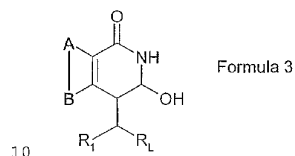
WO 02/090334

PCT/GB02/01967

33

Synthesis of 4-substituted isoquinolinones

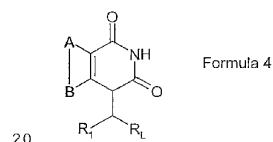
Compounds of the present invention in which R_{C1} is an arylalkyl group of formula R_LCHR_1- in which R_L and R_1 are as defined in the first aspect, R_{C2} and R_N are H and A and B are as defined in the first aspect and the bond joining positions 3 and 4 is a double bond, may be synthesised by reaction of a compound of Formula 3:



in which A, B, R_L and R_1 are as previously defined, with a dehydrating agent, for example toluene-4-sulphonic acid, at a temperature in the range of 20-150°C, optionally in the presence of a solvent, for example toluene.

15

Compounds of Formula 3 may be synthesised by reaction of a compound of Formula 4:



in which A, B, R_L and R_1 are as previously defined with a reducing agent, for example a source of hydride such as sodium borohydride, in a solvent, for example methanol, at a temperature in the range of -20°C to the boiling point of

25

WO 02/090334

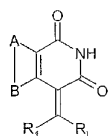
PCT/GB02/01967

34

the chosen solvent.

Compounds of Formula 4 may be synthesised by reduction of a compound of Formula 5:

5



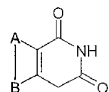
Formula 5

in which A, B, R_L and R_1 are as previously defined with a reducing agent, for example hydrogen, in the presence of an appropriate catalyst, for example palladium-on-carbon, in the presence of a solvent, for example methanol, at a temperature in the range of 20°C to the boiling point of the chosen solvent, optionally under increased pressure.

Compounds of Formula 3 may also be synthesised directly from Compounds of Formula 5 by reaction with a reducing agent, for example a source of hydride such as sodium borohydride, in a solvent, for example methanol, at a temperature in the range of -20°C to the boiling point of the chosen solvent.

20

Compounds of Formula 5 may be synthesised by reaction of a compound of Formula 6:



Formula 6

25

in which A and B are as previously defined, with a carbonyl compound of Formula R_LCOR_1 in which R_L and R_1 are as

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

35

previously defined, in the presence of a base, for example piperidine, optionally in the presence of a solvent, for example acetic acid, at a temperature in the range of 20°C to the boiling point of the chosen solvent.

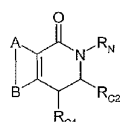
5

Compounds of Formula 6 may be synthesised by reaction of a compound of Formula 2 with urea at a temperature in the range of 150-190°C.

10 Synthesis of 3- or 4-substituted 3,4-dihydroisoquinolones

Compounds of the present invention in which the bond joining positions 3 and 4 is a single bond (i.e. Compounds of Formula 7):

15



Formula 7

in which R_{C1} , R_{C2} , R_N , A and B are as defined in the first aspect may be synthesised by reduction of Compounds of the present invention in which the bond joining positions 3 and 4 is a double bond (i.e. Compounds of Formula 8):

20



Formula 8

25 in which R_{C1} , R_{C2} , R_N , A and B are as defined in the first aspect with a reducing agent, for example hydrogen or ammonium

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

36

formate, in the presence of an appropriate catalyst, for example palladium-on-carbon or Raney Nickel, in the presence of a solvent, for example ethanol or acetic acid, at a temperature in the range of 20°C to the boiling point of the chosen solvent, optionally under increased pressure.

Use

The present invention provides active compounds, specifically, active in inhibiting the activity of PARP.

10

The term 'active', as used herein, pertains to compounds which are capable of inhibiting PARP activity, and specifically includes both compounds with intrinsic activity (drugs) as well as prodrugs of such compounds, which prodrugs may themselves exhibit little or no intrinsic activity.

15

One assay which may conveniently be used in order to assess the PARP inhibition offered by a particular compound is described in the examples below.

20

The present invention further provides a method of inhibiting the activity of PARP in a cell, comprising contacting said cell with an effective amount of an active compound, preferably in the form of a pharmaceutically acceptable composition. Such a method may be practised *in vitro* or *in vivo*.

25

For example, a sample of cells may be grown *in vitro* and an active compound brought into contact with said cells, and the effect of the compound on those cells observed. As examples of "effect" the amount of DNA repair effected in a certain time may be determined. Where the active compound is found to exert an influence on the cells, this may be

30

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

37

used as a prognostic or diagnostic marker of the efficacy of the compound in methods of treating a patient carrying cells of the same cellular type.

5 The term "treatment" as used herein in the context of treating a condition pertains generally to treatment and therapy, whether of a human or an animal (e.g. in veterinary applications), in which some desired therapeutic effect is achieved, for example, the inhibition of the progress of the
10 condition, and includes a reduction in the rate of progress, a halt in the rate of progress, amelioration of the condition, and cure of the condition. Treatment as a prophylactic measure (i.e. prophylaxis) is also included.

15 The term "adjunct" as used herein relates to the use of active compounds in conjunction with known therapeutic means. Such means include cytotoxic regimes of drugs and/or ionising radiation as used in the treatment of different cancer types.

20 The term "therapeutically-effective amount", as used herein, pertains to that amount of an active compound, or a material, composition or dosage from comprising an active compound, which is effective for producing some desired
25 therapeutic effect, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

Active compounds may also be used as cell culture additives to inhibit PARP, for example, in order to radio-sensitize
30 cells to known chemo or ionising radiation treatments *in vitro*.

Active compounds may also be used as part of an *in vitro* assay, for example, in order to determine whether a

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

38

candidate host is likely to benefit from treatment with the compound in question.

5 Administration

The active compound or pharmaceutical composition comprising the active compound may be administered to a subject by any convenient route of administration, whether systemically/peripherally or at the site of desired action, including but
10 not limited to, oral (e.g. by ingestion); topical (including e.g. transdermal, intranasal, ocular, buccal, and sublingual); pulmonary (e.g. by inhalation or insufflation therapy using, e.g. an aerosol, e.g. through mouth or nose);
15 rectal; vaginal; parenteral, for example, by injection, including subcutaneous, intradermal, intramuscular, intravenous, intraarterial, intracardiac, intrathecal, intraspinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratracheal, subcuticular,
intraarticular, subarachnoid, and intrasternal; by implant
20 of a depot, for example, subcutaneously or intramuscularly.

The subject may be a eukaryote, an animal, a vertebrate animal, a mammal, a rodent (e.g. a guinea pig, a hamster, a rat, a mouse), murine (e.g. a mouse), canine (e.g. a dog),
25 feline (e.g. a cat), equine (e.g. a horse), a primate, simian (e.g. a monkey or ape), a monkey (e.g. marmoset, baboon), an ape (e.g. gorilla, chimpanzee, orangutang, gibbon), or a human.

30 Formulations

While it is possible for the active compound to be administered alone, it is preferable to present it as a pharmaceutical composition (e.g. formulation) comprising at least one active compound, as defined above, together with

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

39

one or more pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants, excipients, diluents, fillers, buffers, stabilisers, preservatives, lubricants, or other materials well known to those skilled in the art and optionally other therapeutic or prophylactic agents.

Thus, the present invention further provides pharmaceutical compositions, as defined above, and methods of making a pharmaceutical composition comprising admixing at least one active compound, as defined above, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, buffers, adjuvants, stabilisers, or other materials, as described herein.

The term "pharmaceutically acceptable" as used herein pertains to compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgement, suitable for use in contact with the tissues of a subject (e.g. human) without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Each carrier, excipient, etc. must also be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation.

Suitable carriers, excipients, etc. can be found in standard pharmaceutical texts, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990.

The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any methods well known in the art of pharmacy. Such methods include the step of bringing into association the active compound with the

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

40

carrier which constitutes one or more accessory ingredients.
In general, the formulations are prepared by uniformly and
intimately bringing into association the active compound
with liquid carriers or finely divided solid carriers or
5 both, and then if necessary shaping the product.

Formulations may be in the form of liquids, solutions,
suspensions, emulsions, elixirs, syrups, tablets, lozenges,
granules, powders, capsules, cachets, pills, ampoules,
10 suppositories, pessaries, ointments, gels, pastes, creams,
sprays, mists, foams, lotions, oils, boluses, electuaries,
or aerosols.

Formulations suitable for oral administration (e.g. by
15 ingestion) may be presented as discrete units such as
capsules, cachets or tablets, each containing a
predetermined amount of the active compound; as a powder or
granules; as a solution or suspension in an aqueous or non-
aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a
20 water-in-oil liquid emulsion; as a bolus; as an electuary;
or as a paste.

A tablet may be made by conventional means, e.g. compression
or molding, optionally with one or more accessory
25 ingredients. Compressed tablets may be prepared by
compressing in a suitable machine the active compound in a
free-flowing form such as a powder or granules, optionally
mixed with one or more binders (e.g. povidone, gelatin,
acacia, sorbitol, tragacanth, hydroxypropylmethyl
30 cellulose); fillers or diluents (e.g. lactose,
microcrystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate);
lubricants (e.g. magnesium stearate, talc, silica);
disintegrants (e.g. sodium starch glycolate, cross-linked
povidone, cross-linked sodium carboxymethyl cellulose);

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

41

surface-active or dispersing or wetting agents (e.g. sodium lauryl sulfate); and preservatives (e.g. methyl p-hydroxybenzoate, propyl p-hydroxybenzoate, sorbic acid). Molded tablets may be made by molding in a suitable machine

5 a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active compound therein using, for example, hydroxypropylmethyl cellulose in varying

10 proportions to provide the desired release profile. Tablets may optionally be provided with an enteric coating, to provide release in parts of the gut other than the stomach.

Formulations suitable for topical administration (e.g. transdermal, intranasal, ocular, buccal, and sublingual) may

15 be formulated as an ointment, cream, suspension, lotion, powder, solution, past, gel, spray, aerosol, or oil. Alternatively, a formulation may comprise a patch or a dressing such as a bandage or adhesive plaster impregnated

20 with active compounds and optionally one or more excipients or diluents.

Formulations suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising the active compound in a

25 flavored basis, usually sucrose and acacia or tragacanth; pastilles comprising the active compound in an inert basis such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia; and mouthwashes comprising the active compound in a suitable liquid carrier.

30 Formulations suitable for topical administration to the eye also include eye drops wherein the active compound is dissolved or suspended in a suitable carrier, especially an aqueous solvent for the active compound.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

42

Formulations suitable for nasal administration, wherein the carrier is a solid, include a coarse powder having a particle size, for example, in the range of about 20 to about 500 microns which is administered in the manner in which snuff is taken, i.e., by rapid inhalation through the nasal passage from a container of the powder held close up to the nose. Suitable formulations wherein the carrier is a liquid for administration as, for example, nasal spray, nasal drops, or by aerosol administration by nebuliser, include aqueous or oily solutions of the active compound.

Formulations suitable for administration by inhalation include those presented as an aerosol spray from a pressurised pack, with the use of a suitable propellant, such as dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichloro-tetrafluoroethane, carbon dioxide, or other suitable gases.

Formulations suitable for topical administration via the skin include ointments, creams, and emulsions. When formulated in an ointment, the active compound may optionally be employed with either a paraffinic or a water-miscible ointment base. Alternatively, the active compounds may be formulated in a cream with an oil-in-water cream base. If desired, the aqueous phase of the cream base may include, for example, at least about 30% w/w of a polyhydric alcohol, i.e. an alcohol having two or more hydroxyl groups such as propylene glycol, butane-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol and polyethylene glycol and mixtures thereof. The topical formulations may desirably include a compound which enhances absorption or penetration of the active compound through the skin or other affected areas. Examples of such dermal penetration enhancers include

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

43

dimethylsulfoxide and related analogues.

When formulated as a topical emulsion, the oily phase may optionally comprise merely an emulsifier (otherwise known as an emulgent), or it may comprises a mixture of at least one emulsifier with a fat or an oil or with both a fat and an oil. Preferably, a hydrophilic emulsifier is included together with a lipophilic emulsifier which acts as a stabiliser. It is also preferred to include both an oil and a fat. Together, the emulsifier(s) with or without stabiliser(s) make up the so-called emulsifying wax, and the wax together with the oil and/or fat make up the so-called emulsifying ointment base which forms the oily dispersed phase of the cream formulations.

Suitable emulgents and emulsion stabilisers include Tween 60, Span 80, cetostearyl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl monostearate and sodium lauryl sulphate. The choice of suitable oils or fats for the formulation is based on achieving the desired cosmetic properties, since the solubility of the active compound in most oils likely to be used in pharmaceutical emulsion formulations may be very low. Thus the cream should preferably be a non-greasy, non-staining and washable product with suitable consistency to avoid leakage from tubes or other containers. Straight or branched chain, mono- or dibasic alkyl esters such as diisoadipate, isocetyl stearate, propylene glycol diester of coconut fatty acids, isopropyl myristate, decyl oleate, isopropyl palmitate, butyl stearate, 2-ethylhexyl palmitate or a blend of branched chain esters known as Crodamol CAP may be used, the last three being preferred esters. These may be used alone or in combination depending on the properties required. Alternatively, high melting point lipids such as white soft paraffin and/or liquid paraffin or other mineral oils can be used.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

44

Formulations suitable for rectal administration may be presented as a suppository with a suitable base comprising, for example, cocoa butter or a salicylate.

5

Formulations suitable for vaginal administration may be presented as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations containing in addition to the active compound, such carriers as are known in the art to be appropriate.

10

Formulations suitable for parenteral administration (e.g. by injection, including cutaneous, subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal), include aqueous and non-
aqueous isotonic, pyrogen-free, sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, preservatives, stabilisers, bacteriostats, and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents, and liposomes or other microparticulate systems which are designed to target the compound to blood components or one or more organs. Examples of suitable isotonic vehicles for use in such formulations include Sodium Chloride Injection, Ringer's Solution, or Lactated Ringer's Injection.

15

20

25

Typically, the concentration of the active compound in the solution is from about 1 ng/ml to about 10 µg/ml, for example from about 10 ng/ml to about 1 µg/ml. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose sealed containers, for example, ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be

30

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

45

prepared from sterile powders, granules, and tablets.
Formulations may be in the form of liposomes or other
microparticulate systems which are designed to target the
active compound to blood components or one or more organs.

5

Dosage

It will be appreciated that appropriate dosages of the
active compounds, and compositions comprising the active
compounds, can vary from patient to patient. Determining
10 the optimal dosage will generally involve the balancing of
the level of therapeutic benefit against any risk or
deleterious side effects of the treatments of the present
invention. The selected dosage level will depend on a
variety of factors including, but not limited to, the
15 activity of the particular compound, the route of
administration, the time of administration, the rate of
excretion of the compound, the duration of the treatment,
other drugs, compounds, and/or materials used in
combination, and the age, sex, weight, condition, general
20 health, and prior medical history of the patient. The
amount of compound and route of administration will
ultimately be at the discretion of the physician, although
generally the dosage will be to achieve local concentrations
at the site of action which achieve the desired effect
25 without causing substantial harmful or deleterious side-
effects.

Administration *in vivo* can be effected in one dose,
continuously or intermittently (e.g. in divided doses at
30 appropriate intervals) throughout the course of treatment.
Methods of determining the most effective means and dosage
of administration are well known to those of skill in the
art and will vary with the formulation used for therapy, the
purpose of the therapy, the target cell being treated, and

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

46

the subject being treated. Single or multiple administrations can be carried out with the dose level and pattern being selected by the treating physician.

- 5 In general, a suitable dose of the active compound is in the range of about 100 µg to about 250 mg per kilogram body weight of the subject per day. Where the active compound is a salt, an ester, prodrug, or the like, the amount administered is calculated on the basis of the parent
10 compound and so the actual weight to be used is increased proportionately.

EXAMPLES

- The following are examples are provided solely to illustrate
15 the present invention and are not intended to limit the scope of the invention, as described herein.

WO 02/090334

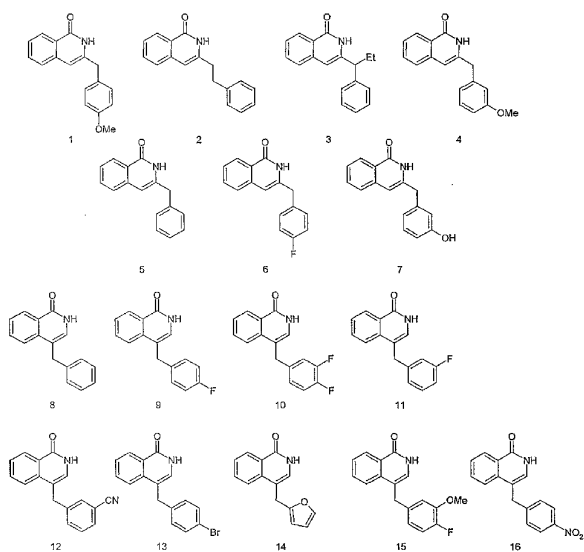
PCT/GB02/01967

47

Synthesis data

The following compounds were synthesised using the routes set out above:

5

Synthesis of 3-substituted isoquinolinones

10

Compound 1 (R_{C2} = 4-methoxybenzyl, R_{C1} and R_N = H)

Step 1

A well-stirred mixture of homophthalic acid (10 g; 56 mmol) and 2-(4-methoxyphenyl)acetyl chloride (10 g, 230 mmol) was

15 heated at 200°C for 3 hours under nitrogen then cooled to

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

48

50°C and dissolved in toluene (100 ml), The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in methanol (100 ml). Silica (30 g) was added and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product, thereby adsorbed onto silica, was applied to the top of a column of silica and purified by chromatography using 10-50% mixtures of ethyl acetate and hexane as eluant. Appropriate fractions were combined and the solvents removed *in vacuo* to give 3-(4-methoxybenzyl)isocoumarin (0.9 g, 26%) as an oil; δ_{H} 3.75 (3H, s), 3.80 (2H, s), 6.50 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.40-7.90 (3H, m), 8.10 (1H, d); m/z (M+H)⁺ 267.

Step 2

15 A stirred suspension of 3-(4-methoxybenzyl)isocoumarin (0.35 g, 1.3 mmol) in 15% methanolic ammonia solution (100 ml) was heated at 150°C in a 300 ml autoclave for 5 hours then cooled to ambient temperature. The resulting solid was collected by filtration, washed with a little cold methanol and dried *in vacuo* to give 3-(4-methoxybenzyl)-1-isoquinolinone (0.04 g, 12%) as a solid; m.pt. 216-218°C; δ_{H} 3.80 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.25 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.30 (2H, d), 7.30-7.60 (3H, m), 8.20 (1H, d), 11.20 (1H, br s); m/z (M+H)⁺ 266 (100% purity).

Compounds 2-6 were prepared in a manner similar to that described above for Compound 1:

30 Compound 2 (R_{C2} = 2-phenylethyl, R_{C1} and R_N = H)

Step 1

3-(2-Phenylethyl)isocoumarin. Yield, 16%; oil; δ_{H} 2.60-3.20 (4H, m), 6.20 (1H, s), 7.05-7.75 (8H, m), 8.25 (1H, d); m/z (M+H)⁺ 251.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

49

Step 2

3-(2-Phenylethyl)-1-isoquinolinone. Yield, 35%; m.pt. 198-200°C; δ_H 2.70-3.10 (4H, m), 6.40 (1H, s), 7.20-7.70 (8H, m), 8.20 (1H, d), 11.20 (1H, br s); m/z (M+H)⁺ 250 (100% purity).

Compound 3 (R_{C2} = 1-phenylpropyl, R_{C1} and R_N = H)*Step 1*

10 3-(1-Phenylpropyl)isocoumarin. Yield, 14%; oil; δ_H 0.95 (3H, t), 2.10 (2H, q), 3.60 (1H, t), 6.30 (1H, s), 7.20-7.80 (8H, m), 8.20 (1H, d).

Step 2

15 3-(1-Phenylpropyl)-1-isoquinolinone. Yield, 43%; m.pt. 179-180°C; δ_H 0.95 (3H, t), 2.10 (2H, m), 3.60 (1H, t), 6.30 (1H, s), 7.20-7.80 (8H, m), 8.20 (1H, d), 11.10 (1H, br s); m/z (M+H)⁺ 264 (97% purity).

20 Compound 4 (R_{C2} = 3-methoxybenzyl, R_{C1} and R_N = H)

Step 1

3-(3-Methoxybenzyl)isocoumarin. Yield, 33%; oil; δ_H 3.75 (3H, s), 3.80 (2H, s), 6.20 (1H, s), 6.60-6.95 (2H, m), 7.10-7.65 (5H, m), 8.20 (1H, d).

25

Step 2

3-(3-Methoxybenzyl)-1-isoquinolinone. Yield, 45%; m.pt. 208-210°C; δ_H 3.70 (3H, s), 3.75 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.80-7.60 (6H, m), 8.15 (1H, d), 10.90 (1H, br s); m/z

30 (M+H)⁺ 266 (100% purity).

Compound 5 (R_{C2} = benzyl, R_{C1} and R_N = H)*Step 1*

3-Benzylisocoumarin. Yield, 60%; oil; δ_H 3.80 (2H, s), 6.15

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

50

(1H, s), 7.05-7.60 (8H, m), 8.20 (1H, d).

Step 2

3-Benzyl-1-isoquinolinone. Yield, 31%; m.pt. 193-195°C; δ_H
5 3.75 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.15-7.60 (8H, m), 8.15 (1H, d),
11.30 (1H, br s); m/z (M+H)⁺ 236 (100% purity).

Compound 6 (R_{C2} = 4-fluorobenzyl, R_{C1} and R_N = H)

Step 1

10 3-(4-Fluorobenzyl)isocoumarin. Yield, 29%; oil; δ_H 3.80
(2H, s), 6.30 (1H, s), 7.00-7.70 (7H, m), 8.25 (1H, d).

Step 2

3-(4-Fluorobenzyl)-1-isoquinolinone. Yield, 79%; m.pt. 238-
15 240°C; δ_H 3.80 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.00-7.60 (7H, m),
8.15 (1H, d), 11.30 (1H, br s); m/z (M+H)⁺ 254.

Compound 7 (R_{C2} = 3-hydroxybenzyl, R_{C1} and R_N = H)

A solution of boron tribromide in dichloromethane (1M; 8.5
20 ml, 8.5 mmol) was added dropwise under nitrogen to an ice-
cooled, stirred suspension of 3-(3-methoxybenzyl)
isoquinolinone (1 g, 3.8 mmol) in dichloromethane (5ml), the
stirred mixture was heated under reflux for 6 hours, then it
was cooled to ambient temperature and poured onto 10%
25 aqueous sodium hydroxide solution (30 ml). The basic
solution was washed with dichloromethane (3 x 50 ml), then
it was acidified by the addition of concentrated
hydrochloric acid. The product was extracted into ethyl
acetate (3 x 50 ml), the combined extracts were dried
30 (MgSO₄) and the solvent was removed in vacuo to leave
3-(3-hydroxybenzyl)isoquinolinone (0.4 g, 42%) as a white
solid; m.pt. 225-227°C; δ_H 3.80 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.60-
7.70 (7H, m), 8.10 (1H, d), 9.30 (1H, s), 11.20 (1H, br s);
m/z (M+H)⁺ 252 (100% purity).

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

51

Synthesis of 4-substituted isoquinolinonesCompound 8 (R_{C1} = benzyl, R_{C2} and R_N = H)5 Step 1

A mixture of homophthalic acid (200 g, 1.09 mol) and urea (80 g, 1.31 mol) was ground to a fine powder then heated at 175-185°C until it had melted then resolidified. The mixture was cooled to ambient temperature, methanol (500 ml) was added, then the mixture was heated under reflux for 20 minutes, filtered, and allowed to cool to ambient temperature. The resulting solid was collected by filtration, washed with methanol and dried *in vacuo* to give homophthalimide (60 g, 34%) as a solid; m.pt. 235-240°C; δ_H 4.0 (2H, s), 7.3-7.75 (3H, m), 8.10 (1H, d), 11.20 (1H, br s).

Step 2

A stirred mixture of homophthalimide (15 g, 93 mmol), benzaldehyde (9.9 g, 93 mmol), piperidine (9 ml) and acetic acid (465 ml) was heated under reflux for 1 hour, cooled to ambient temperature and diluted with water (500 ml). The resulting solid was collected by filtration, washed with water and dried *in vacuo* to give 4-benzylidenephthalimide (18.5 g, 82%) as a solid; m.pt. 173-177°C. Used crude for the next step.

Step 3

Sodium borohydride (1.2 g, 32 mmol) was added in portions to a stirred suspension of 4-benzylidenephthalimide (2 g, 8 mmol) in methanol (50 ml), then the stirred mixture was heated under reflux for 4 hours, cooled to ambient temperature and added to water (200 ml). The product was extracted into ethyl acetate (3 x 50 ml), the combined

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

52

extracts were washed with water (2 x 30 ml), dried (MgSO₄) and the solvent was removed in vacuo. The residue was dissolved in the minimum volume of ether and sufficient hexane was added to precipitate the product. The resulting solid was collected by filtration, washed with hexane (20 ml) and dried in vacuo to give the 4-benzyl-3-hydroxy-3,4-dihydro-1-isoquinolinone intermediate which was used without purification.

10 A stirred mixture of the above intermediate (0.1 g, 0.4 mmol), toluene-4-sulphonic acid (10 mg) and toluene (50 ml) was heated under reflux for 4 hours while water was removed from the reaction by azeotropic distillation. The mixture was allowed to cool to ambient temperature, then it was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (2 x 30 ml) and water (2 x 30 ml), dried (MgSO₄), and the solvent was removed in vacuo to give 4-benzyl-1-isoquinolinone (0.02 g, 3% over two stages) as a solid; m.pt. 217-220°C; δ_H 4.0 (2H, s), 7.0 (1H, s), 7.15-7.3 (5H, m), 7.45 (1H, m), 7.65 (2H, m), 8.25 (1H, d), 11.20 (1H, br s).

Compounds 9-16 were prepared in a manner similar to that described above for Compound 8 except that for Compounds 10-17, purification via preparative-scale high performance liquid chromatography was required for the isolation of pure material.

Compound 9 (R_{C1} = 4-fluorobenzyl, R_{C2} and R_M = H)

30 Step 1

As for Compound 8

Step 2

4-(4-Fluorobenzylidene)homophthalimide. Yield, 100%; m.pt.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

53

187-191°C; δ_H 7.1-8.2 (9H, m), 11.3-11.7 (1H, br d).

Step 3

4-(4-Fluorobenzyl)-1-isoquinolinone. Yield, 8% over two
5 stages; m.pt. 185-188°C; δ_H 4.0 (2H, s), 6.9-7.7 (8H, m),
8.25 (1H, d), 11.20 (1H, br s); m/z (M+H)⁺ 254.

Compound 10 (R_{C1} = 3,4-difluorobenzyl, R_{C2} and R_N = H)

Step 1

10 As for Compound 8

Step 2

4-(3,4-Difluorobenzylidene)homophthalimide. Yield, 76%;
m.pt. 199-205°C; δ_H 7.1-8.2 (8H, m), 11.3-11.7 (1H, br d).

15

Step 3

4-(3,4-Difluorobenzyl)-1-isoquinolinone. Crude yield, 16%
over two stages; m.pt. 148-150°C; m/z (M+H)⁺ 272 (31%
purity). Purified by preparative scale high performance
20 liquid chromatography on a Gilson LC unit under the
following conditions: Column - Jones Chromatography Genesis
4 μ C18 column, 10mm x 250mm; Mobile phase A - 0.1% aqueous
TFA; Mobile phase B - acetonitrile; Flow rate 6ml/min;
Gradient - starting at 90% A/10% B for one minute, rising to
25 97% B after 15 minutes, holding there for 2 minutes, then
back to the starting conditions. Peak acquisition was based
on UV detection at 254nm and compound identification was by
mass spectroscopy on a Finnegan LCQ in positive ion mode.
Retention time - 4.04 minutes; m/z (M+H)⁺ 272.

30

Compound 11 (R_{C1} = 3-fluorobenzyl, R_{C2} and R_N = H)

Step 1

As for Compound 8

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

54

Step 2

4-(3-Fluorobenzylidene)homophthalimide. Yield, 79%; m.pt.

174-176°C; δ_H 7.1-7.6 (7H, m), 7.95-8.2 (2H, m), 11.3-11.7

5 (1H, br d).

*Step 3*4-(3-Fluorobenzyl)-1-isoquinolinone. Crude yield, 14% over two stages; m.pt. 132-134°C; m/z (M+H)⁺ 254 (37% purity).

10 Purified by preparative scale high performance liquid chromatography on a Gilson LC unit under the following conditions: Column - Jones Chromatography Genesis 4 μ C18 column, 10mm x 250mm; Mobile phase A - 0.1% aqueous TFA; Mobile phase B - acetonitrile; Flow rate 6ml/min; Gradient -
15 starting at 90% A/10% B for one minute, rising to 97% B after 15 minutes, holding there for 2 minutes, then back to the starting conditions. Peak acquisition was based on UV detection at 254nm and compound identification was by mass spectroscopy on a Finnegan LCQ in positive ion mode.
20 Retention time - 3.91 minutes; m/z (M+H)⁺ 254.

Compound 12 (R_{C1} = 3-cyanobenzyl, R_{C2} and R_N = H)*Step 1*

25 As for Compound 8

Step 2

4-(3-Cyanobenzylidene)homophthalimide. Yield, 90%; m.pt.

272-275°C; δ_H 7.3-8.2 (9H, m), 11.3-11.7 (1H, br d).

30

*Step 3*4-(3-Cyanobenzyl)-1-isoquinolinone. Crude yield, 13% over two stages; m.pt. 85-88°C; m/z (M+H)⁺ 261 (31% purity). Purified

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

55

by preparative scale high performance liquid chromatography on a Gilson LC unit under the following conditions: Column - Jones Chromatography Genesis 4 μ C18 column, 10mm x 250mm; Mobile phase A - 0.1% aqueous TFA; Mobile phase B - acetonitrile; Flow rate 6ml/min; Gradient - starting at 90% A/10% B for one minute, rising to 97% B after 15 minutes, holding there for 2 minutes, then back to the starting conditions. Peak acquisition was based on UV detection at 254nm and compound identification was by mass spectroscopy on a Finnegan LCQ in positive ion mode. Retention time - 3.55 minutes; m/z (M+H)⁺ 261.

Compound 13 (R_{C1} = 4-bromobenzyl, R_{C2} and R_N = H)

Step 1

As for Compound 8

Step 2

4-(4-Bromobenzylidene)homophthalimide. Yield, 86%; m.pt.

211-214°C; δ_H 7.2-8.2 (9H, m), 11.3-11.7 (1H, br d).

Step 3

4-(4-Bromobenzyl)-1-isoquinolinone. Crude yield, 30% over two stages; m.pt. 180-182°C; m/z (M+H)⁺ 314/316 (18%

purity). Purified by preparative scale high performance liquid chromatography on a Gilson LC unit under the following conditions: Column - Jones Chromatography Genesis 4 μ C18 column, 10mm x 250mm; Mobile phase A - 0.1% aqueous TFA; Mobile phase B - acetonitrile; Flow rate 6ml/min; Gradient - starting at 90% A/10% B for one minute, rising to 97% B after 15 minutes, holding there for 2 minutes, then back to the starting conditions. Peak acquisition was based on UV detection at 254nm and compound identification was by mass spectroscopy on a Finnegan LCQ in positive ion mode.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

56

Retention time - 4.22 minutes; m/z (M+H)⁺ 314/316.

Compound 14 (R_{C1} = furfuryl, R_{C2} and R_N = H)

Step 1

5 As for Compound 8

Step 2

4-Furfurylidenehomophthalimide. Yield, 92%; m.pt. 200-202°C; δ_H 6.7 (1H, m), 7.2-8.2 (7H, m), 11.5 (1H, br s).

10

Step 3

4-Furfuryl-1-isoquinolinone. Crude yield, 13% over two stages; oil; m/z (M+H)⁺ 226 (48% purity). Purified by preparative scale high performance liquid chromatography on a Gilson LC unit under the following conditions: Column - Jones Chromatography Genesis 4μ C18 column, 10mm x 250mm; Mobile phase A - 0.1% aqueous TFA; Mobile phase B - acetonitrile; Flow rate 6ml/min; Gradient - starting at 90% A/10% B for one minute, rising to 97% B after 15 minutes, holding there for 2 minutes, then back to the starting conditions. Peak acquisition was based on UV detection at 254nm and compound identification was by mass spectroscopy on a Finnegan LCQ in positive ion mode. Retention time - 3.63 minutes; m/z (M+H)⁺ 226.

25

Compound 15 (R_{C1} = 4-fluoro-3-methoxybenzyl, R_{C2} and R_N = H)

Step 1

As for Compound 8

30

Step 2

4-(4-Fluoro-3-methoxybenzylidene)homophthalimide. Yield, 80%; δ_H 3.7 (3H, s), 7.0-8.1 (8H, m), 11.4-11.7 (1H, br d).

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

57

Step 3

4-(4-Fluoro-3-methoxybenzyl)-1-isoquinolinone. Crude yield, 18% over two stages; sticky solid; m/z (M+H)⁺ 284 (22% purity). Purified by preparative scale high performance liquid chromatography on a Gilson LC unit under the following conditions: Column - Jones Chromatography Genesis 4 μ C18 column, 10mm x 250mm; Mobile phase A - 0.1% aqueous TFA; Mobile phase B - acetonitrile; Flow rate 6ml/min; Gradient - starting at 90% A/10% B for one minute, rising to 97% B after 15 minutes, holding there for 2 minutes, then back to the starting conditions. Peak acquisition was based on UV detection at 254nm and compound identification was by mass spectroscopy on a Finnegan LCQ in positive ion mode. Retention time - 3.84 minutes; m/z (M+H)⁺ 284.

Compound 16 (R_{C1} = 4-nitrobenzyl, R_{C2} and R_N = H)

Step 1

As for Compound 8 .

Step 2

4-(4-Nitrobenzylidene)homophthalimide. Yield, 94%; δ_H 7.1-8.3 (9H, m), 11.7 (1H, br s).

Step 3

4-(4-Nitrobenzyl)-1-isoquinolinone. Crude yield, 11% over two stages; sticky oil; m/z (M+H)⁺ 281 (40% purity). Purified by preparative scale high performance liquid chromatography on a Gilson LC unit under the following conditions: Column - Jones Chromatography Genesis 4 μ C18 column, 10mm x 250mm; Mobile phase A - 0.1% aqueous TFA; Mobile phase B - acetonitrile; Flow rate 6ml/min; Gradient - starting at 90% A/10% B for one minute, rising to 97% B after 15 minutes, holding there for 2 minutes, then back to the starting conditions. Peak acquisition was based on UV detection at 254nm and compound

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

58

identification was by mass spectroscopy on a Finnegan LCQ in positive ion mode. Retention time - 3.85 minutes; m/z (M+H)⁺ 281.

5 Biological Testing

In order to assess the inhibitory action of the compounds, the following assay was used to determine IC₅₀ values.

- 10 Mammalian PARP, isolated from HeLa cell nuclear extract, was incubated with Z-buffer (25mM Hepes (Sigma); 12.5 mM MgCl₂ (Sigma); 50mM KCl (Sigma); 1 mM DTT (Sigma); 10% Glycerol (Sigma) 0.001% NP-40 (Sigma); pH 7.4) in 96 well FlashPlates (TRADE MARK) (NEN, UK) and varying concentrations of said
- 15 inhibitors added. All compounds were diluted in DMSO and gave final assay concentrations of between 10 and 0.01 μ M, with the DMSO being at a final concentration of 1% per well. The total assay volume per well was 40 μ l.
- 20 After 10 minutes incubation at 30°C the reactions were initiated by the addition of a 10 μ l reaction mixture, containing NAD (5 μ M), ³H-NAD and 30mer double stranded DNA-oligos. Designated positive and negative reaction wells were done in combination with compound wells (unknowns) in order
- 25 to calculate % enzyme activities. The plates were then shaken for 2 minutes and incubated at 30°C for 45 minutes.

- Following the incubation, the reactions were quenched by the addition of 50 μ l 30% acetic acid to each well. The plates
- 30 were then shaken for 1 hour at room temperature.

The plates were transferred to a TopCount NXT (TRADE MARK) (Packard, UK) for scintillation counting. Values recorded

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

59

are counts per minute (cpm) following a 30 second counting of each well.

The % enzyme activity for each compound is then calculated using the following equation:

$$\% \text{ Inhibition} = 100 - \left(100 \times \frac{(\text{cpm of unknowns} - \text{mean negative cpm})}{(\text{mean positive cpm} - \text{mean negative cpm})} \right)$$

The results are detailed below as IC_{50} values (the concentration at which 50% of the enzyme activity is inhibited), which are determined over a range of different concentrations, normally from 10 μM down to 0.01 μM . Such IC_{50} values are used as comparative values to identify increased compound potencies.

The Dose Enhancing Factor (DEF) is a ratio of the enhancement of cell growth inhibition elicited by the test compound in the presence of bleomycin compared to bleomycin alone. The test compounds were used at a fixed concentration of 25 μM . Bleomycin was used at a concentration of 0.5 $\mu\text{g/ml}$. The DEF was calculated from the formula:

$$\frac{\text{Growth}_{\text{TC}}}{\text{Growth}_{\text{Control}}} \times \frac{\text{Growth}_{\text{bleo}}}{\text{Growth}_{(\text{bleo}+\text{TC})}}$$

where $\text{Growth}_{\text{TC}}$ is cell growth in presence of the test compound;

$\text{Growth}_{\text{Control}}$ is cell growth of control cells;

$\text{Growth}_{\text{bleo}}$ is cell growth in presence of bleomycin; and
 $\text{Growth}_{(\text{bleo}+\text{TC})}$ is cell growth in presence of bleomycin and the test compound.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

60

Cell growth was assessed using the sulforhodamine B (SRB) assay (Skehan, P., et al., 1990, *J. Natl. Cancer Inst.*, **82**, 1107-1112). 2,000 HeLa cells were seeded into each well of a flat-bottomed 96-well microtiter plate in a volume of 100 μ l and incubated for 6 hours at 37°C. Cells were either replaced with media alone or with media containing the test compound at a final concentration of 25 μ M. Cells were allowed to grow for a further 1 hour before the addition of bleomycin to either untreated cells or test compound treated cells. Cells untreated with either bleomycin or test compound were used as a control. Cells treated with test compound alone were used to assess the growth inhibition by the test compound.

Cells were left for a further 16 hours before replacing the media and allowing the cells to grow for a further 72 hours at 37°C. The media was then removed and the cells fixed with 100 μ l of ice cold 10% (w/v) trichloroacetic acid. The plates were incubated at 4°C for 20 minutes and then washed four times with water. Each well of cells was then stained with 100 μ l of 0.4% (w/v) SRB in 1% acetic acid for 20 minutes before washing four times with 1% acetic acid. Plates were then dried for 2 hours at room temperature. The dye from the stained cells was solubilized by the addition of 100 μ l of 10mM Tris Base into each well. Plates were gently shaken and left at room temperature for 30 minutes before measuring the optical density at 564nm on a Microquant microtiter plate reader.

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

61

Results

IC₅₀ (μM): Compound 2 - 0.58; Compound 4 - 8.5; Compound 7 - 1.8; Compounds 9-16 ≤2

- 5 DEF: Compound 1 - 1.15; Compound 2 - 1.4; Compound 4 - 1.2; Compound 5 - 1.1; Compound 7 - 1.2

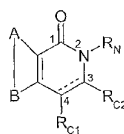
WO 02/090334

PCT/GB02/01967

62

CLAIMS

1. The use of a compound of the formula:



- 5 and isomers, salts, solvates, chemically protected forms, and prodrugs thereof, in the preparation of a medicament for inhibiting the activity of PARP, wherein:
A and B together represent an optionally substituted, fused aromatic ring;
- 10 the dotted line between the 3 and 4 positions indicates the optional presence of a double bond;
at least one of R_{C1} and R_{C2} is independently represented by $-L-R_L$, and if one of R_{C1} and R_{C2} is not represented by $-L-R_L$, then that group is H, where L is of formula:
- 15 $-(CH_2)_{n1}-Q_{n2}-(CH_2)_{n3}-$
wherein n_1 , n_2 and n_3 are each selected from 0, 1, 2 and 3, the sum of n_1 , n_2 and n_3 is 1, 2 or 3 and each Q (if n_2 is greater than 1) is selected from O, S, NR_3 , $C(=O)$, or $-CR_1R_2-$, where R_1 and R_2 are independently selected from hydrogen,
- 20 halogen or optionally substituted C_{1-7} alkyl, or may together with the carbon atom to which they are attached form a C_{3-7} cyclic alkyl group, which may be saturated (a C_{3-7} cycloalkyl group) or unsaturated (a C_{3-7} cycloalkenyl group), or one of R_1 and R_2 may be attached to an atom in R_L to form an
- 25 unsaturated C_{3-7} cycloalkenyl group which comprises the carbon atoms to which R_1 and R_2 are attached in Q, $-(CH_2)_{n3}-$ (if present) and part of R_L , and where R_3 is selected from H or C_{1-7} alkyl; and
 R_L is selected from optionally substituted C_{3-20}
- 30 heterocyclyl, C_{5-20} aryl and carbonyl; and

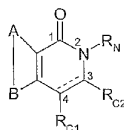
WO 02/090334

PCT/GB02/01967

63

R_W is selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-7} alkyl, C_{3-20} heterocyclyl, C_{5-20} aryl, hydroxy, ether, nitro, amino, thioether, sulfoxide and sulfone.

- 5 2. The use of a compound of the formula:



and isomers, salts, solvates, chemically protected forms, and prodrugs thereof, in the preparation of a medicament for use as an adjunct in cancer therapy, wherein:

- 10 A and B together represent an optionally substituted, fused aromatic ring;
the dotted line between the 3 and 4 positions indicates the optional presence of a double bond;
at least one of R_{C1} and R_{C2} is independently represented by
15 $-L-R_L$, and if one of R_{C1} and R_{C2} is not represented by $-L-R_L$, then that group is H, where L is of formula:
 $-(CH_2)_{n1}-Q_{n2}-(CH_2)_{n3}-$
wherein n_1 , n_2 and n_3 are each selected from 0, 1, 2 and 3, the sum of n_1 , n_2 and n_3 is 1, 2 or 3 and each Q (if n_2 is
20 greater than 1) is selected from O, S, NR_3 , $C(=O)$, or $-CR_1R_2-$, where R_1 and R_2 are independently selected from hydrogen, halogen or optionally substituted C_{1-7} alkyl, or may together with the carbon atom to which they are attached form a C_{3-7} cyclic alkyl group, which may be saturated (a C_{3-7} cycloalkyl group) or unsaturated (a C_{3-7} cycloalkenyl group), or one of
25 R_1 and R_2 may be attached to an atom in R_L to form an unsaturated C_{3-7} cycloalkenyl group which comprises the carbon atoms to which R_1 and R_2 are attached in Q, $-(CH_2)_{n3}-$ (if present) and part of R_L , and where R_3 is selected from H
30 or C_{1-7} alkyl; and

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

64

R_L is selected from optionally substituted C₃₋₂₀ heterocyclyl, C₅₋₂₀ aryl and carbonyl; and

R_N is selected from hydrogen, optionally substituted C₁₋₇ alkyl, C₃₋₂₀ heterocyclyl, C₅₋₂₀ aryl, hydroxy, ether, nitro,
5 amino, thioether, sulfoxide and sulfone.

3. The use according to claim 2, wherein the adjunct is for use in combination with ionising radiation.

10 4. The use according to claim 2, wherein the adjunct is for use in combination with chemotherapeutic agents.

5. The use according to any one of claims 1 to 4, wherein there is a double bond present between the third and fourth
15 positions of the compound.

6. The use according to any one of claims 1 to 5, wherein one of R_{C1} and R_{C2} is represented by -L-R_L, and the other of R_{C1} and R_{C2} is H.
20

7. The use according to any one of claims 1 to 6, wherein the fused aromatic ring(s) represented by -A-B- consist solely of carbon ring atoms.

25 8. The use according to claim 7, wherein the fused aromatic ring represented by -A-B- is benzene.

9. The use according to either claim 7 or claim 8, wherein said rings are unsubstituted.

30 10. The use according to any one of claims 1 to 9, wherein R_N is hydrogen.

11. The use according to any one of claims 1 to 10, wherein

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

65

L is of the formula:

$-(CH_2)_{n1}-Q_{n2}-$, where $n1$ is selected from 0, 1, 2 and 3 and $n2$ is selected from 0 and 1, where the sum of $n1$ and $n2$ is 1, 2 or 3.

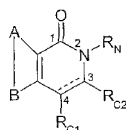
5

12. The use according to claim 11, wherein $n1$ is 1.

13. The use according to claim 12, wherein L is $-CH_2-$.

10 14. The use according to any one of claims 1 to 13, wherein R_L is an optionally substituted benzene ring.

15. A compound of the formula:



15

and isomers, salts, solvates, chemically protected forms, and prodrugs thereof, wherein:

A and B together represent an optionally substituted, fused aromatic ring;

20

the dotted line between the 3 and 4 positions indicates the optional presence of a double bond;

one of R_{C1} and R_{C2} is $-CH_2-R_L$, and the other of R_{C1} and R_{C2} is H;

25

R_L is optionally substituted phenyl; and

R_N is hydrogen.

16. A compound according to claim 15, wherein

the fused aromatic ring(s) represented by $-A-B-$ consists of solely carbon ring atoms.

30

WO 02/090334

PCT/GB02/01967

66

17. A compound according to claim 16, wherein the fused aromatic ring represented by -A-B- is benzene.
- 5 18. A compound according to either claim 16 or claim 17, wherein said rings are unsubstituted.
19. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 15 to 18 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
- 10 20. The use of a compound according to any one of claims 15 to 18 in a method of treatment of the human or animal body.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/GB 02/01967
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D217/18 C07D217/20 C07D417/12 C07D417/14 C07D409/12 C07D407/08 C07D403/12 A61K31/47 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 355 750 A (WARNER LAMBERT CO) 28 February 1990 (1990-02-28) see generic disclosure p.5, 1.30-p.6, 1.18. page 3, line 1 -page 4, line 17	1-20
X	WO 91 18591 A (COLLINS MARY KATHARINE LEVINGE ; FARZANEH FARZIN (GB); SHALL SYDNEY) 12 December 1991 (1991-12-12) page 2, line 7 - line 27; claims 6-10	1-20
X	WO 99 11624 A (GUILFORD PHARM INC) 11 March 1999 (1999-03-11) cited in the application claim 1 --- -/-	1-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *C* 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 ** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone ** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *X* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 July 2002		02/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5518 Patentstr. 2 NL - 2250 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-2016		Authorized officer Schuemaker, A

Form: PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB 02/01967

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ELLIOTT I.W. JR.; TAKEKOSHI Y.: "Reduction of 4-arylidene-1,3(2H,4H)isoquinolinediones " JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 13, no. 3, 1976, pages 597-599, XP001087512 see compounds 11-14.	15-19
X	WU, MING-JUNG ET AL: "A direct anionic cyclization of 2-alkynylbenzonitrile to 3-substituted-1(2H)-isoquinolones and 3-benzylideneisoindol-2-ones initiated by methoxide addition" TETRAHEDRON (1999), 55(46), 13193-13200 , XP004180919 scheme 2, compounds 4c, 4d, 4g, 4h.	15-19
X	WO 93 14086 A (SYNTEX , INC., USA) 22 July 1993 (1993-07-22) see abstract and claim 1.	15-19
X	JP 58 164577 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 29 September 1983 (1983-09-29) see in abstract, intermediate II.	15-19
X	DE 21 43 745 A (FARBWERKE HOECHST A.-G.) 8 March 1973 (1973-03-08) see intermediate III in claim 8.	15-19
X	EP 0 502 575 A (MERCK & CO INC) 9 September 1992 (1992-09-09) see intermediate 2 in scheme 2 and 4.	15-19
X,P	US 6 262 068 B1 (ATWAL, KARNAIL S. ET AL) 17 July 2001 (2001-07-17) claim 1	15-19
X	US 2 612 503 A (ULLYOT GLENN E) 30 September 1952 (1952-09-30) column 1, line 25 -column 2, line 23; example 6	15-19
X	GB 721 286 A (SMITH KLINE & FRENCH INTERNAT) 5 January 1955 (1955-01-05) column 2, line 1-55; example 4	15-19
X	JP 54 156526 A (ASAHI CHEMICAL IND) 10 December 1979 (1979-12-10) abstract	15-19

	---/---	

Form PCT/ASAC/10 (continuation of second sheet) (July 1982)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB 02/01967

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DUSEMUND, JUERGEN ET AL: "Facile synthesis of isoquinoline 2,3-cis-2,3-benzoxazepinone and -2,3-benzodiazepinones and their precursors" ARCH. PHARM. (WEINHEIM, GER.) (1988), 321(1), 41-4 , XP001087615 see compound 8	15-19
X	MODI, A. R. ET AL: "Isoquinolones - an elegant synthesis for 3-acetyl and 3-benzoylisoquinolones" CURR. SCI. (1979), 48(13), 580-1 , XP001087614 see compound III p.580	15-19
X	BELGAONKAR, VASANT H. ET AL: "Isocoumarins. XIV. Synthesis of 3-benzylisocoumarins and 3-benzyl-1(2H)-isoquinolones" INDIAN J. CHEM. (1975), 13(4), 336-8 , XP001087612 see compound VIII	15-19

Form PCT/ISA/110 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/GB 02/01967
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 1(part.), 2(part.), 15(part.) because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

International Application No. PCT/GB 02/01967

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1(part.),2(part.),15(part.)

Present claims 1, 2 and 15 relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contain so many options due to the use of the terms "chemically protected forms and prodrugs" and possible permutations due to the use of the terms "optionally substituted" that a lack of clarity (and/or conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and/or concise), namely according to the definition of the term prodrug given in the description on p.29, 1.14-p.30,1.3 and the examples of the compounds mentioned in the description.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.I(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/GB 02/01967

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0355750 A	28-02-1990	AT 117553 T	15-02-1995
		CA 1334969 A1	28-03-1995
		DE 68920798 D1	09-03-1995
		DE 68920798 T2	18-05-1995
		EP 0355750 A1	28-02-1990
		ES 2067508 T3	01-04-1995
		GR 3015850 T3	31-07-1995
		JP 2124874 A	14-05-1990
		JP 2786896 B2	13-08-1998
		US 5177075 A	05-01-1993
WO 9118591 A	12-12-1991	AT 142873 T	15-10-1996
		AU 645812 B2	27-01-1994
		AU 7880491 A	31-12-1991
		CA 2082825 A1	26-11-1991
		DE 69122248 D1	24-10-1996
		DE 69122248 T2	06-03-1997
		DK 531370 T3	07-10-1996
		EP 0531370 A1	17-03-1993
		WO 9118591 A1	12-12-1991
		GB 2244646 A ,B	11-12-1991
		IE 911784 A1	04-12-1991
		PT 97754 A ,B	30-04-1992
		US 5633282 A	27-05-1997
		ZA 9103996 A	27-01-1993
WO 9911624 A	11-03-1999	US 2002022636 A1	21-02-2002
		AU 9297898 A	22-03-1999
		AU 9298098 A	22-03-1999
		AU 9298198 A	22-03-1999
		AU 9298698 A	22-03-1999
		AU 9299198 A	22-03-1999
		AU 9374898 A	22-03-1999
		BR 9812428 A	26-09-2000
		CN 1278797 T	03-01-2001
		EP 1009739 A2	21-06-2000
		EP 1012145 A1	28-06-2000
		EP 1012153 A1	28-06-2000
		HU 0004693 A2	28-10-2001
		JP 2002515072 T	21-05-2002
		JP 2002512637 T	23-04-2002
		JP 2002511888 T	16-04-2002
		NO 20001002 A	27-04-2000
		PL 339082 A1	04-12-2000
		TR 200001557 T2	22-01-2001
		WO 9911623 A1	11-03-1999
		WO 9911649 A2	11-03-1999
		WO 9911622 A1	11-03-1999
		WO 9911644 A1	11-03-1999
		WO 9911624 A1	11-03-1999
		WO 9911628 A1	11-03-1999
		US 6197785 B1	06-03-2001
		US 2002028813 A1	07-03-2002
		US 6121278 A	19-09-2000
		US 6235748 B1	22-05-2001
		US 6380211 B1	30-04-2002
		ZA 9808010 A	03-03-1999
		ZA 9808011 A	03-03-1999

Form PCT/GBA/210 (patent family annex) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 information on patent family members

PCT/GB 02/01967

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9911624 A		ZA 9808012 A ZA 9808013 A ZA 9808015 A	03-03-1999 03-03-1999 03-03-1999
WO 9314086 A	22-07-1993	AU 3440693 A WO 9314086 A1 ZA 9300282 A	03-08-1993 22-07-1993 15-07-1994
JP 58164577 A	29-09-1983	JP 1007988 B JP 1526916 C	10-02-1989 30-10-1989
DE 2143745 A	08-03-1973	DE 2143745 A1 AU 4610472 A BE 788321 A1 CA 972755 A1 DD 102148 A5 ES 406134 A1 FR 2151044 A1 JP 48034885 A NL 7211627 A ZA 7205997 A	08-03-1973 07-03-1974 01-03-1973 12-08-1975 05-12-1973 01-08-1975 13-04-1973 22-05-1973 05-03-1973 25-07-1973
EP 0502575 A	09-09-1992	CA 2062211 A1 EP 0502575 A1 JP 5148238 A JP 7035372 B	07-09-1992 09-09-1992 15-06-1993 19-04-1995
US 6262068 B1	17-07-2001	NONE	
US 2612503 A	30-09-1952	NONE	
GB 721286 A	05-01-1955	NONE	
JP 54156526 A	10-12-1979	JP 1375910 C JP 61045820 B	22-04-1987 09-10-1986

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
 C 0 7 D 405/06 C 0 7 D 217/24
 C 0 7 D 405/06

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

(74)代理人 100096183
 弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773
 弁理士 藤田 節

(74)代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一

(72)発明者 マーティン, ニアル, モリソン, パール
 イギリス国 シービー4 0 ダブリュジー ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイエンス パーク 3 2 7, シーノオー クドス ファーマシューティカルズ リミテッド

(72)発明者 スミス, グレーム, キャメロン, マーレイ
 イギリス国 シービー4 0 ダブリュジー ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイエンス パーク 3 2 7, シーノオー クドス ファーマシューティカルズ リミテッド

(72)発明者 ホワイト, チャールズ, リチャード
 イギリス国 シーイー3 9 イーアール カンブリア, カーリスル, ランズダウン クレセント 1 7 8

(72)発明者 ニュートン, ロジャー, フランク
 イギリス国 ピーエル3 4 0 エイチダブリュ コーンウォール, ティンタゲル, トレヴィレット, シーノオー メイブリッジ リミテッド

(72)発明者 ダグラス, ダイアン, ジリアン
 イギリス国 ピーエル3 3 9 ディーエル コーンウォール, デラボール, トレリッガ ダウンズ ロード, “ニーエン”

(72)発明者 エヴァズレー, ペニー, ジェーン
 イギリス国 ピーエル1 5 9 エルエー コーンウォール, ローンセストン, ケンゼイ ヴュー 1 1

(72)発明者 ホワイトル, アラン, ジョーン
 イギリス国 ピーエル3 4 0 エイチダブリュ コーンウォール, ティンタゲル, トレヴィレット, シーノオー メイブリッジ リミテッド

F ターム(参考) 4C034 AM05
 4C063 AA01 BB03 CC75 DD15 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC30 GA02 GA07 MA01 MA04 NA14 ZB26
 ZC20 ZC75

【要約の続き】

- R_L によって表され、R_{C1} および R_{C2} の一方が - L - R_L によって表されていない場合、その基はHであり、Lは式:

- (CH₂)_{n1} - Q_{n2} - (CH₂)_{n3} -

のものであり；

n_1 、 n_2 および n_3 はそれぞれ、0、1、2 および 3 から選択され、 n_1 、 n_2 および n_3 の合計は 1、2 または 3 であり、各 Q は (n_2 が 1 より大きい場合)、O、S、 NR_3 、 $\text{C}(=\text{O})$ または $-\text{CR}_1\text{R}_2-$ から選択され、この場合 R_1 および R_2 は、独立して水素、ハロゲンまたは場合により置換されていても良い C_{1-7} アルキルから選択されるか、あるいはそれらが結合している炭素原子と一体となって、飽和 (C_{3-7} シクロアルキル基) もしくは不飽和 (C_{3-7} シクロアルケニル基) であることができる C_{3-7} 環状アルキルを形成していても良く、あるいは R_1 および R_2 の一方が R_L 内の原子と結合して、Q 内で R_1 および R_2 が結合している炭素原子、 $-(\text{CH}_2)_{n_3}-$ (存在する場合) および R_L の一部を含む不飽和 C_{3-7} シクロアルケニル基を形成していても良く、 R_3 は H または C_{1-7} アルキルから選択され；

R_L は場合により置換されていても良い C_{3-20} 複素環、 C_{5-20} アリールおよびカルボニルから選択され、 R_N は水素、場合により置換されていても良い C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} 複素環、 C_{5-20} アリール、ヒドロキシ、エーテル、ニトロ、アミノ、チオエーテル、スルホキシドおよびスルホンから選択される。]