

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年10月25日 (25.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/79184 A1

(51) 国際特許分類: C07D 237/34,
A61K 31/502, A61P 43/00, 9/10, 25/00, 25/16, 3/10, 9/06,
19/02, 29/00, 1/04, 31/04, 35/00, 17/00

谷憲一 (OHTANI, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒569-0857 大阪府
高槻市玉川1丁目9-1-508 Osaka (JP). 相野博司 (AINO,
Hiroshi) [JP/JP]; 〒665-0886 兵庫県宝塚市山手台西2
丁目20-5 Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/03107

(74) 代理人: 中村敏夫 (NAKAMURA, Toshio); 〒554-0022
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株
式会社 知的財産部内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001年4月10日 (10.04.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-116578 2000年4月18日 (18.04.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友
製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS
COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府大
阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

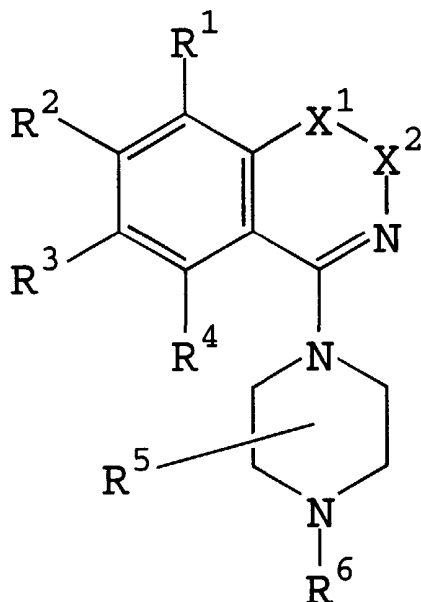
(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高堂 透 (KODO,
Toru) [JP/JP]; 〒665-0056 兵庫県宝塚市中野町8-1
Hyogo (JP). 大野行弘 (OHNO, Yukihiro) [JP/JP]; 〒
569-1042 大阪府高槻市南平台4丁目20-1 Osaka (JP). 大

添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: SUBSTITUTED PIPERAZINE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 置換ピペラジン類



(1)

(57) Abstract: Compounds of the general formula (1), prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts of both exhibit poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibiting activity and are useful as remedies for diseases due to enhanced PARP activity, e.g., ischemic brain diseases: wherein X¹-X²- is C(=O)-N(R⁷)- or C(R⁸)=N- (wherein R⁷ is hydrogen, optionally substituted alkyl, or the like and R⁸ is optionally substituted alkyl or the like); R¹, R², R³ and R⁴ are each independently hydrogen, optionally substituted alkyl, or the like; R⁵ is either nil or one or more substituents on piperazine ring which may be the same or different from each other and are each optionally substituted alkyl or the like; and R⁶ is hydrogen, optionally substituted alkyl, or the like.

[続葉有]



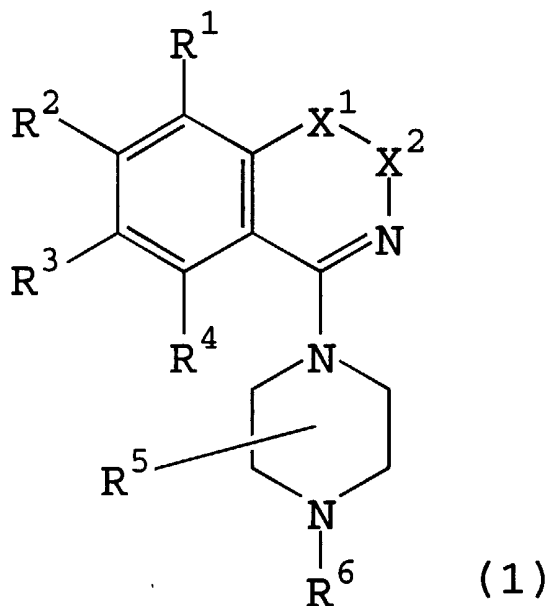
WO 01/79184 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

一般式 (1)



[式中、 $-X^1-X^2-$ は式： $-C(=O)-N(R^7)-$ または $-C(R^8)=N-$ で表される基を表し、 R^7 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基等を、 R^8 は置換もしくは無置換のアルキル基等を、

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基等を、

R^5 は、ピペラジン環上の置換基であり、存在しないか、または1もしくは複数、同一または異なって存在してよく、置換もしくは無置換のアルキル基等を、

R^6 は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基等を表す。

]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩は、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害作用を有する化合物であり、PARP活性の亢進に起因する疾患、例えば、脳虚血障害等の治療薬として有用である。

明 細 書

置換ピペラジン類

5 技術分野

本発明はポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP、別名：ポリ（ADP-リボース）シンセターゼ）阻害作用を有する化合物に関する。PARP阻害作用を有する化合物は、PARP活性の亢進に起因する疾患、例えば、脳虚血障害（例えば、脳卒中、脳卒中後の後遺症（脳卒中に伴う障害および脳卒中後の後遺症として起こる

10 障害（例えば運動障害など）を含む）、脳浮腫など）、神経変性疾患（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病など）、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患（例えば、心筋梗塞、狭心症、不整脈など）、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害（例えば、心筋虚血再灌流障害、急性腎不全、腎虚血、臓器移植や経皮的冠動脈形成手術などの外科的処置により生じる障害など）、炎

15 症（例えば、関節炎、慢性関節リウマチ、敗血症）、炎症性腸炎（例えば、大腸炎、クローン病など）、癌、悪液質（カヘキシー）、腎障害、骨粗鬆症、急性疼痛および慢性疼痛（例えば、神経原性疼痛など）、敗血症（例えば、エンドトキシンショックなど）、骨格筋変性症、筋ジストロフィー、皮膚の老化、免疫系の老化、AIDS、老化細胞の遺伝子発現の変化等の治療薬として有用である。

20 特に、脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、皮膚の老化等の治療薬として有用である。

背景技術

25 ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害作用を有する化合物としては、例えば、ジヒドロイソキノリノン誘導体およびイソキノリノン誘導体（例えばAnti-cancer Drug Design(1991), 7, 107-117に記載）、ビス-ベンズアミド誘導体（例えば国際公

開 (WO) 第 99/47494 号公報に記載)、4 環性化合物 (例えば国際公開 (WO) 第 99/11645 号公報に記載) などが挙げられ、その他、種々の骨格を有する化合物のポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害作用が報告されている (例えば、
5 J. Biol. Chem. (1992), 267(3), 1569-1575 および国際公開 (WO) 第 99/11624 号公報)。

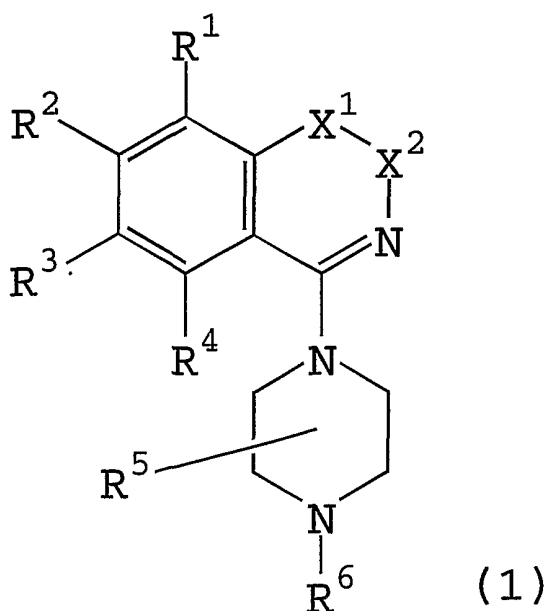
発明の開示

近年、上記のように様々な化学構造の PARP 阻害剤が見出されているが、より PARP 阻害作用が強く、副作用の少ない化合物の発明、開発が望まれている。

10 本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、一般式 (1) で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩 (以下必要に応じ本発明化合物と略称することがある) が優れたポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害作用を有することを見出した。本発明化合物は上記国際公開 (WO) 第 99/11624 号公報に具体的に記載された化合物に比べ、特に作用が優れている。

15 本発明は、次のものに関する。

[1] 一般式 (1)



[式中、 $-X^1-X^2-$ は式： $-C(=O)-N(R^7)-$ または $-C(R^8)=N-$ で表される基を表し、 R^7 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、または置換もしくは無置換のアシル基を、 R^8 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、または式： $-OR^{8a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{8a}$ 、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-SR^{8a}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^{8a}$ もしくは $-SO_2NR^{8a}R^{8b}$ で表される基を表す (R^{8a} および R^{8b} は、それぞれ独立して、置換もしくは無置換のアルキル基を表す)。

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式： $-OR^{1a}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ もしくは $-SR^{1a}$ で表される基を表す (R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す)。

R^5 は、ピペラジン環上の置換基であり、存在しないか、または1もしくは複数、同一または異なって存在してよく、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換

の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式： $-OR^{5a}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ もしくは $-SR^{5a}$ で表される基を表す（ R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す）。

- 5 R^6 は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリアルアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。
- 10]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有するポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害剤。

[2] 脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、または皮膚の老化の治療剤である、

[1] 記載のポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害剤。

[3] [1] 記載の一般式（1）の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩の、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害剤の製造に於ける使用。

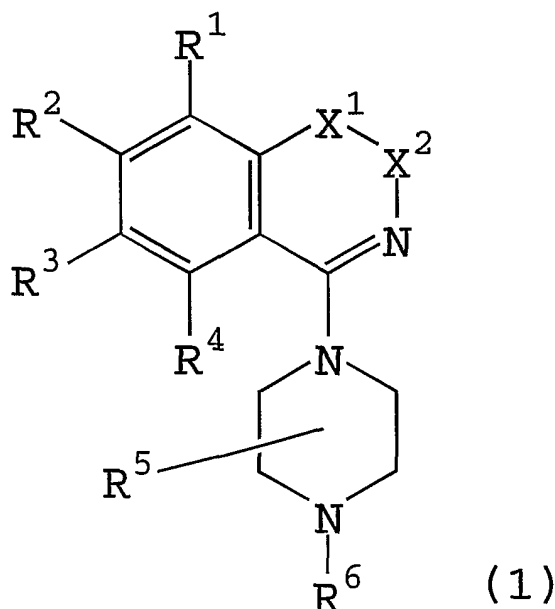
[4] [1] 記載の一般式（1）の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩の、脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、または皮膚の老化の

治療剤の製造に於ける使用。

〔5〕 治療を必要とする患者に、〔1〕記載の一般式（1）の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を投与することからなる、患者
5 におけるポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼの阻害方法。

〔6〕 治療を必要とする患者に、〔1〕記載の一般式（1）の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を投与することからなる、脳虚
10 血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、または皮膚の老化の治療方法。

〔7〕 一般式（1）



15

[式中、 $-X^1-X^2-$ は式： $-C(=O)-N(R^7)-$ で表される基を表し、 R^7 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換

もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、または置換もしくは無置換のアシル基を、 R^8 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、または式： $-OR^{8a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{8a}$ 、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-SR^{8a}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^{8a}$ もしくは $-SO_2NR^{8a}R^{8b}$ で表される基を表す（ R^{8a} および R^{8b} は、それぞれ独立して、置換もしくは無置換のアルキル基を表す）。

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式： $-OR^{1a}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ もしくは $-SR^{1a}$ で表される基を表す（ R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す）。

R^5 は、ピペラジン環上の置換基であり、存在しないか、または1もしくは複数、同一または異なって存在してよく、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式： $-OR^{5a}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ もしくは $-SR^{5a}$ で表される基を表す（ R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す）。

R⁶は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ

5 環基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。

]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[8] R⁶が水素原子である、[7]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

10

[9] R⁵で表されるピペラジン環上の置換基が存在しない、[7]または[8]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[10] R⁷が水素原子である、[7]、[8]または[9]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

15

[11] R¹、R²、R³およびR⁴が水素原子である、[7]、[8]、[9]または[10]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容

20 される塩。

[12] [7]～[11]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。

[13] ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤である、[12]記載の医薬。

25

〔14〕 脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、または皮膚の老化の治療剤である、

5 〔13〕 記載の医薬。

〔15〕 〔7〕～〔11〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩の、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害剤の製造に於ける使用。

10

〔16〕 〔7〕～〔11〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩の、脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、または皮膚の老化の治療剤の製造に於ける使用。

15

〔17〕 治療を必要とする患者に、〔7〕～〔11〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を投与することからなる、患者におけるポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼの阻害方法。

20

〔18〕 治療を必要とする患者に、〔7〕～〔11〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を投与することからなる脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、または皮膚の老化の治療方法。

25

本明細書に於いては、必要に応じ一般式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を本発明化合物と略する。

- 5 本発明における各種の基を以下に説明する。なお、特に指示のない限り、以下の説明は各々の基が他の基の一部である場合にも該当する。

アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル、
10 ヘプチル、オクチルなどの直鎖または分枝した炭素原子数8個以下のアルキル基が挙げられる。

アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、プロペニル、2-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の炭素原子数6以下のアルケニル基が挙げられる。

アルキニル基としては、例えばエチニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル等
15 の炭素原子数6以下のアルキニル基が挙げられる。

シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの3～8員環シクロアルキル基が挙げられる。

シクロアルケニル基としては、例えば1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、
20 3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニルなどの3～8員環の二重結合を1つ有するシクロアルケニル基が挙げられる。

シクロアルキルアルキル基としては、例えば前記アルキル基に前記シクロアルキル基が置換した基が挙げられる。

25 芳香族基としてはアリール基、ヘテロアリール基が挙げられる。

アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。

ヘテロアリアル基としては、例えば窒素原子を1～2個含む5～6員単環式の基、窒素原子を1～2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5～6員単環式の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、窒素原子1～4個を含み、6員環と5または6員環が縮合した二環式の基等が挙げられ、具体的には、

5 例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、3-ピロリル、2-キノリル、8-キノリル、2-キナゾリニル、8-プリニル、1-フタラジニル等が挙げられる。

10 ハロゲン原子としては、例えばヨウ素、フッ素、塩素および臭素原子が挙げられる。アリアルアルキル基としては、前記アリアル基によって置換されたアルキル基が挙げられる。

飽和ヘテロ環基としては、例えば1-ピペリジニル、1-ピロリジニル等の窒素原子1個を有する5～8員環の基、1-ピペラジニル等の窒素原子2個を有する6～8員環の基、モルホリノ等の窒素原子1個および酸素原子1個を有する6～8員環の基

15 が挙げられる。

飽和ヘテロ環基および飽和ヘテロ環カルボニル基の置換基としては、炭素原子上の置換基として例えば水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子、アルコキシカルボニル基等が、窒素原子上の置換基としてアルキル基、アルコキシカルボニル基等が挙げら

20 れる。

アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイルなどの炭素原子数2～6のアルカノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなどの炭素原子数4～7のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロペンテンカルボニル、シクロヘキセン

25 カルボニルなどの炭素原子数4～7のシクロアルケンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数7～11のアロイル基、例えば2-ピペリジンカルボニル、3-モルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原

子から選ばれるヘテロ原子1～2個を含む5又は6員の飽和ヘテロ環を有する飽和ヘテロ環カルボニル基、例えば2-フロイル、3-フロイル、2-テノイル、3-テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～2個を含む5又は6員の複素芳香族環を有する複素芳香族アシル基などが挙げられる。

アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルカノイル基、シクロアルカンカルボニル基およびシクロアルケンカルボニル基、ならびにアリールアルキル基のアルキル部分の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えばハロゲン原子、シアノ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、トリ低級アルキルシリル基、フタルイミド基、ヘテロアリール基、または飽和ヘテロ環基が挙げられる。

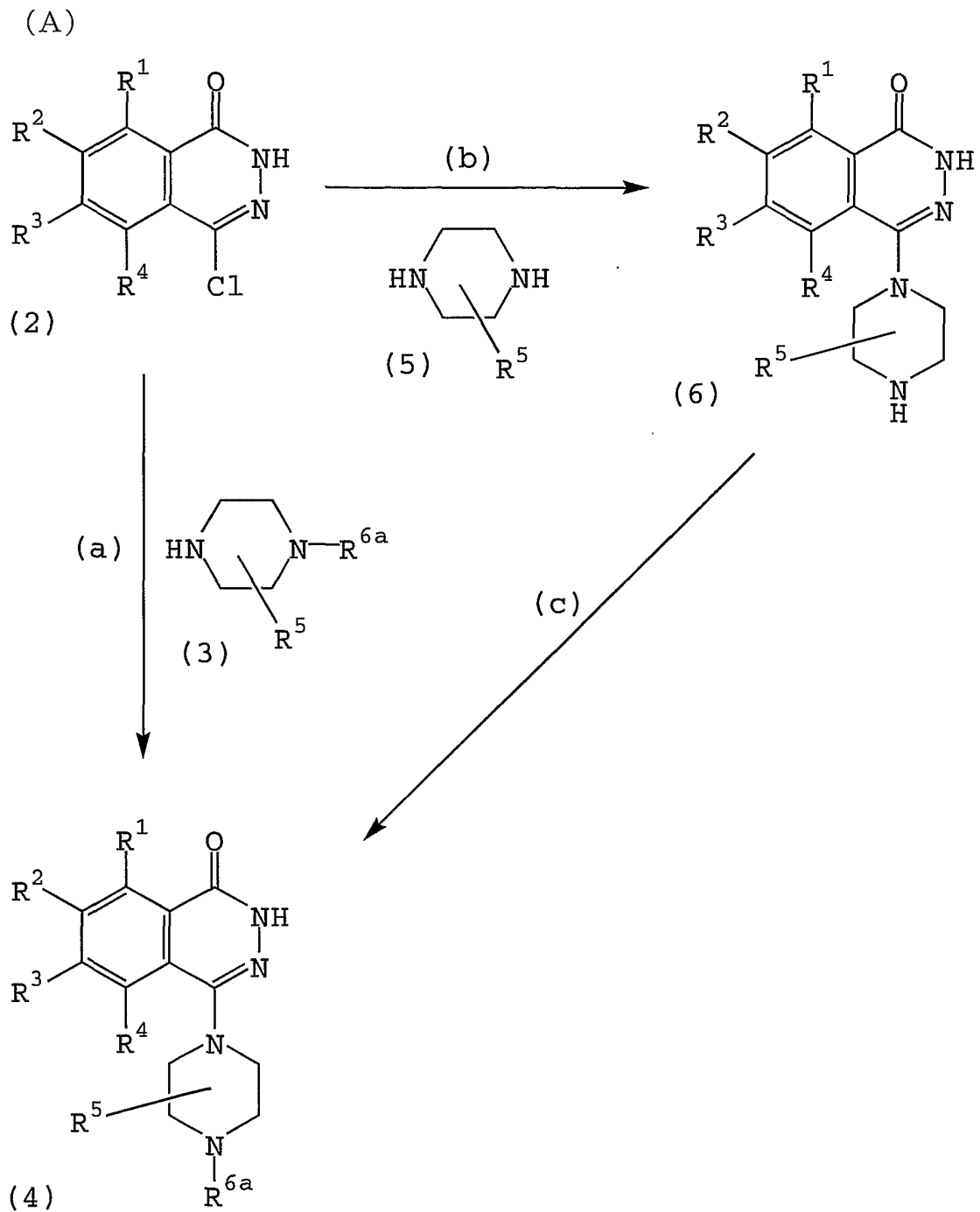
芳香族基、アロイル基および複素芳香族アシル基、ならびにアリールアルキル基のアリール部分の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、例えばハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、または低級アルキルスルホンアミド基が挙げられる。

低級とは当該置換基のアルキル部位が低級アルキル基であることを意味し、そのよ

うな低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素原子数4個以下の基が挙げられる。

5 一般式(1)で表される化合物のうち、 $-X^1-X^2-$ が式： $-C(R^8)=N-$ で表される基である化合物は、公知化合物であるか、または公知化合物から公知の方法により合成することができる。例えば、公開特許公報平成10年第7572号公報等に記載されている方法により得ることができる。

10 また、一般式(1)で表される化合物のうち、 $-X^1-X^2-$ が式： $-C(=O)-N(R^7)-$ で表される基である化合物は、公知化合物から公知の方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は上記と同じ意味を表す。 R^{6a} は上記 R^6 の
5 定義のうち、水素原子以外の基を表す]

一般式(2)で表される化合物は、公知化合物であるか、または公知化合物から公知の方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、Chem. Pharm. Bull. (1972), 20(7), 1513-1521等に記載されている方法により得ることができる。

工程 (a) は、式 (2) で表される化合物と式 (3) で表される N-置換ピペラジン類を反応させて式 (4) で表される化合物とする反応であり、例えばエチレングリコール、ジオキサンなどの溶媒中または溶媒の不存在下で、通常 80℃~220℃、
5 好ましくは 100℃~200℃ で加熱する方法により行うことができる (例えば Acta Chim. Acad. Sci. Hung. (1980), 105(3), 175-188 に記載)。

工程 (b) は、式 (2) で表される化合物と式 (5) で表されるピペラジン類を反応させて式 (6) で表される化合物とする反応であり、工程 (a) と同様の方法で行
10 うことができる。この際、式 (5) で表されるピペラジン類は、2つの2級アミン部を有するため、過剰量用いるのが好ましい。

工程 (c) は、式 (6) で表される化合物に式: $-R^{6a}$ で表される基を導入して式 (4) で表される化合物とする反応であり、2級アミンから誘導される誘導体の製
15 造法において通常用いられる一般的な方法を用いて種々の誘導体を製造することができる。

例えば、アルキル基を導入する場合は、例えばハロゲン化アルキル (ハロゲン原子としては、塩素、臭素、よう素) を用いて、例えば炭酸カリウムなどの塩基の存在下、
20 例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で、例えば 0℃ から溶媒の沸点で製造することができ、又、別法としては、ケトンやアルデヒドを用いてシアノ水素化ほう素ナトリウムなどの還元剤でメタノールなどの溶媒中、例えば塩化水素、酢酸などの存在下、例えば 0℃ から溶媒の沸点で製造する方法などが挙げられる。

また、アシル基を導入する場合は、例えば酸ハライドを用いてトリエチルアミンなどの塩基の存在下、例えば塩化メチレン、テトラヒドロフランなどの溶媒中で、例
25 えば 0℃ から溶媒の沸点で製造することができ、又、別法としては、カルボン酸を用いて、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジ

イミド (WSC)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩 (BOP)、ジフェニルホスホニルアジド (DPPA)、N, N-カルボニルジイミダゾール (Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 1, 351(1962))などの縮合剤の存在下、場合によっては、たとえば、N-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン (HOBT) などの添加剤を加えて、たとえば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒中で製造することができる。

式(4)で表される化合物の2位の-NH-基の水素をR⁷のうち水素原子以外の基に変換することにより、一般式(1)で表される化合物のうち、-X¹-X²-が式: -C(=O)-N(R⁷)-で表される基である化合物を合成することができる。

反応条件としては、通常の方法、例えば式: R⁷X³ (X³は臭素などのハロゲン原子を表す) で表される化合物を例えば炭酸カリウム等の塩基の存在下、DMF等の極性溶媒中、室温~100℃、好ましくは約70℃で反応させる方法 (Chem. Pharm. Bull., 42(8), 1601-1604) や、式: R⁷OHで表される化合物をトリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシラートの存在下、THF等のエーテル系溶媒中、通常-10℃~100℃、好ましくは-5℃~25℃で反応させる方法 (Chem. Pharm. Bull., 42(8), 1601-1604) が挙げられる。

以上の各製造工程において、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボン酸基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じてこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。

水酸基、アミノ基、カルボキシル基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, JOHN WILLEY & SONS, 1991年に記載の方法）。

- 5 例えば、水酸基の保護基としては、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としては tert-ブチルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、例えば、塩基、硫酸、酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができ、アミノ基の保護基は、例えば、トリ
- 10 フルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。

カルボキシル基を保護する場合の保護の形態としては、例えば tert-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させること

15 により行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水 1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中で酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

20

式(1)で表される化合物は、光学的非対称中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体としてまたは、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、

25 光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式（１）の化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシル基を有する化合物であればそのカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換（例えば炭素原子数１～６のアルコキシ基等により）されていてもよい。好ましい例としては、例えばカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物を例にとれば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの低級（例えば炭素数１～６）アルコキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、２－メトキシエトキシカルボニル、２－メトキシエトキシメトキシカルボニル、ピバロイロキシメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素数１～６）アルコキシカルボニルが挙げられる。

式（１）で表される化合物もしくはそのプロドラッグは、必要に応じて医薬として許容される塩とすることができる。そのような塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機カルボン酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸との

塩；および、

たとえばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンとの塩等が挙げられる。

また、式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

- 10 本発明化合物は、これらを医薬として用いるにあたり経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、あるいは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。前記の適当な投与剤型は、例えば、
- 15 許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に本発明化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもできる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対し
- 20 1日あたり0.1~2000mg好ましくは1~200mgを1回または数回（例えば2~4回）に分けて投与することができる。

実施例

- 以下に本発明を、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の実施例および試験例において
- 25 示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

実施例 1

4 - (1 - ピペラジニル) - 1 (2 H) - フタラジノン 塩酸塩の製造

(1) 4 - (1 - ピペラジニル) - 1 (2 H) - フタラジノン

4 - クロロ - 1 (2 H) - フタラジノン 4.12 g (22.8 ミリモル)、ピペラジニ 11.90 g (138 ミリモル) および エチレングリコール 40 mL の混合物を
5 190 - 200 °C で 6.5 時間 攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、これに 5 %
炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗
浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した後、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (SiO₂、クロロホルム : メタノール : トリエチルアミ
ン = 20 : 2 : 1) にて精製し、4 - (1 - ピペラジニル) - 1 (2 H) - フタラジ
10 ノン 4.18 g (80 %) を得た。

¹H NMR (DMSO - d₆) δ ; 12.09(s, 1H), 8.21(d, 1H, J=7.5Hz), 7.92-
7.79(m, 3H), 2.98-2.96(m, 4H), 2.91-2.89(m, 4H).

(2) 4 - (1 - ピペラジニル) - 1 (2 H) - フタラジノン 塩酸塩

4 - (1 - ピペラジニル) - 1 (2 H) - フタラジノン 4.13 g (17.9 ミリ
15 モル) をイソプロピルアルコール 160 mL に約 70 °C で溶解させ、この溶液を約 4
0 °C まで冷却し、これに 4 規定の塩酸 - ジオキサン 5.38 mL (21.5 ミリモ
ル) を滴下した。この混合物を約 70 °C に昇温し、約 70 °C で 1 時間 攪拌後、攪拌下
室温まで冷却し、さらに氷冷して固体を濾過し、この固体を冷イソプロピルアルコー
20 ルにて洗浄した。得られた 4.58 g の固体のうち、4.33 g をとり、再結晶 (水
/ アセトニトリル) を行い、4 - (1 - ピペラジニル) - 1 (2 H) - フタラジノン
塩酸塩 3.49 g を得た。

¹H NMR (DMSO - d₆) δ ; 12.23(s, 1H), 9.35(brs, 2H), 8.25-8.22(m, 1H),
7.99(d, 1H, J=7.7Hz), 7.94-7.82(m, 2H), 3.29(s, 8H).

融点 : 300 °C 以上

25

試験例

[試薬および器材]

- ・DNA(超音波処理済)(ナカライテスク)
 - ・ニコチン酸アミドアデニンジヌクレオチド (NAD:ナカライテスク)
 - ・ $[^3\text{H}]$ NAD([アデニン-2,8- ^3H]-NAD)(NEN(登録商標) Life Science Products, Inc. (米国)、比活性 1402 GBq/mmol)
- 5
- ・PARP(ヒト PARP 組替え体、660 ユニット/mg)(Trevigen, Inc. (米国))
 - ・ベンズアミド (和光純薬工業(株))
 - ・96 ウェルプレート(丸底パーフェクトプレート、ポリプロピレン製)(CORNING Costar (米国))
 - ・96 ウェルプレート用グラスファイバーフィルター: プリンテッド フィルターマット
- 10
- B(double thickness, 90×120 mm)(PerkinElmer, Inc. (米国))
- ・固形シンチレーターシート: MeltiLex(登録商標)A (73×109 mm、~4 g/シート)(PerkinElmer, Inc. (米国))
 - ・フィルター+シンチレーターの封入用サンプルバック(PerkinElmer, Inc. (米国))
- [試験方法]
- 15
- 各溶液の調製には、緩衝液 (50mM Tris-HCl(pH8.0)/25mM MgCl₂水溶液) を使用した。
- ポリプロピレン製の 96 穴丸底プレートに、被検化合物溶液 20 μ l/ウェル、10 μ g/ml の DNA を含む 1 μ M $[^3\text{H}]$ NAD(比活性 7 kBq/ml)30 μ l/ウェル、4 ユニット/ml (6 μ g/ml)PARP 溶液 50 μ l/ウェルを順次添加し、室温で 1.5 時間、反応を進行させた (反応液中の各試薬最終濃度は、DNA:3 μ g/ml、 $[^3\text{H}]$ NAD :0.3 μ M/比活性 2.1 kBq/ml、
- 20
- PARP:2 ユニット/ml (3 μ g/ml))。反応は、24mM のベンズアミドを 9 μ l/ウェル添加 (添加後 2 mM)して停止させ、反応液中の PARP をセルハーベスター (HARVESTER 96 (登録商標) , TOMTEC Inc. (米国)) でプレート用グラスファイバーフィルター上に回収した。グラスファイバーフィルターは PARP 回収直前に 80%エタノールを通し、PARP 回収後、80%エタノールでプレートの各ウェルを 4 回洗浄して、洗浄液もグラスファイバ
- 25
- ーフィルターに通した。グラスファイバーフィルターを電子レンジで 3~4 分加熱して乾燥させ、固形シンチレーターシートを 2 枚重ねてサンプルバック中に入れ、加熱シー

ルにより封入した。これを約 50°C のヒーター上に置いてシンチレーターを熱融解させ、フィルターに浸透させた後、室温に戻してプレート用カウンター(1450 MicroBeta (登録商標) TriLux, PerkinElmer, Inc. (米国))で、PARP に付加された poly(ADP-ribose) 中の [³H] のカウント (cpm) を測定した (10 分/プレート)。

5 PARP 活性に対する阻害率は、以下の式を用いて算出した。

$$\text{阻害率(\%)} = [1 - (\text{化合物添加ウエルのカウント (cpm)} - \text{バックグランドカウント (cpm)}) / (\text{化合物非添加ウエルのカウント (cpm)} - \text{バックグランドカウント (cpm)})] \times 100$$

(バックグランドカウント = 化合物・PARP 非添加ウエルのカウント (cpm))

各被検化合物について、阻害率を n=2 で測定し、IC₅₀ 値を算出した。

10 [試験結果]

1 - [4 - (2 - フロイル) - 2 - ピペラジニル] - 4 フェニルフタラジン 塩酸塩 :

IC₅₀ = 0.36 μM,

1 - クロロ - 4 - (1 - ピペラジニル) フタラジン 塩酸塩 :

15 IC₅₀ = 0.28 μM,

4 - (1 - ピペラジニル) - 1 (2H) - フタラジノン 塩酸塩 (実施例 1 の化合物) :

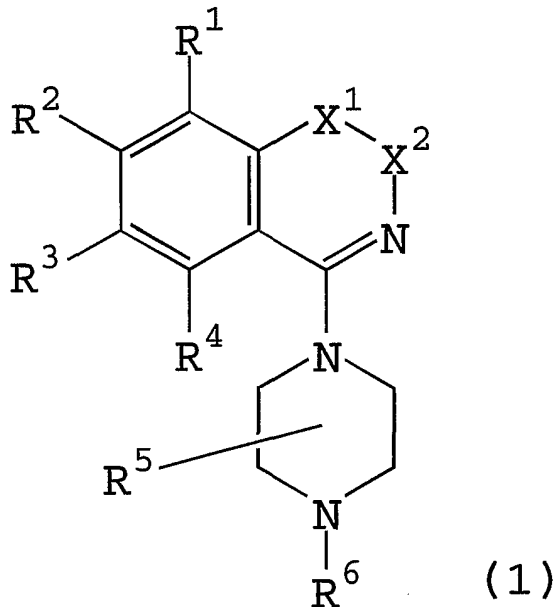
IC₅₀ = 0.034 μM

20 産業上の利用の可能性

本発明化合物は、PARP 阻害作用を有し、従って例えば、PARP 活性の亢進に起因する疾患、例えば、脳虚血障害、神経変性疾患、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害、炎症、炎症性腸炎、癌、悪液質、腎障害、骨粗鬆症、急性疼痛および慢性疼痛、敗血症、骨格筋変性症、筋ジストロフィー、皮膚の老化、免疫系の老化、AIDS、老化細胞の遺伝子発現の変化等の治療薬として使用できる。

請求の範囲

1. 一般式(1)



- 5 [式中、 $-X^1-X^2-$ は式： $-C(=O)-N(R^7)-$ または $-C(R^8)=N-$ で表される基を表し、 R^7 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、または置換もしくは無置換のアシル基を、 R^8 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、または式： $-OR^{8a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{8a}$ 、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-SR^{8a}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^{8a}$ もしくは $-SO_2NR^{8a}R^{8b}$ で表される基を表す(R^{8a} および R^{8b} は、それぞれ独立して、置換もしくは無置換のアルキル基を表す)。
- 10
- 15

R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式： $-OR^{1a}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ もしくは $-SR^{1a}$ で表される基を表す（R^{1a}およびR^{1b}は、それぞれ独立して、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す）。

R⁵は、ピペラジン環上の置換基であり、存在しないか、または1もしくは複数、同一または異なって存在してよく、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式： $-OR^{5a}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ もしくは $-SR^{5a}$ で表される基を表す（R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ独立して、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す）。

R⁶は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。

]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有するポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害剤。

25

2. 脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿

病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、または皮膚の老化の治療剤である、請求項 1 記載のポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害剤。

5 3. 請求項 1 記載の一般式（1）の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩の、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害剤の製造に於ける使用。

10 4. 請求項 1 記載の一般式（1）の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩の、脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、または皮膚の老化の治療剤の製造に於ける使用。

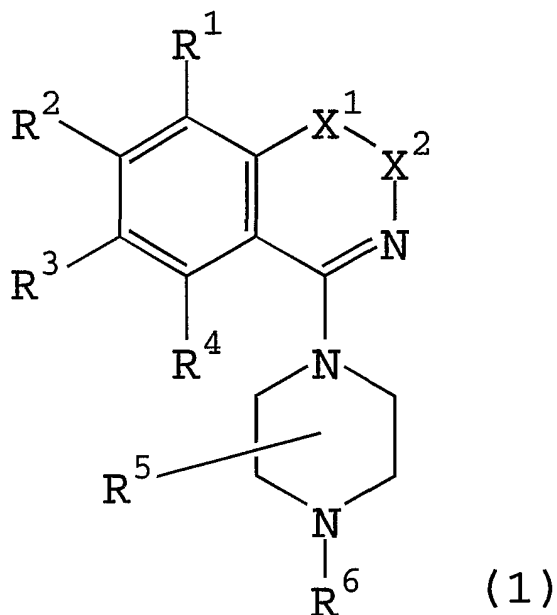
15

5. 治療を必要とする患者に、請求項 1 記載の一般式（1）の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を投与することからなる、患者におけるポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼの阻害方法。

20 6. 治療を必要とする患者に、請求項 1 記載の一般式（1）の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を投与することからなる、脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、または皮膚の老化の治療方法。

25

7. 一般式（1）



- [式中、 $-X^1-X^2-$ は式： $-C(=O)-N(R^7)-$ で表される基を表し、 R^7 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、または置換もしくは無置換のアシル基を、 R^8 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、または式： $-OR^{8a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{8a}$ 、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-SR^{8a}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^{8a}$ もしくは $-SO_2NR^{8a}R^{8b}$ で表される基を表す (R^{8a} および R^{8b} は、それぞれ独立して、置換もしくは無置換のアルキル基を表す)。
- 5
- 10
- 15 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、または式： $-OR^{8a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{8a}$ 、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-SR^{8a}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR^{8a}$ もしくは $-SO_2NR^{8a}R^{8b}$ で表される基を表す (R^{8a} および R^{8b} は、それぞれ独立して、置換もしくは無置換のアルキル基を表す)。

香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式： $-OR^{1a}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ もしくは $-SR^{1a}$ で表される基を表す（ R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す）。

- 5 R^5 は、ピペラジン環上の置換基であり、存在しないか、または1もしくは複数、同一または異なって存在してよく、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換
- 10 の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式： $-OR^{5a}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ もしくは $-SR^{5a}$ で表される基を表す（ R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す）。

- R^6 は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。

- 20]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

8. R^6 が水素原子である、請求項7記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

- 25 9. R^5 で表されるピペラジン環上の置換基が存在しない、請求項7または8記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

10. R⁷が水素原子である、請求項7、8または9記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。
11. R¹、R²、R³およびR⁴が水素原子である、請求項7、8、9または10記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。
12. 請求項7～11のいずれか1項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。
- 10 13. ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害剤である、請求項12記載の医薬。
14. 脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、または皮膚の老化の治療剤である、請求項13記載の医薬。
- 15 15. 請求項7～11のいずれか1項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩の、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害剤の製造に於ける使用。
- 20 16. 請求項7～11のいずれか1項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩の、脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、または
- 25

皮膚の老化の治療剤の製造に於ける使用。

17. 治療を必要とする患者に、請求項7～11のいずれか1項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を投与することからなる、患者におけるポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼの阻害方法。

18. 治療を必要とする患者に、請求項7～11のいずれか1項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を投与することからなる、脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、または皮膚の老化の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl⁷ C07D237/34, A61K31/502, A61P43/00 111, A61P9/10, A61P25/00, A61P25/16, A61P3/10, A61P9/06, A61P19/02, A61P29/00 101, A61P1/04, A61P31/04, A61P35/00, A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D237/34, A61K31/502, A61P43/00 111, A61P9/10, A61P25/00, A61P25/16, A61P3/10, A61P9/06, A61P19/02, A61P29/00 101, A61P1/04, A61P31/04, A61P35/00, A61P17/00

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CA (STN) , REGISTRY (STN) , WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 94/21631, A (NIPPON KAYAKU CO., LTD.), 29 September, 1994 (29.09.94) & JP, 07-247284, A	1-4, 7-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search
24 April, 2001 (24.04.01)

Date of mailing of the international search report
15 May, 2001 (15.05.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03107

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

- 1. Claims Nos.: 5,6,17,18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 5, 6, 17, and 18 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁷ C07D237/34, A61K31/502, A61P43/00 111, A61P9/10, A61P25/00, A61P25/16, A61P3/10, A61P9/06, A61P19/02, A61P29/00 101, A61P1/04, A61P31/04, A61P35/00, A61P17/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl⁷ C07D237/34, A61K31/502, A61P43/00 111, A61P9/10, A61P25/00, A61P25/16, A61P3/10, A61P9/06, A61P19/02, A61P29/00 101, A61P1/04, A61P31/04, A61P35/00, A61P17/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 94/21631, A (日本化薬株式会社) 29. 9月. 1994 (29. 09. 94) & JP, 07-247284, A	1-4, 7-16

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
24. 04. 01

国際調査報告の発送日
15.05.01

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
内藤 伸一



4P 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 5, 6, 17, 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲5, 6, 17, 18の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。