

(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2008-510783
(P2008-510783A)

(43) 公表日 平成20年4月10日(2008.4.10)

(51) Int.Cl.

C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

F 1

C07D 401/06
A61K 31/502
A61P 43/00
A61P 9/00
A61P 29/00

テーマコード(参考)

4C063
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-528985 (P2007-528985)
(86) (22) 出願日 平成17年8月26日 (2005.8.26)
(85) 翻訳文提出日 平成19年4月23日 (2007.4.23)
(86) 國際出願番号 PCT/GB2005/003343
(87) 國際公開番号 WO2006/021801
(87) 國際公開日 平成18年3月2日 (2006.3.2)
(31) 優先権主張番号 0419072.4
(32) 優先日 平成16年8月26日 (2004.8.26)
(33) 優先権主張国 英国(GB)
(31) 優先権主張番号 60/604,956
(32) 優先日 平成16年8月27日 (2004.8.27)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 503160629
クドス ファーマシューティカルズ リミテッド
イギリス国 シービー4 4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 327
(74) 代理人 100091096
弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人 100096183
弁理士 石井 貞次
(74) 代理人 100118773
弁理士 藤田 節

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-ヘテロアリールメチル置換フラジノン誘導体

(57) 【要約】

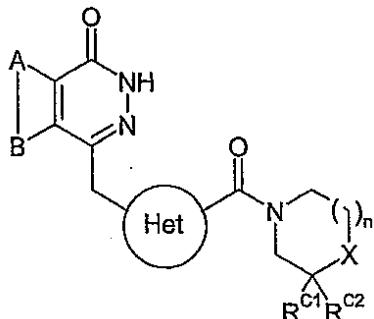
癌またはPARPの阻害により改善されるその他の疾患を治療するのに用いる式(I)の化合物(式中AおよびBは一緒になって、置換されていてもよい縮合芳香環を表し;XはNR^XまたはCR^XRYとすることができ;X=NR^Xならばnは1または2であり、X=CR^XRYならばnは1であり;R^XはH、置換されていてもよいC¹⁻²⁰アルキル、C⁵⁻²⁰アリール、C³⁻²⁰ヘテロシクリル、アミド、チオアミド、エステル、アシル、およびスルホニル基からなる群より選択され;R^YはH、ヒドロキシ、アミノから選択され;あるいはR^XおよびR^Yは一緒になってスピロ-C³⁻⁷シクロアルキルまたはヘテロシクリル基を形成していてもよく;R^{C1}およびR^{C2}は水素およびC¹⁻⁴アルキルからなる群より独立して選択され、またはXがCR^XRYである場合、R^{C1}、R^{C2}、R^XおよびR^Yは、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、置換されていてもよい縮合芳香環を形成していてもよく;R¹はHおよびハロから選択され;ならびにHetは(i)式(i)(ここでY¹はCHおよびNから選択され、Y²はCHおよびNから選択され、Y³はCH、CFおよびNから選択され、ここでY¹、Y²およびY³の1つまたは2つだけをNとすることができる)、および(ii)式(ii)(ここでQはOまたはSである)から選択される化合物。 10

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1):

【化1】



10

[式中、

AおよびBは一緒になって、置換されていてもよい縮合芳香環を表し；

XはNR^XまたはCR^XR^Yとすることができる；X=NR^Xならばnは1または2であり、X=CR^XR^Yならばnは1であり；R^XはH、置換されていてもよいC₁₋₂₀アルキル、C₅₋₂₀アリール、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、アミド、チオアミド、エステル、アシル、およびスルホニル基からなる群より選択され；R^YはH、ヒドロキシ、アミノから選択され；

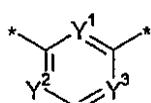
20

あるいはR^XおよびR^Yは一緒になってスピロ-C₃₋₇シクロアルキルまたはヘテロシクリル基を形成してもよく；R^{C1}およびR^{C2}は水素およびC₁₋₄アルキルからなる群より独立して選択され、またはXがCR^XR^Yである場合、R^{C1}、R^{C2}、R^XおよびR^Yは、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、置換されていてもよい縮合芳香環を形成してもよく；R¹はHおよびハロから選択され；ならびに

Hetは以下から選択される：

【化2】

(i)



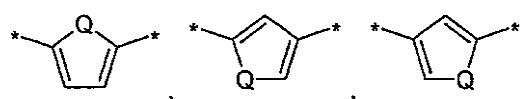
30

(ここでY¹はCHおよびNから選択され、Y²はCHおよびNから選択され、Y³はCH、CFおよびNから選択され、ここでY¹、Y²およびY³の1つまたは2つだけをNとすることができます)

および

【化3】

(ii)



40

(ここでQはOまたはSである)]

の化合物またはその異性体、塩、溶媒和物、化学的に保護された形態、もしくはプロドラッゲ。

【請求項2】

-A-B-により表される縮合芳香環が炭素環原子のみからなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

-A-B-により表される縮合芳香環がベンゼンである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

50

R^{C1} および R^{C2} が水素である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

n が2であり、 X が NR^X であり、ならびに R^X がH；置換されていてもよい C_{1-20} アルキル；置換されていてもよい C_{5-20} アリール；置換されていてもよいエステル基；置換されていてもよいアシル基；置換されていてもよいアミド基；置換されていてもよいチオアミド基；および置換されていてもよいスルホニル基からなる群より選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

n が1であり、 X が NR^X であり、ならびに R^X がH；置換されていてもよい C_{1-20} アルキル；置換されていてもよい C_{5-20} アリール；置換されていてもよいアシル；置換されていてもよいスルホニル；置換されていてもよいアミド；および置換されていてもよいチオアミド基からなる群より選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項7】

Het がピリジレンであり、 R^X が置換されていてもよいアシル；置換されていてもよいスルホニル；および置換されていてもよいアミドからなる群より選択される、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

Het がフラニレンまたはチオフェニレンであり、 R^X が置換されていてもよい C_{1-20} アルキル；置換されていてもよい C_{5-20} アリール；置換されていてもよいアシル；置換されていてもよいスルホニル；および置換されていてもよいアミドからなる群より選択される、請求項6に記載の化合物。

20

【請求項9】

n が1であり、 X が $CR^X R^Y$ であり、 R^Y がHであり、 R^X がH；置換されていてもよい C_{1-20} アルキル；置換されていてもよい C_{5-20} アリール；置換されていてもよい C_{3-20} ヘテロシクリル；置換されていてもよいアシル；置換されていてもよいアミノ；置換されていてもよいアミド；および置換されていてもよいエステル基からなる群より選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

Het がフラニレンまたはチオフェニレンであり、 R^X が、置換されていてもよいアミノから選択され、アミノ基がHおよび C_{1-20} アルキルから選択されるか、または窒素原子と一緒にになって C_{5-20} 複素環式基を形成している、請求項9に記載の化合物。

30

【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項12】

ヒトまたは動物の身体の治療方法で用いるための、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

細胞PARP (PARP-1および/またはPARP-2)の活性を阻害することによりポリ(ADP-リボース)鎖形成を阻止するための医薬品の製造における、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物の使用。

40

【請求項14】

血管疾患；敗血性ショック；虚血性傷害；再灌流傷害；神経毒性；出血性ショック；炎症性疾患；多発性硬化症；糖尿病の副次的影響の治療；心血管外科手術後の細胞毒性(cytotoxicity)またはPARPの活性の阻害により改善される疾患の急性治療のための医薬品の製造における、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項15】

癌療法において補助剤として用いるための、または電離放射線もしくは化学療法剤による治療のため腫瘍細胞を増強するための医薬品の製造における、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物の使用。

50

【請求項 1 6】

個体におけるHRによるDNA DSB修復経路が欠損している癌の治療で用いる医薬品の製造における、請求項1～10に記載の化合物の使用。

【請求項 1 7】

癌が正常細胞に比べ、HRによりDNA DSBを修復する能力が低下しているまたは抑止されている1つまたは複数の癌細胞を含む、請求項16に記載の使用。

【請求項 1 8】

癌細胞がBRCA1またはBRCA2欠損表現型を有する、請求項17に記載の使用。

【請求項 1 9】

癌細胞はBRCA1またはBRCA2が欠損している、請求項18に記載の使用。

10

【請求項 2 0】

個体が、HRによるDNA DSB修復経路の成分をコードする遺伝子中の突然変異に関してヘテロ接合性である、請求項16～19のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 2 1】

個体がBRCA1および/またはBRCA2中の突然変異に関してヘテロ接合性である、請求項20に記載の使用。

【請求項 2 2】

癌が乳癌、卵巣癌、膵臓癌または前立腺癌である、請求項16～21のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 2 3】

治療が電離放射線または化学療法剤の投与をさらに含む、請求項16～22のいずれか1項に記載の使用。

20

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明はフタラジノン誘導体、および医薬としてのその使用に関する。具体的には、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しても知られ、一般にPARP-1と呼ばれる酵素ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ-1の活性を阻害するためのこれらの化合物の使用に関する。

【背景技術】

30

【0 0 0 2】

哺乳動物酵素PARP-1 (113 kDaのマルチドメインタンパク質)は、DNA一本鎖または二本鎖切断を認識し、その切断に迅速に結合するその能力を通じてDNA損傷のシグナル伝達に関与している(D'Amours et al., Biochem. J., 342, 249-268 (1999))。

【0 0 0 3】

ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼのファミリーには、現在、およそ18種のタンパク質が含まれており、これらは全てその触媒ドメインにおいてある程度の相同意を示すが、その細胞機能が異なっている(Ame et al., Bioessays., 26(8), 882-893 (2004))。このファミリーのなかでPARP-1 (当初からのメンバー)とPARP-2はこれまでのところ、その触媒活性がDNA鎖切断の発生によって刺激される唯一の酵素であり、このことがファミリーのなかでこれらの酵素を特異にしている。

40

【0 0 0 4】

現在では、PARP-1が遺伝子増幅、細胞分裂、分化、アポトーシス、DNA塩基除去修復、およびテロメア長や染色体安定性に対する効果を含め、さまざまなDNA関連の機能に関与していることが知られている(d'Adda di Fagagna, et al., Nature Gen., 23(1), 76-80 (1999))。

【0 0 0 5】

PARP-1がDNA修復やその他の過程を調節する機序に関する研究から、細胞核内のポリ(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., ADP-Ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological Significance, Spri

50

nger-Verlag, Berlin (1987))。DNA結合し、活性化したPARP-1はNAD⁺を利用して、トポイソメラーゼ、ヒストンおよびPARPそれ自体を含むさまざま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., Biochem. Biophys. Res. Commun., 245, 1-10 (1998))。

【0006】

ポリ(ADP-リボシル)化は同様に、悪性形質転換と関連している。例えば、PARP-1活性は、SV40で形質転換された線維芽細胞の単離核においていっそう高く、さらに白血病細胞と結腸癌細胞のどちらも、対応する正常な白血球や結腸粘膜よりも高い酵素活性を示す(Miwa, et al., Arch. Biochem. Biophys., 181, 313-321 (1977); Burzio, et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 149, 933-938 (1975); およびHirai, et al., Cancer Res., 43, 3441-3446 (1983))。最近になって、良性の前立腺細胞に比べて悪性の前立腺腫瘍では、活性PARP(主にPARP-1)の著しいレベル増加がいっそう高いレベルの遺伝的不安定性と関連することが確認されている(Mcnealy, et al., Anticancer Res., 23, 1473-1478 (2003))。

【0007】

いくつかの低分子量PARP-1阻害剤を用いて、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の阻害により、DNA鎖切断および細胞殺滅の顕著な増加が起こる(Durkacz, et al., Nature, 283, 593-596 (1980); Berger, N.A., Radiation Research, 101, 4-14 (1985))。

【0008】

それ以降、そのような阻害剤は、致死的となりうる損傷の修復を抑制することにより、放射線応答の効果を促進することが明らかにされている(Ben-Hur, et al., British Journal of Cancer, 49 (Suppl. VI), 34-42 (1984); Schlicker, et al., Int. J. Radiat. Biol., 75, 91-100 (1999))。PARP阻害剤は、低酸素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5,032,617号; 米国特許第5,215,738号および米国特許第5,041,653号)。ある種の腫瘍細胞系では、PARP-1(およびPARP-2)活性の化学的阻害は同様に、非常に低線量の放射線に対する顕著な増感と関連している(Chalmers, Clin. Oncol., 16(1), 29-39 (2004))。

【0009】

さらに、PARP-1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., Genes Dev., 9, 509-520 (1995); Menissier de Murcia, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 7303-7307 (1997))。より最近のデータは、PARP-1およびPARP-2がゲノム安定性の維持において重複性と非重複性の両機能を保有することを示唆しており、それらをともに興味深い標的としている(Menissier de Murcia, et al., EMBO J., 22(9), 2255-2263 (2003))。

【0010】

PARP-1の役割は、ある種の血管疾患、敗血性ショック、虚血性傷害および神経毒性においても実証されている(Cantoni, et al., Biochim. Biophys. Acta, 1014, 1-7 (1989); Szabo, et al., J. Clin. Invest., 100, 723-735 (1997))。後にPARP-1によって認識されるDNAの鎖切断を引き起こす酸素ラジカルDNA損傷は、PARP-1阻害剤試験によって示されるように、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., J. Neurosci. Res., 39, 38-46 (1994); Said, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 93, 4688-4692 (1996))。最近になって、PARPは出血性ショックの病因に関与することが実証されている(Liaudet, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97(3), 10203-10208 (2000))。

【0011】

哺乳動物細胞の効率的なレトロウイルス感染が、PARP-1活性の阻害により遮断されることも実証されている。組換えレトロウイ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されている(Gaken, et al., J. Virology, 70(6), 3992-4000 (1996))。PARP-1阻害剤はこのように、抗ウイルス療法および癌治療で用いる

10

20

30

40

50

のに開発されている(国際公開公報第91/18591号)。

【0012】

さらに、PARP-1阻害は、ヒト線維芽細胞において加齢特性の開始を遅延させると推測されている(Rattan and Clark, Biochem. Biophys. Res. Comm., 201(2), 665-672 (1994))。これはPARPがテロメア機能の制御で果たす役割に関係しているかもしれない(d'Adda di Fagagna, et al., Nature Gen., 23(1), 76-80 (1999))。

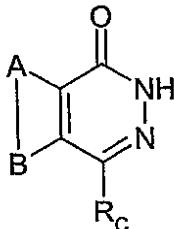
【0013】

PARP-1阻害剤は同様に、炎症性腸疾患(Szabo C., Role of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Activation in the Pathogenesis of Shock and Inflammation, In PARP as a Therapeutic Target; Ed J. Zhang, 2002 by CRC Press; 169-204)、潰瘍性大腸炎(Zingarelli, B., et al., Immunology, 113(4), 509-517 (2004))およびクローン病(Jijon, H.B., et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 279, G641-G651 (2000))の治療に関連すると考えられている。

【0014】

本発明者らの一部はPARP阻害剤として作用する1(2H)-フタラジノン化合物のクラスについて以前に記述している(国際公開公報第02/36576号)。この化合物は次の一般式を有する:

【化1】



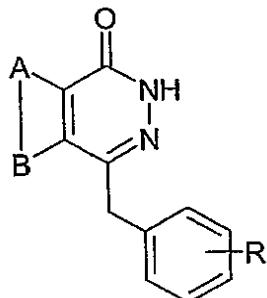
10

20

【0015】

ここでAおよびBは一緒にになって、置換されていてもよい縮合芳香環を表し、ここでRcは-L-Rlにより表される。多数の例は次式のものである:

【化2】



30

【0016】

ここでRは1つまたは複数の任意選択の置換基を表す。

【発明の開示】

40

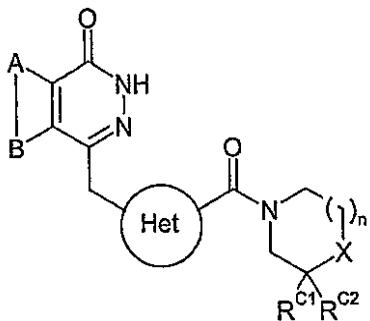
【0017】

本発明者らは今回、Rがある性質のものであって、フェニル基が置き換えられている化合物がPARP活性の驚くべき阻害レベルを示し、かつ/または腫瘍細胞の、放射線治療および種々の化学療法に対する驚くべき増強(potentiation)レベルを示すことを発見した。

【0018】

したがって、本発明の第1の局面では、式(I)の化合物、ならびにその異性体、塩、溶媒和物、化学的に保護された形態、およびプロドラッグを提供する:

【化3】



10

【0019】

式中で：

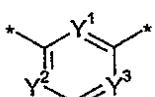
AおよびBは一緒になって、置換されていてもよい縮合芳香環を表し；

XはNR^XまたはCR^XR^Yとすることができる；X=NR^Xならばnは1または2であり、X=CR^XR^Yならばnは1であり；R^XはH、置換されていてもよいC₁₋₂₀アルキル、C₅₋₂₀アリール、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、アミド、チオアミド、エステル、アシル、およびスルホニル基からなる群より選択され；R^YはH、ヒドロキシ、アミノから選択され；あるいはR^XおよびR^Yは一緒になってスピロ-C₃₋₇シクロアルキルまたはヘテロシクリル基を形成してもよく；R^{C1}およびR^{C2}は水素およびC₁₋₄アルキルからなる群より独立して選択され、またはXがCR^XR^Yである場合、R^{C1}、R^{C2}、R^XおよびR^Yは、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、置換されていてもよい縮合芳香環を形成してもよく；R¹はHおよびハロから選択され；ならびに

Hetは以下から選択される：

【化4】

(i)



20

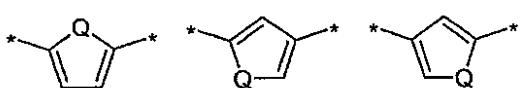
30

【0020】

ここでY¹はCHおよびNから選択され、Y²はCHおよびNから選択され、Y³はCH、CFおよびNから選択され、ここでY¹、Y²およびY³の1つまたは2つだけをNとすることができます；ならびに

【化5】

(ii)



40

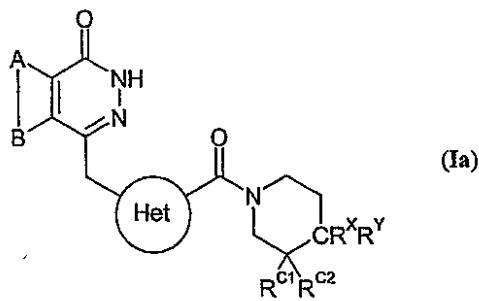
【0021】

ここでQはOまたはSである。

【0022】

したがって、XがCR^XR^Yであるならば、nは1であり、化合物は式(Ia)のものである：

【化6】

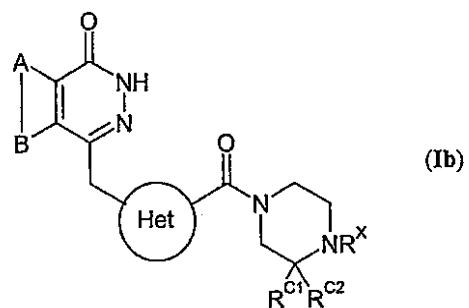


10

【0 0 2 3】

XがNR^Xであり、nが1であるなら、化合物は式(Ib)のものである：

【化7】

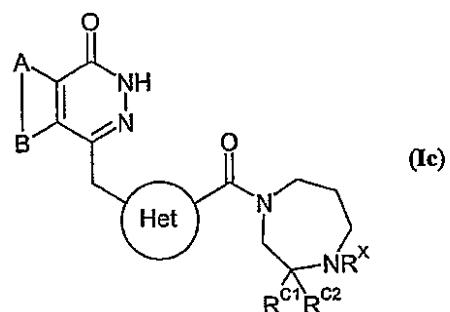


20

【0 0 2 4】

XがNR^Xであり、nが2であるなら、化合物は式(Ic)のものである：

【化8】

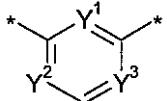
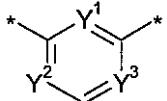
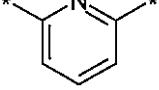
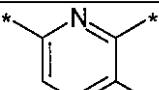
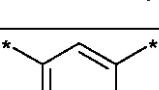
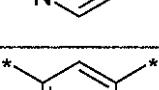
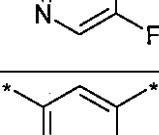
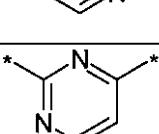
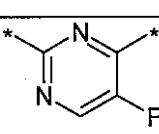
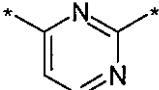
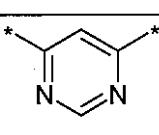


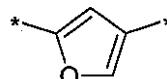
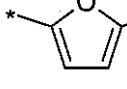
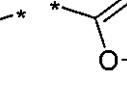
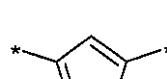
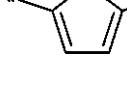
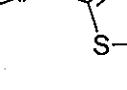
30

【0 0 2 5】

Hetとして可能であるものは以下である：

【表1】

	式			基
	Y ¹	Y ²	Y ³	
	N	CH	CH	
	N	CH	CF	
	CH	N	CH	
	CH	N	CF	
	CH	CH	N	
	N	N	CH	
	N	N	CF	
	N	CH	N	
	CH	N	N	

	Q			
		O	S	
	O	  		
	S	  		

【0026】

本発明の第2の局面では、第1の局面の化合物および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【0027】

10

20

30

40

50

本発明の第3の局面では、ヒトまたは動物の身体の治療方法における第1の局面の化合物の使用を提供する。

【0028】

本発明の第4の局面では、以下のための医薬品の製造における本発明の第1の局面で定義される化合物の使用を提供する：

- (a) 細胞PARP (PARP-1および/またはPARP-2)の活性を阻害することによりポリ(ADP-リボース)鎖形成を阻止する；
- (b) 卒中およびパーキンソン病；出血性ショック；関節炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎およびクローン病などの炎症性疾患；多発性硬化症；糖尿病の副次的影響の急性および慢性治療を含め、血管疾患；敗血性ショック；脳および心血管の両虚血性傷害；脳および心血管の両再灌流傷害；神経毒性の治療；ならびに心血管外科手術後の細胞毒性(cytotoxicity)またはPARPの活性の阻害により改善される疾患の急性治療；
- (c) 癌療法における補助剤としての使用または電離放射線もしくは化学療法剤による治療のため腫瘍細胞を増強するための使用。

10

20

30

【0029】

具体的には、本発明の第1の局面で定義される化合物をメタンスルホン酸メチル(MMS)、テモゾロマイドおよびダカルバジン(DTIC)などのアルキル化剤とともに、同様にトポテカン、イリノテカン、ルビテカン、エキサテカン、ルルトテカン、ギメテカン(Gimetecan)、ジフロモテカン(ホモカンプトテシン)；および7-置換非シラテカン；7-シリルカンプトテシン、BNP 1350のようなトポイソメラーゼI阻害剤；ならびにインドロカルバゾールなどの非カンプトテシン系トポイソメラーゼI阻害剤、同様にベンゾフェナジン、XR 11576/MLN 576およびベンゾピリドインドールのようなトポイソメラーゼIおよびII重阻害剤とともに抗癌併用療法で(または補助剤として)使用することができる。そのような併用は、例えば、特定の薬剤に対する好ましい投与方法に応じ静脈内投与製剤としてまたは経口投与により与えることができよう。

20

【0030】

本発明の他のさらなる局面では、第1の局面で定義される化合物の治療的有効量を好ましくは医薬組成物の形態で、治療の必要性がある被験体に投与する段階を含む、PARPの阻害により改善される疾患の治療を提供し、および第1の局面で定義される化合物の治療的有効量を好ましくは医薬組成物の形態で、放射線療法(電離放射線)または化学療法剤とともにまたは逐次的に組み合わせて治療の必要性がある被験体に投与する段階を含む、癌の治療を提供する。

30

【0031】

本発明のさらなる局面では、化合物は、相同組換え(HR)によるDNA二本鎖切断(DSB)修復活性が欠損している癌の治療用医薬品の製造で使用することができ、または化合物の治療的有効量を前記患者に投与する段階を含む、HRによるDNA DSB修復活性が欠損している癌を有する患者の治療で使用することができる。

40

【0032】

HRによるDNA DSB修復経路は、連続的DNAヘリックスを再編成する相同機構を介してDNA中の二本鎖切断(DSB)を修復する(K.K. Khanna and S.P. Jackson, Nat. Genet. 27(3): 247-254 (2001))。HRによるDNA DSB修復経路の構成成分としてはATM (NM_000051)、RAD51 (NM_002875)、RAD51L1 (NM_002877)、RAD51C (NM_002876)、RAD51L3 (NM_002878)、DMC1 (NM_007068)、XRCC2 (NM_005431)、XRCC3 (NM_005432)、RAD52 (NM_002879)、RAD54L (NM_003579)、RAD54B (NM_012415)、BRCA1 (NM_007295)、BRCA2 (NM_000059)、RAD50 (NM_005732)、MRE11A (NM_005590)およびNBS1 (NM_002485)が挙げられるが、これらに限定されることはない。HRによるDNA DSB修復経路に関与するその他のタンパク質の中には、EMSYなどの調節因子がある(Hughes-Davies, et al., Cell, 115, pp523-535)。HR構成成分は同様に、Wood, et al., Science, 291, 1284-1289 (2001)に記述されている。

40

【0033】

HRによるDNA DSB修復が欠損している癌は、正常細胞に比べ、その経路を通じてDNA DSB

50

を修復する能力が低下しているまたは抑止されている1つまたは複数の癌細胞を含みうる、またはその癌細胞からなりうる。すなわち、HRによるDNA DSB修復経路の活性が1つまたは複数の癌細胞で低下しているまたは消失している可能性がある。

【0034】

HRによるDNA DSB修復経路の1つまたは複数の構成成分の活性が、HRによるDNA DSB修復が欠損している癌を抱える個体の1つまたは複数の癌細胞で消失している可能性がある。HRによるDNA DSB修復経路の構成成分は、当技術分野において十分に特徴付けられており(例えば、Wood, et al., *Science*, 291, 1284-1289 (2001)を参照のこと)、上記の構成成分を含む。

【0035】

いくつかの好ましい態様では、癌細胞は、BRCA1および/またはBRCA2欠損表現型を有することができ、すなわちBRCA1および/またはBRCA2活性が癌細胞で低下しているまたは消失している。この表現型を有する癌細胞は、例えば、コードする核酸中の突然変異もしくは多型によって、または調節因子をコードする遺伝子、例えばBRCA2調節因子をコードするEMSY遺伝子中の増幅、突然変異もしくは多型によって(Hughes-Davies, et al., *Cell*, 115, 523-535)または遺伝子プロモーターのメチル化などの後成的機構によりBRCA1および/またはBRCA2が欠損している可能性があり、すなわちBRCA1および/またはBRCA2の発現および/または活性が癌細胞で低下しているまたは消失している可能性がある。

10

【0036】

BRCA1およびBRCA2は公知の腫瘍抑制因子であり、その野生型の対立遺伝子がヘテロ接合保因者の腫瘍で失われることが多い(Jasin M., *Oncogene*, 21(58), 8981-93 (2002); Tut, et al., *Trends Mol Med.*, 8(12), 571-6, (2002))。乳癌とのBRCA1および/またはBRCA2突然変異の関連性は、当技術分野において十分に特徴付けられている(Radice, P.J., *Exp Clin Cancer Res.*, 21(3 Suppl), 9-12 (2002))。BRCA2結合因子をコードするEMSY遺伝子の増幅が、乳房および卵巣癌と関連することも知られている。

20

【0037】

BRCA1および/またはBRCA2中の突然変異の保因者は、卵巣癌、前立腺癌および膵臓癌の危険性も高い。

【0038】

いくつかの好ましい態様では、個体はBRCA1および/もしくはBRCA2またはその調節因子中の、突然変異および多型などの、1つまたは複数の変異に関してヘテロ接合性である。BRCA1およびBRCA2中の変異の検出は、当技術分野において周知であり、例えば欧州特許第699 754号、欧州特許第705 903号、Neuhausen, S.L. and Ostrander, E.A., *Genet. Test*, 1, 75-83 (1992); Janatova M., et al., *Neoplasma*, 50(4), 246-50 (2003)に記述されている。BRCA2結合因子EMSYの増幅の測定はHughes-Davies, et al., *Cell*, 115, 523-535)に記述されている。

30

【0039】

癌と関連する突然変異および多型は、変異体核酸配列の存在を検出することにより核酸レベルで、または変異体(すなわち、突然変異体または対立遺伝子変異体)ポリペプチドの存在を検出することによりタンパク質レベルで検出することができる。

40

【0040】

定義

「芳香環」という用語は、環式芳香族構造、つまり、非局在化 -電子軌道を有する環式構造を指すよう従来の意味で本明細書において用いられる。

【0041】

主要な中心核に縮合された、すなわち-A-B-により形成された芳香環は、さらなる縮合芳香環を持つ(例えば、ナフチルまたはアントラセニル基をもたらす)ことができる。芳香環は炭素原子だけを含んでもよく、または炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄原子を含むがこれらに限定されない、1つもしくは複数のヘテロ原子を含んでもよい。芳香環は5または6環原子を有することが好ましい。

50

【0042】

芳香環は置換されていてもよい。置換基それ自体がアリール基を含むなら、このアリール基は、置換基が結合しているアリール基の一部であるとは考えられない。例えば、ビフェニル基は、フェニル基で置換されたフェニル基(单一の芳香環を含むアリール基)であると本明細書において考えられる。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基(单一の芳香環を含むアリール基)であると考えられる。

【0043】

好みの態様の1つの群では、芳香族基は、炭素、窒素、酸素および硫黄から選択される5または6個の環原子を有する单一の芳香環を含み、その環は置換されていてもよい。これら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が挙げられるが、これらに限定されることはない。2-ピロンは芳香環であると考えることもできるが、さほど好ましくはない。

10

【0044】

芳香環が6個の原子を有するならば、好ましくは、環原子の少なくとも4個、または場合により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みの。適当な基としてはヘテロ原子なしの環(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)が挙げられる。

20

【0045】

芳香環が5個の環原子を有するならば、好ましくは、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。適当な環としては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(イソチアゾール、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(イソオキサゾールまたはオキサゾール)が挙げられる。

20

【0046】

芳香環は任意の利用可能な環位置に1つまたは複数の置換基を持つことができる。これらの置換基はハロ、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、C₁₋₇アルキル、C₃₋₂₀ヘテロシクリルおよびC₅₋₂₀アリールから選択される。芳香環は同様に、一緒になって環を形成している1つまたは複数の置換基を持つことができる。具体的には、これらは、mが2、3、4または5であり、pが1、2または3である式-(CH₂)_m-または-O-(CH₂)_p-O-のものとすることができます。

30

【0047】

アルキル：本明細書において用いられる「アルキル」という用語は、(特別の定めのない限り)1~20個の炭素原子を有する炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することによって得られる一価の部分に関係し、これは脂肪族または脂環式であってもよく、これは飽和であってもまたは不飽和(例えば、部分的に不飽和、完全に不飽和)であってもよい。したがって、「アルキル」という用語は、以下に論じられる亜分類アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル(cycloalkyenyl)、シクロアルキニルなどを含む。

40

【0048】

アルキル基との関連で、接頭部(例えば、C₁₋₄、C₁₋₇、C₁₋₂₀、C₂₋₇、C₃₋₇など)は炭素原子数、または炭素原子数の範囲を意味する。例えば、本明細書において用いられる「C₁₋₄アルキル」という用語は、1~4個の炭素原子を有するアルキル基に関係する。アルキル基の群の例としてはC₁₋₄アルキル(「低級アルキル」)、C₁₋₇アルキル、およびC₁₋₂₀アルキルが挙げられる。第1の接頭部は、その他の制約に応じて変わる場合があることに留意されたい。例えば、不飽和アルキル基の場合、第1の接頭部は少なくとも2でなければならず、環式アルキル基の場合、第1の接頭部は少なくとも3でなければならないなど。

50

【0049】

(非置換)飽和アルキル基の例としてはメチル(C_1)、エチル(C_2)、プロピル(C_3)、ブチル(C_4)、ペンチル(C_5)、ヘキシリ(C_6)、ヘプチル(C_7)、オクチル(C_8)、ノニル(C_9)、デシル(C_{10})、ウンデシル(C_{11})、ドデシル(C_{12})、トリデシル(C_{13})、テトラデシル(C_{14})、ペンタデシル(C_{15})およびエイコデシル(C_{20})が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0050】

(非置換)飽和直鎖状アルキル基の例としてはメチル(C_1)、エチル(C_2)、n-プロピル(C_3)、n-ブチル(C_4)、n-ペンチル(アミル)(C_5)、n-ヘキシリ(C_6)およびn-ヘプチル(C_7)が挙げられるが、これらに限定されることはない。

10

【0051】

(非置換)飽和分枝状アルキル基の例としてはイソ-プロピル(C_3)、イソ-ブチル(C_4)、sec-ブチル(C_4)、tert-ブチル(C_4)、イソ-ペンチル(C_5)およびネオ-ペンチル(C_5)が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0052】

アルケニル：本明細書において用いられる「アルケニル」という用語は、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基に関係する。アルケニル基の例としては C_{2-4} アルケニル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-20} アルケニルが挙げられる。

20

【0053】

(非置換)不飽和アルケニル基の例としてはエテニル(ビニル、 $-CH=CH_2$)、1-プロペニル($-CH=CH-CH_3$)、2-プロペニル(アリル、 $-CH-CH=CH_2$)、イソプロペニル(1-メチルビニル、 $-C(CH_3)=CH_2$)、ブテニル(C_4)、ペンテニル(C_5)およびヘキセニル(C_6)が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0054】

アルキニル：本明細書において用いられる「アルキニル」という用語は、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基に関係する。アルキニル基の例としては C_{2-4} アルキニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{2-20} アルキニルが挙げられる。

【0055】

(非置換)不飽和アルキニル基の例としてはエチニル(ethynyl)(エチニル(ethynyl)、 $-CCH$)および2-プロピニル(プロパルギル、 $-CH_2-C-CH$)が挙げられるが、これらに限定されることはない。

30

【0056】

シクロアルキル：本明細書において用いられる「シクロアルキル」という用語は、シクリル基でもあるアルキル基、つまり、炭素環式化合物の炭素環の脂環式環原子から水素原子を除去することによって得られる一価の部分に関係し、この炭素環は飽和であってもまたは不飽和(例えば、部分的に不飽和、完全に不飽和)であってもよく、この部分は3~20個の環原子を含めて、(特別の定めのない限り)3~20個の炭素原子を有する。したがって、「シクロアルキル」という用語は、亜分類シクロアルケニルおよびシクロアルキニルを含む。各環は3~7個の環原子を有することが好ましい。シクロアルキル基の群の例としては C_{3-20} シクロアルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキルが挙げられる。

40

【0057】

シクロアルキル基の例としては、以下に由来するものが挙げられるが、それらに限定されることはない：

飽和单環式炭化水素化合物：

シクロプロパン(C_3)、シクロブタン(C_4)、シクロペンタン(C_5)、シクロヘキサン(C_6)、シクロヘプタン(C_7)、メチルシクロプロパン(C_4)、ジメチルシクロプロパン(C_5)、メチルシクロブタン(C_5)、ジメチルシクロブタン(C_6)、メチルシクロペンタン(C_6)、ジメチルシクロペンタン(C_7)、メチルシクロヘキサン(C_7)、ジメチルシクロヘキサン(C_8)、メンタン(C_{10})；

50

不飽和単環式炭化水素化合物:

シクロプロテン(C₃)、シクロブテン(C₄)、シクロペンテン(C₅)、シクロヘキセン(C₆)、メチルシクロプロテン(C₄)、ジメチルシクロプロテン(C₅)、メチルシクロブテン(C₅)、ジメチルシクロブテン(C₆)、メチルシクロペンテン(C₆)、ジメチルシクロペンテン(C₇)、メチルシクロヘキセン(C₇)、ジメチルシクロヘキセン(C₈);

飽和多環式炭化水素化合物:

ツジャン(C₁₀)、カラ(C₁₀)、ピナン(C₁₀)、ボルナン(C₁₀)、ノルカラ(C₇)、ノルピナ(C₇)、ノルボルナン(C₇)、アダマンタン(C₁₀)、デカリン(デカヒドロナフタレン)(C₁₀) ;

不飽和多環式炭化水素化合物:

カンフェン(C₁₀)、リモネン(C₁₀)、ピネン(C₁₀);

芳香環を有する多環式炭化水素化合物:

インデン(C₉)、インダン(例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデン)(C₉)、テトラリン(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン)(C₁₀)、アセナフテン(C₁₂)、フルオレン(C₁₃)、フェナレン(C₁₃)、アセフェナントレン(C₁₅)、アセアントレン(C₁₆)、コラントレン(C₂₀)。

【0058】

ヘテロシクリル: 本明細書において用いられる「ヘテロシクリル」という用語は、複素環式化合物の環原子から水素原子を除去することによって得られる一価の部分に関係し、この部分は(特別の定めのない限り)3~20個の環原子を有し、そのうちの1~10個が環ヘテロ原子である。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個が環ヘテロ原子である。

【0059】

この関連で、接頭部(例えば、C₃₋₂₀、C₃₋₇、C₅₋₆など)は、炭素原子であれヘテロ原子であれ、環原子数または環原子数の範囲を意味する。例えば、本明細書において用いられる「C₅₋₆ヘテロシクリル」という用語は、5または6個の環原子を有するヘテロシクリル基に関係する。ヘテロシクリル基の群の例としてはC₃₋₂₀ヘテロシクリル、C₅₋₂₀ヘテロシクリル、C₃₋₁₅ヘテロシクリル、C₅₋₁₅ヘテロシクリル、C₃₋₁₂ヘテロシクリル、C₅₋₁₂ヘテロシクリル、C₃₋₁₀ヘテロシクリル、C₅₋₁₀ヘテロシクリル、C₃₋₇ヘテロシクリル、C₅₋₇ヘテロシクリル、およびC₅₋₆ヘテロシクリルが挙げられる。

【0060】

単環式ヘテロシクリル基の例としては、以下に由来するものが挙げられるが、それらに限定されることはない:

N₁: アジリジン(C₃)、アゼチジン(C₄)、ピロリジン(テトラヒドロピロール)(C₅)、ピロリン(例えば、3-ピロリン、2,5-ジヒドロピロール)(C₅)、2H-ピロールまたは3H-ピロール(イソピロール、イソアゾール)(C₅)、ピペリジン(C₆)、ジヒドロピリジン(C₆)、テトラヒドロピリジン(C₆)、アゼピン(C₇);

O₁: オキシラン(C₃)、オキセタン(C₄)、オキソラン(テトラヒドロフラン)(C₅)、オキソール(ジヒドロフラン)(C₅)、オキサン(テトラヒドロピラン)(C₆)、ジヒドロピラン(C₆)、ピラン(C₆)、オキセピン(C₇);

S₁: チイラン(C₃)、チエタン(C₄)、チオラン(テトラヒドロチオフェン)(C₅)、チアン(テトラヒドロチオピラン)(C₆)、チエパン(C₇);

O₂: ジオキソラン(C₅)、ジオキサン(C₆)、およびジオキセパン(C₇);

O₃: トリオキサン(C₆);

N₂: イミダゾリジン(C₅)、ピラゾリジン(ジアゾリジン)(C₅)、イミダゾリン(C₅)、ピラゾリン(ジヒドロピラゾール)(C₅)、ピペラジン(C₆);

N₁O₁: テトラヒドロオキサゾール(C₅)、ジヒドロオキサゾール(C₅)、テトラヒドロイソオキサゾール(C₅)、ジヒドロイソオキサゾール(C₅)、モルホリン(C₆)、テトラヒドロオキサン(C₆)、ジヒドロオキサン(C₆)、オキサン(C₆);

N₁S₁: チアゾリン(C₅)、チアゾリジン(C₅)、チオモルホリン(C₆);

N₂O₁: オキサジアジン(C₆);

10

20

30

40

50

O_1S_1 : オキサチオール(C_5)およびオキサチアン(チオキサン) (C_6)；ならびに

$N_1O_1S_1$: オキサチアジン (C_6)。

【0061】

置換(非芳香族)单環式ヘテロシクリル基の例としては、環式のサッカライド、例えば、アラビノフラノース、リキソフラノース、リボフラノースおよびキシロフラノース(xylofuranose)などのフラノース(C_5)、ならびにアロピラノース、アルトロピラノース、グルコピラノース、マンノピラノース、グロピラノース、イドピラノース、ガラクトピラノースおよびタロピラノースなどのピラノース(C_6)に由来するものが挙げられる。

【0062】

スピロ- $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルまたはヘテロシクリル：本明細書において用いられる「スピロ $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルまたはヘテロシクリル」という用語は、両方の環に共通な単一原子によって別の環に連結された $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルまたは $C_{3\sim 7}$ ヘテロシクリル環を指す。

【0063】

$C_{5\sim 20}$ アリール：本明細書において用いられる「 $C_{5\sim 20}$ アリール」という用語は、 $C_{5\sim 20}$ 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によって得られる一価の部分に関係し、前記化合物は1つの環、または2つもしくはそれ以上の(例えば、縮合)環を有し、5~20個の環原子を有し、前記環の少なくとも1つが芳香環である。各環は5~7個の環原子を有することが好ましい。

【0064】

環原子は「カルボアリール基」と同じように、全て炭素原子であってもよく、この場合、この基は好都合に「 $C_{5\sim 20}$ カルボアリール」基と称されてもよい。

【0065】

環ヘテロ原子を持たない $C_{5\sim 20}$ アリール基(すなわち $C_{5\sim 20}$ カルボアリール基)の例としては、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})に由来するものが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0066】

あるいは、環原子は「ヘテロアリール基」と同じように、酸素、窒素および硫黄を含むがこれらに限定されない、1個または複数個のヘテロ原子を含んでもよい。この場合、この基は好都合に「 $C_{5\sim 20}$ ヘテロアリール」基と称されてもよく、「 $C_{5\sim 20}$ 」は炭素原子であれヘテロ原子であれ、環原子を意味する。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。

【0067】

$C_{5\sim 20}$ ヘテロアリール基の例としてはフラン(オキソール)、チオフェン(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、テトラゾールおよびオキサトリアゾールに由来する C_5 ヘテロアリール基；ならびにイソオキサン、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)およびトリアジンに由来する C_6 ヘテロアリール基が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0068】

ヘテロアリール基は、炭素または複素環原子を介して結合されてもよい。

【0069】

縮合環を含む $C_{5\sim 20}$ ヘテロアリール基の例としては、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、イソインドールに由来する 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、ピリドピリジンに由来する C_{10} ヘテロアリール基；アクリジンおよびキサンテンに由来する C_{14} ヘテロアリール基が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0070】

上記のアルキル、ヘテロシクリル、およびアリール基は、単体であれ他の置換基の一部

10

20

30

40

50

あれ、それら自体および下記のさらなる置換基から選択される1つまたは複数の基でそれら自体が置換されていてもよい。

【0071】

ハロ：-F、-Cl、-Br、および-I。

【0072】

ヒドロキシ：-OH。

【0073】

エーテル：-OR、式中でRはエーテル置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基(C₁₋₇アルコキシ基とも呼ばれる)、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基(C₃₋₂₀ヘテロシクリルオキシ基とも呼ばれる)、またはC₅₋₂₀アリール基(C₅₋₂₀アリールオキシ基とも呼ばれる)、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。

10

【0074】

ニトロ：-NO₂。

【0075】

シアノ(ニトリル、カルボニトリル)：-CN。

【0076】

アシル(ケト)：-C(=O)R、式中でRはアシル置換基、例えば、H、C₁₋₇アルキル基(C₁₋₇アルキルアシルまたはC₁₋₇アルカノイルとも呼ばれる)、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基(C₃₋₂₀ヘテロシクリルアシルとも呼ばれる)、またはC₅₋₂₀アリール基(C₅₋₂₀アリールアシルとも呼ばれる)、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。アシル基の例としては-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)が挙げられるが、これらに限定されることはない。

20

【0077】

カルボキシ(カルボン酸)：-COOH。

【0078】

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、式中でRはエステル置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、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。エステル基の例としては-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃ および-C(=O)OPhが挙げられるが、これらに限定されることはない。

30

【0079】

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、式中でR¹およびR²はアミノ基に対し定義されるように、独立してアミノ置換基である。アミド基の例としては-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は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、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ニルカルボニルのように複素環式構造を形成しているアミド基が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0080】

アミノ：-NR¹R²、式中でR¹およびR²は独立してアミノ置換基、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呼ばれる)、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基または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「環式」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緒にになって、4~8個の環原子を有する複素環式環を形成している。アミノ基の例としては-NH₂、-NHCH₃、-NHCH(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂ および-NHPhが挙げられるが、これらに限定されることはない。環式アミノ基の例としてはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、パーヒドロジアゼビニル、モルホリノおよびチオモルホリノが挙げられるが、これらに限定されることはない。特に、環式アミノ基は、本明細書に定義される置換基、例えば、カルボキシ、カルボキシレートおよびアミドのいずれかによりその環上で置換されていてもよい。

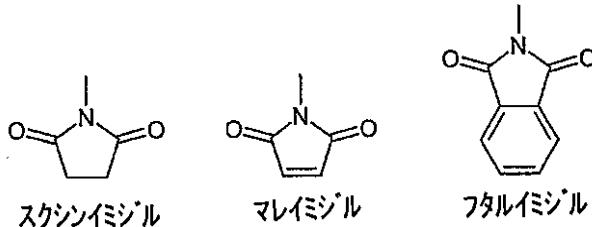
40

50

【0081】

アシルアミド(アシルアミノ): $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ 、式中で R^1 はアミド置換基、例えば、水素、 $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3\text{-}20}$ ヘテロシクリル基または $\text{C}_{5\text{-}20}$ アリール基、好ましくはHまたは $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキル基、最も好ましくはHであり、 R^2 はアシル置換基、例えば、 $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3\text{-}20}$ ヘテロシクリル基または $\text{C}_{5\text{-}20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキル基である。アシルアミド基の例としては $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$ が挙げられるが、これらに限定されることはない。 R^1 および R^2 は、例えば、スクシンイミジル、マレイイミジルおよびフタルイミジルのように、一緒にになって環式構造を形成することができる:

【化9】



10

【0082】

ウレイド: $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、式中で R^2 および R^3 は独立して、アミノ基に対し定義されたアミノ置換基であり、 R^1 はウレイド置換基、例えば、水素、 $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3\text{-}20}$ ヘテロシクリル基または $\text{C}_{5\text{-}20}$ アリール基、好ましくは水素または $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキル基である。ウレイド基の例としては $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCONHMe}$ 、 $-\text{NHCONHET}$ 、 $-\text{NHCONMe}_2$ 、 $-\text{NHCONET}_2$ 、 $-\text{NMeCO}\text{NH}_2$ 、 $-\text{NMeCONHMe}$ 、 $-\text{NMeCONHET}$ 、 $-\text{NMeCONMe}_2$ 、 $-\text{NMeCONET}_2$ および $-\text{NHCONHPh}$ が挙げられるが、これらに限定されることはない。

20

【0083】

アシルオキシ(リバースエステル): $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、式中で R はアシルオキシ置換基、例えば、 $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3\text{-}20}$ ヘテロシクリル基または $\text{C}_{5\text{-}20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキル基である。アシルオキシ基の例としては $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (アセトキシ)、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ および $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ が挙げられるが、これらに限定されることはない。

30

【0084】

チオール: $-\text{SH}$ 。

【0085】

チオエーテル(スルフィド): $-\text{SR}$ 、式中で R はチオエーテル置換基、例えば、 $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキル基($\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキルチオ基とも呼ばれる)、 $\text{C}_{3\text{-}20}$ ヘテロシクリル基または $\text{C}_{5\text{-}20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキル基である。 $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキルチオ基の例としては $-\text{SCH}_3$ および $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ が挙げられるが、これらに限定されることはない。

40

【0086】

スルホキシド(スルフィニル): $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ 、式中で R はスルホキシド置換基、例えば、 $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3\text{-}20}$ ヘテロシクリル基または $\text{C}_{5\text{-}20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキル基である。スルホキシド基の例としては $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ および $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0087】

スルホニル(スルホン): $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ 、式中で R はスルホン置換基、例えば、 $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキル基、 $\text{C}_{3\text{-}20}$ ヘテロシクリル基または $\text{C}_{5\text{-}20}$ アリール基、好ましくは $\text{C}_{1\text{-}7}$ アルキル基である。スルホン基の例としては $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ (メタンスルホニル、メシリル)、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}\text{H}_2\text{CH}_3$ および4-メチルフェニルスルホニル(トシリル)が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0088】

チオアミド(チオカルバミル): $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、式中で R^1 および R^2 は独立して、アミノ基に対し定義されたアミノ置換基である。アミド基の例としては $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$ 、

50

-C(=S)N(CH₃)₂ および -C(=S)NHCH₂CH₃ が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0089】

スルホンアミノ: -NR¹S(=O)₂R、式中でR¹は、アミノ基に対し定義されたアミノ置換基であり、Rはスルホンアミノ置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。スルホンアミノ基の例としては-NHS(=O)₂CH₃、-NHS(=O)₂Ph および -N(CH₃)S(=O)₂C₆H₅ が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0090】

上述のように、上記の置換基を形成する基、例えば、C₁₋₇アルキル、C₃₋₂₀ヘテロシクリルおよびC₅₋₂₀アリールは、それら自体が置換されていてもよい。したがって、上記の定義は、置換されている置換基を網羅する。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0091】

適用できる場合、以下の好ましい実施形態を本発明の各局面に適用することができる。

【0092】

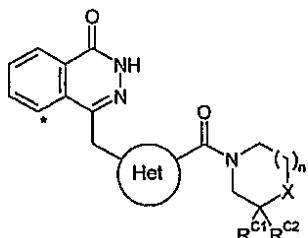
本発明においては、-A-B-により表される縮合芳香環は、好ましくは炭素環原子のみからなり、したがってベンゼン、ナフタレンとすることができる、より好ましくはベンゼンである。上述のように、これらの環は置換されていてもよいが、一部の態様では置換されていないことが好ましい。

【0093】

-A-B-により表される縮合芳香環が置換基を持つなら、中央の環中の炭素原子の 1 位で中央の環にそれ自体が結合している原子に結合していることが好ましい。したがって、縮合芳香環がベンゼン環であるなら、好ましい置換位置は下記式において * により示される:

20

【化10】



30

【0094】

この位置はフタラジノン部分の5位と呼ばれることが多い。

【0095】

置換基は、好ましくはアルコキシ、アミノ、ハロ(例えば、フルオロ)またはヒドロキシ基、より好ましくはC₁₋₇アルコキシ基(例えば、-OMe)である。

【0096】

置換基がハロであるなら、その基はフタラジノン部分の8位にあってもよい。

40

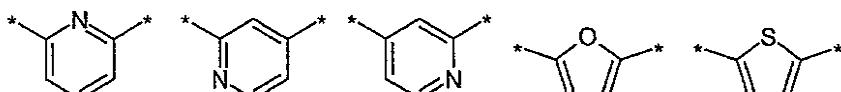
【0097】

好ましくは、Hetはピリジレン、フルオロ-ピリジレン(fluoro-pyridylene)、フラニレンおよびチオフェニレンから選択される。

【0098】

より好ましくは、Hetは以下から選択される:

【化11】

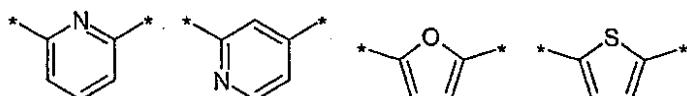


【0099】

50

より好ましくは、Hetは以下から選択される：

【化12】



【0100】

R^{C1} および R^{C2} は水素および C_{1-4} アルキル、より好ましくはHおよびメチルから独立して選択されることが好ましい。 R^{C1} および R^{C2} の少なくとも一方は水素であることがより好ましく、両方とも水素であることが最も好ましい選択肢である。

10

【0101】

n が2である場合、 X は NR^X である。これらの態様では、 R^X はH；置換されていてもよい C_{1-20} アルキル(例えば、置換されていてもよい C_{5-20} アリールメチル)；置換されていてもよい C_{5-20} アリール；エステル置換基が C_{1-20} アルキルであることが好ましい、置換されていてもよいエステル基；置換されていてもよいアシル基；置換されていてもよいアミド基；置換されていてもよいチオアミド基；および置換されていてもよいスルホニル基からなる群より選択されることが好ましい。 R^X はH；置換されていてもよい C_{1-20} アルキル(より好ましくは置換されていてもよい C_{1-7} アルキル、例えばメチル)；およびエステル置換基が C_{1-20} アルキル(より好ましくは置換されていてもよい C_{1-7} アルキル、例えば t -ブチル)であることが好ましい、置換されていてもよいエステル基からなる群より選択されることがさらに好ましい。

20

【0102】

n が1である場合、 X は NR^X または CR^XCR^Y とすることができる。

【0103】

X が NR^X である態様では、 R^X はH；置換されていてもよい C_{1-20} アルキル(例えば、置換されていてもよい C_{5-20} アリールメチル)；置換されていてもよい C_{5-20} アリール；置換されていてもよいアシル；置換されていてもよいスルホニル；置換されていてもよいアミド；および置換されていてもよいチオアミド基からなる群より選択されることが好ましい。

【0104】

これらの態様では、 Het はピリジレンであることが好ましい。

30

【0105】

Het がピリジレンである場合、 R^X は置換されていてもよいアシル；置換されていてもよいスルホニル；および置換されていてもよいアミドからなる群より選択されることがさらに好ましい。

【0106】

Het がフラニレンまたはチオフェニレンである場合、 R^X は置換されていてもよい C_{1-20} アルキル(例えば、置換されていてもよい C_{5-20} アリールメチル)；置換されていてもよい C_{5-20} アリール；置換されていてもよいアシル；置換されていてもよいスルホニル；および置換されていてもよいアミドからなる群より選択されることがさらに好ましい。

【0107】

X が CR^XCR^Y である態様では、 R^Y はHであることが好ましい。 R^X はH；置換されていてもよい C_{1-20} アルキル(例えば、置換されていてもよい C_{5-20} アリールメチル)；置換されていてもよい C_{5-20} アリール；置換されていてもよい C_{3-20} ヘテロシクリル；アシル置換基が C_{5-20} アリールおよび C_{3-20} ヘテロシクリル(heterocyclic) (例えば、ピペラジニル)から選択されることが好ましい、置換されていてもよいアシル；アミノ基がHおよび C_{1-20} アルキルから選択されるか、または窒素原子と一緒にになって C_{5-20} 複素環式基を形成していることが好ましい、置換されていてもよいアミノ；アミノ基がHおよび C_{1-20} アルキルから選択されるか、または窒素原子と一緒にになって C_{5-20} 複素環式基を形成していることが好ましい、置換されていてもよいアミド；ならびにエステル置換基が C_{1-20} アルキル基から選択されることが好ましい、置換されていてもよいエステル基からなる群より選択されることが好

40

50

ましい。

【0108】

これらの態様では、Hetがフラニレンまたはチオフェニレンである場合、R^Xは、アミノ基がHおよびC₁₋₂₀アルキルから選択されるか、または窒素原子と一緒にになってC₅₋₂₀複素環式基、例えばモルホリノを形成していることが好ましい、置換されていてもよいアミノから選択されることがより好ましい。

【0109】

特に好ましい化合物としては2、3、5、6、9、10、12、13、56、57、58、62、65、66、67、74および75が挙げられる。

【0110】

適切な場合には、上記の好ましい実施形態を互いに組み合わせることができる。

【0111】

含まれるその他の形態

上記に含まれるのは、周知のイオン型、塩型、溶媒和物型、およびこれら置換基の保護型である。例えば、カルボン酸(-COOH)への言及には同様に、アニオン(カルボキシレート)型(-COO⁻)、その塩または溶媒和物、および従来の保護型が含まれる。同様に、アミノ基への言及には、プロトン化型(-N⁺HR¹R²)、アミノ基の塩または溶媒和物、例えば、塩酸塩、およびアミノ基の従来の保護型が含まれる。同様に、ヒドロキシル基への言及には、アニオン型(-O⁻)、その塩または溶媒和物、およびヒドロキシル基の従来の保護型も含まれる。

10

20

30

40

【0112】

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、シス型およびトランス型；E型およびZ型；c型、t型およびr型；エンド型およびエキソ型；R型、S型およびメソ型；D型およびL型；d型およびl型；(+)型および(-)型；ケト型、エノール型およびエノレート型；シン型およびアンチ型；シンクリナル型およびアンチクリナル型；型および型；アキシャル型およびエカトリアル型；舟型、いす型、ねじれ型、包接型および半いす型；ならびにその組合せを含むがこれらに限定されない、1つまたは複数の特定の幾何型、光学型、鏡像異性型、ジアステレオ異性型、エピマー型、立体異性型、互変異性型、立体配座型またはアノマー型で存在することができ、以下これらをまとめて「異性体」(または「異性体型」と呼ぶ。

【0113】

化合物が結晶型であるなら、それはいくつかの異なる多形型で存在することができる。

【0114】

互変異性型に関する下記の記述を除き、本明細書において用いられる「異性体」という用語から明確に除外されるのは、構造(structural) (または構造(constitutional))異性体(すなわち、空間中の原子の位置によるのみならず原子間の連結が異なる異性体)であることに留意されたい。例えば、メトキシ基-OCH₃への言及は、その構造異性体ヒドロキシメチル基-CH₂OHへの言及と解釈されるべきではない。同様に、オルト-クロロフェニルへの言及は、その構造異性体メタ-クロロフェニルへの言及と解釈されるべきではない。しかしながら、ある部類の構造への言及は、その部類の範囲に入る構造的に異性体型を含む場合がある(例えば、C₁₋₇アルキルはn-プロピルおよびイソ-プロピルを含み；ブチルはn-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルを含み；メトキシフェニルはオルト-メトキシフェニル、メタ-メトキシフェニルおよびパラ-メトキシフェニルを含む)。

【0115】

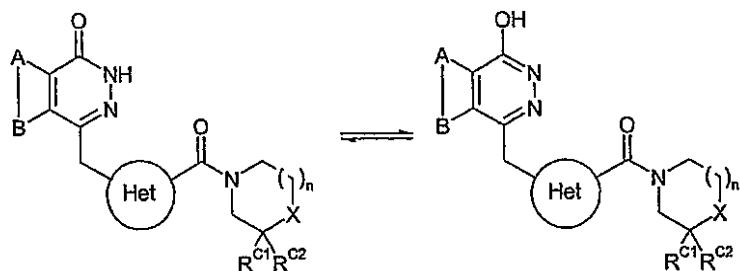
上記の除外は、例えば、以下の互変異性対：ケト/エノール、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エネチオール、N-ニトロソ/ヒドロキシアゾ(hydroxyazo)およびニトロ/アシ-ニトロのように、互変異性型、例えば、ケト型、エノール型およびエノレート型に関係するものではない。

【0116】

とりわけ本発明に関連するのは、以下に示される互変異性対である：

50

【化13】



【0117】

10

「異性体」という用語に明確に含まれるのは、1つまたは複数の同位体置換を有する化合物であることに留意されたい。例えば、Hは¹H、²H(D)および³H(T)を含め、任意の同位体型であってよい; Cは¹²C、¹³Cおよび¹⁴Cを含め、任意の同位体型であってよい; Oは¹⁶Oおよび¹⁸Oを含め、任意の同位体型であってよいなど。

【0118】

20

特別の定めのない限り、特定の化合物への言及は、その(完全にまたは部分的に)ラセミ混合物およびその他の混合物を含めて、そのような全ての異性体型を含む。そのような異性体型の調製(例えば、不斉合成)および分離(例えば、分別結晶およびクロマトグラフ法)のための方法は、当技術分野において公知であるか、あるいは本明細書において教示される方法、または公知の方法を、公知の手法で適合させることにより容易に得られるかのいずれかである。

【0119】

特別の定めのない限り、特定の化合物への言及は同様に、例えば、以下に論じられるように、そのイオン型、塩型、溶媒和物型および保護型、ならびにその異なる多形型を含む。

【0120】

30

活性化合物の対応する塩、例えば、薬学的に許容される塩を調製する、精製する、および/または処理することが都合の良いまたは望ましい場合がある。薬学的に許容される塩の例はBerge, et al., 「Pharmaceutically Acceptable Salts」, J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)に論じられている。

【0121】

40

例えば、化合物が陰イオン性であるならば、または陰イオン性でありうる官能基(例えば、-COOHは-COO⁻でありうる)を有するならば、適当な陽イオンと塩を形成することができる。適当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、Ca²⁺およびMg²⁺などのアルカリ土類陽イオン、ならびにAl³⁺などのその他の陽イオンが挙げられるが、これらに限定されることはない。適当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、NH₄⁺)および置換アンモニウムイオン(例えば、NH₃R⁺、NH₂R₂⁺、NHR₃⁺、NR₄⁺)が挙げられるが、これらに限定されることはない。いくつかの適当な置換アンモニウムイオンの例は、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、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である。一般的な4級アンモニウムイオンの例は、N(CH₃)₄⁺である。

【0122】

化合物が陽イオン性であるならば、または陽イオン性でありうる官能基(例えば、-NH₂は-NH₃⁺でありうる)を有するならば、適当な陰イオンと塩を形成することができる。適当な無機陰イオンの例としては、以下の無機酸: 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から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されることはない。適当な有機陰イオンの例としては、以下の有機酸: 酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール(glycolic)酸、ステアリン酸、パルミチン酸、乳酸、

50

リンゴ酸、バモ酸、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、ピルビン酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ(2-acethoxybenzoic)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から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されることはない。適当なポリマー陰イオンの例としては、以下のポリマー酸：タンニン酸、カルボキシメチルセルロースから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0123】

活性化合物の対応する溶媒和物を調製する、精製する、および/または処理することが都合の良いまたは望ましい場合がある。「溶媒和物」という用語は、溶質(例えば、活性化合物、活性化合物の塩)と溶媒の複合体を指すよう従来の意味で本明細書において用いられる。溶媒が水であるなら、溶媒和物は都合良く水和物、例えば、1水和物、2水和物、3水和物などと呼ばれてもよい。

10

【0124】

活性化合物を化学的に保護された形態で調製する、精製する、および/または処理することが都合の良いまたは望ましい場合がある。本明細書において用いられる「化学的に保護された形態」という用語は、1つまたは複数の反応性官能基が望ましくない化学反応から保護される、つまり、被保護基または保護基(被マスク基もしくはマスク基または被ブロック基もしくはブロック基としても知られる)の形態である化合物に関係する。反応性官能基を保護することにより、その他の保護されていない反応性官能基に関わる反応を、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。通常その後の段階で、保護基は、分子の残部に実質的に影響を与えることなく、取り除くことができる。例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」(T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)を参照されたい。

20

【0125】

例えば、ヒドロキシ基はエーテル(-OR)またはエステル(-OC(=O)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)もしくはトリチル(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(-OC(=O)CH₃、-OAc)として保護することができる。

30

【0126】

例えば、アルデヒド基またはケトン基は、カルボニル基(>C=O)が、例えば、1級アルコールとの反応によりジエーテル(>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、酸の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。

【0127】

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-CH₃)として；ベンジルオキシアミド(-NHCO-OCH₂C₆H₅、-NH-Cbz)として；t-ブトキシアミド(-NHCO-OC(CH₃)₃、-NH-Boc)として；2-ビフェニル-2-プロポキシアミド(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、-NH-Bpoc)として、9-フルオレニルメトキシアミド(-NH-Fmoc)として、6-ニトロベラトリルオキシアミド(-NH-Nvoc)として、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド(-NH-Teoc)として、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド(-NH-Troc)として、アリルオキシアミド(-NH-Alloc)として、2(-フェニルスルホニル)エチルオキシアミド(-NH-Psec)として；または適当な場合、N-オキシド(>NO⁺)として保護することができる。

40

【0128】

例えば、カルボン酸基は、エステルとして、例えばC₁₋₇アルキルエステル(例えば、メチルエステル；t-ブチルエステル)；C₁₋₇ハロアルキルエステル(例えばC₁₋₇トリハロアルキルエステル)；トリC₁₋₇アルキルシリル-C₁₋₇アルキルエステル；またはC₅₋₂₀アリール-C₁₋₇アルキルエステル(例えばベンジルエステル；ニトロベンジルエステル)として；あるいはアミドとして、例えば、メチルアミドとして保護することができる。

50

【0129】

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-CH₂NHC(=O)CH₃)として保護することができる。

【0130】

活性化合物をプロドラッグの形態で調製する、精製する、および/または処理することが都合の良いまたは望ましい場合がある。本明細書において用いられる「プロドラッグ」という用語は、代謝時に(例えばインビボでの)、所望の活性化合物を生じる化合物に関する。通常、プロドラッグは不活性であるか、または活性化合物よりも活性が低いものの、有利な取扱い、投与または代謝特性を供与することができる。

【0131】

例えば、一部のプロドラッグは、活性化合物のエステル(例えば、生理学的に許容される代謝的に不安定なエステル)である。代謝の間に、エステル基(-C(=O)OR)が開裂して活性な薬物を生じる。そのようなエステルは、例えば、親化合物中のカルボン酸基(-C(=O)OH)のいずれかのエステル化により、適切な場合には、親化合物に存在するその他任意の反応性基の事前保護と、必要に応じその後の脱保護の実施により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C₁₋₂₀アルキル(例えば-Me、-Et)；C₁₋₇アミノアルキル(例えばアミノエチル；2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル；2-(4-モルホリノ)エチル)；ならびにアシルオキシ-C₁₋₇アルキル(例えばアシルオキシメチル；アシルオキシエチル；例えば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(carboxyloxyethyl)；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)であるものが挙げられるが、これらに限定されることはない。

10

20

30

【0132】

さらなる適当なプロドラッグ型の中には、ホスホン酸塩およびグリコール酸塩がある。具体的には、ヒドロキシ基(-OH)は亜リン酸クロロジベンジルとの反応の後、水素化によってホスホン酸基-O-P(=O)(OH)₂を形成させることでホスホン酸プロドラッグにすることができる。そのような基は代謝の間にホスファターゼ酵素により除去されて、ヒドロキシ基を有する活性な薬物を生じることができる。

【0133】

同様に、一部のプロドラッグは酵素的に活性化されて活性化合物を生じるか、またはさらなる化学反応によって、活性化合物をもたらす化合物を生じる。例えば、プロドラッグは、糖誘導体またはその他の配糖体複合体とすることができます、あるいはアミノ酸エステル誘導体とすることができます。

【0134】

40

略語

便宜上、多くの化学部分はメチル(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)、ビフェニル(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)を含むがこれらに限定されない、周知の略称を用いて表される。

【0135】

便宜上、多くの化合物はメタノール(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)、エーテルまたはジエチルエーテル(Et₂O)、酢酸(AcOH)、ジクロロメタン(塩化メチレン、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)を含むがこれらに限

50

定されない、周知の略称を用いて表される。

【0136】

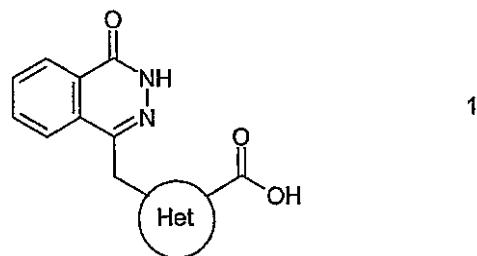
合成

以下に示される合成経路においては、便宜上、A-B縮合環を縮合ベンゼン環として示す。A-B環がベンゼン以外である化合物は、適切な別の出発材料の使用により、後述するものに類似の方法論を用いて合成することができる。

【0137】

本発明の化合物は、式1の化合物：

【化14】

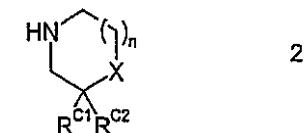


10

【0138】

(式中Hetは先に定義される通りである)と、式2の化合物：

【化15】



20

【0139】

(式中n、R^{C1}、R^{C2}およびXは先に定義される通りである)とを、カップリング試薬系、例えば、テトラフルオロホウ酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロリン酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムまたは(ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド塩酸塩/ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下、溶媒、例えばジメチルアセトアミドまたはジクロロメタン中、0℃から使用溶媒の沸点の範囲の温度で反応させることにより合成することができる。

30

【0140】

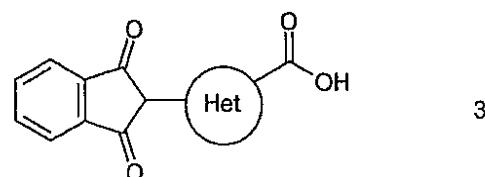
または、本発明の化合物は、周知の方法論を用いての活性種、例えば、酸塩化物またはN-ヒドロキシコハク酸イミドエステルなどの活性エステルへの式1の化合物の変換および式2の化合物との活性種の反応により合成することができる。

30

【0141】

式1の化合物は、式3の化合物：

【化16】

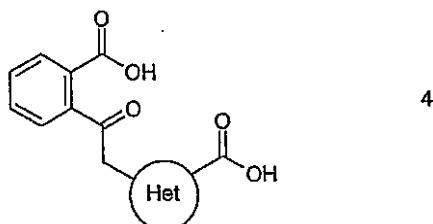


40

【0142】

(式中R¹は先に定義される通りである)もしくは式4の化合物：

【化17】



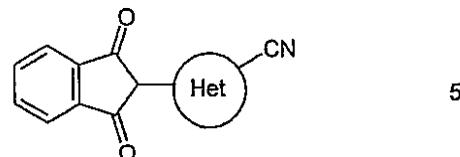
【0143】

(式中R¹は先に定義される通りである)または式3の化合物および式4の化合物の混合物の、
ヒドラジン源、例えばヒドラジン水和物またはヒドラジン1水和物との任意で塩基、
例えばトリエチルアミンの存在下、任意で溶媒、例えば工業用変性アルコールの存在下、0
から使用溶媒の沸点の範囲の温度での反応により合成することができる。

【0144】

式3もしくは式4の化合物、またはその混合物は、式5の化合物：

【化18】



10

20

30

40

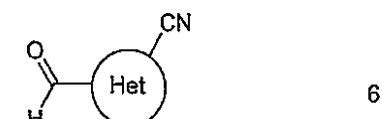
【0145】

(式中R¹は先に定義される通りである)の、ニトリル部分を加水分解できる試薬、例えば水
酸化ナトリウムとの溶媒、例えば水の存在下、0
から使用溶媒の沸点の範囲の温度での
反応により合成することができる。

【0146】

式5の化合物は、式6の化合物：

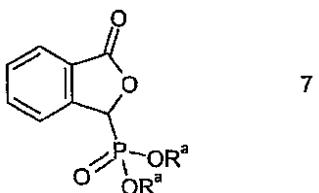
【化19】



【0147】

(式中R¹は先に定義される通りである)の、式7の化合物：

【化20】



【0148】

(R^aはC₁₋₄アルキル基である)との塩基、例えばトリエチルアミンまたはリチウムヘキサメチルジシラジドの存在下、溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、-80
から使用溶媒の沸
点の範囲の温度での反応により合成することができる。

【0149】

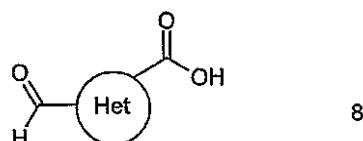
式7の化合物は、国際公開公報第02/26576号に記述されるものに類似の方法により合成
することができる。

【0150】

式4の化合物は同様に、式7の化合物から、それらを式8の化合物：

50

【化21】



【0151】

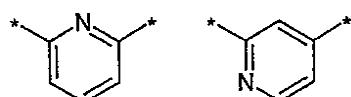
と塩基、例えばトリエチルアミンまたはリチウムヘキサメチルジシラジドの存在下、溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、-80℃から使用溶媒の沸点の範囲の温度で反応させることにより直接的に合成することができる。

10

【0152】

Hetが以下である、式6の化合物：

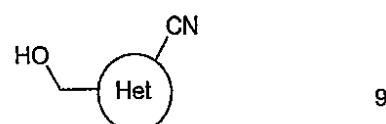
【化22】



【0153】

は、式9の化合物：

【化23】



20

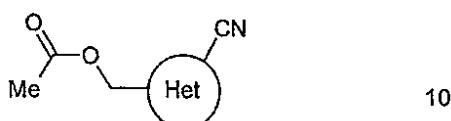
【0154】

からヒドロキシ基の、例えば、DMSO、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)および無水リン酸との酸化により合成することができる。

【0155】

式9の化合物は、式10の化合物：

【化24】



30

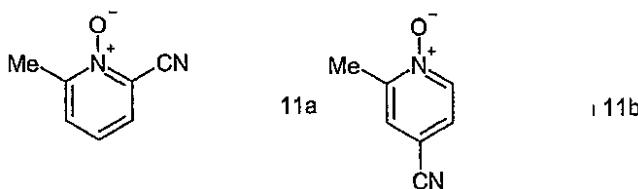
【0156】

から有機溶媒、例えば、THF中、希硫酸などの酸を用いたアセチル基の除去により合成することができる。

【0157】

式10の化合物は、式11aおよび11bの各化合物：

【化25】



40

【0158】

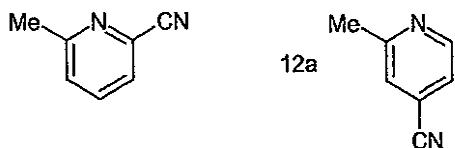
から無水酢酸の予熱溶液への添加により合成することができる。

【0159】

式11aおよび11bの化合物は、それぞれ式12aおよび12bの化合物：

50

【化26】



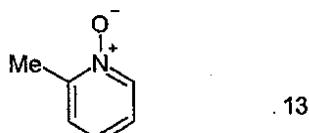
【0160】

から、例えばDCMなどの有機溶媒中のm-クロロ過安息香酸(m-CPBA)による酸化により合成することができる。

【0161】

式12aの化合物は、式13の化合物：

【化27】



【0162】

からヨードメタンとの第1反応、引き続いて第1段階の生成物のエタノール-水溶液へのシアン化カリウム水溶液の滴下により合成することができる。

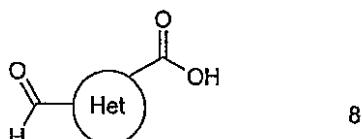
【0163】

式12bの化合物は、式13の化合物からヨードエタンとの第1反応、引き続いて第1段階の生成物のエタノール-水溶液へのシアン化カリウム水溶液の滴下により合成することができる。

【0164】

式8の化合物：

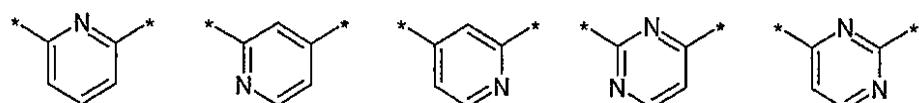
【化28】



【0165】

であって、Hetが以下から選択される化合物：

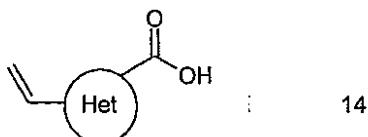
【化29】



【0166】

は、式14の化合物：

【化30】



【0167】

から、例えば、-78°Cで式14の化合物のメタノールおよびDCM(1:1)溶液中、オゾンを用いたアルケンの酸化により合成することができる。

【0168】

Hetが以下である、式14の化合物：

10

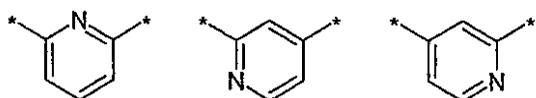
20

30

40

50

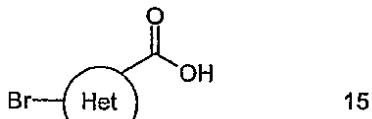
【化31】



【0169】

は、式15の化合物：

【化32】

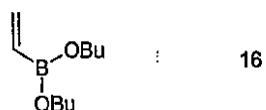


10

【0170】

から、例えば、式16の化合物：

【化33】



16

20

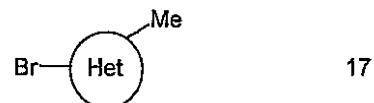
【0171】

とのスズキカップリングにより、通常の条件下で合成することができる。

【0172】

式15の化合物は、式17の化合物：

【化34】



17

30

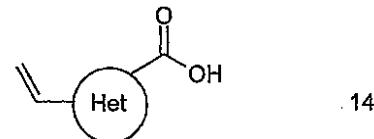
【0173】

から、例えば、水溶液中で過マンガン酸カリウムを用いた酸化により合成することができる。

【0174】

式14の化合物：

【化35】



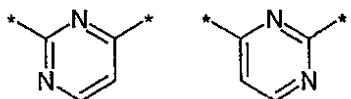
14

40

【0175】

であって、Hetが以下である化合物：

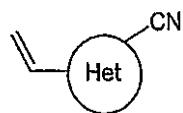
【化36】



【0176】

は、式18の化合物：

【化37】



18

【0177】

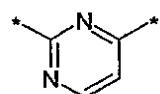
から、例えば、メタノール中の水酸化ナトリウムによるシアノ基の加水分解により合成することができる。

【0178】

Hetが以下である、式18の化合物:

10

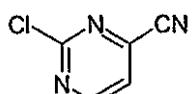
【化38】



【0179】

は、式19の化合物:

【化39】



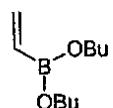
19

20

【0180】

から、例えば、式16の化合物:

【化40】



16

30

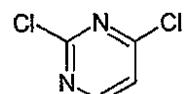
【0181】

とのスズキカップリングにより、通常の条件下で合成することができる。

【0182】

式19の化合物は、式20の化合物:

【化41】



20

40

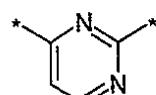
【0183】

から有機溶媒、例えば、DMF中でのシアノ化ナトリウムとの反応により合成することができる。

【0184】

Hetが以下である、式18の化合物:

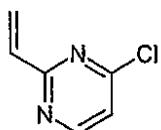
【化42】



【0185】

は、式21の化合物:

【化43】



21

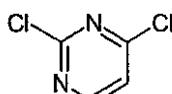
【0186】

から有機溶媒、例えば、DMF中でのシアノ化ナトリウムとの反応により合成することができる。

【0187】

式21の化合物は、式20の化合物:

【化44】

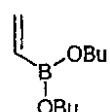


20

【0188】

から、例えば、式16の化合物:

【化45】



16

20

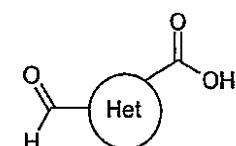
【0189】

とのスズキカップリングにより、通常の条件下で合成することができる。

【0190】

式8の化合物:

【化46】



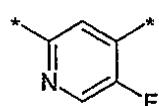
8

30

【0191】

であって、Hetが以下である化合物:

【化47】

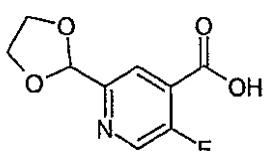


40

【0192】

は、式22の化合物:

【化48】



22

40

【0193】

から、例えば、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム塩の触媒量とともにアセトンおよび

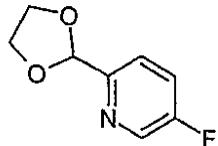
50

水の混合物を用いたアルデヒド基の脱保護により合成することができる。

【0194】

式22の化合物は、式23の化合物：

【化49】



23

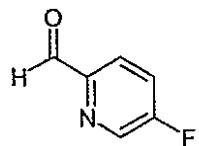
【0195】

から強塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)との反応、引き続いてCO₂の添加により合成することができる。この反応は、例えば、THF中にて-78°で行われてもよく、この場合CO₂はドライアイスとして添加される。

【0196】

式23の化合物は、式24の化合物：

【化50】



24

10

20

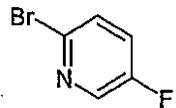
【0197】

から、例えば、ディーン・スターク装置内で還流下、トルエン中のパラトルエンスルホン酸の触媒量の存在下でのエチレングリコール(例えば、1.5当量)との反応によるアルデヒド基の脱保護により合成することができる。

【0198】

式24の化合物は、式25の化合物：

【化51】



25

30

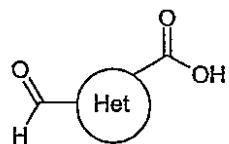
【0199】

から強塩基、例えば、ブチルリチウムとの反応、引き続いてDMFの添加により合成することができる。この反応は、例えば、-78°で行われてもよい。

【0200】

式8の化合物：

【化52】



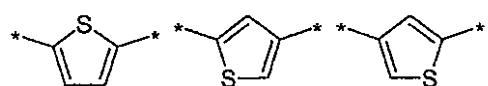
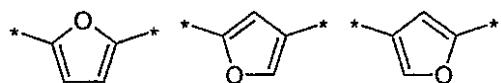
8

40

【0201】

であって、Hetが以下から選択される化合物：

【化53】



【0202】

は市販されており、または容易に合成可能である。

10

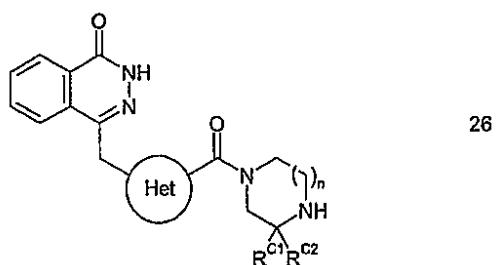
【0203】

式1の化合物は同様に、全ての式中のニトリル部分がカルボン酸を生成できるその他の部分、例えばエステルまたはカルボキサミド部分に置き換えられる、上記のものに類似の方法により合成することができる。

【0204】

XがNHである本発明の化合物は、式26:

【化54】



20

【0205】

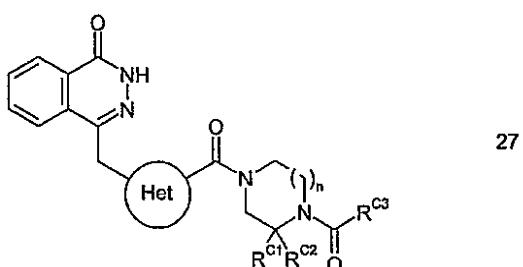
(式中n、R^{C1}、R^{C2}およびR¹は先に定義される通りである)により表すことができる。これらの化合物は、下記の本発明の化合物のライブラリーを作出するのに使用することができる。

【0206】

30

XがNR^Xであり、R^Xがアシル部分であり、したがって式27:

【化55】



40

【0207】

(式中n、R^{C1}、R^{C2}およびR¹は先に定義される通りであり、R^{C3}は、置換されていてもよいC₁₋₂₀アルキル、C₅₋₂₀アリールおよびC₃₋₂₀ヘテロシクリルからなる群より選択される)により表すことができる本発明の化合物は、式26の化合物の、式R^{C3}COX(式中R^{C3}は先に定義される通りであり、Xは適当な脱離基、例えば、クロロなどのハロゲンである)の化合物との任意で塩基、例えばピリジン、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンの存在下、任意で溶媒、例えばジクロロメタンの存在下、0℃から使用溶媒の沸点の範囲の温度での反応により合成することができる。

【0208】

式R^{C3}COXの化合物は市販されており、または化学文献に報告されている方法により合成

50

することができる。

【0209】

式27の化合物は同様に、式26の化合物の、式 $R^{C_3}CO_2H$ (式中 R^{C_3} は先に定義される通りである)の化合物とのカップリング試薬系、例えば、テトラフルオロホウ酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム、ヘキサフルオロリン酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムまたは(ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド塩酸塩/ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下、溶媒、例えばジメチルアセトアミドまたはジクロロメタン中、0℃から使用溶媒の沸点の範囲の温度での反応により合成することができる。

10

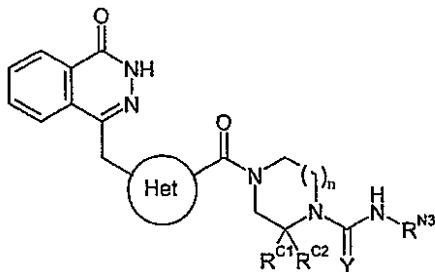
【0210】

式 $R^{C_3}CO_2H$ の化合物は市販されており、または化学文献に報告されている方法により合成することができる。

【0211】

X が NR^X であり、 R^X がアミドまたはチオアミド部分であり、したがって式28:

【化56】



28

20

【0212】

(式中 n 、 R^{C_1} 、 R^{C_2} および R^1 は先に定義される通りであり、 Y はOまたはSであり、 R^{N_3} は、置換されていてもよい C_{1-20} アルキル、 C_{5-20} アリールおよび C_{3-20} ヘテロシクリルからなる群より選択される)により表すことができる本発明の化合物は、式26の化合物の、式 $R^{N_3}NCY$ (式中 Y および R^{N_3} は先に定義される通りである)の化合物との溶媒、例えばジクロロメタンの存在下、0℃から使用溶媒の沸点の範囲の温度での反応により合成することができる。

30

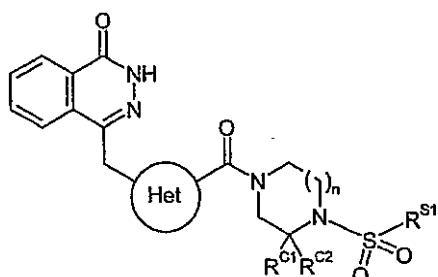
【0213】

式 $R^{N_3}NCY$ の化合物は市販されており、または化学文献に報告されている方法により合成することができる。

【0214】

X が NR^X であり、 R^X がスルホニル部分であり、したがって式29:

【化57】



29

40

【0215】

(式中 n 、 R^{C_1} 、 R^{C_2} および R^1 は先に定義される通りであり、 R^{S_1} は、置換されていてもよい C_{1-20} アルキル、 C_{5-20} アリールおよび C_{3-20} ヘテロシクリルからなる群より選択される)により表すことができる本発明の化合物は、式26の化合物の、式 $R^{S_1}SO_2Cl$ (式中 R^{S_1} は先に定義される通りである)の化合物との任意で塩基、例えばピリジン、トリエチルアミンま

50

たはジイソプロピルエチルアミンの存在下、溶媒、例えばジクロロメタンの存在下、0から使用溶媒の沸点の範囲の温度での反応により合成することができる。

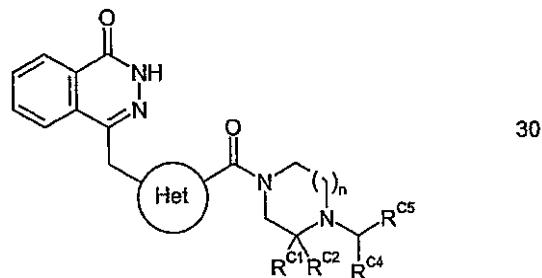
【0216】

式 $R^{S1}SO_2Cl$ の化合物は市販されており、または化学文献に報告されている方法により合成することができる。

【0217】

X が NR^X であり、 R^X が、置換されていてもよい C_{1-20} アルキルまたは C_{3-20} ヘテロシクリルからなる群より選択され、したがって式30:

【化58】



【0218】

(式中 n 、 R^{C1} 、 R^{C2} および R^1 は先に定義される通りであり、 R^{C4} および R^{C5} はH、置換されていてもよい C_{1-20} アルキル、 C_{5-20} アリール、 C_{3-20} ヘテロシクリルからなる群よりそれぞれ独立して選択され、または一緒にになって、置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルもしくはヘテロシクリル基を形成していてもよい)により表すことができる本発明の化合物は、式26の化合物の、式 $R^{C4}COR^{C5}$ (式中 R^{C4} および R^{C5} は先に定義される通りである)の化合物との還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下、溶媒、例えばメタノールの存在下、任意で酸触媒、例えば酢酸の存在下、0から使用溶媒の沸点の範囲の温度での反応により合成することができる。

【0219】

式 $R^{C4}COR^{C5}$ の化合物は市販されており、または化学文献に報告されている方法により合成することができる。

【0220】

用途

本発明は活性な化合物、具体的には、PARPの活性を阻害するうえで活性な化合物を提供する。

【0221】

本明細書において用いられる「活性(な)」という用語は、PARP活性を阻害できる化合物に関係し、具体的には、固有の活性を有する化合物(薬物)と、そのような化合物のプロドラッグであって、それ自体は固有の活性をほとんどまたは全く示しえないプロドラッグとの両方を含む。

【0222】

特定の化合物により供与されるPARP阻害を評価するため好都合に使用できるアッセイの1つを、下記の例で記述する。

【0223】

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、その細胞を活性化合物の有効量と、好ましくは薬学的に許容される組成物の形態で接触させる段階を含む方法を提供する。そのような方法はインビトロでまたはインビボで実践することができる。

【0224】

例えば、細胞のサンプルをインビトロで増殖させ、活性化合物をその細胞と接触させ、その細胞に与え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修復の量を測定することができる。活性化合物が細胞に影響を与えることが認められる場合、その細胞は、同じ細胞型の細胞を保有する患者の治療方法において化

合物の効力に関する予後または診断マーカーとして使用することができる。

【0225】

状態を治療するという関連で本明細書において用いられる「治療」という用語は、ヒトに関するかまたは動物(例えば、獣医用途の場合)に関するかを問わず、何らかの望ましい治療効果、例えば、状態の進行の阻害が達成される治療および療法に広く関係しており、進行速度の低下、進行速度の停止、状態の改善、および状態の治癒を含む。予防的手段(すなわち予防)としての治療も含まれる。

【0226】

本明細書において用いられる「補助剤」という用語は、公知の治療手段と併せた活性化合物の使用に関する。そのような手段は、さまざまな癌型の治療で用いられる薬物の細胞傷害性措置および/または電離放射線を含む。具体的には、活性化合物は、癌を治療する際に用いられる公知のアルキル化剤の大部分およびトポイソメラーゼ類の毒物を含む、いくつかの癌化学治療法の作用を増強することが知られている。

10

【0227】

活性化合物は同様に、PARPを阻害するよう細胞培養添加物として、例えば、公知の化学療法剤または電離放射線治療に対する細胞の感受性をインビトロで増加させるために使用することができる。

【0228】

活性化合物は同様に、インビトロアッセイの一部として、例えば、候補宿主が関心対象の化合物による治療から恩恵を受ける可能性が高いかどうかを判定するために使用することができる。

20

【0229】

投与

活性化合物または活性化合物を含む医薬組成物は被験体へ、全身的/末梢的にまたは所望の作用部位に投与されるかを問わず、経口の(例えば、経口摂取による); 局所の(例えば、皮内の、鼻腔内の、眼球の、口腔のおよび舌下などの); 肺の(例えばエアロゾルを用いた、例えば口または鼻を通じた吸入または通気療法による); 直腸の; 腹腔の; 例えば、皮下の、皮内の、筋肉内の、静脈内の、動脈内の、心臓内の、硬膜内の、脊髄内の、囊内の、被膜下の、眼窩内の、腹腔内の、気管内の、表皮下の、関節内の、クモ膜下のおよび胸骨内などの注射による非経口の投与経路を含むがこれらに限定されない、任意の好都合な投与経路により; 例えば、皮下にまたは筋肉内に、デポー製剤のインプラントにより投与することができる。

30

【0230】

被験体は真核生物、動物、脊椎動物、哺乳動物、齧歯類(例えばモルモット、ハムスター、ラット、マウス)、ネズミ科(例えばマウス)、イヌ科(例えばイヌ)、ネコ科(例えばネコ)、ウマ科(例えばウマ)、靈長類、類人猿(simian)(例えばサルまたは無尾猿(ape))、サル(例えばマーモセット、ヒヒ)、無尾猿(例えばゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル)またはヒトとすることができます。

30

【0231】

製剤

活性化合物は単独で投与されることが可能であるけれども、上記に定義される少なくとも1つの活性化合物を、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、補助剤、賦形剤、希釈剤、增量剤、緩衝剤、安定剤、保存剤、滑沢剤または当業者に周知のその他の材料および任意でその他の治療薬または予防薬とともに含む医薬組成物(例えば、製剤)としてそれを提供することが好ましい。

40

【0232】

したがって、本発明はさらに、上記に定義される医薬組成物を提供し、および上記に定義される少なくとも1つの活性化合物を、本明細書に記述される1つまたは複数の薬学的に許容される担体、賦形剤、緩衝剤、補助剤、安定剤またはその他の材料とともに混合する段階を含む、医薬組成物の作製方法を提供する。

50

【0233】

本明細書において用いられる「薬学的に許容される」という用語は、適切な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題もしくは合併症なしに被験体(例えばヒト)の組織と接触させて用いるのに適し、理にかなった危険性対効果比に相応した化合物、材料、組成物および/または剤形に関係する。各担体、賦形剤なども、製剤のその他の成分と適合するという意味において「許容され」なければならない。

【0234】

適当な担体、希釈剤、賦形剤などは標準的な薬学のテキストの中で見出すことができる。例えば、「Handbook of Pharmaceutical Additives」, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA)、「Remington's Pharmaceutical Sciences」, 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; および「Handbook of Pharmaceutical Excipients」, 2nd edition, 1994を参照されたい。10

【0235】

製剤は単位投与剤形で好都合に供与されてもよく、薬学の技術分野において周知の任意の方法により調製されてもよい。そのような方法は、1つまたは複数の補助成分を構成する担体と活性化合物を結び付ける()段階を含む。一般に、製剤は、活性化合物を液体担体もしくは微粉化された固体担体またはその両方と均一におよび密接に結び付け、次に必要に応じて生成物を成形することにより調製される。

【0236】

製剤は液体、液剤、懸濁剤、乳濁剤、エリキシル剤、シロップ剤、錠剤、トローチ剤(Iosenge)、粒剤、粉剤、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、アンプル、坐剤、腔坐剤、軟膏剤、ゲル剤、ペースト剤、クリーム剤、噴霧剤、ミスト剤、泡剤、ローション剤、油剤、ボーラス剤、舐剤またはエアロゾル剤の形態であってもよい。20

【0237】

経口投与(例えば、経口摂取による)に適した製剤は、カプセル剤、カシェ剤もしくは錠剤などの、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; 粉剤もしくは粒剤として; 水性もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤として; または水中油型の乳濁剤もしくは油中水型の乳濁剤として; ボーラス剤として; 舐剤として; またはペースト剤として供与することができる。30

【0238】

錠剤は、任意で1つまたは複数の補助成分とともに、従来の手段により、例えば圧縮または成形により作製することができる。圧縮錠は適当な機械中で粉剤または粒剤などの自由流動性の形態の活性化合物を、任意で1つまたは複数の結合剤(例えば、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); 増量剤または希釈剤(例えば、ラクトース、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム); 滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ); 崩壊剤(例えば、デンブ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); 界面活性剤または分散剤または湿潤剤(例えばラウリル硫酸ナトリウム); および保存剤(例えば、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)と混合して圧縮することによって調製することができる。成形錠は、不活性な液体希釈剤を用いて湿らせた粉末化合物の混合物を適当な機械中で成形することによって作製することができる。錠剤は任意でコーティングされてもまたは刻み目をつけられてもよく、所望の放出特性を与えるため、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースをさまざまな割合で用いて錠剤中の活性化合物の持続放出または制御放出を与えるように配合されてもよい。錠剤は任意で、胃以外の腸の部分での放出を与えるよう、腸溶コーティングが施されてもよい。40

【0239】

局所の(例えば、経皮の、鼻腔内の、眼球の、口腔のおよび舌下の)投与に適した製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、粉剤、液剤、ペースト剤、ゲル剤、噴霧

10

20

30

40

50

剤、エアロゾル剤または油剤として配合することができる。あるいは、製剤は、活性化合物および任意で1つまたは複数の賦形剤または希釈剤を含浸させた包帯または粘着性絆創膏などの貼付剤または包帯剤を含むことができる。

【0240】

口内の局所投与に適した製剤の中には、香味付きの基剤、通常はショ糖およびアカシアまたはトラガカントの中に活性化合物を含むトローチ剤；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な基剤の中に活性化合物を含む香剤；ならびに適当な液体担体の中に活性化合物を含むうがい薬がある。

【0241】

眼への局所投与に適した製剤は同様に、活性化合物が適当な担体、特に活性化合物に向けた水性溶媒に溶解または懸濁された点眼剤を含む。

【0242】

担体が固体である、鼻腔投与に適した製剤は、かぎ薬が吸入されるように、すなわち、鼻に密着保持された粉剤の容器から鼻道を通じた急速な吸入により投与される、例えば、約20～約500ミクロンの範囲の粒径を有する粗粉剤を含む。担体が、例えば、鼻噴霧剤、点鼻剤としてのまたは噴霧器によるエアロゾル投与での、投与向けの液体である適当な製剤は、活性化合物の水性または油性溶液を含む。

【0243】

吸入による投与に適した製剤は、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(dichoro)-テトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適当なガスなどの適当な高圧ガスを用いた、加圧パックからのエアロゾル噴霧剤として供与されるものを含む。

【0244】

皮膚を介した局所投与に適した製剤は、軟膏剤、クリーム剤および乳濁剤を含む。軟膏剤に配合される場合、活性化合物は任意でパラフィン系または水混和性の軟膏基剤のいずれかとともに利用されてもよい。または、活性化合物は、水中油型のクリーム基剤とともにクリームに配合されてもよい。必要に応じて、クリーム基剤の水相は、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、グリセロール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つまたはそれ以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含むことができる。局所製剤は望ましくは、皮膚またはその他の罹患領域を通じた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する類似体が挙げられる。

【0245】

局所乳濁剤として配合される場合、油相は任意で乳化剤(別名エマルジェント(emulgant)として知られる)しか含まなくてよく、あるいは油相は脂肪もしくは油剤とのまたは脂肪と油剤の両方との少なくとも1つの乳化剤の混合物を含んでもよい。好ましくは、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。油剤と脂肪の両方を含有させることも好ましい。ともに、安定剤有りまたは無しの乳化剤はいわゆる乳化ろうを構成し、ろう状物質は油剤および/または脂肪とともに、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構成する。

【0246】

適当なエマルジェントおよび乳化安定剤はTween 60、Span 80、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ラウリル硫酸ナトリウムを含む。製剤に適した油剤または脂肪の選択は、所望の化粧特性の達成に基づく。薬学的な乳剤性製剤で使われる可能性が高い大部分の油剤中の活性化合物の溶解度は、非常に低いことがあるためである。したがって、クリーム剤は好ましくは、チューブまたはその他の容器からの漏出を回避するため、適当な粘稠度を有するベタベタしない、非染色性で洗浄可能な生成物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

10

20

30

40

50

、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Crodamol CAPとして知られる分枝鎖エステルの混合物などの直鎖または分枝鎖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つが好みのエステルである。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。あるいは、白色軟パラフィンおよび/もしくは液体パラフィンまたはその他の鉱油などの高融点脂質を用いることができる。

【0247】

直腸投与に適した製剤は、例えば、カカオ脂またはサリチル酸塩を含む適当な基剤を用い坐剤として供与することができる。

【0248】

膣投与に適した製剤は活性化合物に加えて、適切であることが当技術分野において知られているような担体を含む、膣坐剤、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、泡剤または噴霧製剤として供与することができる。

【0249】

非経口投与(例えば、皮膚の、皮下の、筋肉内の、静脈内および皮内の注射を含め、注射による)に適した製剤は、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受容者の血液と等張にする溶質を含みうる水性および非水性の等張性で発熱物質を含まない無菌注射剤；ならびに懸濁化剤および増粘剤を含みうる水性および非水性の無菌懸濁剤、ならびに化合物を血液成分または1つもしくは複数の臓器に標的化するようデザインされたリポソームまたはその他の微粒子系を含む。そのような製剤で用いるのに適した等張性媒体の例としては、塩化ナトリウム注射液、リングル液または乳酸加リングル注射液が挙げられる。通常、溶液中の活性化合物の濃度は、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。製剤は単位用量または多用量の密封容器、例えば、アンプルおよびバイアルに入れて供与することができ、使用直前に無菌液体担体、例えば注射用水の添加が必要になるだけの冷凍乾燥(凍結乾燥)状態で保存することができる。即時注射剤および懸濁剤を、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、活性化合物を血液成分または1つもしくは複数の臓器に標的化するようデザインされたリポソームまたはその他の微粒子系の形態とすることができます。

【0250】

投与量

活性化合物および活性化合物を含む組成物の適切な投与量は、患者ごとに変わりうることを理解されたい。至適投与量の決定は一般に、本発明の治療の任意の危険性または有毒な副作用に対する治療効果の度合いのバランスを伴うであろう。選択される投与量レベルは、特定の化合物の活性、投与経路、投与時間、化合物の排泄速度、治療期間、併用されるその他の薬物、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、全般的健康および前病歴を含むが、これらに限定されない、さまざまな要因に依るであろう。一般的に投与量は作用部位で、実質的に有害なまたは有毒な副作用を引き起こさず所望の効果を達成する局所濃度を達成しなければならないが、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であろう。

【0251】

インビボでの投与は、治療期間を通じて1回用量で、連続的にまたは断続的に(例えば、適切な間隔を置いて分割用量で)行うことができる。最も有効な投与手段および投与量を決定する方法は、当業者には周知であり、療法に用いられる製剤、療法の目的、治療される標的細胞、および治療される被験体によって変化するであろう。単回または複数回投与は、治療担当医が選択する用量レベルおよびパターンで行うことができる。

【0252】

一般に、活性化合物の適切な用量は、1日につき被験体の体重1キログラム当たり約100 μg～約250 mg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ので、使われる実際の重量は比例的に増加する。

10

20

30

40

50

【0253】

実施例

一般的な実験方法

分取HPLC

サンプルは、Waters 600 LCポンプ、Waters Xterra C18カラム(5 μm 19 mm \times 50 mm)およびMicromass ZQ質量分析計を利用したWaters質量分析計直結型精製システムを、陽イオンエレクトロスプレーイオン化モードで操作し精製した。移動相A (0.1%ギ酸の水溶液)および移動相B (0.1%ギ酸のアセトニトリル溶液)を勾配；20 ml/分の流速で、7分にわたりBを5%～100%、3分間保持で使用した。

【0254】

分析HPLC-MS

分析HPLCは通常、Spectra System P4000ポンプおよびJones Genesis C18カラム(4 μm 、50 mm \times 4.6 mm)で行った。移動相A (0.1%ギ酸の水溶液)および移動相B (アセトニトリル溶液)を2 ml/分の流速で1分間5% Bから5分後に98% Bまで上昇、3分間保持の勾配で使用した。検出はTSP UV 6000LP検出器により、UV 254 nmおよびPDA範囲210～600 nmとした。質量分析計は、陽イオンエレクトロスプレーモードで操作したFinnigan LCQであった。

【0255】

NMR

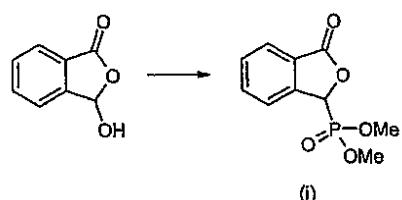
^1H NMR および ^{13}C NMR は通常、Bruker DPX 300分光計をそれぞれ300 MHzおよび75 MHzで用いて記録した。化学シフトは内部標準テトラメチルシランに対するスケールの100万分の1 (ppm)で報告した。特に明記しない限り、全てのサンプルはDMSO- d^6 に溶解した。

【0256】

重要中間体の合成

(i) (3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)ホスホン酸ジメチルエステルの合成

【化59】



【0257】

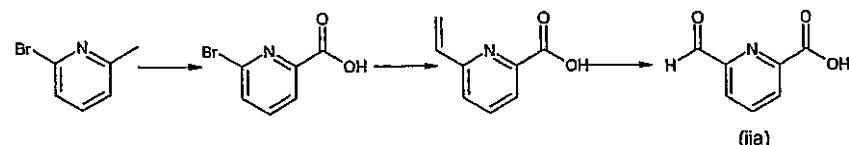
亜リン酸ジメチル(22.0 g, 0.2 mol)を0℃でナトリウムメトキシド(43.0 g)のメタノール(100 ml)溶液に滴下した。2-カルボキシベンズアルデヒド(21.0 g, 0.1 mol)を次に、温度を5℃未満に維持しながら、メタノール(40 ml)中のスラリーとして反応混合物に分割添加した。得られた淡黄色の溶液を1時間かけて20℃にまで加温した。メタンスルホン酸(21.2 g, 0.22 mol)を反応物に滴下し、得られた白色の懸濁液を真空蒸発させた。白色の残留物を水で急冷し、クロロホルム(3 \times 100 ml)で抽出した。合わせた有機抽出液を水(2 \times 100 ml)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、真空蒸発させて(i)白色の固体物(32.0 g, 95%, 純度95%)として得た。その後、これをさらなる精製は行わず次の段階に用いた。

【0258】

(ii) アルデヒド中間体の合成

6-ホルミル-ピリジン-2-カルボン酸(ii a)

【化60】



【0259】

10

20

30

40

50

(a) 6-プロモ-2-メチル-ピリジンの水溶液に、過マンガン酸カリウム1当量を加えた。溶液を2時間還流まで加熱した。反応を追跡し、出発材料が残らなくなるまで過マンガン酸カリウムを加えた。冷却後、溶液をろ過し、溶液をpH=3まで酸性化した。沈殿物をろ過し、乾燥した。

【0260】

(b) 6-プロモ-2-ピリジン-カルボン酸、ビニルボロン酸ジブチルエステル1.5当量、炭酸カリウム1.2当量のDMA/水9/1溶液を20分間脱気し、次にパラジウムテトラキス0.06当量を加え、懸濁液をさらに30秒間脱気し、懸濁液を電子レンジ中25分間170°Cで加熱した。得られた懸濁液をシリカゲルのパッドを通してろ過し、ろ液を濃縮した。

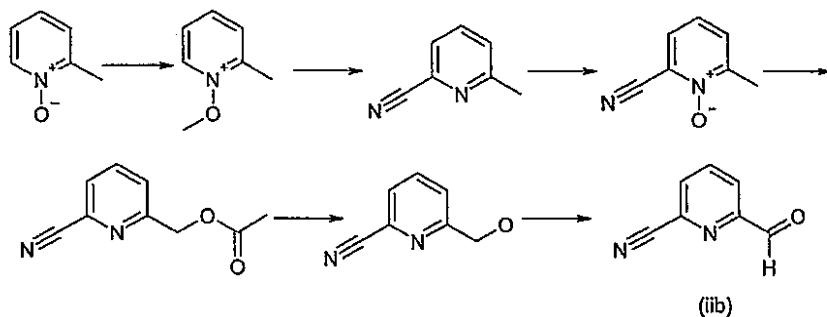
【0261】

(c) 6-ビニル-ピリジン-2-カルボン酸のメタノール/DCM1/1溶液を-78°Cにまで冷却し、溶液が青色になるまで溶液を通じてオゾンを泡立てた。次に、窒素気流を通して過剰なオゾンを除去し、硫化メチル1.5当量を加えた。溶液を室温にまで加温させ、濃縮した。その後、生成物(iia)をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0262】

6-ホルミル-ピリジン-2-カルボニトリル(iib)

【化61】



【0263】

(a) ヨードメタン(204 ml, 3.1 mol)を25°Cで1時間かけて2-ピコリン-N-オキシド(100 g, 0.9 mol)に滴下した。反応物を12時間静置した。反応混合物をろ過し、Et₂Oで洗浄し、真空オーブンの中で3時間乾燥させて生成物を得、これを精製はせず次の段階で利用した。

【0264】

(b) KCN水溶液(H₂O 250 ml中112.0 g, 1.7 mol)を0°Cで180分かけて前段階の生成物のエタノール-H₂O(7:3)溶液に滴下した。反応物をさらに30分間攪拌放置した。その後、反応物を25°Cにまで加温し、ジクロロメタン200 mlおよびさらに4×100 mlに抽出した。合わせた有機層を飽和塩水200 mlで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させて暗赤色の液体(51.0 g)を得、これを12時間静置させると結晶化した。固体物をろ過し、冷ヘキサン(2×50 ml)で洗浄し、風乾した。その後、固体物をカラムクロマトグラフィー(シリカ70 g、ヘキサン:酢酸エチル)により精製して、生成物を白色の固体物(7.0 g, 7%)として得た。m/z [M+1]⁺ 119 (純度98%)。

【0265】

(c) m-CPBA(16.2 g, 0.14 mol)を前段階の生成物(52.0 g, 0.15 mmol)のDCM(50 ml)溶液に加え、反応物を12時間攪拌放置した。Na₂S₂O₃(21.5 g)を加え、反応混合物をさらに30分間攪拌放置した。その後、反応物をろ過し、飽和NaHCO₃(2×30 ml)、塩水(2×30 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させて生成物を白色の固体物(13.6 g, 73.8%)として得、これを精製はせず次の段階で利用した。

【0266】

(d) 前段階の生成物(13.5 g, 101.3 mmol)を120°Cで無水酢酸の予熱溶液(60 ml)に加え、反応物を90分間還流した。次いで、エタノール60 mlを反応混合物に慎重に加え、さらに10分間還流し、25°Cにまで冷却した。反応物を水(100 ml)に加え、NaHCO₃(50 g)で中

10

20

30

40

50

和した。反応物をジエチルエーテル(2×30 ml)に抽出した。合わせた有機層を水(2×20 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させて褐色の油状物を得、これをカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル)により精製して、生成物を黄色の油状物(5.4 g, 30%)として得た。m/z [M+1]⁺ 177 (純度30%)。

【0267】

(e) 1 N H₂SO₄ (6 ml)を前段階の生成物(5.4 g, 30.6 mmol)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に加え、反応物を18時間還流した。反応物を冷却し、水(150 ml)の中に注ぎ、NaHCO₃で中和し、DCM (3×50 ml)に抽出した。合わせた有機層を100 ml飽和塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させて生成物を褐色の固体として得、これを精製はせず次の段階で利用した。m/z [M+1]⁺ 134 (純度71%)。

10

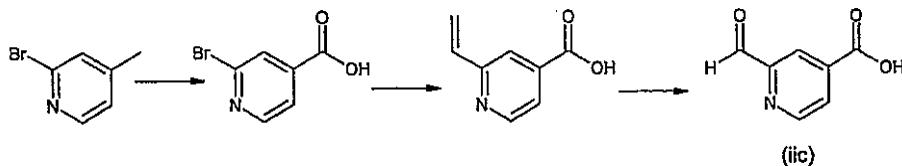
【0268】

(f) 前段階の生成物およびN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(19.3 g, 93.0 mmol)をDMSO (22 ml)および無水H₃PO₄ (1.4 g)の混合物に加え、反応物を1.5時間攪拌放置した。反応物をろ過し、ジエチルエーテル(2×30 ml)および水(2×30 ml)で洗浄した。反応層を分離し、有機層を飽和塩水(2×30 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させて(iib)を黄色の固体として得、これを精製はせず次の段階で利用した。

【0269】

2-ホルミル-イソニコチン酸(iic)

【化62】



20

【0270】

(a) 2-ブロモ-4-メチル-ピリジンの水溶液に、過マンガン酸カリウム1当量を加えた。溶液を2時間還流まで加熱した。反応を追跡し、出発材料が残らなくなるまで過マンガン酸カリウムを加えた。冷却後、溶液をろ過し、溶液をpH=3まで酸性化した。沈殿物をろ過し、乾燥した。

【0271】

(b) 2-ブロモ-イソニコチン酸、ビニルボロン酸ジブチルエステル1.5当量、炭酸カリウム1.2当量のDMA/水 9/1溶液を20分間脱気し、次にパラジウムテトラキス0.06当量を加え、懸濁液をさらに30秒間脱気し、懸濁液を電子レンジ中25分間170 で加熱した。得られた懸濁液をシリカゲルのパッドを通してろ過し、ろ液を濃縮した。

30

【0272】

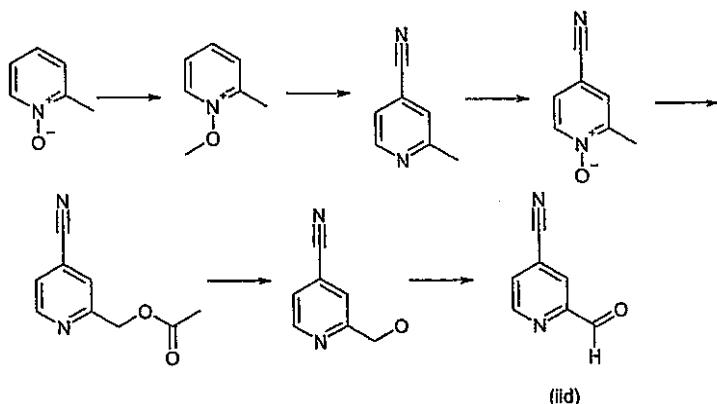
(c) 2-ビニル-イソニコチン酸のメタノール/DCM 1/1溶液を-78 にまで冷却し、溶液が青色になるまで溶液を通じてオゾンを泡立てた。次に、窒素気流を通して過剰なオゾンを除去し、硫化メチル1.5当量を加えた。溶液を室温にまで加温させ、濃縮した。その後、生成物(iic)をシリカフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0273】

2-ホルミル-イソニコチノニトリル(iid)

40

【化63】



10

【0274】

(a) ヨードエタン(265 ml, 3.3 mol)を25℃で1時間かけて2-ピコリン-N-オキシド(100 g, 0.9 mol)に滴下した。反応物を12時間静置した。反応混合物をろ過し、Et₂Oで洗浄し、真空オーブンの中で3時間乾燥させて生成物を得、これを精製はせず次の段階で利用した。

20

【0275】

(b) KCN水溶液(H₂O 100 ml中52.0 g, 0.8 mol)を50℃で110分かけて前段階の生成物のエタノール-H₂O(7:3)溶液に滴下した。反応物をさらに30分間攪拌放置した。その後、反応物を25℃にまで加温し、ジクロロメタン200 mlおよびさらに4×100 mlに抽出した。合わせた有機層を飽和塩水200 mlで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させて暗赤色の液体(51.0 g)を得た。この手順を繰り返し、合わせて計102.0 gの反応混合物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカ360 g、ヘキサン:酢酸エチル)により精製して、生成物を白色の固体物(10.6 g, 10%)として得た。m/z [M+1]⁺ 119 (純度98%)。

30

【0276】

(c) m-CPBA(27.7 g, 80.2 mmol)を前段階の生成物(8.6 g, 72.8 mmol)のDCM(30 ml)溶液に加え、反応物を12時間攪拌放置した。Na₂S₂O₃(10.0 g, 16.0 mmol)を加え、反応混合物をさらに30分間攪拌放置した。その後、反応物をろ過し、飽和NaHCO₃(2×30 ml)、塩水(2×30 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空蒸発させて生成物を白色の固体物(6.5 g, 67%)として得、これを精製はせず次の段階で利用した。

30

【0277】

(d) 前段階の生成物(8.0 g, 60.0 mmol)を120℃で無水酢酸の予熱溶液(30 ml)に加え、反応物を90分間還流した。次いで、エタノール30 mlを反応混合物に慎重に加え、さらに10分間還流し、25℃にまで冷却した。反応物を水(100 ml)に加え、NaHCO₃(50 g)で中和した。反応物をジエチルエーテル(2×30 ml)に抽出した。合わせた有機層を水(2×20 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空蒸発させて褐色の油状物を得、これをカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル)により精製して、生成物を黄色の固体物(4.0 g, 38%)として得た。m/z [M+1]⁺ 177 (純度96%)。

40

【0278】

(e) 1 N H₂SO₄(16 ml)を前段階の生成物(2.7 g, 15.6 mmol)のテトラヒドロフラン(25 ml)溶液に加え、反応物を18時間還流した。反応物を冷却し、水(150 ml)の中に注ぎ、NaHCO₃で中和し、DCM(3×50 ml)に抽出した。合わせた有機層を100 ml飽和塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空蒸発させて生成物を黄色の固体物(1.4 g, 67%)として得、これを精製はせず次の段階で利用した。

50

【0279】

(f) 前段階の生成物(1.4 g, 10.2 mmol)およびN,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド(6.2 g, 30.0 mmol)をDMSO(22 ml)および無水H₃PO₄(0.45 g)の混合物に加え、反応物を1.5時間攪拌放置した。反応物をろ過し、ジエチルエーテル(2×30 ml)および水(2×30 ml)で洗浄した。反応層を分離し、有機層を飽和塩水(2×30 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、

50

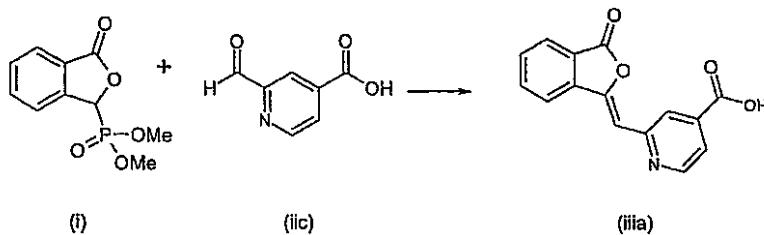
ろ過し、真空蒸発させて(iid)を黄色の固体物として得、これを精製はせず次の段階で利用した。

【0280】

(iii) (3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-ホスホン酸ジメチルエステル(i)とのアルデヒド中間体(ii)のカップリング

(a) 2-(3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-1-イリデンメチル)-イソニコチン酸(iia)の合成

【化64】



【0281】

(3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-ホスホン酸ジメチルエステル(i) (0.18 g, 0.77 mmol)および2-ホルミル-イソニコチン酸(iic) (0.12 g, 0.77 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)混合物に、トリエチルアミン(0.32 ml, 2.8 mmol)を加えた。反応混合物を50℃で4時間攪拌し、次いで室温にまで冷却させた。テトラヒドロフランをその容量の半分にまで蒸発させ、次に1 N HCl溶液をpH 3まで加えた。溶液によってもう固体物が粉碎されなくなるまで、水を加えた。白色の固体物をろ過し、水、その後ヘキサンで洗浄し、アセトニトリルから再結晶した。量: 0.9 g, m/z [M+1]⁺ 268 (純度90%)。

【0282】

反応を50℃で4時間の代わりに室温で16時間行ったことを除いて、上記の条件を利用し、カルボン酸官能基を含む全てのアルデヒドを(3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-ホスホン酸ジメチルエステルにカップリングさせた。

【0283】

上記のプロトコルにしたがい合成された化合物は、以下である:

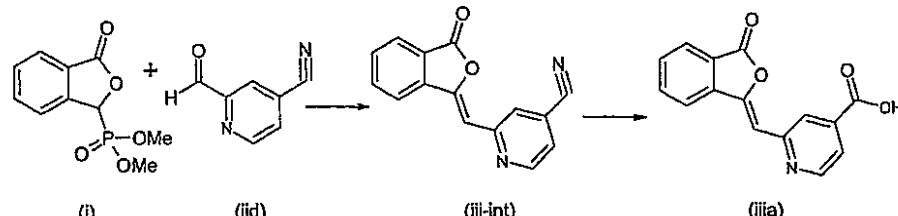
6-ホルミル-formyl)-ピリジン-2-カルボン酸(iia)から、6-[3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-1-イリデンメチル]-ピリジン-2-カルボン酸(iib)

5-ホルミル-フラン-2-カルボン酸から、5-(3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-1-イリデンメチル)-チオフェン-2-カルボン酸(iic): m/z [M+1]⁺ 287 (純度92%)

5-ホルミル-チオフェン-2-カルボン酸から、5-(3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-1-イリデンメチル)-フラン-2-カルボン酸(iid): m/z [M+1]⁺ 257 (純度90%)

(b) 2-(3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-1-イリデンメチル)-イソニコチン酸(iia)の代替合成

【化65】



【0284】

(i) トリエチルアミン(2.2 ml, 15 mmol)を(3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-ホスホン酸ジメチルエステル(i) (2.4 g, 10.2 mmol)および(iid) (10.2 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)混合物に加えた。反応混合物を25℃で12時間にわたり攪拌し、真空濃縮して2-[3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-(1E,Z)-イリデンメチル]-イソニコチノニトリル(iii-int)を赤色の固体物として得、これを精製はせず次の段階で利用した。

10

20

30

40

50

【0285】

(ii) 2-[3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-(1E,Z)-イリデンメチル]-イソニコチノニトリル(iii-int) (10.2 mmol)、水(50 ml)および水酸化カリウムペレット(1.7 g, 30.7 mmol)の混合物を16時間還流した。反応物を25℃にまで冷却し、ジクロロメタン(2×30 ml)で洗浄した。その後、水層を真空濃縮し、得られた固体物(iii a)をさらなる精製は行わず次の段階で利用した。

【0286】

ニトリル基を含む全てのアルデヒドを(3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-ホスホン酸ジメチルエステルにカップリングさせ、次に上記の条件を利用しカルボン酸に加水分解した。

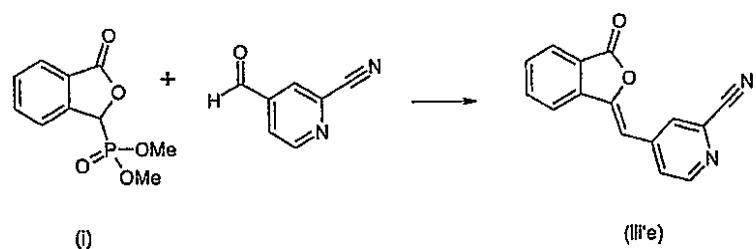
【0287】

上記のプロトコルにしたがい合成された化合物は、以下である：6-ホルミル-ピリジン-2-カルボニトリル(iib)から、6-[3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-1-イリデンメチル]-ピリジン-2-カルボン酸(iib)；段階(a)によって黄色の固体物を得た：m/z [M+1]⁺ 249 (純度98%)；段階(b)によって濃い黄色の油状物を得た：m/z [M+1]⁺ 286 (純度83%)。

【0288】

(c) 4-(3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-1-イリデンメチル)-ピリジン-2カルボニトリル(iie)

【化66】



【0289】

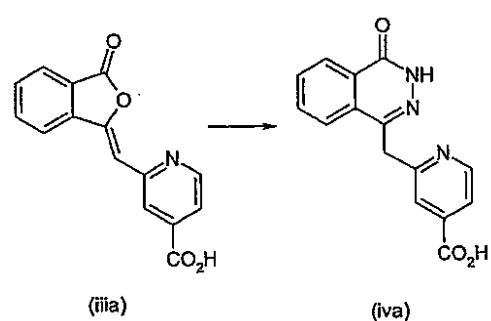
4-ホルミル-ピリジン-2-カルボニトリル(4.89 g, 37.0 mmol)の無水THF(200 mL)溶液に、[(3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-ホスホン酸ジメチルエステル]ホスホン酸(9.2 g, 37.0 mmol)を加え、次にトリエチルアミン(5.1 mL, 37.0 mmol)を加え、反応物を室温で18時間攪拌した。次いで反応混合物をろ過し、単離された固体物を乾燥THF(2×25 mL)で洗浄し、真空乾燥した。LC-MS分析により2本のピーク(幾何異性体)、(7.0 g, 76%)；m/z (LC-MS, ESP)、rt=4.19分、(M+H)=249およびrt=4.36分、(M+H)=249。この材料は精製の必要なく用いられた。

【0290】

(iv) イソベンゾフラン(isobenzofuran)化合物のフタラジノン化合物への変換

(a) 5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-フラン-2-カルボン酸(iva)の合成

【化67】



【0291】

2-[3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-イリデンメチル]イソニコチニ酸(iii a) (87 mg, 0.

10

20

30

40

50

32 mmol)の水(2 ml)懸濁液に、ヒドラジン1水和物(33 mg, 0.64 mmol)を加え、混合物を5時間還流で加熱した。溶液をその容量の半分にまで濃縮し、pH 3まで1 N HCl溶液で酸性化した。白色の固体物をろ過し、水で洗浄し、乾燥した。量: 32 mg。

【0292】

m/z [M+1]⁺ 282 (純度42%)。

【0293】

フタラジノン中心核を上記のプロトコルにしたがって全ての化合物に形成させた。

【0294】

上記のプロトコルにしたがい合成された化合物は、以下である:

6-[3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-1-イリデンメチル]-ピリジン-2-カルボン酸(iii b)から、6-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-カルボン酸(iv b): m/z [M+1]⁺ 282 (純度48%);

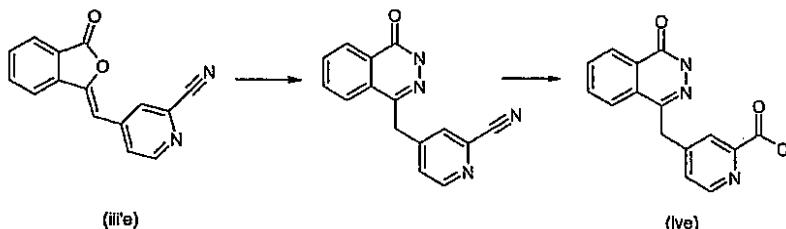
5-(3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-1-イリデンメチル)-チオフェン-2-カルボン酸(iii c)から、5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-チオフェン-2-カルボン酸(iv c): m/z [M+1]⁺ 287 (純度60%);

5-(3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-1-イリデンメチル)-フラン-2-カルボン酸(iii d)から、5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-フラン-2-カルボン酸(iv d): m/z [M+1]⁺ 271 (純度94%)。

【0295】

(b) 4-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-カルボン酸(iv e)の合成

【化68】



【0296】

4-(3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-1-イリデンメチル)-ピリジン-2カルボニトリル(iii'e) (3.72 g, 15.0 mmol)に、水(100 mL)およびヒドラジン1水和物(1.5 g, 30.0 mmol)を加えた。反応混合物を次に6時間100℃にまで加熱し、次いで室温にまで冷却した。白色の懸濁液をろ過し、ジエチルエーテル(2×20 mL)で洗浄した。この材料を次に真空乾燥した。LC-MS分析により主要ピーク、(7.0 g, 76%); m/z (LC-MS, ESN)、rt=3.54分 (M+H)=261。

【0297】

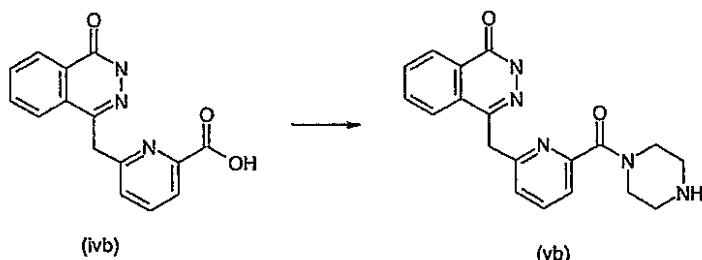
得られた材料(2.36 g, 9.0 mmol)のエタノール(10 mL)溶液に、濃塩酸(5 mL)を加えた。反応混合物を次に18時間70℃にまで加熱し、次いで5℃にまで冷却し、得られた白色の懸濁液をろ過し、水(2×5 mL)続いてジエチルエーテル(2×20 mL)で洗浄した。ベージュ色の固体物を単離し、LC-MS分析で主要ピークとなった、(2.40 g, 94%); m/z (LC-MS, ESN)、RT=3.49分、(M+H)=282; および(2M+H)=563。この材料は精製の必要なく用いられた。

【0298】

(v) ピペラジン基の付加

(a) 4-[6-(ピペラジン-1-カルボニル)-ピリジン-2-イルメチル]-2H-フタラジン-1-オン(vb)の合成

【化69】



【0299】

10

6-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-カルボン酸(ivb) (0.3 g, 1.1 mmol)、トリエチルアミン(0.3 ml, 2.1 mmol)、tert-ブチル-1-ピペラジンカルボン酸(0.23 g, 1.3 mmol)および2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-ヘキサフルオロリン酸テトラエチルアンモニウム(0.5 g, 1.3 mmol)のジメチルホルムアミド(10 ml)混合物を18時間攪拌した。水(50 ml)の添加によって反応混合物を沈殿させ、風乾させた。白色の沈殿物をエタノール(3 ml)に溶解し、12 M塩酸(6 ml)を溶液に加え、反応物を30分間攪拌した。その後、反応物を真空濃縮し、水(10 ml)に再溶解し、ジクロロメタン(2 × 10 ml)で洗浄した。水層を水酸化アンモニウムで塩基性化し、ジクロロメタン(2 × 10 ml)に抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させて期待の生成物(va)をピンク色の固体(0.23 g, 73%)として得た。m/z [M+1]⁺ 250 (純度96%)。

20

【0300】

全ての化合物をピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルにカップリングし、上記のプロトコルにしたがってその保護基を除去した。

【0301】

上記のプロトコルにしたがい合成された化合物は、以下である：

5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-フラン-2-カルボン酸(iv)から、4-[4-(ピペラジン-1-カルボニル)-ピリジン-2-イルメチル]-2H-フタラジン-1-オン(va): m/z [M+1]⁺ 250 (純度96%);

5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-チオフェン-2-カルボン酸(ivc)から、4-[5-(ピペラジン-1-カルボニル)-チオフェン-2-イルメチル]-2H-フタラジン-1-オン(vc): m/z [M+1]⁺ 339 (純度80%);

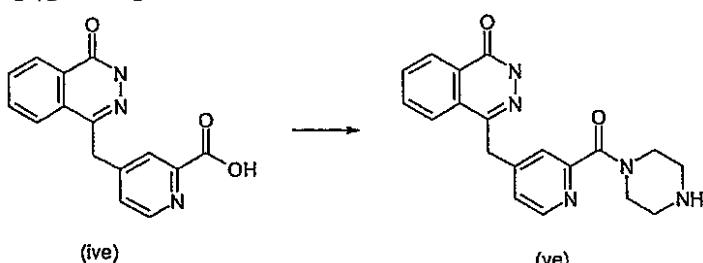
5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-フラン-2-カルボン酸(ivd)から、4-[5-(ピペラジン-1-カルボニル)-フラン-2-イルメチル]-2H-フタラジン-1-オン(vd): m/z [M+1]⁺ 355 (純度84%)。

30

【0302】

(b) 4-[2-(ピペラジン-1-カルボニル)-ピリジン-4-イルメチル]-2H-フタラジン-1-オン(ve)の合成

【化70】



40

【0303】

4-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-カルボン酸(ive) (0.563 g, 2.0 mmol)の無水DCM (30 mL)溶液に、1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル(0.45 g, 2.4 mmol)およびヘキサフルオロリン酸0-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(0.91 g, 2.4 mmol)を加えた。N',N'-ジイソプロピルエチルアミン(0.42

50

mL, 2.4 mmol)を加える前に、混合物を5分間攪拌した。室温での攪拌の30分後、反応混合物をろ過し、真空濃縮した。得られた油状物をEtOAc:MeOH 9:1によるクロマトグラフィーに供し(0.23のrf)、白色の固体物を単離した。LC-MS分析で単一のピーク(0.71 g, 79%)となり、さらなる精製の必要はなかった。m/z (LC-MS, ESP)、RT=3.75分。(M+H)=450。

【0304】

4 M塩化水素(3.25 mL, 13.0 mmol)を、得られた化合物(0.60 g, 1.35 mmol)のジオキサン液に加えた。15分後、溶媒を真空で除去し、7 Nアンモニアのメタノール液(3 mL, 15.0 mmol)を加えた。得られたクリーム色の沈殿物をろ過した。ろ液を真空濃縮して、粘着性のガム状物質(0.31 g 収率89%)を得た。LC-MS分析で純度93%、さらなる精製は試みられず。m/z (LC-MS, ESP)、RT=2.86分。(M+H)=350。

10

【実施例1】

【0305】

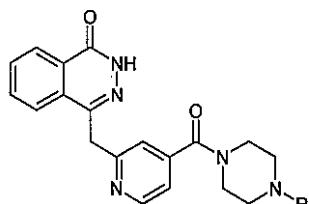
適切な酸塩化物または塩化スルホニル(0.24 mmol)を4-[4-(ピペラジン-1-カルボニル)-ピリジン-2-イルメチル]-2H-フタラジン-1-オン(va)のジクロロメタン(2 mL)溶液に加えた。次に、ヒューニッヒ塩基(0.4 mmol)を加え、反応物を室温で16時間攪拌した。その後、反応混合物を分取HPLCにより精製した。

【0306】

合成された化合物を以下に示す。

【表2】

20



化合物	R	Rt (分)	M+1
1		3.17	442
2		3.37	446
3		3.41	472
4		3.06	418
5		3.50	460
6		3.00	406

30

40

50

【実施例 2】

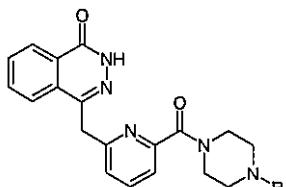
【0307】

(a) 適切な酸塩化物または塩化スルホニル(0.24 mmol)を4-[4-(ピペラジン-1-カルボニル)-ピリジン-2-イルメチル]-2H-フタラジン-1-オン(vb)のジクロロメタン(2 ml)溶液に加えた。次に、ヒューニッヒ塩基(0.4 mmol)を加え、反応物を室温で16時間攪拌した。その後、反応混合物を分取HPLCにより精製した。

【0308】

合成された化合物を以下に示す。

【表3】



化合物	R	Rt (分)	M+1
7		3.10	406
8		3.32	442
9		3.56	446
10		3.53	472
11		3.19	418
12		3.66	460

10

20

30

40

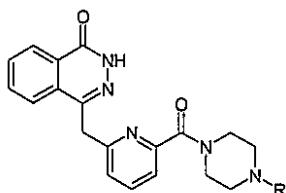
【0309】

(b) 適切なイソシアネート(0.24 mmol)を4-[4-(ピペラジン-1-カルボニル)-ピリジン-2-イルメチル]-2H-フタラジン-1-オン(vb)のジクロロメタン(2 ml)溶液に加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。その後、反応混合物を分取HPLCにより精製した。

【0310】

合成された化合物を以下に示す。

【表4】



化合物	R	Rt(分)	M+1
13		3.67	487

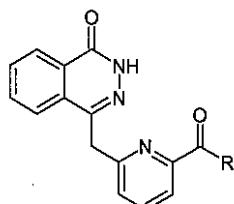
【0311】

(c) 6-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-カルボン酸(iv a) (0.3 g, 1.1 mmol)、トリエチルアミン(0.3 mL, 2.1 mmol)、適切なアミン(1.3 mmol)およびヘキサフルオロリン酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(0.5 g, 1.3 mmol)のジメチルホルムアミド(10 mL)混合物を18時間攪拌した。その後、反応混合物を分取HPLCにより精製した。

【0312】

合成された化合物を以下に示す。

【表5】



化合物	R	Rt(分)	M+1
14		3.73	450
15		3.8	464

【実施例3】

【0313】

(a) 適切な酸塩化物(0.24 mmol)を4-[5-(ピペラジン-1-カルボニル)-フラン-2-イルメチル]-2H-フタラジン-1-オン(vd)のジクロロメタン(2 mL)溶液に加えた。次に、ヒュニッヒ塩基(0.4 mmol)を加え、反応物を室温で16時間攪拌した。その後、反応混合物を分取HPLCにより精製した。

10

20

30

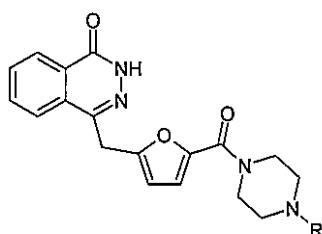
40

50

【0314】

合成された化合物を以下に示す。

【表6】



化合物	R	Rt (分)	M+1
16		4.23	431
17		4.46	435
18		5.42	521
19		4.47	461
20		4.49	407
21		4.64	449
22		4.00	395
23		3.85	381

10

20

30

40

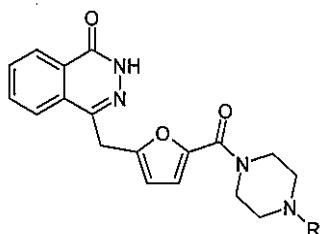
【0315】

(b) 適切なイソシアネート (0.24 mmol) を4-[5-(ピペラジン-1-カルボニル)-フラン-2-イルメチル]-2H-フタラジン-1-オン (vd) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。その後、反応混合物を分取HPLCにより精製した。

【0316】

合成された化合物を以下に示す。

【表7】



化合物	R	Rt (分)	M+1
24			
25			

10

20

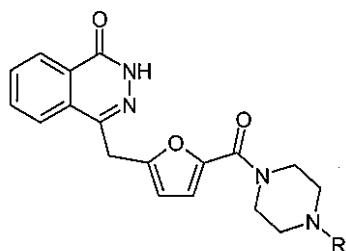
【0317】

(c) 5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-フラン-2-カルボン酸(ivd) (1.1 mmol)、トリエチルアミン(0.3 ml, 2.1 mmol)、適切なアミン(1.3 mmol)およびヘキサフルオロリン酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(0.5 g, 1.3 mmol)のジメチルホルムアミド(10 ml)混合物を18時間攪拌した。その後、反応混合物を分取HPLCにより精製した。

【0318】

合成された化合物を以下に示す。

【表 8】



化合物	R	Rt (分)	M+1
26		3.69	421
27		3.61	416
28		4.64	457
29		4.21	433
30		4.96	445
31		3.93	455
32		3.89	463
33		5.09	433
34		3.99	437

10

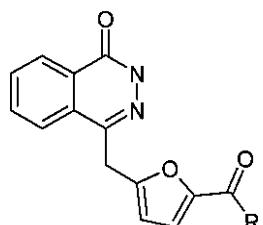
20

30

40

35		4.35	417
36		3.51	397

【表 9】



10

化合物	R	Rt (分)	M+1
37		3.42	367
38		3.51	423

20

30

【実施例 4】

【0320】

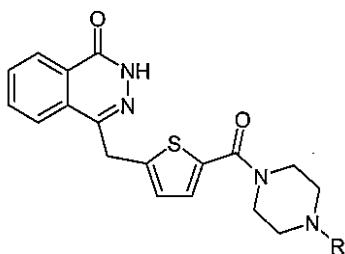
(a) 適切な酸塩化物(0.24 mmol)を4-[5-(ピペラジン-1-カルボニル)-チオフェン-2-イルメチル]-2H-フタラジン-1-オン(vc)のジクロロメタン(2 ml)溶液に加えた。次に、ヒューニッヒ塩基(0.4 mmol)を加え、反応物を室温で16時間攪拌した。その後、反応混合物を分取HPLCにより精製した。

【0321】

合成された化合物を以下に示す。

40

【表 10】



10

化合物	R	Rt (分)	M+1
39		4.43	447
40		4.65	451
41		4.23	423
42		4.81	465
43		4.14	411
44		4.80	492
45		4.53	459
46		3.96	397

20

30

40

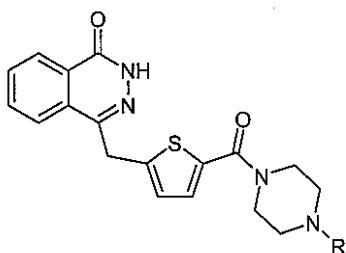
【0322】

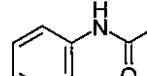
(b) 適切なイソシアネート(0.24 mmol)を4-[5-(ピペラジン-1-カルボニル)-チオフェン-2-イルメチル]-2H-フタラジン-1-オン(vc)のジクロロメタン(2 ml)溶液に加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。その後、反応混合物を分取HPLCにより精製した。

【0323】

合成された化合物を以下に示す。

【表 1 1】



化合物	R	Rt (分)	M+1
47		4.66	477
48		4.10	468

10

20

30

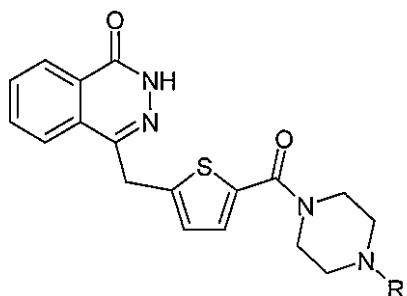
【 0 3 2 4 】

(c) 5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-チオフェン-2-カルボン酸(5-oxo-3,4-dihydro-1-(methylsulfonyl)furan-2-carboxylic acid) (1.1 mmol)、トリエチルアミン (0.3 ml, 2.1 mmol)、適切なアミン (1.3 mmol) およびヘキサフルオロリン酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム (0.5 g, 1.3 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 混合物を18時間攪拌した。その後、反応混合物を分取HPLCにより精製した。

【 0 3 2 5 】

合成された化合物を以下に示す。

【表 1 2】



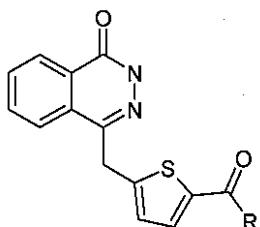
10

化合物	R	Rt (分)	M+1
49	*-cyclohexyl	3.85	437
50	*-pyridyl	3.73	432
51	*-4-phenylbutyryl	4.87	473
52	*-4-phenylmethoxy	5.21	461
53	*-4-chlorobutyl	4.14	479
54	*-2-fluorophenyl	5.33	449

20

30

【表 1 3】



化合物	R	Rt (分)	M+1
55		3.53	383

10

20

【実施例 5】

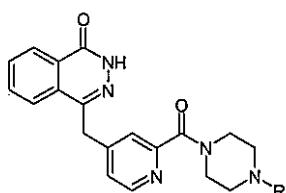
【0 3 2 6】

(a) 適切な酸塩化物(0.13 mmol)を4-[2-(ピペラジン-1-カルボニル)-ピリジン-4-イルメチル]-2H-フタラジン-1-オン(ve) (0.045 g, 0.13 mmol)の無水DCM (1.0 mL)溶液に加えた。次に、N',N'-ジイソプロピルエチルアミン(47 μ L, 0.26 mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。その後、反応混合物を分取HPLCにより精製した。

【0 3 2 7】

合成された化合物を以下に示す。

【表14】



化合物	R	Rt(分)	M+1
56		4.12	460
57		3.60	418
58		3.97	446
59		3.50	463
60		3.71	476
61		3.85	460
62		3.86	454

10

20

30

【0328】

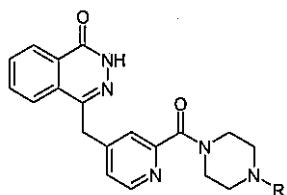
(b) 4-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-カルボン酸(iv e) (0.037 g, 0.13 mmol)の無水ジメチルアセトアミド(1 mL)溶液に、適切な2級アミン(0.14 mmol)およびヘキサフルオロリン酸0-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(0.060 g, 0.16 mmol)を加えた。N'N'-ジイソプロピルエチルアミン(0.47 μ L, 0.26 mmol)を加える前に混合物を5分間攪拌し、室温で一晩攪拌した。その後、反応混合物を分取HPLCにより精製した。

40

【0329】

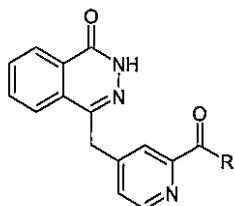
合成された化合物を以下に示す。

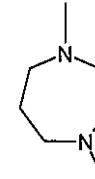
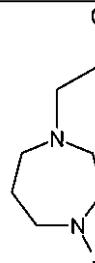
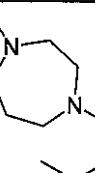
【表 1 5】



化合物	R	Rt (分)	M+1
65		3.73	456
66		2.98	427
67		2.83	378
68		3.52	456
69		2.85	408
70		2.76	394
71		2.77	364
72		2.81	421
73		3.03	392

【表 1 6】



化合物	R	Rt (分)	M+1
74		2.82	378
75		2.80	408
64		4.41	464

10

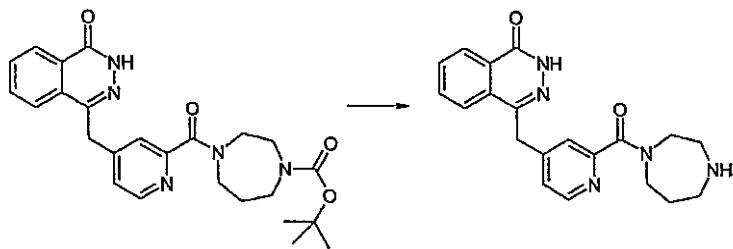
20

30

【 0 3 3 0 】

(c)

【化 7 1】



40

[0 3 3 1]

化合物64を有機溶媒中で濃HClにより脱保護して、化合物63を得た。Rt 3.21分、M+1 364。

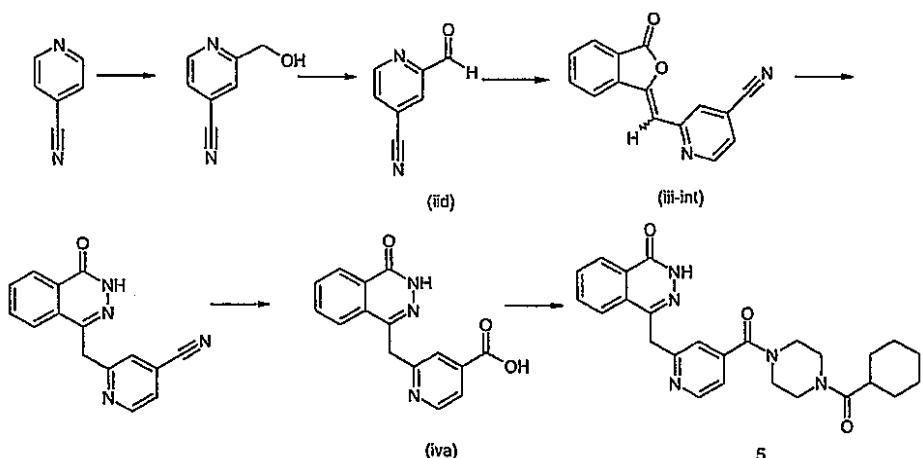
【寒施例 6】

【 0 3 3 2 】

5の代替合成

50

【化72】



10

【0333】

(a) 2-ヒドロキシメチル-イソニコチノニトリル

室温で4-シアノピリジン(10.4 g, 100.0 mmol)のメタノール(100 mL)および水(50 mL)攪拌溶液に、濃硫酸(5 mL)を加えると、わずかな発熱が認められた。10分後、硫酸鉄7水和物(910 mg, 3.0 mmol)を加えると、反応物はすぐに暗い黄色/橙色になった。20分間窒素下での反応混合物の超音波処理の後、ヒドロキシルアミン-O-硫酸(11.3 g, 100.0 mmol)を一度に加えた。わずかな発熱が10分後に認められ、反応物を窒素雰囲気下に維持した。

20

【0334】

2時間後、さらなるヒドロキシルアミン-O-硫酸(11.3 g, 100.0 mmol)を濃硫酸(5 mL)および硫酸鉄(II)7水和物(910 mg, 3.0 mmol)とともに加えた。さらに3時間の攪拌の後、反応物を炭酸ナトリウム(18.0 g 200 mmol)の添加により中和した。その後、混合物を水(100 mL)で希釈し、ろ過して深紅色/褐色の沈殿物を除去し、ろ液を濃縮乾固し、得られた固体物を水(50 mL)に溶解し、EtOAc(5 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥し、真空濃縮して未精製の灰色の固体物6.1 gを得た。

30

【0335】

次に材料を溶出液Hex:EtOAc 8:1のフラッシュクロマトグラフィーに供して、未反応の4-シアノピリジンを除去し、それから極性をHex:EtOAc 2:1にまで増加させて、所望の生成物をフワフワした白色の固体物(rf 0.5, Hex/EtOAc 2:1)として単離した。LC-MS分析で单一のピーク、(3.3 g, 24.6%)、m/z (LC-MS, ESP)、RT=1.70分、(M+H)=135.0。¹H NMR (300 MHz) 8.72 (1H, dd, J 0.9, 6.0 Hz), 7.78 (1H, m), 7.71 (1H, dt, J 0.9, 6.0 Hz), 5.65 (1H, t, J 6.9 Hz -OH), 4.61 (1H, d, J 6.9 Hz); ¹³C NMR (100 MHz), 163.72, 149.85, 123.60, 121.69, 119.77, 116.99, 63.70。

【0336】

(b) 2-ホルミル-イソニコチノニトリル(iid)

窒素雰囲気下-78 °Cで塩化オキサリル(13.2 mL, 150 mmol)の無水DCM(86 mL)冷却溶液に、DMSO(21.2 mL)を20分かけて滴下した。無水DCM(60 mL)に溶解された2-ヒドロキシメチル-イソニコチノニトリル(4.0 g, 30 mmol)を5分かけて反応混合物に滴下する前に、混合物を(-78 °C)で15分間攪拌した。窒素雰囲気を維持しながら反応物を-78 °Cで2時間攪拌した。白色の固体沈殿物が生じ、温度を(-55 °C)にまで上昇させ、トリエチルアミン(6.15 mL, 450 mmol)を15分間にわたって滴下し、冷却槽を取り除いて混合物を2時間かけて室温にまで加温させた。混合物をDCM(400 mL)で希釈し、塩水(2 × 50 mL)で洗浄した。水相をDCM(3 × 50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、真空濃縮した。淡黄白色の固体物を単離し、これをさらなる精製は行わずに用いた。LC-MS分析で单一のピーク、(定量的であると解釈される収率)、m/z (LC-MS, ESP)、RT=2.53分、(M+H)=133.0。

40

【0337】

50

(c) 2-(3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-1-イリデンメチル)-イソニコチノニトリル(iii-int)

[(3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イル)-ホスホン酸ジメチルエステル]ホスホン酸(i) (8.0 g, 33.0 mmol)のTHF (400 mL)冷却懸濁液(約0)に、未精製の2-ホルミル-イソニコチノニトリル(iid) (30.0 mmol)、引き続いてトリエチルアミン(6.2 mL, 3.0 mmol)を加えた。混合物を0 で30分間攪拌し、それから一晩加温させた。

【0338】

反応混合物を次いで真空蒸発させ、得られた固体物を次に酢酸エチル(2×50 mL)、メタノール(1×15 mL)その後ジエチルエーテル(2×20 mL)で洗浄した。LC-MS分析で2本のピーク、つまり所望の生成物; m/z (LC-MS, ESP)、RT=4.27分、(M+H)=249.0、および不純物のピーク(およそ40%) RT=4.47分 M+H 194)が検出された。この材料は精製の必要なく用いられた。

【0339】

(d) 2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-イソニコチノニトリル

未精製の2-(3-オキソ-3H-イソベンゾフラン-1-イリデンメチル)-イソニコチノニトリル(iii-int) (約4.0 mmol)を水(30 mL)およびヒドラジン1水和物(2 mL)を懸濁させた。次いで反応混合物を90分間90 にまで加熱し、それから室温にまで冷却した。得られた懸濁液をろ過し、メタノール(5 mL)、水(10 mL)その後エチルエーテル(2×30 mL)で洗浄した。淡黄色の固体物を単離し、LC-MS分析で単一のピークとなった。(0.61 g, 3段階で26.7%); m/z (LC-MS, ESP)、RT=3.48分、(M+H)=263.0。

【0340】

(e) 2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-イソニコチニ酸(iva)

2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-イソニコチノニトリル(0.54 g, 2.06 mmol)の無水エタノール(2.5 mL)懸濁液に、濃塩酸(1.3 mL)を加えた。その後、反応混合物を一晩70 にまで加熱した。次いで反応物を5 にまで冷却し、それから白色の懸濁液をろ過し、水(2×5 mL)、その後ジエチルエーテル(2×20 mL)で洗浄した。鮮黄色の固体物を単離し、LC-MS分析で単一のピークとなった、(0.49 g, 88%); m/z (LC-MS, ESP)、RT=3.08分、(M+H)=282; および(2M+H)=563。

【0341】

(f) 4-[4-(4-シクロヘキサンカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピリジン-2-イルメチル-2H-フタラジン-1-オン(5)

2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-イソニコチニ酸(iva) (0.25 g, 0.89 mol)のジメチルアセトアミド(diemthylacetamide) (2 mL)攪拌溶液に、シクロヘキシル-ピペラジン-1-イル-メタノン(0.20 g, 1.0 mmol)、引き続いてHBTU (0.38 g, 1.0 mol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.35 mL, 20.0 mmol)を加え、攪拌した。その後、反応混合物を真空濃縮し、得られた油状物を溶出液EtOAc/MeOH 9:1のフラッショナルトグラフィーに供した。(0.3のrf) 表題の化合物を白色の固体物として単離した。LC-MS分析で単一のピーク、(0.18 g, 56%); m/z (LC-MS, ESP)、RT=4.07分、(M+H)=460; ¹H NMR (300 MHz) 12.57 (1H, S -NH), 8.56 (1H, d, J 5.1 Hz), 8.26 (1H, dd, J 1.5, 8.1 Hz), 7.95- 7.80 (3H, m), 7.38 (1H, S), 7.25 (1H, d, J 5.7 Hz), 4.51 (2H, S), 3.56-3.17 (8H, m), 2.58 (1H, m), 1.71-1.61 (5H, m), 1.38-1.22 (5H, m)。

【実施例7】

【0342】

化合物の阻害作用を評価するため、以下のアッセイを用いてIC₅₀値を測定した(Dillon, et al., JBS., 8(3), 347-352 (2003))。

【0343】

HeLa細胞核抽出物から単離された哺乳動物由来PARPを96ウェルFlashPlates (商標) (NE N, UK)中でZ-緩衝液(25 mM Hepes (Sigma); 12.5 mM MgCl₂ (Sigma); 50 mM KCl (Sigma); 1 mM DTT (Sigma); 10%グリセロール(Sigma) 0.001% NP-40 (Sigma); pH 7.4)とともにインキュベートし、さまざまな濃度の前記阻害剤を加えた。化合物は全てDMSOに希釈し、

10

20

30

40

50

10 ~ 0.01 μ Mのアッセイ終濃度とし、その結果DMSOは1ウェル当たり1%の終濃度になった。1ウェル当たりのアッセイ総容量は40 μ lであった。

【0344】

30 で10分間のインキュベーションの後、NAD (5 μ M)、³H-NADおよび30merの二本鎖DN A-オリゴを含有する反応混合物10 μ lの添加により反応を開始した。%酵素活性を計算するため、指定の陽性および陰性反応ウェルを化合物のウェル(未知)と組み合わせて行った。次いで、プレートを2分間振盪し、30 で45分間インキュベートした。

【0345】

インキュベーションの後、各ウェルへの30%酢酸50 μ lの添加により反応をクエンチした。次いで、プレートを室温で1時間振盪した。

10

【0346】

シンチレーションカウンティングのため、プレートをTopCount NXT(商標) (Packard, UK)に移した。記録された値は、各ウェルを30秒カウンティング後の1分当たりのカウント(cpm)である。

【0347】

次いで、各化合物の%酵素活性を以下の式により計算する:

%阻害 = 100 - [100 × (未知のcpm - 陰性平均のcpm)/(陽性平均のcpm - 陰性平均のcpm)]

。

【0348】

IC₅₀値(酵素活性の50%が阻害される濃度)を計算した。IC₅₀値は異なる濃度の範囲、通常は10 μ M ~ 0.001 μ Mに至る範囲で測定される。このようなIC₅₀値を比較値として用いて、化合物の効力の増大を確認する。

20

【0349】

試験した全ての化合物は1 μ M未満のIC₅₀を有していた。

【0350】

以下の化合物は0.1 μ M未満のIC₅₀を有する: 1 ~ 7、9 ~ 14、17 ~ 18、21、24、26 ~ 29、35、50 ~ 52、56 ~ 75。

【0351】

化合物の増強因子(PF₅₀)は、対照細胞増殖のIC₅₀を細胞増殖+PARP阻害剤のIC₅₀で割った比として計算される。対照および化合物で処理された細胞の両方の増殖阻害曲線は、アルキル化剤メタンスルホン酸メチル(MMS)の存在下である。試験化合物は0.2マイクロモルの固定濃度で使用された。MMSの濃度は0 ~ 10 μ g/mlの範囲にわたった。細胞増殖をスルホローダミンB (SRB)アッセイによって評価した(Skehan, P., et al., (1990) New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. J. Natl. Cancer Inst. 82, 1107-1112)。HeLa細胞2,000個を平底96ウェルマイクロタイプレートの各ウェルに100 μ lの体積で蒔き、37 で6時間インキュベートした。細胞を培地のみとまたはPARP阻害剤を0.5、1もしくは5 μ Mの終濃度で含有する培地と交換した。未処理細胞またはPARP阻害剤処理細胞のいずれかへの一連の濃度(典型的には0、1、2、3、5、7および10 μ g/ml)でのMMSの添加前に、細胞をさらに1時間増殖させた。PARP阻害剤のみで処理された細胞を用いて、PARP阻害剤による増殖阻害を評価した。

30

【0352】

培地を交換し、細胞を37 でさらに72時間増殖させる前に、細胞をさらに16時間放置した。次いで、培地を除去し、細胞を氷冷10% (w/v) トリクロロ酢酸100 μ lで固定した。プレートを4 で20分間インキュベートし、次に水で4回洗浄した。次いで、各ウェルの細胞を0.4% (w/v) SRBの1%酢酸溶液100 μ lで20分間染色した後、1%酢酸で4回洗浄した。その後、プレートを室温で2時間乾燥させた。各ウェルへの10 mM Tris Base 100 μ lの添加により、染色細胞からの色素を溶解させた。プレートを穏やかに振盪し、室温で30分間放置した後に、Microquantマイクロタイプレートリーダーにて564 nmでの光学濃度を測定した。

40

【0353】

50

試験した全ての化合物は200 nMで少なくとも1のPF₅を有していた。以下の化合物は200 nMで少なくとも2のPF₅を有していた: 2、3、5、6、9、10、12、13、56、57、58、62、65、66、67、74、75。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/GB2005/003343

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC 7	C07D401/06	C07D401/14	C07D407/14	C07D409/14
	A61P31/20			A61K31/502

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
-------	------

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/093261 A (KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED; MAYBRIDGE PLC) 13 November 2003 (2003-11-13) examples	1-23
A	WO 02/090334 A (KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED; MAYBRIDGE PLC) 14 November 2002 (2002-11-14) examples	1-23
A	WO 02/36576 A (KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED; MAYBRIDGE PLC) 10 May 2002 (2002-05-10) examples	1-23

Further documents are listed in the continuation of box C.

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)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

10 November 2005

17/11/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/GB2005/003343

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P ,A	WO 2004/080976 A (KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED; MAYBRIDGE LIMITED) 23 September 2004 (2004-09-23) examples -----	1-23
A	DE 38 13 531 A1 (ASTA PHARMA AG, 6000 FRANKFURT, DE) 10 November 1988 (1988-11-10) examples -----	1-23
A	US 5 886 178 A (ALLEN ET AL) 23 March 1999 (1999-03-23) examples -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Application No

PCT/GB2005/003343

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03093261	A	13-11-2003	AU CA EP	2003229953 A1 2482806 A1 1501822 A1		17-11-2003 13-11-2003 02-02-2005
WO 02090334	A	14-11-2002	CA EP JP	2444531 A1 1397350 A1 2004528376 T		14-11-2002 17-03-2004 16-09-2004
WO 0236576	A	10-05-2002	AU BR CA CN EP GB HU JP NO NZ PL	9578901 A 0115062 A 2423279 A1 1473154 A 1330442 A1 2384776 A 0301269 A2 2004513121 T 20031498 A 525138 A 360909 A1		15-05-2002 17-02-2004 10-05-2002 04-02-2004 30-07-2003 06-08-2003 29-12-2003 30-04-2004 02-04-2003 26-03-2004 20-09-2004
WO 2004080976	A	23-09-2004	AU	2004220321 A1		23-09-2004
DE 3813531	A1	10-11-1988		NONE		
US 5886178	A	23-03-1999		NONE		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551
C 0 7 D 405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/06
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
C 0 7 D 409/06	(2006.01)	C 0 7 D 409/06
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14

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

(72)発明者 ジャヴィド, モハメド, ハシム

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 327, シー/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 327, シー/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 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 327, シー/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 ゴメス, シルヴィー

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 327, シー/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 ロウ, ヴィンセント, ジュニア, ミン, ライ

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 327, シー/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 コッククロフト, シャオ - リン, ファン

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 327, シー/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 フォルト, ステファノ

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 327, シー/オー クドス ファーマシューティカルズ リミテッド

ズ リミテッド

(72)発明者 メニアー, キース, アラン

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 327, シー/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 マシューズ, イアン, ティモシー, ウィリアム

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 327, シー/オー クドス ファーマシューティカルズ リミテッド

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB03 BB04 BB09 CC28 CC36 CC67 CC75 CC92

DD12 DD28 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 BC54 BC73 BC85 GA02 GA04 GA07

GA08 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA36 ZB11 ZB26

ZC20 ZC35

【要約の続き】

