

(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2013-531663

(P2013-531663A)

(43) 公表日 平成25年8月8日(2013.8.8)

| (51) Int.Cl. | F 1 | | テーマコード (参考) |
|-------------------------------|--------------|------|-------------|
| C07D 471/04 (2006.01) | C07D 471/04 | 106Z | 4C065 |
| A61K 31/437 (2006.01) | A61K 31/437 | | 4C072 |
| A61K 31/444 (2006.01) | A61K 31/444 | | 4C086 |
| A61K 31/662 (2006.01) | A61K 31/662 | | 4H050 |
| A61K 31/5377 (2006.01) | A61K 31/5377 | | |

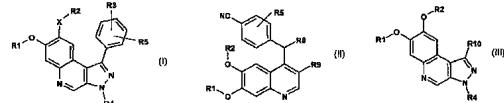
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 154 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2013-517070 (P2013-517070) | (71) 出願人 | 591032596 メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング Merck Patent Gesellschaft mit beschraenkter Haftung ドイツ連邦共和国 テー-64293 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 250 Frankfurter Str. 25 O, D-64293 Darmstadt, Federal Republic of Germany |
| (86) (22) 出願日 | 平成23年6月24日 (2011.6.24) | | |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成25年2月27日 (2013.2.27) | | |
| (86) 國際出願番号 | PCT/EP2011/003127 | | |
| (87) 國際公開番号 | W02012/000632 | | |
| (87) 國際公開日 | 平成24年1月5日 (2012.1.5) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 102010025786.9 | | |
| (32) 優先日 | 平成22年7月1日 (2010.7.1) | | |
| (33) 優先権主張国 | ドイツ(DE) | | |
| | | (74) 代理人 | 100102842 弁理士 葛和 清司 |
| | | | 最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】ピラゾロキノリン類

(57) 【要約】

本発明は、式(I)、(II)、および(III)、式中R1、R2、R3、R4、R5、R8、R9、R10およびXは特許請求の範囲で示される意味を有する、で表される化合物、および/またはかかる化合物の生理学的に許容可能な塩、互変異性体、および立体異性体、ならびに全てに比率でのこれらの混合物に関する。式(I)で表される化合物は、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼを阻害するために、および抗癌剤および/またはイオン化照射に関してがん細胞を感作するために用いることができる。本発明の目的はまた、式(I)で表される化合物の、癌、腫瘍、転移または血管新生の失調における、放射線療養および/または抗癌剤との組み合わせでの使用である。本発明はさらに、式(II)または(III)で表される化合物を反応させることによる、および必要ならば、式(I)で表される化合物を塩基または酸を該化合物の塩の1つへと変換することによる、式(I)で表される化合物の化合物の製造方法に関する。

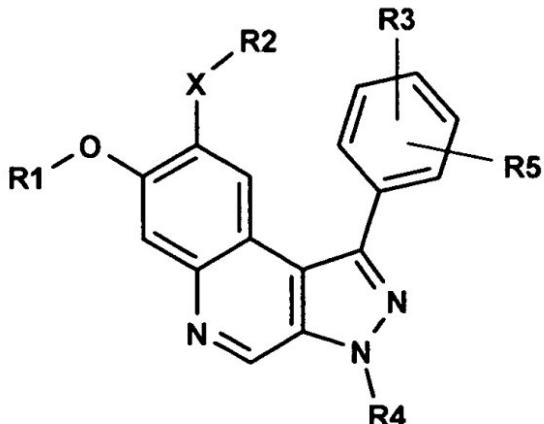


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



(I)

式中

R 1 は、 Y、 - Alk - OY、 - Alk - NY₂ または - Alk - Ar を示し、
 R 2 は、 Y、 - Alk - OY、 - Alk - NY₂、 - C(Y)(R₆)(R₇)、 - C(Hal)(R₆)(R₇)、 - SO₂A、 - SO₂-Ar または - POOH-Ar を示し
 、

R 3 は、 H、 Hal、 CN、 - Alk - CN、 - Alk - NY₂、 Het¹ または Het² を示し、

R 4 は、 Hal、 Y、 Cyc、 CN、 - Alk - CN、 - Alk - COOY、 - Alk - CO - NY₂ または Het¹ を示し、

R 5 は、 Hal、 Y、 OY、 NY₂、 - NY - COY、 COOY、 - CO - NY₂、 - CO - NY - Alk - OY、 - Alk - CO - NY₂、 - Alk - OY、 - Alk - NY₂、 Ar、 Het¹ または Het² を示し、

R 3、 R 5 は、 一緒にまた、 - Alk - CO - NY - を示し、

R 6 は、 Hal、 Y、 - COOY、 - CO - NY₂、 - CO - NY - OY、 - CO - NY - C(=NH) - NY₂、 - CO - NY - Alk - OY、 - CO - NY - Alk - NY₂、 - CO - NY - Alk - SO₂ - NY₂、 - CO - NY - Alk - Ar、 - CO - NY - Alk - Het² または - CO - NY - O - Alk - CN を示し、

R 7 は、 Ar、 Het¹ または Het¹ - Het¹ を示し、

X は、 CH₂、 O、 S または Het¹ を示し、

Y は、 H または A を示し、

A は、 1 ~ 10 個の C 原子を有する非分枝のまたは分枝のアルキルを示し、ここで、互いに独立して、 1 ~ 7 個の H 原子は Hal により置換されていてもよく、および / または、互いに独立して、 1 または 2 個の隣接する CH₂ 基は - CH = CH - および / または - C - により置換されていてもよく、

Alk は、 1 ~ 6 個の C 原子を有するアルキレンを示し、ここで、互いに独立して、 1 ~ 4 個の H 原子は Hal および / または OY により置換されていてもよく、

Cyc は、 3 ~ 7 個の C 原子を有する環状アルキルを示し、ここで、互いに独立して、 1 ~ 4 個の H 原子は Hal および / または OY により置換されていてもよく、

Ar は、 非置換であるか、または Hal、 A、 CN、 OY、 NY₂、 - NY - COY、 COOY、 Het¹、 Het²、 - Alk - OY、 - Alk - NY₂、 - Alk - Het¹ または Alk - Het² により單置換されているフェニルを示し、

Het¹ は、 非置換であるかまたは Hal、 A、 CN、 OY、 NY₂、 - NY - COY、

10

20

30

40

50

C O O Y、 - A l k - O Y または - A l k - N Y Y により単置換されていてもよい、2 ~ 9のC原子および1 ~ 個4のN、Oおよび/またはS原子を有する単環式または二環式のヘテロアリールを示し、

H e t ² は、非置換であるかまたはAにより単置換されていてもよい、2 ~ 7個のC原子および1 ~ 4個のN、Oおよび/またはS原子を有する単環式の方はヘテロ環を示し、および

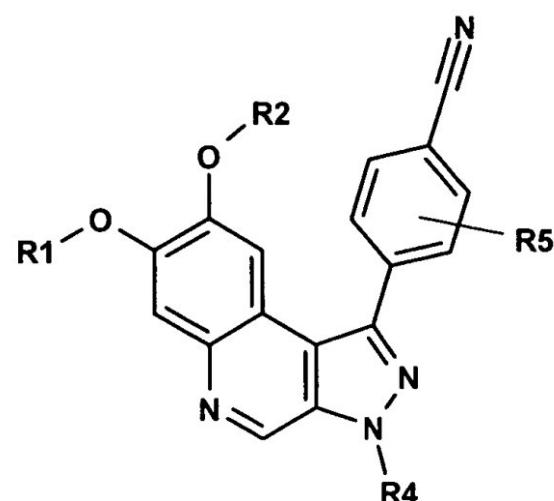
H a l は、F、C l、B r またはIを示す、

で表される化合物、あるいはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体または立体異性体、あるいは全ての比率でのその混合物。

【請求項2】

部分式(IA)

【化2】



式中

R 1、R 4 は、Yを示し、

R 2 は、Yまたは-C H (R 6) (R 7)を示し、

R 5 は、H a l 、Y、C O O Y、A l k - O A またはH e t ²を示し、

R 6 は、- C O - N Y Y 、- C O - N Y - O Y 、- C O - N Y - C (= N H) - N Y Y または- C O - N Y - A l k - O Y を示し、

R 7 は、A r またはH e t ¹を示し、

Yは、HまたはAを示し、

Aは、1 ~ 4個のC原子を有する非分枝のまたは分枝のアルキルを示し、ここで、互いに独立して、1 ~ 3個のH原子はH a l により置換されていてもよく、

A l k は、1 ~ 3個のC原子を有するアルキレンを示し、ここで1 ~ 2個のH原子はH a l および/またはO Hにより置換されていてもよく、

A r は、非置換のまたはH a l により単置換されているフェニルを示し、

H e t ¹ は、非置換であるかまたはH a l 、A、C N またはN Y Y により単置換されていてもよい、2 ~ 9個のC原子および1 ~ 3のNおよび/またはS原子を有する単環式または二環式のヘテロアリールを示し、

H e t ² は、非置換であるかまたはAにより単置換されていてもよい、3 ~ 5個のC原子および1 ~ 2個のNおよび/またはO原子を有する単環式の飽和ヘテロ環を示し、および

H a l は、F、C l、B r またはIを示す

を有する、請求項1に記載の化合物、あるいはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体または立体異性体、あるいは全ての比率でのその混合物。

【請求項3】

10

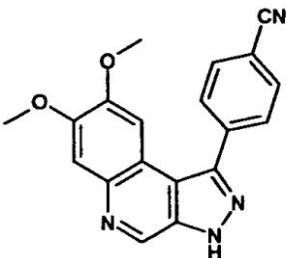
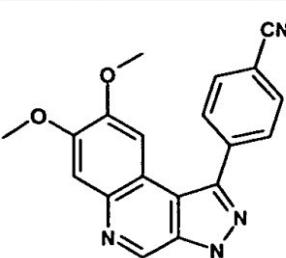
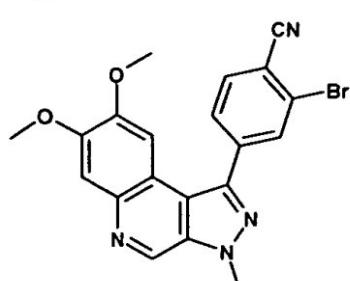
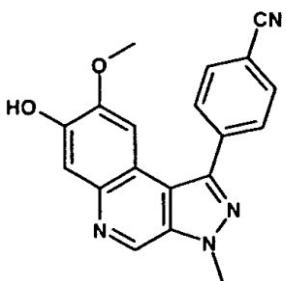
20

30

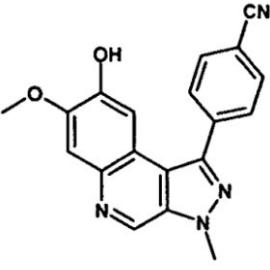
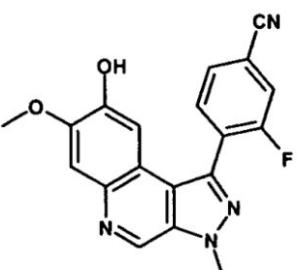
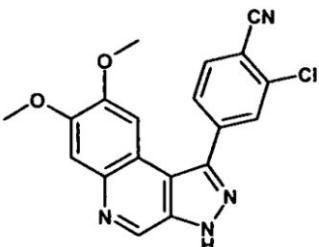
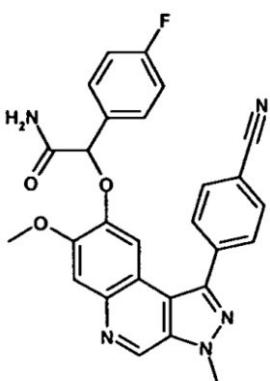
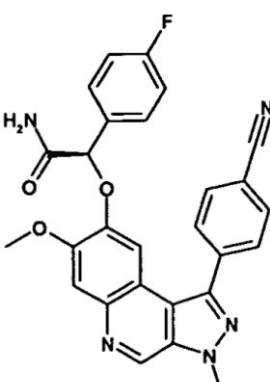
40

50

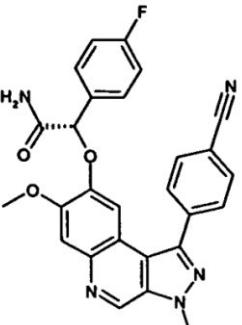
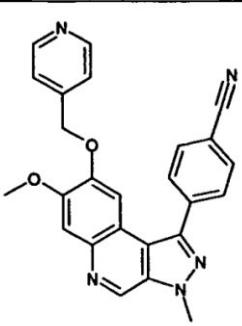
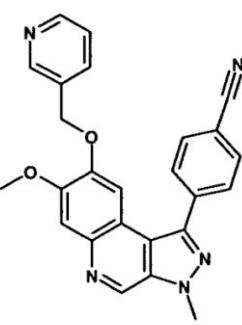
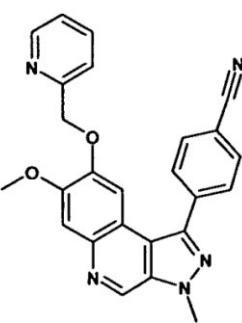
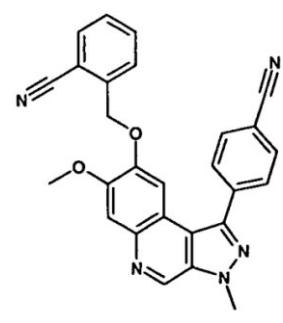
以下の群：
【表 1】

| | | |
|---|---|----|
| 1 |  | 10 |
| 2 |  | |
| 3 |  | 20 |
| 4 |  | 30 |

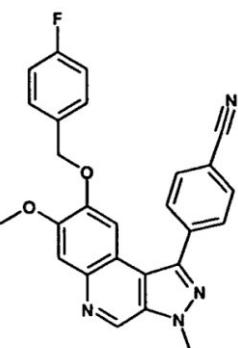
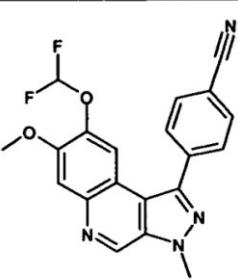
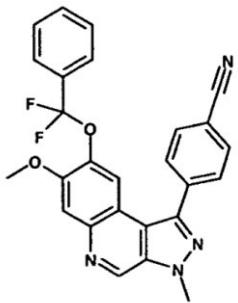
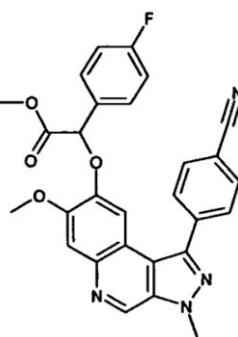
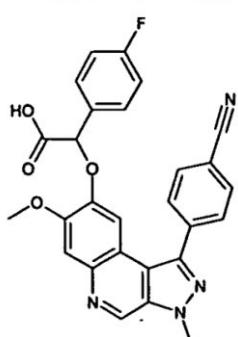
【表2】

| | | |
|---|---|----|
| 5 |  | 10 |
| 6 |  | |
| 7 |  | 20 |
| 8 |  | 30 |
| 9 |  | 40 |

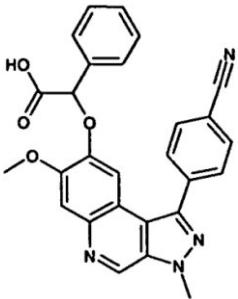
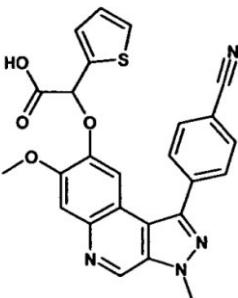
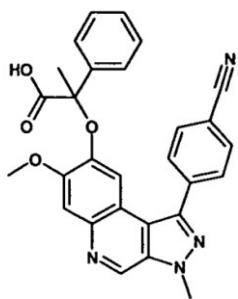
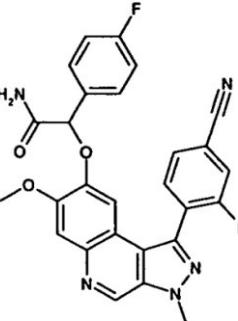
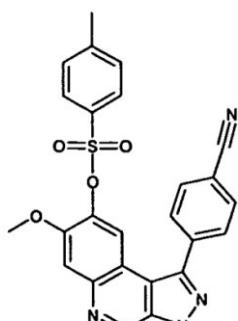
【表3】

| | | |
|----|---|----|
| 10 |  | 10 |
| 11 |  | 20 |
| 12 |  | 30 |
| 13 |  | 40 |
| 14 |  | |

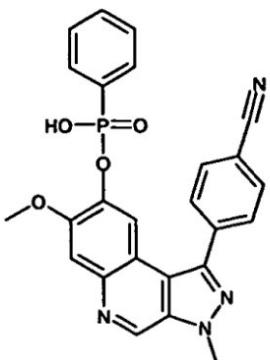
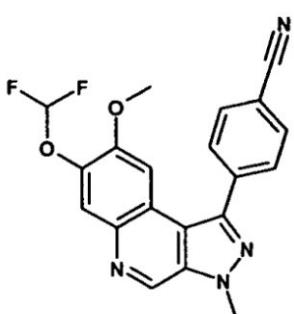
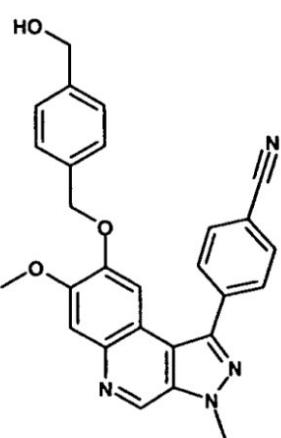
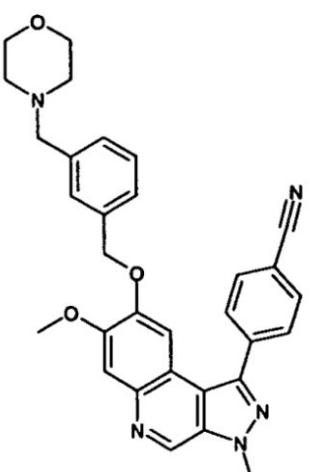
【表4】

| | | |
|----|---|----|
| 15 |  | 10 |
| 16 |  | |
| 17 |  | 20 |
| 18 |  | 30 |
| 19 |  | 40 |

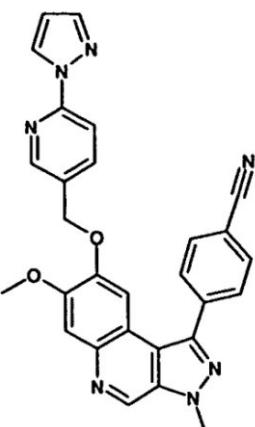
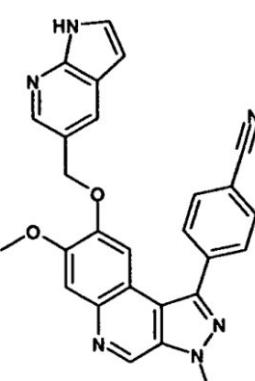
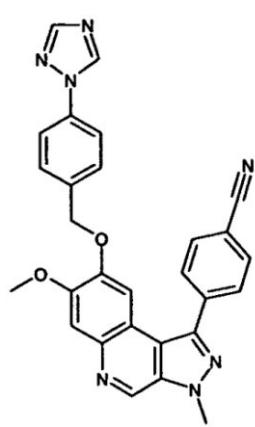
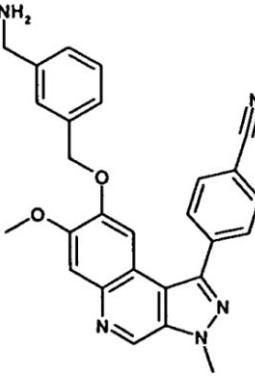
【表 5】

| | | |
|----|---|----|
| 20 |  | 10 |
| 21 |  | |
| 22 |  | 20 |
| 23 |  | 30 |
| 24 |  | 40 |

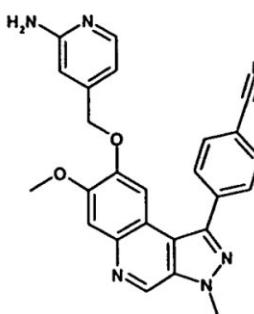
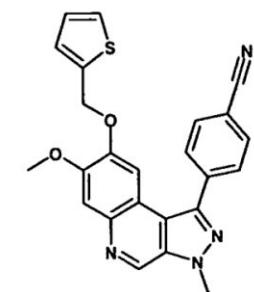
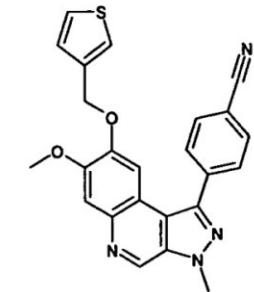
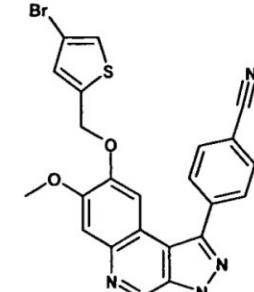
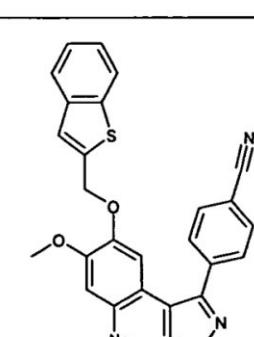
【表 6】

| | | |
|----|---|----|
| 25 |  | 10 |
| 26 |  | 20 |
| 27 |  | 30 |
| 28 |  | 40 |

【表7】

| | | |
|-----|---|----|
| 29 |  | 10 |
| 30 |  | 20 |
| 31. |  | 30 |
| 32 |  | 40 |

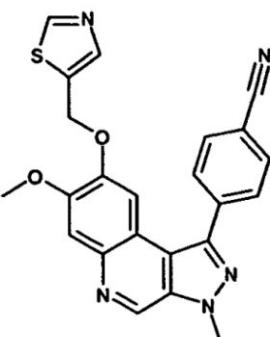
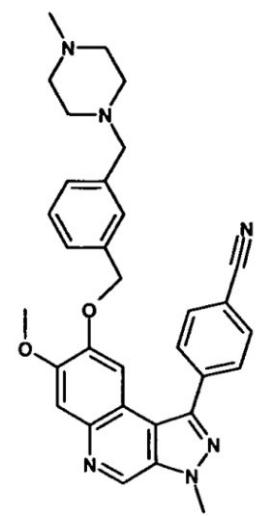
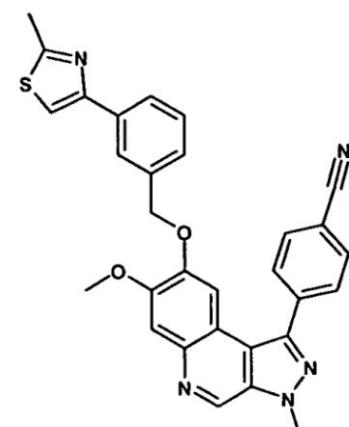
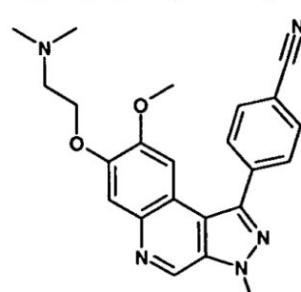
【表 8】

| | | |
|----|---|----|
| 33 |  | 10 |
| 34 |  | |
| 35 |  | 20 |
| 36 |  | 30 |
| 37 |  | 40 |

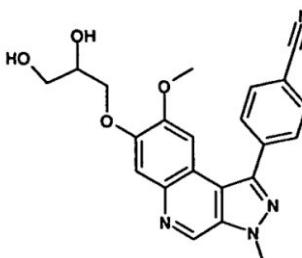
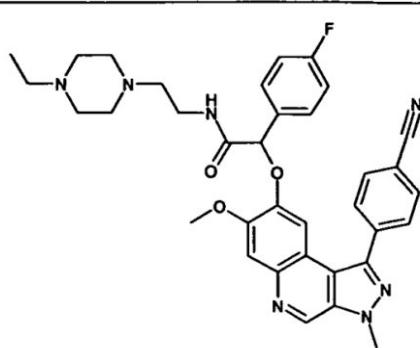
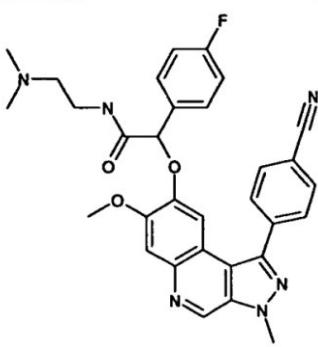
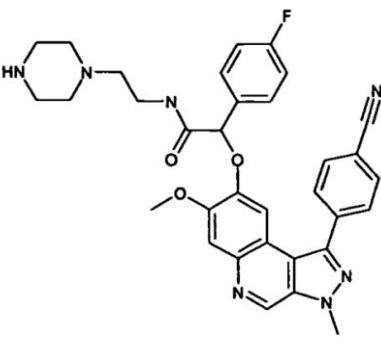
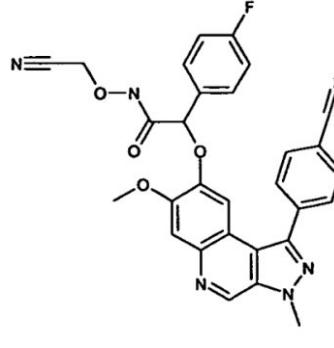
【表 9】

| | | |
|----|--|----|
| 38 | | 10 |
| 39 | | 20 |
| 40 | | |
| 41 | | 30 |
| 42 | | 40 |

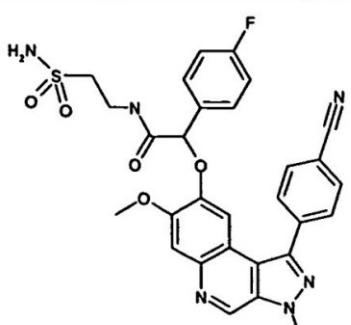
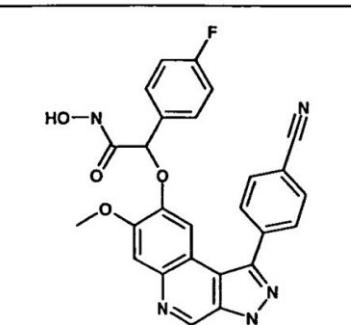
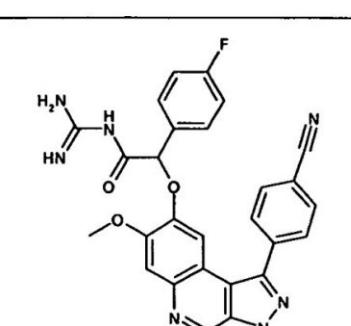
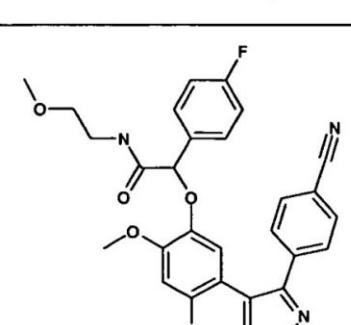
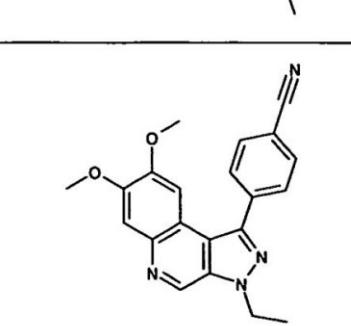
【表 10】

| | | |
|----|---|----|
| 43 |  | 10 |
| 44 |  | 20 |
| 45 |  | 30 |
| 46 |  | 40 |

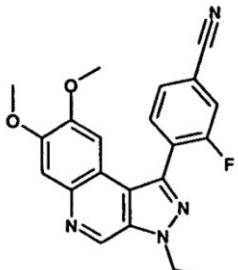
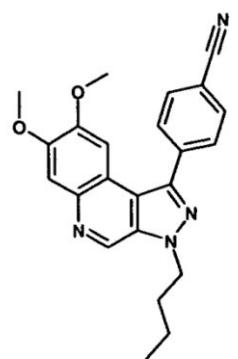
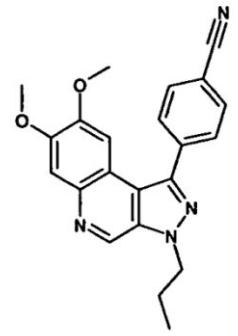
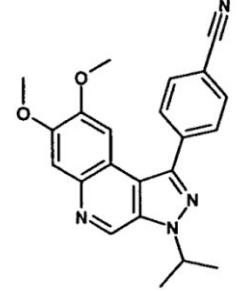
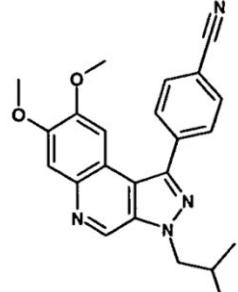
【表 1 1】

| | | |
|----|---|----|
| 47 |  | |
| 48 |  | 10 |
| 49 |  | 20 |
| 50 |  | 30 |
| 51 |  | 40 |

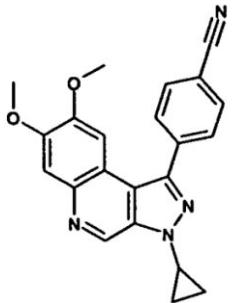
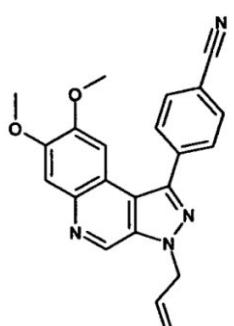
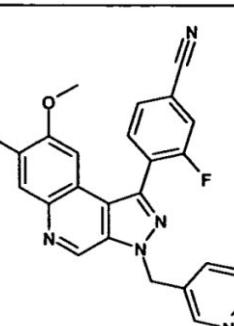
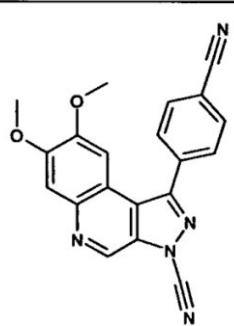
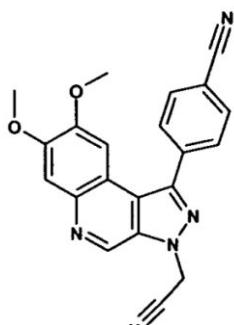
【表12】

| | | |
|----|---|----|
| 52 |  | 10 |
| 53 |  | 20 |
| 54 |  | 30 |
| 55 |  | 40 |
| 56 |  | |

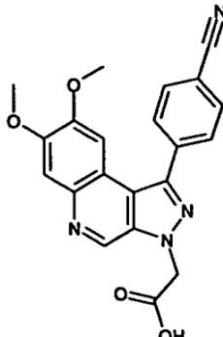
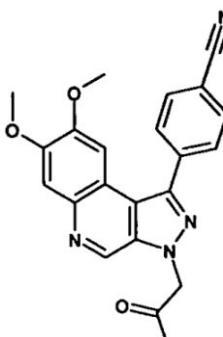
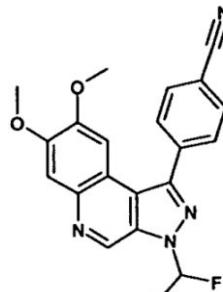
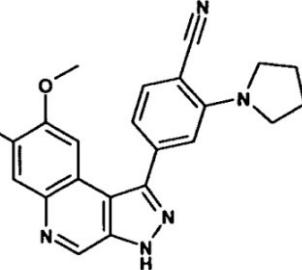
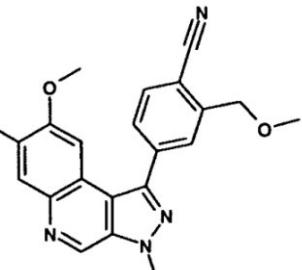
【表 1 3】

| | | |
|----|---|----|
| 57 |  | 10 |
| 58 |  | 20 |
| 59 |  | 30 |
| 60 |  | 40 |
| 61 |  | |

【表 14】

| | | |
|----|---|----|
| 62 |  | 10 |
| 63 |  | 20 |
| 64 |  | 30 |
| 65 |  | 40 |
| 66 |  | |

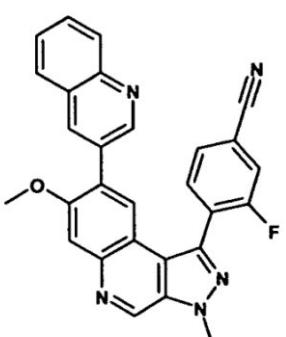
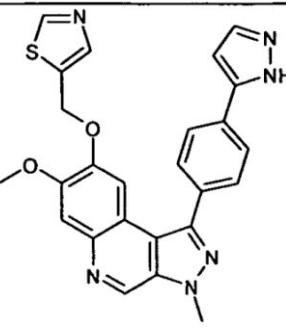
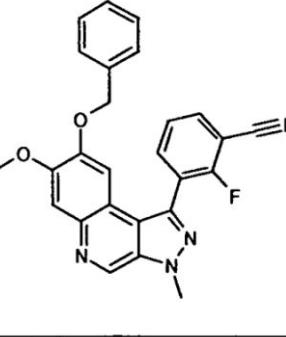
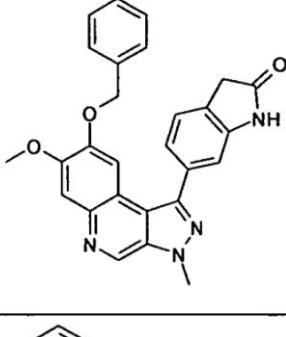
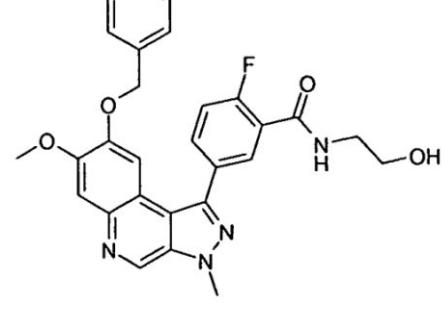
【表 15】

| | | |
|----|---|----|
| 67 |  | 10 |
| 68 |  | 20 |
| 69 |  | 30 |
| 70 |  | 40 |
| 71 |  | |

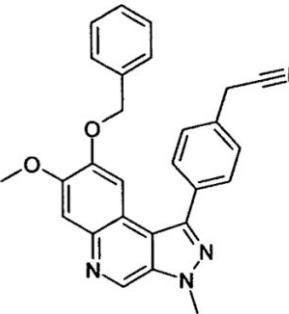
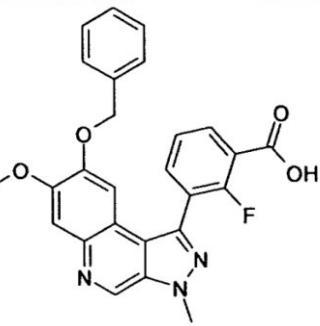
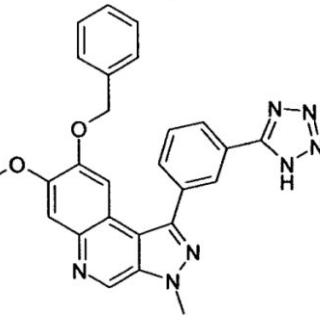
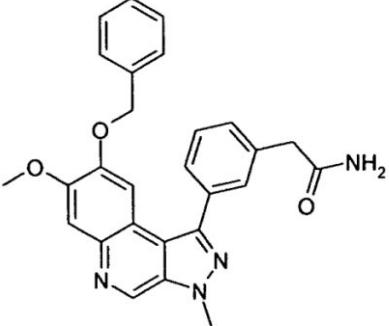
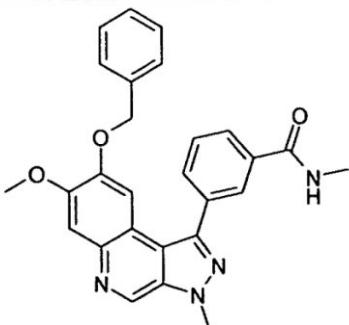
【表 16】

| | | |
|----|--|----|
| 72 | | |
| 73 | | 10 |
| 74 | | 20 |
| 75 | | 30 |
| 76 | | 40 |
| 77 | | |

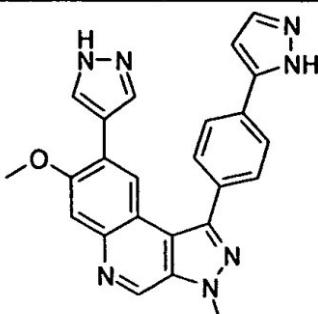
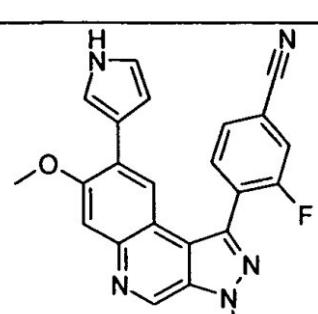
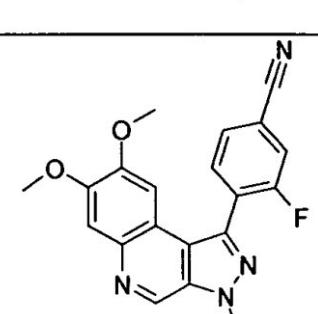
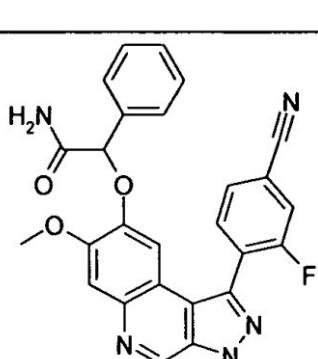
【表 17】

| | | |
|----|---|----|
| 78 |  | 10 |
| 79 |  | 20 |
| 80 |  | 30 |
| 81 |  | 40 |
| 82 |  | |

【表 18】

| | | |
|----|---|----|
| 83 |  | 10 |
| 84 |  | 20 |
| 85 |  | 30 |
| 86 |  | 40 |
| 87 |  | |

【表 1 9】

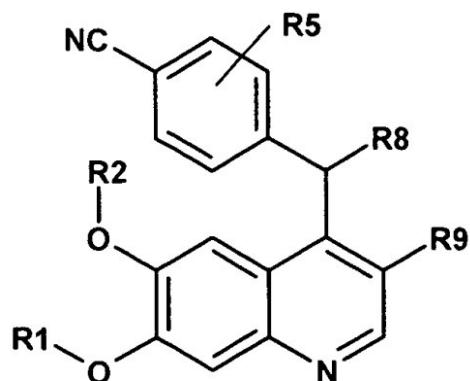
| | | |
|----|---|----|
| 88 |  | 10 |
| 89 |  | 20 |
| 90 |  | 30 |
| 91 |  | 40 |

から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体または立体異性体、あるいは全ての比率でのその混合物。

【請求項 4】

式 (I I)

【化3】



10

(II)

式中、

R8は、C Nまたは=Oを示し、および

R9は、NO₂またはNYYを示す、ならびに

R1、R2、R5およびYは、請求項1で示される意味を有する

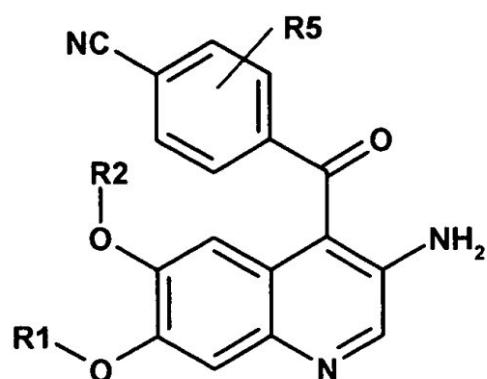
で表される中間体化合物、あるいはその塩、互変異性体または立体異性体、あるいは全ての比率でのその混合物。

20

【請求項5】

部分式(IIIA)

【化4】



30

(IIIA)

式中、

R1、R2は、互いに独立して、Aまたは-A1k-Arを示し、および

A1kは、1~3個のC原子を有するアルキレンを示し、ここで、1~2個のH原子はHa1により置換されていてもよく、および

40

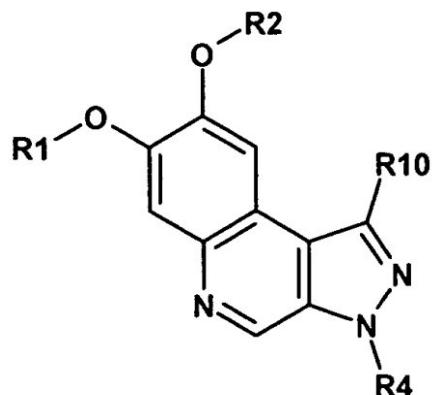
R5、A、ArおよびHa1は請求項2で示される意味を有する

を有する請求項4に記載の中間体化合物、あるいはその塩、互変異性体または立体異性体、あるいは全ての比率でのその混合物。

【請求項6】

式(IIII)

【化5】



10

(III)

式中、

R10は、HまたはHalを示し、および

R1、R2、R4およびHalは、請求項1で示される意味を有する
で表される中間体化合物、あるいはその塩、互変異性体または立体異性体、あるいは全て
の比率でのその混合物。

【請求項7】

20

式中、

R1、R2は、互いに独立して、Aまたは-alk-Arを示し、

R10は、Halを示し、および

A1kは、1~3個のC原子を有するアルキレンを示し、ここで、1または2個のH原子
はHalにより置換されていてもよく、およびR4、A、ArおよびHalは、請求項2で示される意味を有する
である、請求項6に記載の中間体化合物、あるいは生理学的に許容可能なその塩、互変異
性体または立体異性体、あるいは全ての比率でのその混合物。

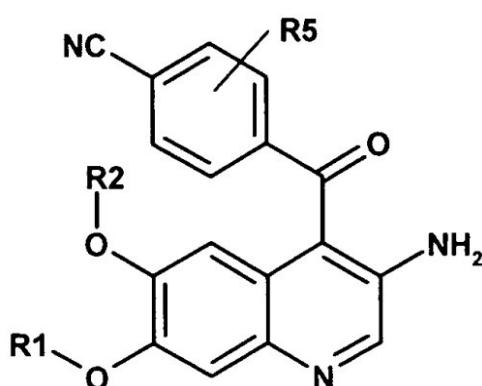
【請求項8】

30

以下のステップ：

(a) 部分式(IIA)

【化6】



40

(IIA)

式中、

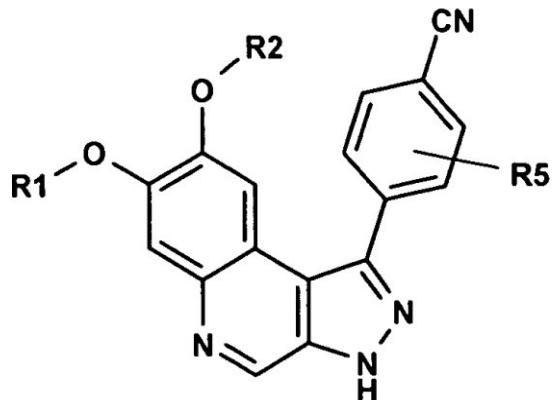
R1、R2およびR5は、請求項5で示される意味を有する、

で表される化合物の、還元剤とのおよび化合物E-NO2、式中Eは第1主族からの元素
を示す、との酸性媒体における反応で、

部分式(IB)

50

【化7】



10

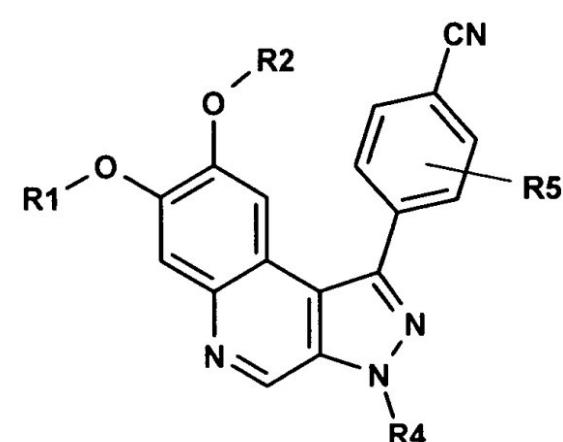
(IB)

式中、R1、R2およびR5は、請求項5で示される意味を有する
で表される化合物を得る、
および任意に

(b') 部分式(ⅠB)で表される化合物の化合物H a 1 - R 4、式中R4およびH a
1は上で示される意味を有する、との反応で
部分式(ⅠC)

20

30



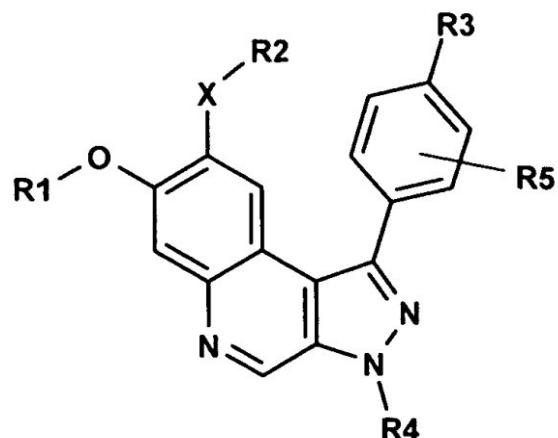
(IC)

式中、R1、R2およびR5は請求項5で示される意味を有し、およびR4は上で示され
る意味を有する
で表される化合物を得る、

(b'') 部分式(ⅠC)で表される化合物のR1、-O-R2、R4、R5および/
またはCN基の変換で式(ⅠE)

40

【化9】



10

(IE)

式中、R1、R2、R3、R4、R5およびXは上で示される意味を有する、

で表される化合物を得る、

および / または

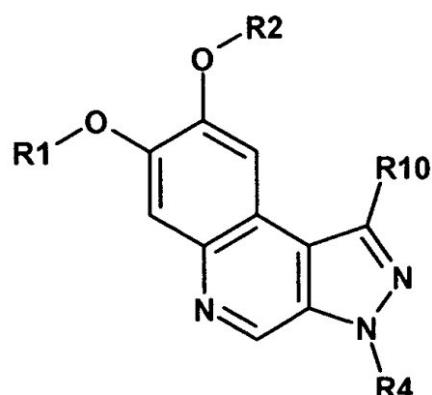
(b'') 式(IE)あるいは部分式(IB)または(IC)で表される化合物の塩基または酸の、その生理学的に許容可能な塩の1つへの変換、

20

または

(a) 式(III)

【化10】



30

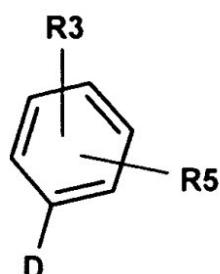
(III)

式中、R1、R2、R4およびR10は、請求項7で示される意味を有する、

で表される化合物の式(IV)

【化11】

40



(IV)

50

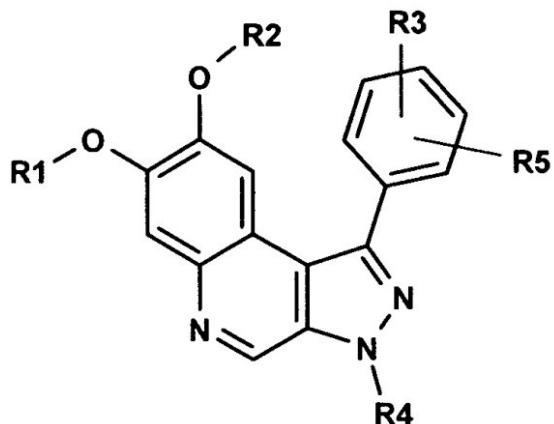
式中

Dは、ホウ酸、ホウ酸エステル、有機スズ化合物またはトリフルオロメタンスルホン酸ホウ素を示し、および

R₃およびR₅は、請求項1で示される意味を有する、
で表される化合物との反応で、

部分式(I D)

【化12】



10

(ID)

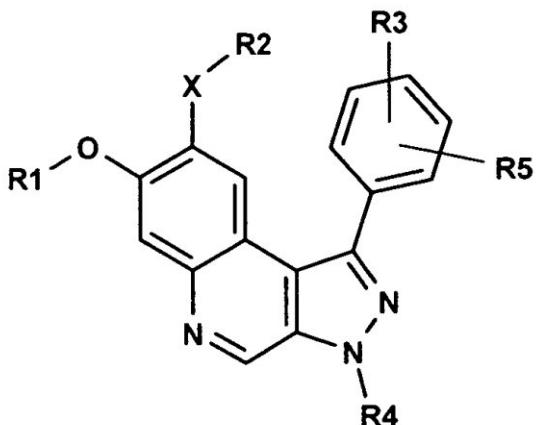
20

式中、R₁、R₂およびR₄は請求項7で示される意味を有し、
およびR₃およびR₅は請求項1で示される意味を有する、
で表される化合物を得る、

および任意に、

(b') 部分式(I D)で表される化合物のR₁、-O-R₂、R₄および/またはR₅の変換で式(I)

【化13】



30

(I)

40

式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅およびXは請求項1で示される意味を有する、
で表される化合物を得る、

および/または

(b'') 式(I)または部分式(I D)で表される化合物の塩基または酸の、その生理学的に許容可能な塩への変換、

を有する、請求項1に記載の式(I)またはその部分式で表される化合物、あるいはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体または立体異性体、あるいは全ての比率でのそれらの混合物の製造方法。

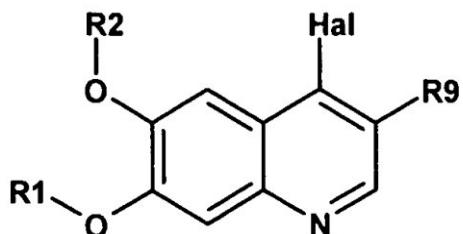
50

【請求項 9】

以下のステップ

(a) 式 (V)

【化14】



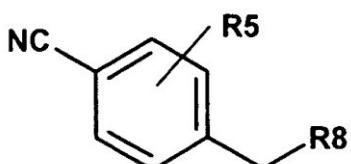
10

(V)

式中、

Halは、F、Cl、BrまたはIを示し、および
R1、R2およびR9は、請求項4で示される意味を有する、
で表される化合物の式(VI)

【化15】



20

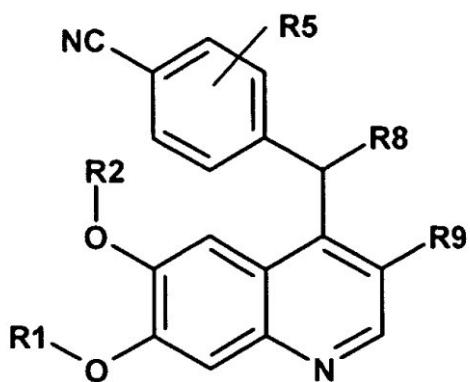
(VI)

式中、R5およびR8は、請求項4で示される意味を有する、
で表される化合物との反応で、

式(I I)

【化16】

30



40

(II)

式中、R1、R2、R5、R8およびR9は請求項4で示される意味を有する
で表される化合物を得る、

および任意に、

(b) 式(I I)で表される化合物の塩基または酸のその塩の1つへの変換、
を有する、請求項4に記載の式(I I)で表される中間体化合物、あるいはその塩、互変
異性体または立体異性体、あるいは全ての比率でのそれらの混合物の製造方法。

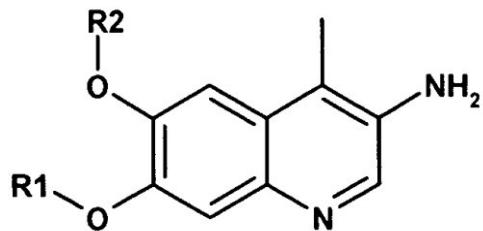
【請求項10】

50

以下のステップ：

(a) 式 (VII)

【化17】



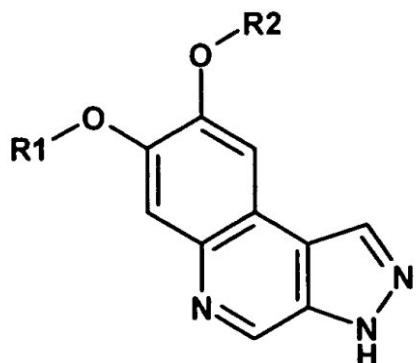
10

(VII)

式中、R₁およびR₂は、請求項6で示される意味を有する、
で表される化合物の、

化合物E-NO₂、式中、Eは第1主族からの元素を示す、との酸性媒体中での反応で、
部分式

【化18】



20

(III A)

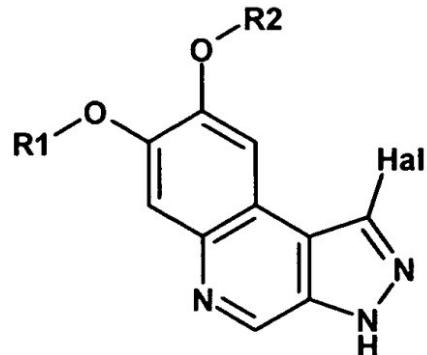
30

式中、R₁およびR₂は、請求項6で示される意味を有する、
で表される化合物を得る、

および任意に、

(b') 部分式(IIIA)で表される化合物のハロゲン化で、式(IIIB)

【化19】



40

(IIIB)

式中、R₁、R₂およびHalは、請求項6で示される意味を有する、
で表される化合物を得る、

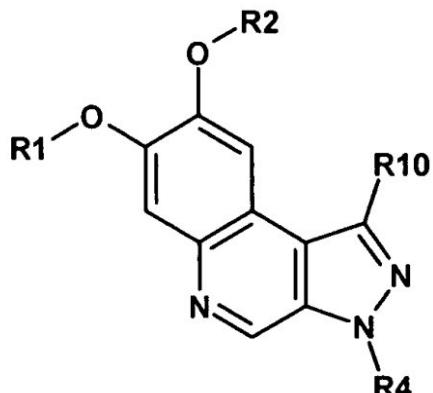
(b'') 式(IIIA)または(IIIB)で表される化合物のHal-R₄、式中

50

R 4 および H a l は請求項 6 で示される意味を有する、との反応で、

式 (I I I)

【化 2 0】



(III)

式中、R 1 、 R 2 、 R 4 および R 1 0 は、請求項 6 で示される意味を有する、
で表される化合物を得る、

および / または

(b ' ') 式 (I I I) で表される化合物のその塩の 1 つへの変換

を有する、請求項 6 に記載の式 (I I I) で表される中間体化合物またはその部分式、あるいはその塩、互変異性体または立体異性体、または全ての比率でのその混合物の製造方法。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物の、セリン / トレオニンプロテインキナーゼ、好ましくは P I K K 、特に好ましくは D N A - P K の阻害のための使用。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物の、抗癌剤および / またはイオン化放射線に対する癌細胞の感作のためであり、ただし当該感作がヒト身体において in vivo で起こらない使用。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物ならびに / またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および / もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を含む、医薬。

【請求項 1 4】

活性化合物として、有効量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物ならびに / またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および / もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を、薬学的に耐容される補助剤と一緒に、少なくとも 1 種の抗癌剤と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

癌、腫瘍、転移および / または血管新生障害の予防、療法および / または進行抑制について、放射線療法と、および / または少なくとも 1 種の抗癌剤と組み合わせて使用するための、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

10

20

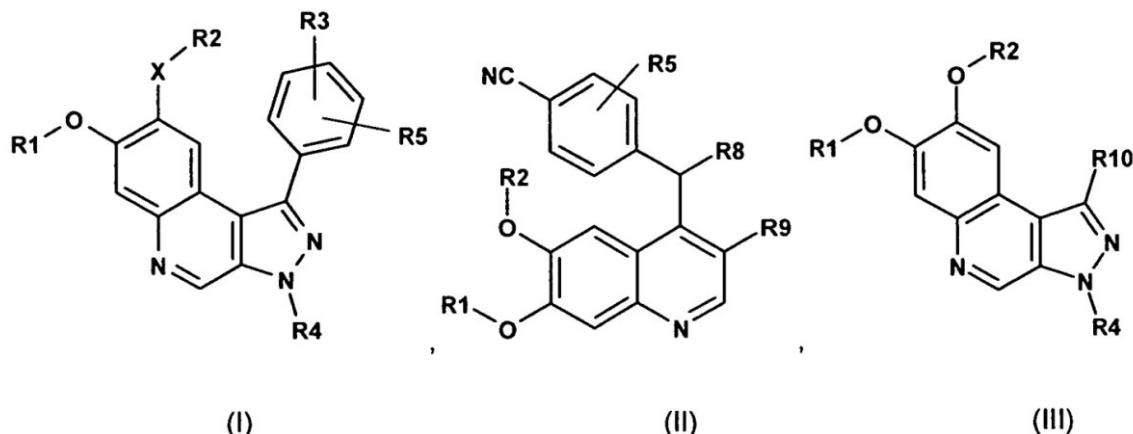
30

40

50

本発明は、式(Ⅰ)、(Ⅱ)および(Ⅲ)

【化1】



10

20

30

40

50

式中、R1、R2、R3、R4、R5、R8、R9、R10およびXは、特許請求の範囲に示される意味を有する、で表される化合物、ならびに/またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。式(Ⅰ)で表される化合物を、セリン/トレオニンプロテインキナーゼの阻害、ならびに抗癌剤および/またはイオン化放射に対する癌細胞の感作のために使用することができる。

【0002】

本発明はまた、式(Ⅰ)で表される化合物の、放射線療法および/または抗癌剤と組み合わせて、癌、腫瘍、転移または血管新生障害の予防、療法または進行制御における使用に関する。本発明はさらに式(Ⅱ)または(Ⅲ)で表される化合物の反応、ならびに、任意に、式(Ⅰ)で表される化合物の塩基または酸のそれらの塩の1種への変換による、式(Ⅰ)で表される化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0003】

DNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)は、DNAと共に活性化されるセリン/トレオニンプロテインキナーゼである。生化学的および遺伝子的データによって、DNA-PKが、(a)DNA-PKcsと称される触媒サブユニットならびに(b)2種の調節成分(Ku70およびKu80)からなることが示される。機能的な用語において、DNA-PKは、一方でDNA二本鎖切断(DSB)の修復、および他方で体細胞組換えまたはV(D)J組換えの重大な構成要素である。さらに、DNA-PKおよびその構成成分は、染色質構造の調節およびテロメア維持を含む多数の他の生理学的プロセスと関連する(Smith & Jackson (1999) Genes and Dev 13: 916; Goityisolo et al. (2001) Mol. Cell. Biol. 21: 3642; Williams et al. (2009) Cancer Res. 69: 2100)。

【0004】

DNAの形態にあるヒト遺伝子材料は、主に酸化的代謝の副産物として生成する活性酸素種(ROS)による攻撃に絶えずさらされている。ROSは、一本鎖切断の形態にあるDNA損傷を引き起こすことができる。先の一本鎖切断が近接して生じる場合には、二本鎖切断が生じ得る。さらに、DNA複製フォークが損傷した塩基パターンに遭遇する場合には、一本鎖切断および二本鎖切断が引き起こされ得る。さらに、外来性の影響、例えばイオン化放射(例えば線または重粒子線)および特定の抗癌性医薬(例えばブレオマイシン)は、DNA二本鎖切断を引き起こすことができる。

【0005】

DSBはさらに、体細胞組換え、すなわちすべての脊椎動物の機能的免疫系の形成のために重要であるプロセスの中間体として生じ得る。DNA二本鎖切断が修復されないかまたは不正確に修復される場合には、変異および/または染色体異常が生じ得、結果として

細胞死をもたらし得る。DNA二本鎖切断に起因する重篤な危険に対抗するために、真核細胞は、それらを修復するための多くの機構を進展させた。高等真核細胞は専ら、いわゆる非相同末端結合(NHEJ)を使用し、ここでDNA依存性プロテインキナーゼは、重要な役割を採用する。生化学的調査によって、DNA-PKがDNA-DSBの出現によって最も効果的に活性化されることが示された。DNA-PK成分が変異しており、非機能性である細胞系は、放射線感受性であることが明らかになった(SmithおよびJackson, 1999)。

【0006】

C末端触媒サブユニット(DNA-PKcs)中にあり、約500のアミノ酸に達するその触媒領域のために、DNA-PKは、ホスファチジル-イノシトール-3-キナーゼ関連キナーゼ(PIKK)のファミリーに属し、ここでDNA-PKは、脂質キナーゼではない(Hartley et al. (1995) Cell 82: 849; Smith & Jackson (1999) Genes and Dev 13: 916; Lempainen & Halazonetis (2009) EMBO J. 28: 3067)。

10

【0007】

プロテインキナーゼATM(血管拡張性失調症変異キナーゼ)は、同様にPIKKファミリーに属する。それはまた、DNA損傷の認識における中心的な重要性を有する。血管拡張性失調症を有する患者は、とりわけイオン化放射に対する増大した感受性を示す。(Lavin & Shiloh (1997) Annu. Rev. Immunol. 15: 177; Rotman & Shiloh (1998) Hum. Mol. Genet. 7: 1555)。

20

【0008】

PI3キナーゼ阻害剤LY294002がin-vitro実験においてDNA-PKの機能を阻害することは、Izzard et al. (1999) Cancer Res. 59: 2581によって記載されている。IC₅₀値(酵素活性の50%が阻害される濃度)は、相対的に有効でない1.25μM(5.0mM ATP)である。阻害剤LY294002によって、哺乳動物細胞がより放射線感受性になる、すなわちイオン化放射の細胞毒性が増大することが可能になるという証拠は、原則として、例えば固形癌腫瘍の放射線療法における使用を暗示するが、イオン化放射に対する感受性の弱い増大のみが、LY294002について細胞の関係において例証された(Rosenzweig et al. (1999) Clin. Cancer Res. 3: 1149)。

30

【0009】

KuDOS Pharmaceuticals社は、主要な構造LY294002を最適化し、様々なDNA-PK阻害剤を提示した。ジベンゾチオフェニル基の導入によって、阻害剤NU-7441、すなわち20.0nMのIC₅₀値を有するATP競合性化合物が得られた(Hardcastle et al. (2005) J. Med. Chem. 48: 7829)。KU-0060648は、DNA-PKに関する阻害特性を水性媒体における改善された可溶性プロフィールと組み合わせるが、PI3Kイソ酵素ファミリーのキナーゼは、同様にKU-0060648によって強く阻害される。したがって、強力であり、選択的なDNA-PK阻害剤についての長期にわたり存在する必要性は、現在まで充足されていない。

30

【発明の概要】

【0010】

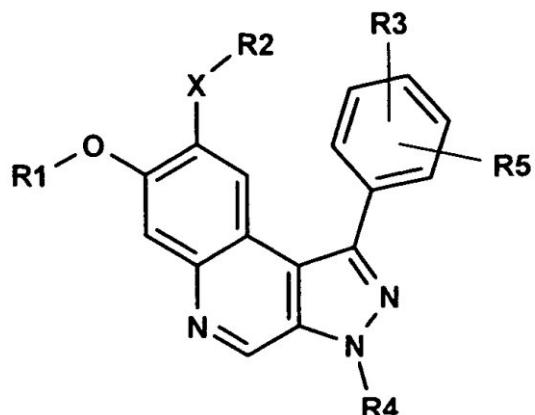
本発明は、従来技術において示された欠点を克服し、PIKKファミリーの関連するキナーゼに関して選択性であり、小さい分子の大きさであり、特に、放射線増感剤および化学増感剤(chemosensitiser)としての癌療法における有効な適用を可能にする-療法の有効性を改善し、同時に副作用の低減を目的として、DNA-PKの有効な阻害剤を開発する目的に基づく。

40

【0011】

本発明の目的は、独立請求項により達成される。従属請求項は、好ましい態様を含む。本発明により、式(I)で表される化合物

【化2】



(I)

10

20

30

40

50

式中

R1は、Y、-Alk-OY、-Alk-NYYまたは-Alk-Arを示し、
R2は、Y、-Alk-OY、-Alk-NYY、-C(Y)(R6)(R7)、-C(Hal)(R6)(R7)、-SO₂A、-SO₂-Arまたは-POOH-Arを示し、

R3は、H、Hal、CN、-Alk-CN、-Alk-NYY、Het¹またはHet²を示し、

R4は、Hal、Y、Cyc、CN、-Alk-CN、-Alk-COOY、-Alk-CO-NYYまたはHet¹を示し、

R5は、Hal、Y、OY、NYY、-NY-COY、COOY、-CO-NYY、-CO-NY-Alk-OY、-Alk-CO-NYY、-Alk-OY、-Alk-NYY、Ar、Het¹またはHet²を示し、

R3、R5は、一緒にまた、-Alk-CO-NY-を示し、

R6は、Hal、Y、-COOY、-CO-NYY、-CO-NY-OY、-CO-NY-C(=NH)-NYY、-CO-NY-Alk-OY、-CO-NY-Alk-NYY、-CO-NY-Alk-SO₂-NYY、-CO-NY-Alk-Ar、-CO-NY-Alk-Het²または-CO-NY-O-Alk-CNを示し、

R7は、Ar、Het¹または-Het¹-Het¹を示し、

【0012】

Xは、CH₂、O、SまたはHet¹を示し、

Yは、HまたはAを示し、

【0013】

Aは、1~10個のC原子を有する非分枝のまたは分枝のアルキルを示し、ここで、互いに独立して、1~7個のH原子はHalにより置換されていてもよく、および/または、互いに独立して、1または2個の隣接するCH₂基は-CH=CH-および/または-CC-により置換されていてもよく、

Alkは、1~6個のC原子を有するアルキレンを示し、ここで、互いに独立して、1~4個のH原子はHalおよび/またはOYにより置換されていてもよく、

【0014】

Cycは、3~7個のC原子を有する環状アルキルを示し、ここで、互いに独立して、1~4個のH原子はHalおよび/またはOYにより置換されていてもよく、

Arは、非置換であるか、またはHal、A、CN、OY、NYY、-NY-COY、COOY、Het¹、Het²、-Alk-OY、-Alk-NYY、-Alk-Het¹またはAlk-Het²により単置換されているフェニルを示し、

【0015】

H e t ¹ は、非置換であるかまたは H a l 、 A 、 C N 、 O Y 、 N Y Y 、 - N Y - C O Y 、 C O O Y 、 - A l k - O Y または - A l k - N Y Y により単置換されていてもよい、 2 ~ 9 個の C 原子および 1 ~ 4 個の N 、 O および / または S 原子を有する単環式または二環式のヘテロアリールを示し、

H e t ² は、非置換であるかまたは A により単置換されていてもよい、 2 ~ 7 個の C 原子および 1 ~ 4 個の N 、 O および / または S 原子を有する単環式の方はヘテロ環を示し、および

【 0 0 1 6 】

H a l は、 F 、 C l 、 B r または I を示す、

および / またはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体および / または立体異性体、ならびに全ての比率でのその混合物が提供される。

10

【 0 0 1 7 】

驚くべきことに、本発明の化合物は、セリン / トレオニンプロテインキナーゼに対する阻害特性を備えていることが見出された。式 (I) で表される化合物は、少なくとも 1 個のアルコキシ置換、好ましくは 2 個のアルコキシ置換、および任意に置換されたフェニルが付着した、ピラゾロキノリンのそれらの中心構造によって、D N A - P K の強力でありそして選択性の阻害が生じるように設計されている。それゆえ本発明の化合物は、抗癌剤の抗腫瘍形成作用に関して完全に新たな可能性を開拓する。顯著には、式 (I) で表される化合物は、癌の処置における放射線増感剤および化学増感剤としての治療的役割を果たす。

20

【 0 0 1 8 】

今まで、 2 , 4 - ジアミノキナゾリン誘導体が癌の処置における化学療法薬の促進剤であることは、 W O 1 9 9 2 / 0 7 8 4 4 から知られるのみである。該誘導体は、 m d r 1 遺伝子の過剰発現の結果として腫瘍細胞の多剤耐性に向けられ、流出 P 糖タンパク質ポンプのその遺伝子産物は、細胞内の活性化合物濃度を低く保持する。ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼの阻害はまた、一般的には、 W O 2 0 0 9 / 1 5 5 5 2 7 に記載されるが、本発明の式 (I) の特定構造もアルコキシ置換も有しない。かかる 2 つの先行技術文献はいずれも、物理化学的なまたは薬理化学的なデータを開示しない。市販の医薬は同様に知られていない。対照的に本発明は、式 (I) で表される化合物がセリン / トレオニンタンパク質キナーゼ、例えば D N A - P K などの特定の阻害を可能とすることを明らかにしている。本発明の化合物およびその塩は、結果的には、有用な薬理学的特性を有する一方で同時に良好に耐容される。

30

【 0 0 1 9 】

本発明の目的のために、式 (I) で表される化合物を、それらがまた薬学的に使用可能な誘導体、塩、水和物、溶媒和物、化合物の前駆体、互変異性体および光学的に活性な形態（例えば立体異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、ラセミ体）を意味するものと解釈されるように定義する。化合物の溶媒和物は、それらの相互引力のために形成する、不活性溶媒分子の化合物上へのアダクション (adduction) を意味するものと解釈される。溶媒和物は、例えば一水和物もしくは二水和物またはアルコラートである。薬学的に使用可能な誘導体は、例えば本発明の化合物の塩およびいわゆる化合物の前駆体を意味するものと解される。

40

【 0 0 2 0 】

前駆体は、例えば、アルキルまたはアシリル基、糖またはオリゴペプチドによって修飾された式 (I) で表される化合物を意味するものと解釈され、それは、生命体中で迅速に切断されて、本発明の有効な化合物を生成する。これらはまた、例えば Int. J. Pharm. 115 , 61-67 (1995) に記載されているように、本発明の化合物の生分解性ポリマー誘導体を含む。 in vivo で生物活性剤に変換することができるあらゆる化合物、すなわち式 (I) で表される化合物は、本発明の意味における前駆体である。本発明の化合物の in-vivo での代謝から生じるあらゆる生物学的に活性な化合物は、本発明の意味における代謝物である。式 (I) で表される化合物は、 1 つまたは 2 つ以上のキラル中心を有し、したがって様

50

々な立体異性体形態で存在し得る。式(I)は、すべてのこれらの形態を包含する。

【0021】

本発明はまた、式(I)で表される化合物の混合物、例えば2種のジアステレオマーの混合物の、例えば比率1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100または1:1000における使用に関する。ここで特に好ましいのは、立体異性体化合物の混合物である。

【0022】

本明細書中において、ラジカルR1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、X、Y、A、Alk、Cyc、Ar、Het¹、Het²およびHalは、他に明確に示さない限り、式(I)に対して示される意味を有する。個々のラジカルが化合物またはラジカル内に多数回出現する場合には、ラジカルは、他に明確に示さない限り、互いに独立して示される意味を採用する。例えば、それらが多数回出現するラジカルR1中のラジカルYYは、同一であるかまたは異なっているが、好ましくは選択した各場合において互いに独立して、他に明確に示さない限り本明細書中に示した意味からのもの(例えばメチルおよび/またはエチル)である。ここで化合物の定義のために使用する用語は、一般的には化合物のための、および特に有機化合物のためのIUPAC組織の規則に基づく。本発明の上述の化合物の説明のための用語は、明細書または特許請求の範囲において他に示さない限り常に以下の意味を有する。

10

【0023】

用語「非置換」は、ラジカル、基または残基が置換基を担持しないことを意味する。用語「置換された」は、ラジカル、基または残基が1つまたは2つ以上の置換基を担持することを意味する。

20

【0024】

本発明の意味における「アルキル」または「A」は、非環式の飽和の、または不飽和の炭化水素ラジカルを示し、それは非分枝状(直鎖状)または分枝状であり、好ましくは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のC原子を有し、すなわちC_{1～10}アルカニルである。アルキルラジカルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1,1-,1,2-または2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-または1,2,2-トリメチルプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-、2-または3-メチルブチル、1,1-,1,2-,1,3-,2,2-,2,3-または3,3-ジメチルブチル、1-または2-エチルブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-,2-,3-または4-メチルペンチル、ヘキシルである。

30

【0025】

本発明の好ましい態様において、「A」は、1～10個のC原子を有する非分枝のまたは分枝のアルキルであり、ここで、互いに独立して、1～7個のH原子はHalにより置換されていてもよくおよび/または、互いに独立して、1又は2個以上の隣接するCH₂基は-CH=CH-および/または-C-C-基により置換されていてもよい。「A」は、特に好ましくは1～6個のC原子を有する非分枝のまたは分枝のアルキルであり、ここで1～5のC原子は、互いに独立して、Halにより置換されていてもよい。非常に特に好ましいのは、C_{1～4}-アルキルであり、ここで、互いに独立して、1～3個のH原子はHalにより置換されていてもよい。この種のC_{1～4}-アルキルは、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、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1,1-トリフルオロエチルまたはブロモメチル、最も好ましくはメチル、エチルまたはジフルオロメチルである。言うまでもなく、「A」のそれぞれの意味は、本発明の式のラジカルにおいて、互いに独立している。

40

【0026】

本発明の意味における「シクロアルキル」または「Cyc」は、1～3個の環を有し、

50

3～20個、好ましくは3～12個、特に好ましくは3～9個のC原子を含む、飽和の、および部分的に不飽和の非芳香族環式炭化水素基を示す。式(I)の基本構造への結合は、シクロアルキル基のあらゆる環要素を介して起こり得る。好適なシクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロオクタジエニルである。

【0027】

本発明の好ましい態様において、「Cyc」は、3～7個のC原子を有する環状アルキルであり、ここで1～4個のH原子は、互いに独立してA、Halおよび/OYによって置き換えられていてもよい。特に好ましいのは、3～6個のC原子を有する環状アルキルである。10

【0028】

式(I)で表される基本構造は、ここであらゆる総括的であるかまたは総括的でない構造であり、それに、本発明の意味におけるあらゆるラジカル、例えばCyc、Ar、Het¹またはHet²を結合させて、本発明の式(I)で表される化合物を得ることができる。

【0029】

本発明の意味における用語「Alk」は、1、2、3、4、5または6個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキレン、アルケニルまたはアルキニル、すなわちC_{1～6}アルキレン、C_{2～6}アルケニルおよびC_{2～6}アルキニルを示す。アルケニルは、少なくとも1つのC-C二重結合を有し、アルキニルは、少なくとも1つのC-C三重結合を有する。アルキニルは、さらに少なくとも1つのC-C二重結合を有していてもよい。20

【0030】

好適なアルキレンの例は、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、イソプロピレン、イソブチレン、sec-ブチレン、1-、2-または3-メチルブチレン、1,1-、1,2-または2,2-ジメチルプロピレン、1-エチルプロピレン、1-、2-、3-または4-メチルペンチレン、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-または3,3-ジメチルブチレン、1-または2-エチルブチレン、1-エチル-1-メチルプロピレン、1-エチル-2-メチルプロピレン、1,1,2-または1,2,2-トリメチルプロピレンである。30

【0031】

好適なアルケニルの例は、アリル、ビニル、プロペニル(-CH₂CH=CH₂)、-CH=CH-CH₃；-C(=CH₂)-CH₃)、1-、2-または3-ブテニル、イソブテニル、2-メチル-1-または2-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、1,3-ブタジエニル、2-メチル-1,3-ブタジエニル、2,3-ジメチル-1,3-ブタジエニル、1-、2-、3-または4-ペンテニルおよびヘキセニルである。好適なアルキニルの例は、エチニル、プロピニル(-CH₂-C≡CH；-C≡C-CH₃)、1-、2-もしくは3-ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルまたはペンタ-3-エン-1-イニル、特にプロピニルである。

【0032】

本発明の好ましい態様において、「Alk」は1～6個のC原子を有するアルキレン、つまり、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンまたはヘキシレンであり、ここで1～4個のH原子は、互いに独立して、Halおよび/OYにより置換されていてもよい。「Alk」が1～3個のC原子を有するアルキレン、ここで1～2個のH原子はHalおよび/OHにより置換されていてもよい、で表されるのが特に好ましい。言うまでもなく、「Alk」のそれぞれの意味は、本発明の式のラジカルにおいて互いに独立している。40

【0033】

本発明の意味における用語「アリール」、「カルボアリール」または「Ar」は、3～14個、好ましくは4～10個、特に好ましくは5～8個のC原子を有し、任意に置換さ

10

20

30

40

50

れてもよい、単環式または多環式の芳香族炭化水素系を示す。「アリール」の用語は、例えば芳香環が「アリール」、「シクロアルキル」、「ヘテロアリール」または「ヘテロシリル」に、アリールラジカルのあらゆる所望の環要素を介して融合している場合には、芳香環が二環式または多環式の飽和の、部分的に不飽和の、および／または芳香族の系の一部である系を含む。式(I)で表される基本構造への結合は、アリール基のあらゆる環要素を介して起こり得る。

【0034】

好適な「アリール」の例は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントラセニル、インダニル、インデニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、特にフェニル、o-、m-もしくはp-トリル、o-、m-もしくはp-エチルフェニル、o-、m-もしくはp-プロピルフェニル、o-、m-もしくはp-イソプロピルフェニル、o-、m-もしくはp-tert-ブチルフェニル、o-、m-もしくはp-トリフルオロメチルフェニル、o-、m-もしくはp-フルオロフェニル、o-、m-もしくはp-ブロモフェニル、o-、m-もしくはp-クロロフェニル、o-、m-もしくはp-ヒドロキシフェニル、o-、m-もしくはp-メトキシフェニル、o-、m-もしくはp-メチルスルホニルフェニル、o-、m-もしくはp-ニトロフェニル、o-、m-もしくはp-アミノフェニル、o-、m-もしくはp-メチルアミノフェニル、o-、m-もしくはp-ジメチルアミノフェニル、o-、m-もしくはp-アミノスルホニルフェニル、o-、m-もしくはp-メチルアミノスルホニルフェニル、o-、m-もしくはp-アミノカルボニルフェニル、o-、m-もしくはp-カルボキシフェニル、o-、m-もしくはp-メトキカルボニルフェニル、o-、m-もしくはp-エトキカルボニルフェニル、o-、m-もしくはp-アセチルフェニル、o-、m-もしくはp-ホルミルフェニル、o-、m-もしくはp-シアノフェニル、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-もしくは3,5-ジフルオロフェニル、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-もしくは3,5-ジクロロフェニル、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-もしくは3,5-ジブロモフェニル、2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-もしくは3,4,5-トリクロロフェニル、p-ヨードフェニル、4-フルオロ-3-クロロフェニル、2-フルオロ-4-ブロモフェニル、2,5-ジフルオロ-4-ブロモフェニルまたは2,5-ジメチル-4-クロロフェニルである。

10

20

30

40

【0035】

本発明の好ましい態様において、「Ar」は、非置換であるかまたはHal、A、CN、OY、NYY、-NY-COY、COOY、Het¹、Het²、-Alk-OY、-Alk-NYY、-Alk-Het¹またはAlk-Het²により単置換されているフェニルである。「Ar」が非置換であるかまたはHalにより単置換されているフェニルを示すのが特に好ましい。

【0036】

本発明の意味における用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1個、適切な場合にはまた2個、3個、4個または5個のヘテロ原子、特に窒素、酸素および／または硫黄を含み、ここでヘテロ原子が同一であるかまたは異なっている、2~15員環、好ましくは2~9員環、特に好ましくは5、6または7員環の単環式または多環式の芳香族炭化水素ラジカルを示す。窒素原子の数は、好ましくは0、1、2、3または4であり、酸素および硫黄原子の数は、互いに独立して0または1である。用語「ヘテロアリール」は、例えば芳香環が「アリール」、「シクロアルキル」、「ヘテロアリール」または「ヘテロシリル」に、ヘテロアリールラジカルのあらゆる所望の環要素を介して融合している場合には、芳香環が二環式または多環式の飽和の、部分的に不飽和の、および／または芳香族の系の一部である系を含む。式(I)で表される基本構造への結合は、それが化学的に理にかなっていると見られる限り、ヘテロアリール基のあらゆる環要素を介して起こり得、ここでC原子を介した結合が好ましい。

【0037】

50

「ヘテロアリール」は、他の置換基とは無関係に、例えば 2 - もしくは 3 - フリル、2 - もしくは 3 - チエニル、1 - 、 2 - もしくは 3 - ピロリル、1 - 、 2 - 、 4 - もしくは 5 - イミダゾリル、1 - 、 3 - 、 4 - もしくは 5 - ピラゾリル、2 - 、 4 - もしくは 5 - オキサゾリル、3 - 、 4 - もしくは 5 - イソキサゾリル、2 - 、 4 - もしくは 5 - チアゾリル、3 - 、 4 - もしくは 5 - イソチアゾリル、2 - 、 3 - もしくは 4 - ピリジル、2 - 、 4 - 、 5 - もしくは 6 - ピリミジニル、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - 、 - 4 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - 、 - 3 - もしくは 5 - イル、1 - もしくは 5 - テトラゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、3 - もしくは 4 - ピリダジニル、ピラジニル、1 - 、 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - もしくは 7 - インドリル、4 - もしくは 5 - イソインドリル、1 - 、 2 - 、 4 - もしくは 5 - ベンズイミダゾリル、1 - 、 2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - もしくは 7 - ベンゾピラゾリル、2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - もしくは 7 - ベンゾキサゾリル、3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - もしくは 7 - ベンズイソキサゾリル、2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - もしくは 7 - ベンゾチアゾリル、2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - もしくは 7 - ベンズイソチアゾリル、4 - 、 5 - 、 6 - もしくは 7 - ベンズ - 2 , 1 , 3 - オキサジアゾリル、2 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - もしくは 8 - イソキノリル、1 - 、 3 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - もしくは 8 - シンノリニル、2 - 、 4 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - もしくは 8 - キナゾリニル、5 - もしくは 6 - キノキサリニル、2 - 、 3 - 、 5 - 、 6 - 、 7 - もしくは 8 - 2 H - ベンゾ - 1 , 4 - オキサジニル、1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、1 , 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イル、2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、2 , 1 , 3 - ベンゾキサジアゾール - 5 - イル、イミダゾリル、トリアジニル、フタラジニル、インドリジニル、ブテリジニル、カルバゾリル、フェナジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニルまたはアクリジニルを示す。

【0038】

複素環式ラジカルはまた、部分的に、または完全に水素化されていてもよい。非置換のヘテロアリールは、したがって、例えばまた 2 、 3 - ジヒドロ - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - フリル、2 , 5 - ジヒドロ - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは 5 - フリル、テトラヒドロ - 2 - もしくは - 3 - フリル、1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル、テトラヒドロ - 2 - もしくは 3 - チエニル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピロリル、2 , 5 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピロリル、1 - 、 2 - もしくは 3 - ピロリジニル、テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - もしくは - 4 - イミダゾリル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピラゾリル、テトラヒドロ - 1 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピラゾリル、1 , 4 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピリジル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - イル、ヘキサヒドロ - 1 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピリダジニル、ヘキサヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピリミジニル、1 - 、 2 - もしくは 3 - ピペラジニル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 5 - 、 - 6 - 、 - 7 - もしくは - 8 - キノリル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - 、 - 6 - 、 - 7 - もしくは 8 - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ - 1 , 4 - オキサジニル、2 , 3 - メチレンジオキシフェニル、3 , 4 - メチレンジオキシフェニル、2 , 3 - エチレンジオキシフェニル、3 , 4 - エチレンジオキシフェニル、3 , 4 - (ジフルオロメチレンジオキシ) フェニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - もしくは 6 - イル、2 , 3 -

10

20

30

40

50

(2-オキソメチレンジオキシ)フェニル、またはまた3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-6-もしくは-7-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラニルまたは2,3-ジヒドロ-2-オキソフラニルを示してもよい。

【0039】

「Het¹」の意味における「ヘテロアリール」が、非置換であるか、またはHal、A、CN、OY、NYY、-NY-COY、COOY、-ALK-OYまたは-ALK-NYYにより単置換されていてもよい、単環式または二環式の2~9個のC原子および1~4個のN、Oおよび/またはS原子を有する芳香族ヘテロ環を示すのが好ましい。「Het¹」が、非置換であるか、またはHal、A、CNまたはNYYにより単置換されていてもよい、2~9個のC原子および1~3個のNおよび/またはO原子を有する単環式または二環式のヘテロアリールを示すのが特に好ましい。「Het¹」が、ピラゾール、ピrolelまたはチアゾールを示すのが好ましい。言うまでもなく、「Het¹」のそれぞれの意味は、本発明の式のラジカルにおいて互いに独立している。10

【0040】

本発明の意味における用語「複素環」は、C原子ならびに1、2、3、4または5個のヘテロ原子、特に窒素、酸素および/または硫黄を含み、ここでヘテロ原子が同一であるかまたは異なっている、3~20個の環原子、好ましくは3~14個の環原子、特に好ましくは3~10個の環原子を有する単環式または多環式系を示す。環系は飽和であるか、またはモノもしくはポリ不飽和であってもよい。用語「ヘテロアリール」は、例えば芳香環が「アリール」、「シクロアルキル」、「ヘテロアリール」または「ヘテロシクリル」に、複素環のあらゆる所望の環要素を介して融合している場合には、芳香環が二環式または多環式の飽和の、部分的に不飽和の、および/または芳香族の系の一部である系を含む。式(I)で表される基本構造への結合は、複素環のあらゆる環要素を介して起こり得る。好適な複素環の例は、ピロリジニル、チアピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサピペラジニル、オキサピペリジニル、オキサジアゾリル、テトラヒドロフリル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニルである。20

【0041】

本発明の態様において、「Het²」は、非置換であるか、またはAにより単置換されていてもよい、2~7個のC原子および1~4個のN、Oおよび/またはS原子を有する単環式の方はヘテロ環である。「Het²」が、非置換であるか、またはAにより単置換されていてもよい、2~5個のC原子および1~2個のNおよび/またはO原子を有する単環式の飽和ヘテロ環を示すのが好ましい。言うまでもなく、「Het²」のそれぞれの意味は、本発明の式のラジカルにおいて互いに独立している。30

【0042】

本発明の意味における用語「ハロゲン」、「ハロゲン原子」、「ハロゲン置換基」または「Hal」は、フッ素(F)、臭素(Br)、塩素(Cl)またはヨウ素(I)の1種または2種以上の原子を示す。用語「ジハロゲン」、「トリハロゲン」および「パーハロゲン」は、2つ、3つまたは4つの置換基に関し、ここで各置換基を、互いに独立してF、Cl、BrまたはIの群から選択することができる。「ハロゲン」は、好ましくはF、ClまたはBrを意味する。特にハロゲンがアルキル(ハロアルキル)またはアルコキシ基上で置換されている場合には、FおよびClが特に好ましい(例えばCF₃およびCF₃O)。40

【0043】

ラジカルR1は、好ましくはHまたはAを、特に好ましくはAを示す。

ラジカルR2は、好ましくはH、Aまたは-CH(R6)(R7)を示す。

ラジカルR3は、好ましくはCNまたはHet¹を、特に好ましくはCNまたはピラゾールを、非常に特に好ましくはCNを示す。

ラジカルR4は、好ましくはH、AまたはCNを、特に好ましくはAを示す。

ラジカルR5は、好ましくはH、A、Hal、COOY、ALK-OA、ArまたはH

10

20

30

40

50

e t ² を、特に好ましくは H、H a l、A l k - O A または H e t ² を示す。

【 0 0 4 4 】

R 3 および R 5 が共有のラジカルを形成する場合、それらは好ましくは隣接の C 原子上に配置される。

ラジカル R 6 は、好ましくは C O - N Y Y 、 - C O - N Y - O Y 、 - C O - N Y - C (= N H) - N Y Y または - C O - N Y - A l k - O Y を示す。

ラジカル R 7 は、好ましくは A r または H e t ¹ を、特に好ましくは A r を示す。

【 0 0 4 5 】

ラジカル X は、好ましくは O または H e t ¹ を、特に好ましくは O 、ピラゾールまたはピロールを、非常に特に好ましくは O を示す。

10

【 0 0 4 6 】

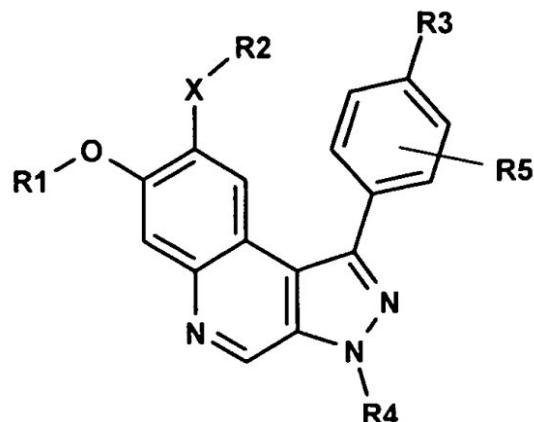
したがって、本発明は、式 (I) で表され、式中前記ラジカルの少なくとも 1 つが上記で示した意味の 1 つを有する化合物に関する。式 (I) の態様、その部分式の事情においてより詳細に示さないラジカルまたはその上のあらゆる残基は、本明細書中で開示した式 (I) について示した意味を有して、本発明の目的を達成することを意図する。これは、前記ラジカルが、あらゆる好ましい態様をも含め、本明細書中に記載したように、それらに割り当てられたすべての意味を探り得、それらに限定されず、他の特定の文脈におけるそれらの出現と独立していることを意味する。特に、あるラジカルの各態様をそれぞれ 1 つまたは 2 つ以上の他のラジカルの各態様と組み合わせることができることは、言うまでもない。

20

【 0 0 4 7 】

本発明のもう 1 つの好ましい態様において、部分式 (I E)

【 化 3 】



30

(I E)

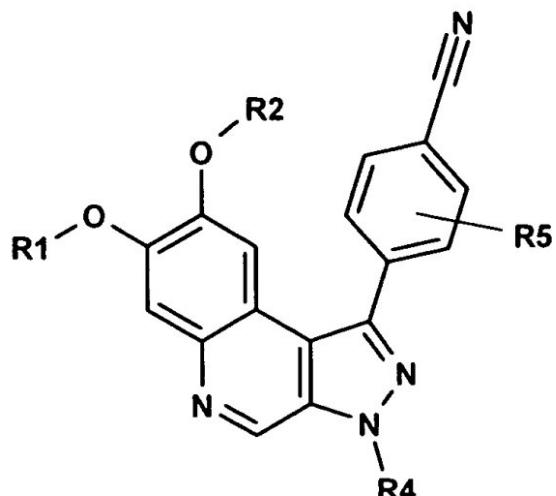
式中、R 1 ~ R 5 および X は上で示される意味を有する
で表されるピラゾロキノリン誘導体が提供される。

【 0 0 4 8 】

40

本発明の特に好ましい態様において、部分式 (I A)

【化4】



(IA)

【0049】

式中

R1、R4は、Yを示し、

R2は、Yまたは-C H (R6)(R7)を示し、

R5は、Hal、Y、COOY、Alk-OAまたはHet²を示し、

R6は、-CO-NYY、-CO-NY-OY、-CO-NY-C(=NH)-NYYまたは-CO-NY-Alk-OYを示し、

R7は、ArまたはHet¹を示し、

Yは、HまたはAを示し、

Aは、1~4個のC原子を有する非分枝のまたは分枝のアルキルを示し、ここで、互いに独立して、1~3個のH原子はHalにより置換されていてもよく、

Alkは、1~3個のC原子を有するアルキレンを示し、ここで1~2個のH原子はHalおよび/またはOHにより置換されていてもよく、

Arは、非置換のまたはHalにより单置換されているフェニルを示し、

【0050】

Het¹は、非置換であるかまたはHal、A、CNまたはNYYにより单置換されてもよい、2~9個のC原子および1~3個のNおよび/またはS原子を有する单環式のまたは二環式のヘテロアリールを示し、Het²は、非置換であるかまたはAにより单置換されてもよい、3~5個のC原子および1~2個のNおよび/またはO原子を有する单環式の飽和ヘテロ環を示し、およびHalは、F、Cl、BrまたはIを示す

で表されるピラゾロキノリン誘導体および/またはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体および/または立体異性体、並びに全ての比率でのその混合物が提供される。

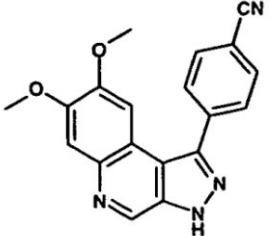
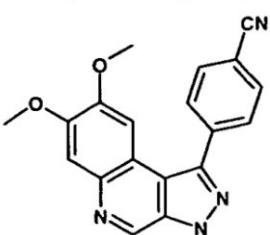
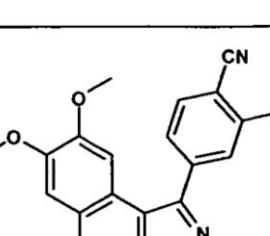
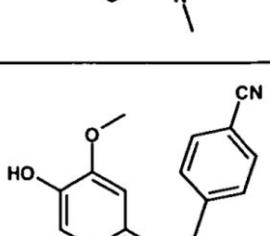
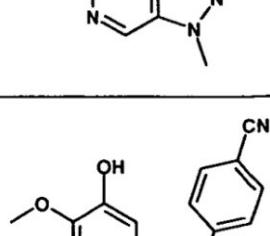
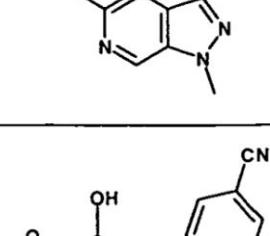
【0051】

非常に特に好ましいのは、表1に準拠される式(I)、(IA)および(E)で表される化合物である。

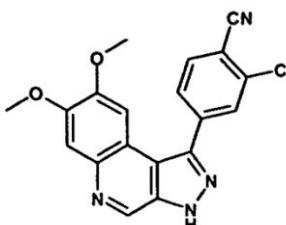
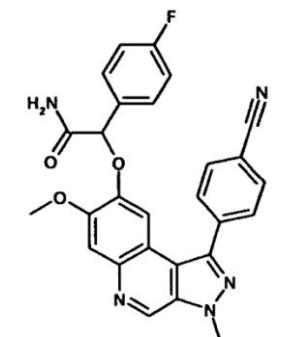
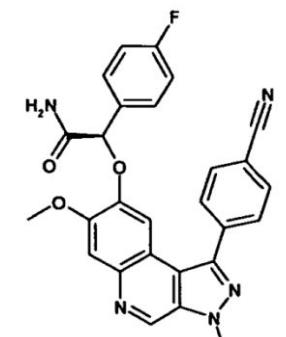
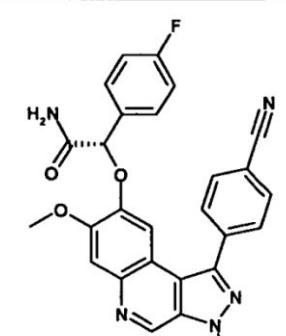
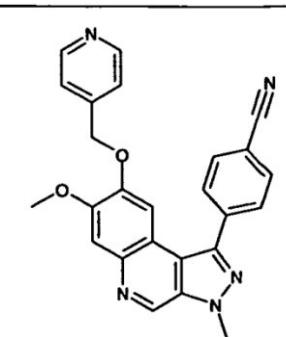
【0052】

表1：式(I)、(IA)および/または(E)で表される特に好ましい化合物

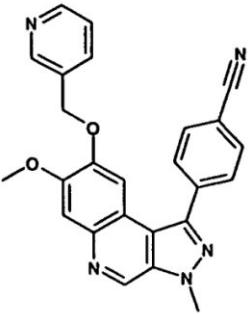
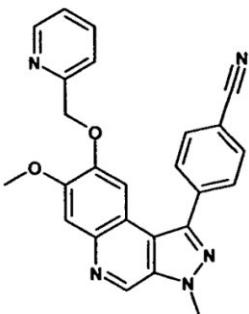
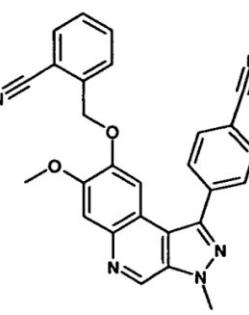
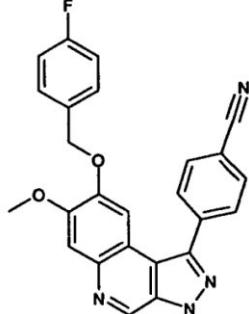
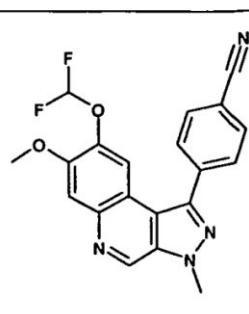
【表1-A】

| | | |
|---|---|----|
| 1 |  | |
| 2 |  | 10 |
| 3 |  | 20 |
| 4 |  | 30 |
| 5 |  | 40 |
| 6 |  | |

【表1-B】

| | | |
|----|---|----|
| 7 |  | |
| 8 |  | 10 |
| 9 |  | 20 |
| 10 |  | 30 |
| 11 |  | 40 |

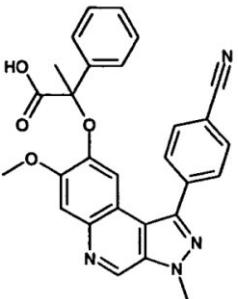
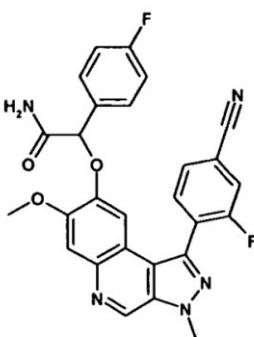
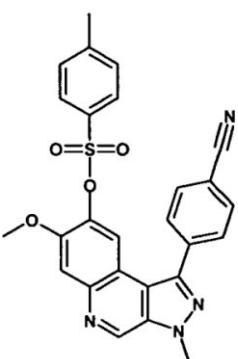
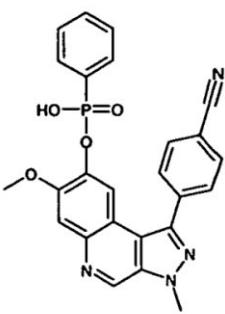
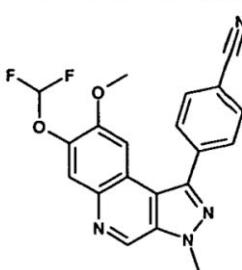
【表 1 - C】

| | | |
|----|---|----|
| 12 |  | 10 |
| 13 |  | 20 |
| 14 |  | 30 |
| 15 |  | 40 |
| 16 |  | 50 |

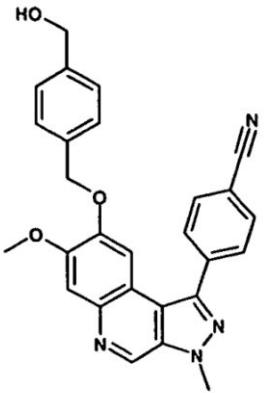
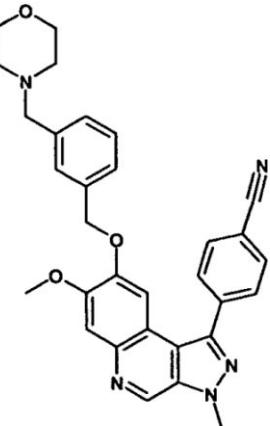
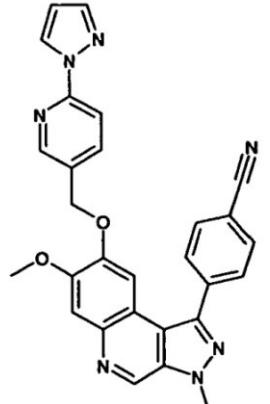
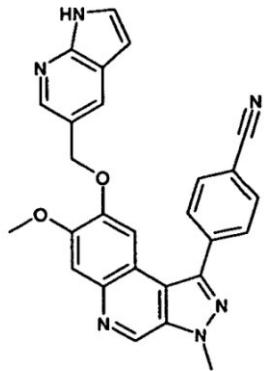
【表1-D】

| | | |
|----|--|----|
| 17 | | 10 |
| 18 | | 20 |
| 19 | | 30 |
| 20 | | 40 |
| 21 | | 50 |

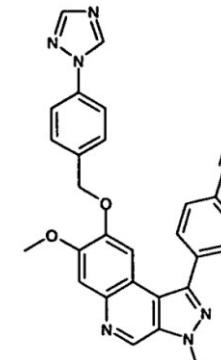
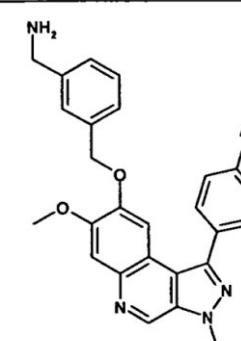
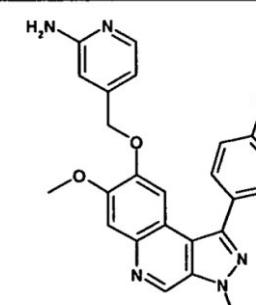
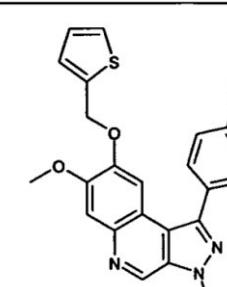
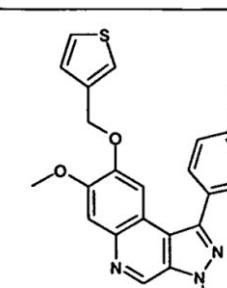
【表1-E】

| | | |
|----|---|----|
| 22 |  | 10 |
| 23 |  | 20 |
| 24 |  | 30 |
| 25 |  | 40 |
| 26 |  | |

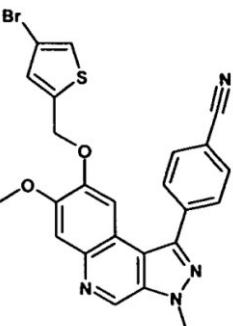
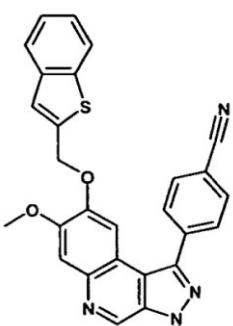
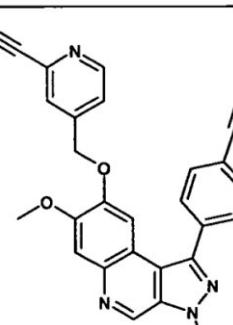
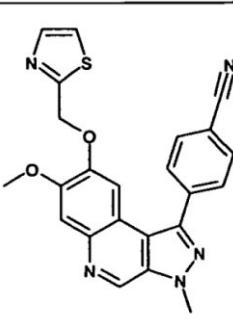
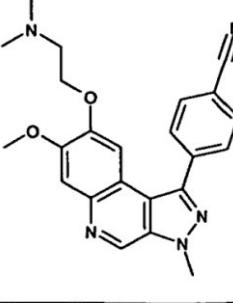
【表1-F】

| | | |
|----|---|----|
| 27 |  | 10 |
| 28 |  | 20 |
| 29 |  | 30 |
| 30 |  | 40 |

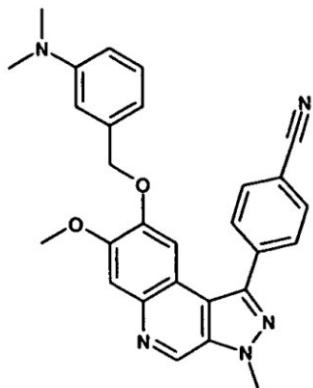
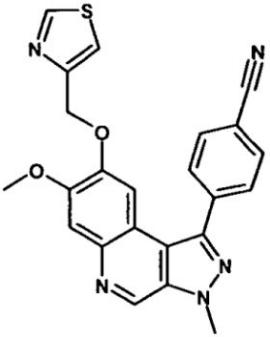
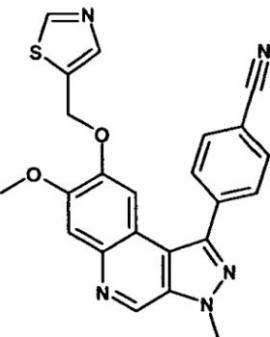
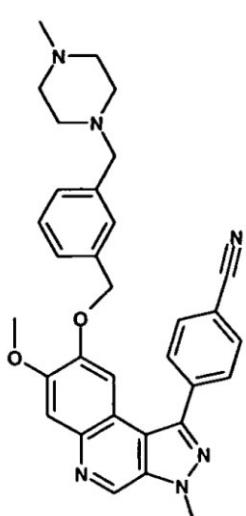
【表1-G】

| | |
|----|---|
| 31 |  |
| 32 |  |
| 33 |  |
| 34 |  |
| 35 |  |

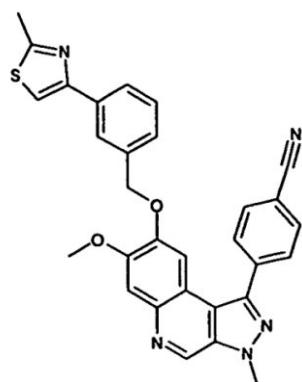
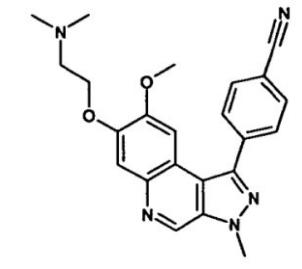
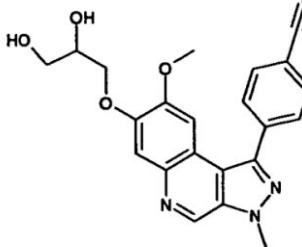
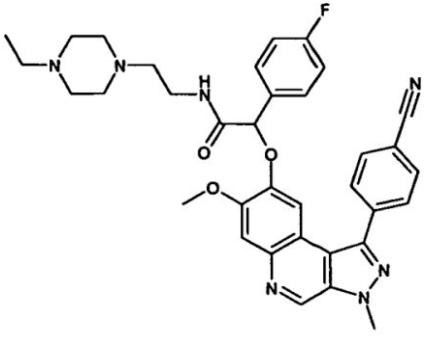
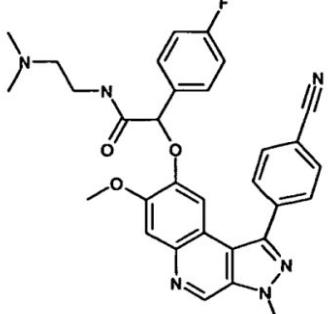
【表1-H】

| | | |
|----|---|----|
| 36 |  | 10 |
| 37 |  | 20 |
| 38 |  | 30 |
| 39 |  | |
| 40 |  | 40 |

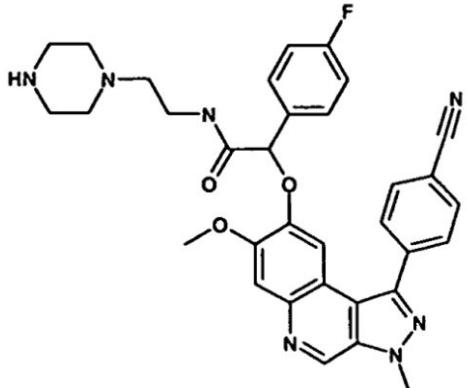
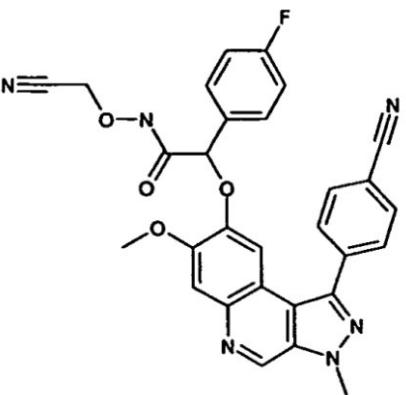
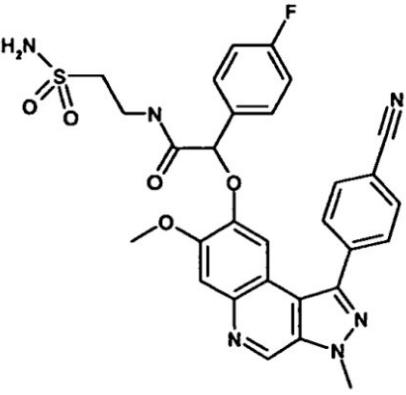
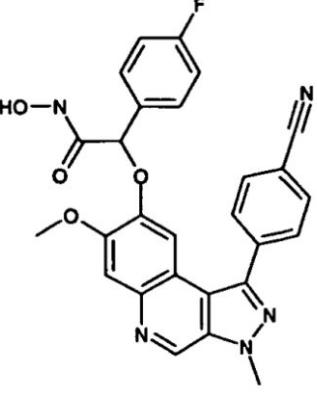
【表1 - I】

| | | |
|----|---|----|
| 41 |  | 10 |
| 42 |  | 20 |
| 43 |  | 30 |
| 44 |  | 40 |

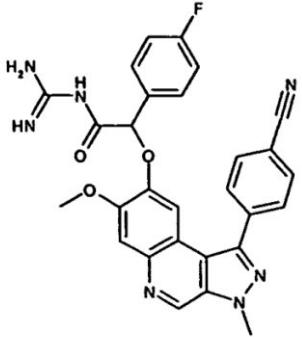
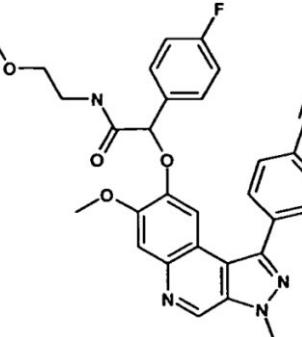
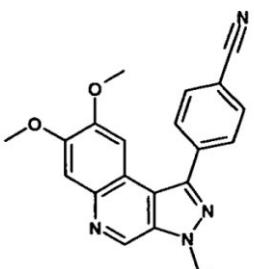
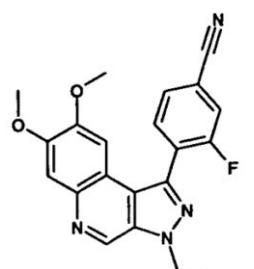
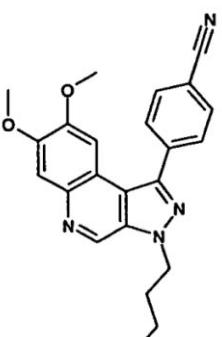
【表1 - J】

| | | |
|----|---|----|
| 45 |  | 10 |
| 46 |  | 20 |
| 47 |  | |
| 48 |  | 30 |
| 49 |  | 40 |

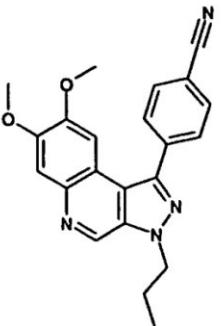
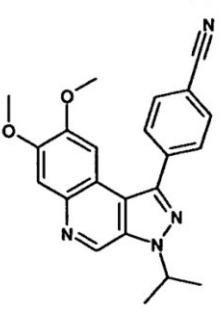
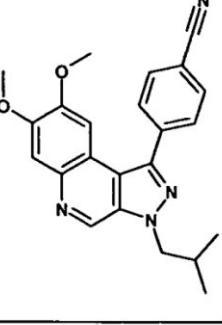
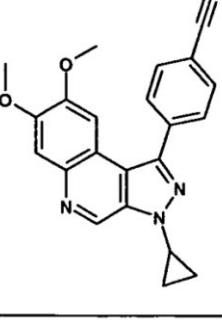
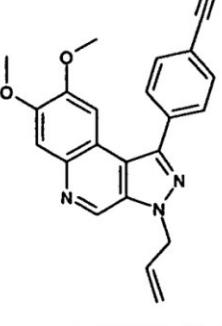
【表1-K】

| | | |
|----|---|----|
| 50 |  | 10 |
| 51 |  | 20 |
| 52 |  | 30 |
| 53 |  | 40 |

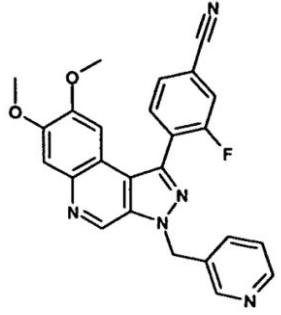
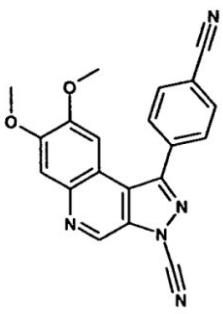
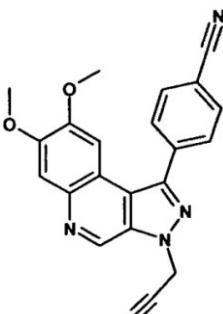
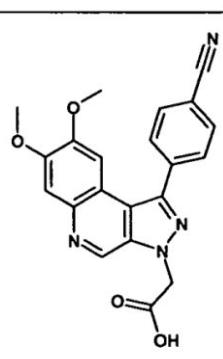
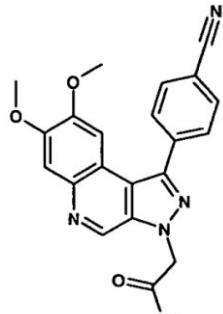
【表1-L】

| | | |
|----|---|----|
| 54 |  | 10 |
| 55 |  | 20 |
| 56 |  | 30 |
| 57 |  | 40 |
| 58 |  | 50 |

【表1 - M】

| | | |
|----|---|----|
| 59 |  | 10 |
| 60 |  | 20 |
| 61 |  | |
| 62 |  | 30 |
| 63 |  | 40 |

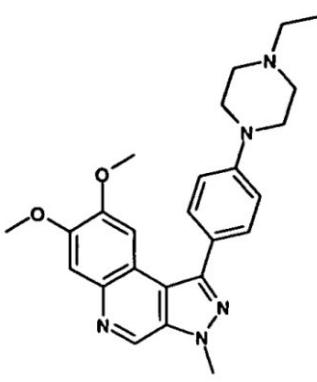
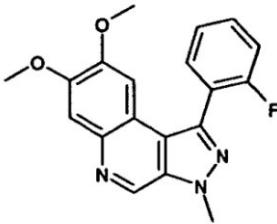
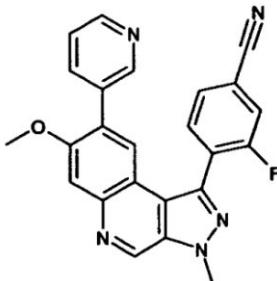
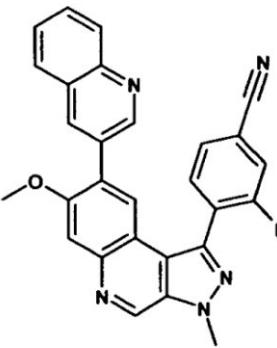
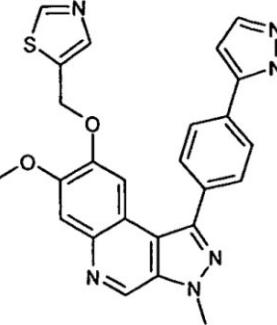
【表1-N】

| | | |
|----|---|----|
| 64 |  | 10 |
| 65 |  | |
| 66 |  | 20 |
| 67 |  | 30 |
| 68 |  | 40 |

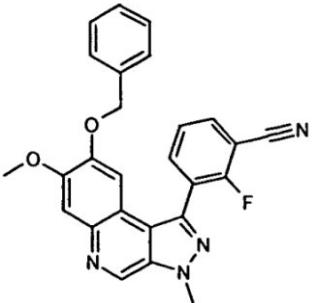
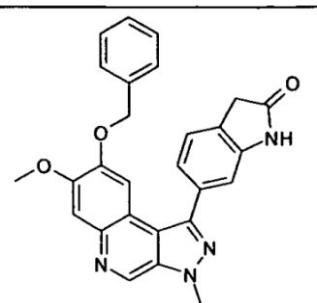
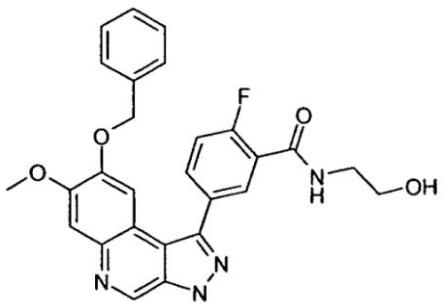
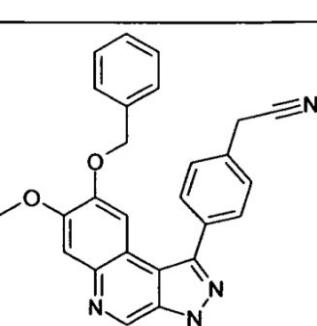
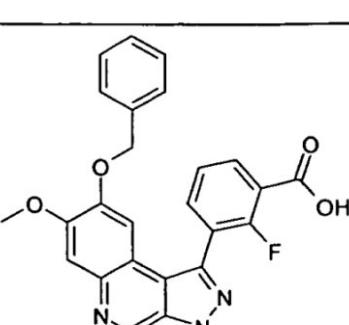
【表1-O】

| | | |
|----|--|----|
| 69 | | 10 |
| 70 | | |
| 71 | | 20 |
| 72 | | 30 |
| 73 | | 40 |
| 74 | | |

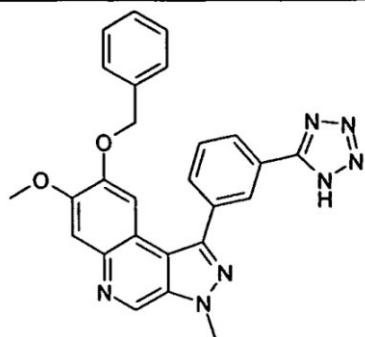
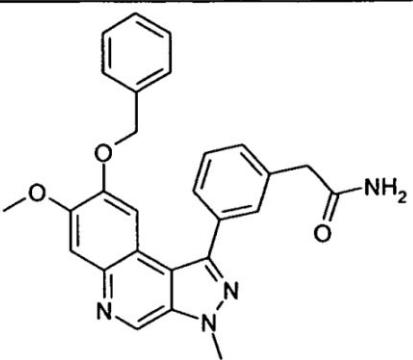
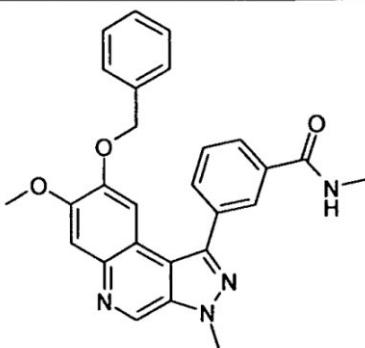
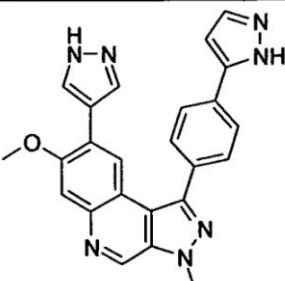
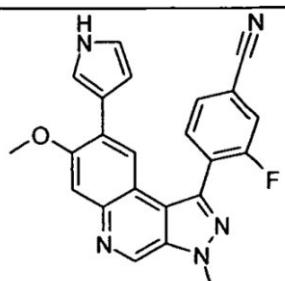
【表1 - P】

| | | |
|----|---|----|
| 75 |  | 10 |
| 76 |  | 20 |
| 77 |  | |
| 78 |  | 30 |
| 79 |  | 40 |

【表1 - Q】

| | | |
|----|---|----|
| 80 |  | 10 |
| 81 |  | |
| 82 |  | 20 |
| 83 |  | 30 |
| 84 |  | 40 |

【表1 - R】

| | | |
|----|---|----|
| 85 |  | 10 |
| 86 |  | 20 |
| 87 |  | 30 |
| 88 |  | 40 |
| 89 |  | 50 |

【表1-S】

| | | |
|----|--|----|
| 90 | | 10 |
| 91 | | 20 |

【0071】

式(I)およびその部分式で表される化合物および、またそれらの製造のための出発材料は、文献(例えば標準的学術書、例えばHouben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有機化学の方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)に記載されており、かつ/または当業者に知られている自体公知の方法によって、また知られており、前記反応に適している反応条件下で製造される。また、本明細書により詳細に述べない自体公知の変法を、ここで使用することができる。

【0072】

使用する条件に依存して、反応時間は数分~14日であり、反応温度は-15~150、通常10~100、特に好ましくは20~70である。

【0073】

当該反応を、不活性溶媒中で、および一般的には酸結合剤、好ましくは有機塩基、例えばDIPA、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン、ピペリジンまたはジエタノールアミンの存在下で行う。アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩またはアルカリもしくはアルカリ土類金属、好ましくはカリウム、ナトリウム、カルシウムもしくはセシウムの弱酸の他の塩の添加がまた、好ましい場合がある。好適な塩基は、金属酸化物、例えば酸化アルミニウム、アルカリ金属水酸化物(水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含む)、アルカリ土類金属水酸化物(例えば水酸化バリウムおよび水酸化カルシウム)ならびにアルカリ金属アルコキシド(例えばカリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシド)である。

【0074】

好適な不活性溶媒は、とりわけ炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンもしくはキシレン；塩素化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムもしくはジクロロメタン；アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールもしくはtert-ブタノール；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)もしくはジオキサン；グリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエー

30

40

50

テル（ジグライム）；ケトン、例えばアセトンもしくはブタノン；アミド、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミドもしくはジメチルホルムアミド（D M F）；ニトリル、例えばアセトニトリル；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド（D M S O）；二硫化炭素；カルボン酸、例えばギ酸もしくは酢酸；ニトロ化合物、例えばニトロメタンもしくはニトロベンゼン；エステル、例えば酢酸エチルまたは前記溶媒の混合物である。特に好ましいのは、グリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチルエーテル、T H F、ジクロロメタンおよび／またはD M Fである。

【0075】

方法および反応混合物の引き続きの操作は、基本的には、バッチ反応としてまたは連続的な反応手順で実行されることができる。連続的な反応手順は、例えば、連続攪拌ケトル反応器、攪拌ケトルカスケード、ループまたはクロスフロー反応器、フローチューブまたはマイクロリアクターにおける反応を含む。反応混合物は、必要に応じ、固相を介するろ過、クロマトグラフィー、非混合相間の分離（例えば抽出）、固体の単体への吸着、溶媒および／または共沸混合物の除去により、蒸留、選択的蒸留、昇華、結晶化、共結晶化により、または膜上でのナノろ過により、任意に操作される。

10

【0076】

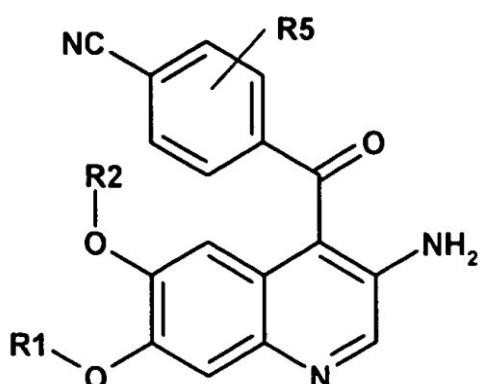
式（I E）で表される化合物は、好ましくは、式（I I A）で表される化合物または代替的に式（I I I）で表される化合物を反応させることにより得ることができる。それゆえ本発明はまた、式（I E）、その部分式で表される化合物および／またはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体および／または立体異性体、ならびに全ての比率でのこれらの混合物の、以下のステップを有する製造方法に関する：

20

【0077】

(a) 部分式（I I A）

【化5】



30

(IIA)

【0078】

式中、

R 1、R 2 は、互いに独立して、A または - A l k - A r を示し、

40

R 5 は、H a l、Y、C O O Y、A l k - O A またはH e t 2を示し、

Y は、H またはA を示し、

A は、1～4個のC 原子を有する非分枝のまたは分枝のアルキルを示し、ここで、互いに独立して、1～3個のH 原子はH a l により置換されていてもよく、

A l k は、1～3個のC 原子を有するアルキレンを示し、ここで1～2個のH 原子はH a l により置換されていてもよく、

A r は、非置換であるか、またはH a l により単置換されているフェニルを示し、

H e t 2 は、非置換であるか、またはA により単置換されていてもよい、3～5個のC 原子および1～2個のN および／またはO 原子を有する、单環式の飽和ヘテロ環を示し、および

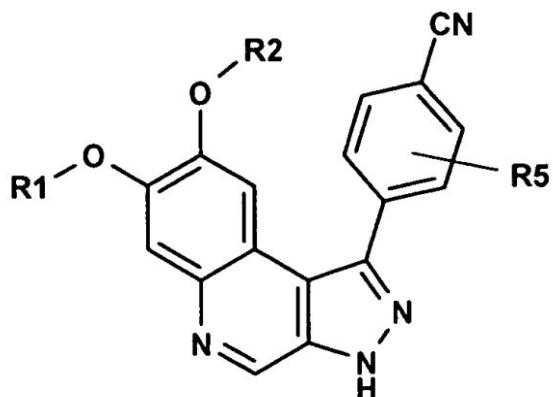
50

H a l は、 F 、 C l 、 B r または I を示す、
で表される化合物の、還元剤とのおよび化合物 E - N O ₂ 、式中 E は第 1 主族からの元素
を示す、との酸性媒体における反応で

【 0 0 7 9 】

部分式 (I B)

【 化 6 】



(IB)

式中、 R 1 、 R 2 および R 5 は、上の部分式 (I I A) で示される意味を有する
で表される化合物を得る、

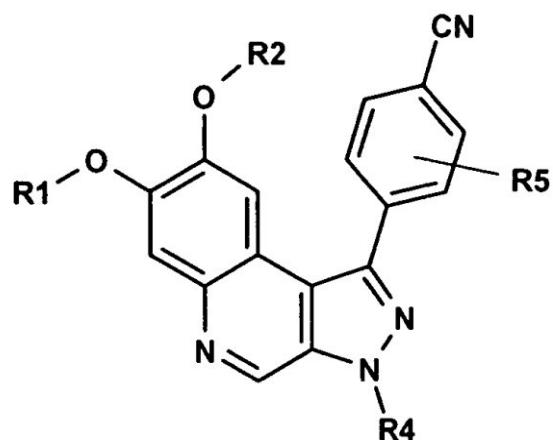
および任意に

【 0 0 8 0 】

(b') 部分式 (I B) で表される化合物の化合物 H a l - R 4 、式中 R 4 および H a
l は上で示される意味を有する、との反応で

部分式 (I C)

【 化 7 】



(IC)

式中、 R 1 、 R 2 および R 5 は上の部分式 (I I A) で示される意味を有し、および R 4
は上で示される意味を有する
で表される化合物を得る、

【 0 0 8 1 】

(b') 部分式 (I C) で表される化合物の R 1 、 - O - R 2 、 R 4 、 R 5 および /
または C N 基の変換で式 (I E)

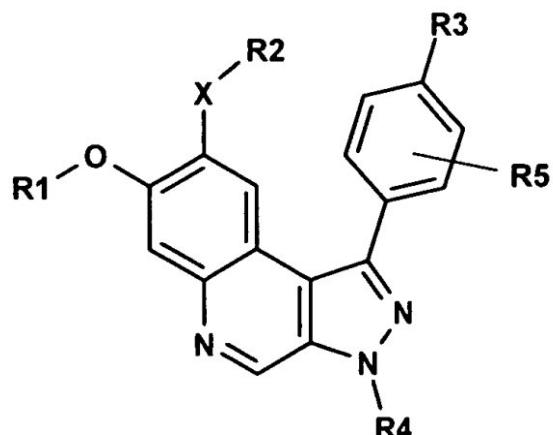
10

20

30

40

【化8】



(I E)

式中、R1、R2、R3、R4、R5およびXは上で示される意味を有する、
で表される化合物を得る、および／または
(b'') 式(I E)あるいは部分式(I B)または(I C)で表される化合物の塩基または酸の、その生理学的に許容可能な塩の1つへの変換。

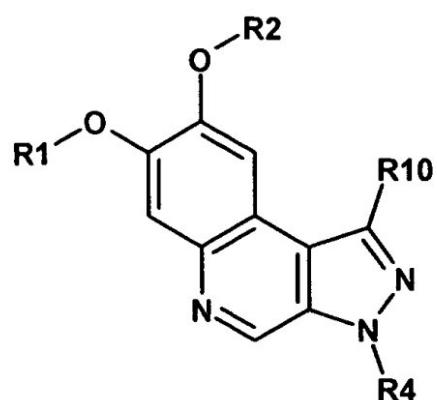
【0082】

本発明はまた、式(I)、その部分式で表される化合物および／またはその生理学的の許容可能な塩、互変異性体および／または立体異性体、ならびに全ての比率でのそれら混合物の、以下のステップを有する代替の製造方法に関する：

【0083】

(a) 式(I II)

【化9】



(III)

【0084】

式中、

R1、R2は、互いに独立して、Aまたは-A lk -Arを示し、

R4は、Yを示し、

R10は、Ha1を示し、

Yは、HまたはAを示し、

Aは、1～4個のC原子を有する非分枝のまたは分枝のアルキルを示し、ここで、互いに独立して、1～3個のH原子はHa1により置換されていてもよく、

A lkは、1～3個のC原子を有するアルキレンを示し、ここで1～2個のH原子はHa1により置換されていてもよく、

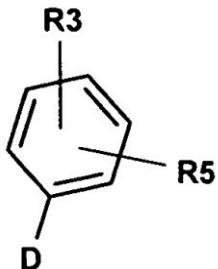
Arは、非置換であるかまたはHa1により単置換されているフェニルを示し、および

40

50

H a l は、 F 、 C l 、 B r または I を示す、
で表される化合物の式 (I V)

【 0 0 8 5 】
【 化 1 0 】



10

(IV)

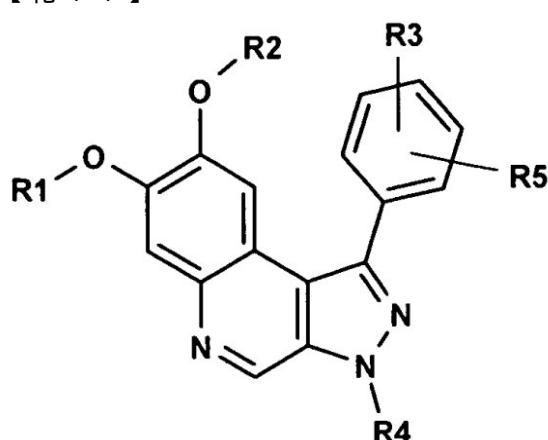
式中

D は、ホウ酸、ホウ酸エステル、有機スズ化合物またはトリフルオロメタンスルホン酸ホウ素を示し、および

R 3 および R 5 は、上で示される意味を有する、
で表される化合物との反応で、

【 0 0 8 6 】
部分式 (I D)
【 化 1 1 】

20



30

(ID)

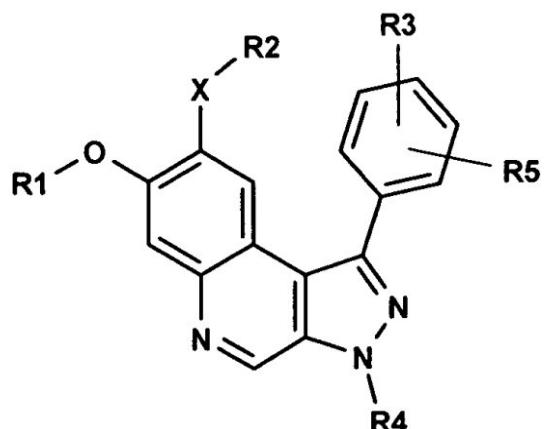
式中、R 1 、 R 2 および R 4 は上の式 (I I I) で示される意味を有し、および R 3 および R 5 は上で示される意味を有する、
で表される化合物を得る、

および任意に、

【 0 0 8 7 】
(b') 部分式 (I D) で表される化合物の R 1 、 - O - R 2 、 R 4 および / または R 5 の変換で式 (I)

40

【化12】



(I)

式中、R1、R2、R3、R4、R5およびXは上で示される意味を有する、
で表される化合物を得る、

および／または

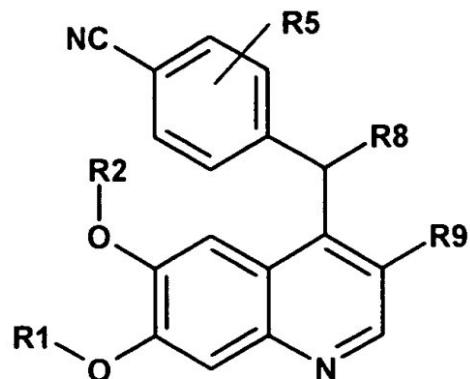
【0088】

(b') 式(I)または部分式(ID)で表される化合物の塩基または酸の、その生理学的に許容可能な塩への変換。 20

【0089】

本発明はまた、式(II)

【化13】



(II)

式中、

R8は、CNまたは=Oを示し、および

R9は、NO₂またはNYYを示す、および

R1、R2、R5およびYは、上で示される意味を有する

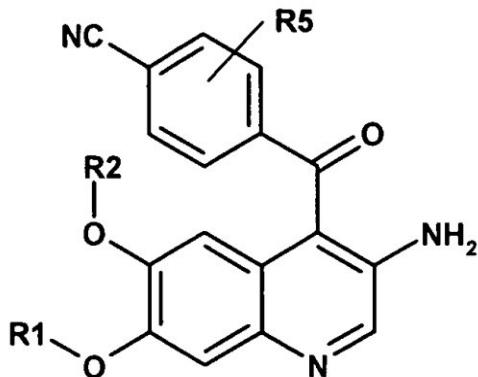
で表される中間体化合物、および／またはその塩、互変異性体および／または立体異性体、ならびに全ての比率でのそれらの混合物に関する。

【0090】

本発明の好ましい態様において、部分式(IIA)

40

【化14】



(IIA)

【0091】

式中、

R1、R2は、互いに独立して、Aまたは-A1k-Arを示し、

R5は、Hal、Y、COOY、Alk-OKまたはHet²を示し、

Yは、HまたはAを示し、

Aは、互いに独立して、1~3個のH原子がHalにより置換されていてもよい、1~4個のC原子を有する非分枝のまたは分枝のアルキルを示し、

Alkは、1~2個のH原子がHalにより置換されていてもよい、1~3個のC原子を有するアルキレンを示し、

Arは、非置換であるか、またはHalにより単置換されているフェニルを示し、

Het²は、非置換であるか、またはAにより単置換されていてもよい、3~5個のC原子および1~2個のNおよび/またはO原子を有する単環式の飽和ヘテロ環を示し、および

Halは、F、Cl、BrまたはIを示す

で表される中間体化合物、および/またはその塩、互変異性体および/または立体異性体、ならびに全ての比率でのそれらの混合物が提供される。

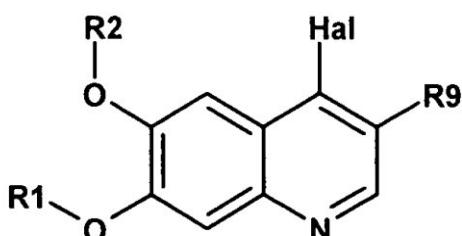
【0092】

本発明はまた、以下のステップを有する、式(II)で表される中間体化合物、および/またはその塩、互変異性体および/または立体異性体、ならびに全ての比率でのそれらの混合物の製造方法に関する：

【0093】

(a) 式(V)

【化15】



(V)

式中、R1、R2、R9およびHalは上で示される意味を有する
で表される化合物の、式(VI)

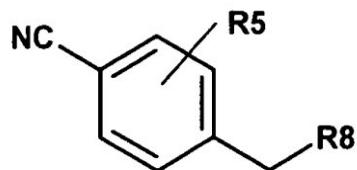
10

20

30

40

【化16】



(VI)

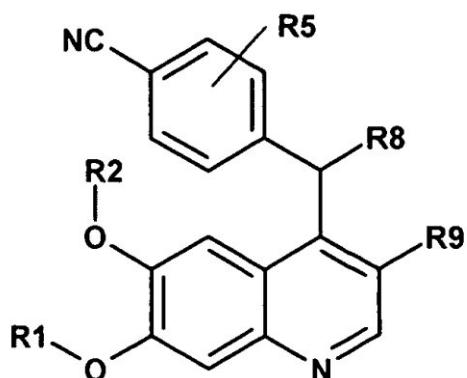
式中 R 5 および R 8 は上で示される意味を有する
で表される化合物との反応で、

10

【0094】

式 (I I)

【化17】



(II)

式中、R 1、R 2、R 5、R 8 および R 9 は上で示される意味を有する
で表される化合物を得る。

20

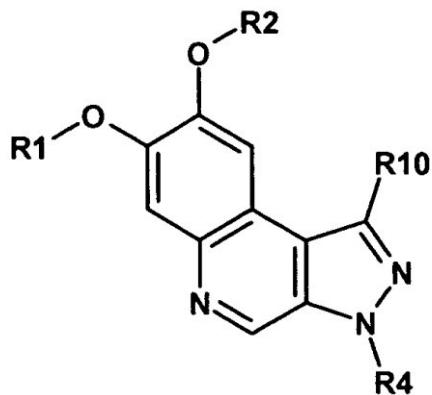
および任意に、

(b) 式 (I I) で表される化合物の塩基または酸のその塩の 1 つへの変換。

【0095】

本発明はさらに、式 (I I I)

【化18】



(III)

【0096】

式中、

R 10 は、H または Hal を示し、および

50

R 1、R 2、R 4 および H a 1 は、上で示される意味を有する
で表される化合物、および / またはその塩、互変異性体および / または立体異性体、なら
びに全ての比率でのそれらの混合物に関する。

【0097】

本発明の好ましい態様において、式(III)、式中
R 1、R 2 は、互いに独立して、A または -A l k -A r を示し、
R 4 は、Y を示し、
R 10 は、H a 1 を示し、
Y は、H または A を示し、
A は、1 ~ 4 個の C 原子を有する非分枝のまたは分枝のアルキルを示し、ここで、互いに 10
独立して、1 ~ 3 個の H 原子は H a 1 により置換されていてもよく、
A l k は、1 ~ 3 個の C 原子を有するアルキレンを示し、ここで 1 ~ 2 個の H 原子は H a
1 により置換されていてもよく、
A r は、非置換であるか、または H a 1 により単置換されているフェニルを示し、および
H a 1 は、F、Cl、Br または I を示す
で表される中間体化合物、および / またはその塩、互変異性体および / または立体異性体、
ならびに全ての比率でのそれらの混合物が提供される。

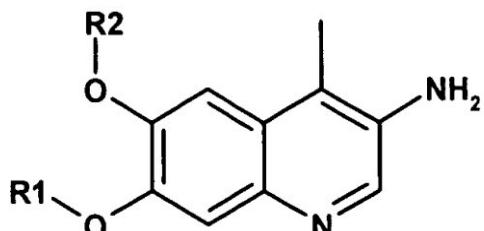
【0098】

本発明はなおさらに、以下のステップを有する、式(III)、その部分式で表される
中間体化合物および / またはその塩、互変異性体および / または立体異性体、ならびに全 20
ての比率でのそれらの混合物の製造方法に関する：

【0099】

(a) 式(VII)

【化19】



30

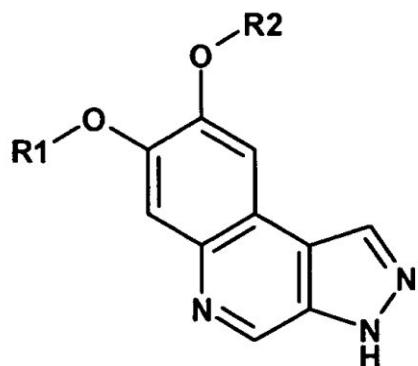
(VII)

式中、R 1 および R 2 は上で示される意味を有する
で表される化合物の、化合物 E - NO₂、式中 R は第 1 主族からの元素を示す、との酸性
媒体中での反応で、

【0100】

部分式(III A)

【化 2 0】



10

(III A)

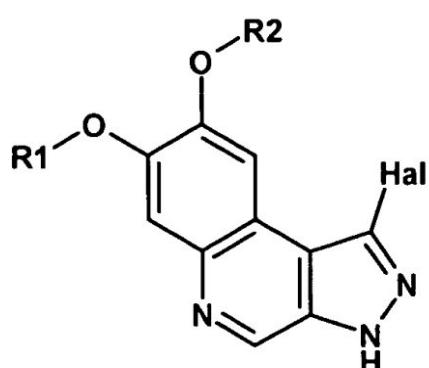
式中、R 1 および R 2 は上で示される意味を有する
で表される化合物を得る、

および任意に、

【0 1 0 1】

(b') 部分式 (III A) で表される化合物のハロゲン化で部分式 (III B)

【化 2 1】



20

(III B)

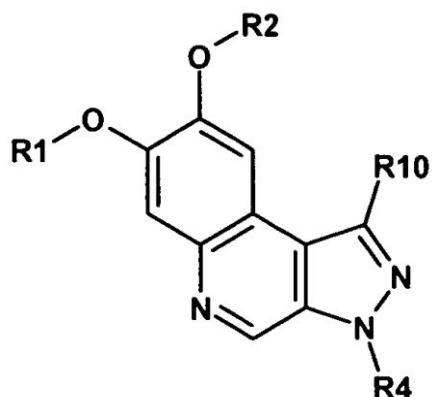
式中、R 1 、R 2 および Hal は上で示される意味を有する
で表される化合物を得る、

【0 1 0 2】

(b'') 部分式 (III A) または (III B) で表される化合物の化合物 Hal - R 4 、式中 R 4 および Hal は上で示される意味を有する、で表される化合物の反応で、
式 (III I)

30

【化22】



(III)

10

20

30

40

50

式中、R1、R2、R4およびR10は上で示される意味を有する
で表される化合物を得る、

および / または

【0103】

(b'') 式(IIII)で表される化合物の塩基または酸のその塩の1つへの変換。

【0104】

出発化合物は、一般的に知られている。それらが新規である場合には、それらを、自体公知の方法によって製造することができる。式(IV)、(V)、(VI)および(VII)で表される化合物を、既知の方法によって製造することができる。所望により、出発物質を *in situ* で生成することができ、したがってそれらを、反応混合物から単離せず、代わりに本発明の化合物に直ちにさらに変換する。反応を段階的に行うこととは、同様に可能である。

【0105】

本発明の前記化合物を、それらの最終的な非塩形態において使用することができる。他方、本発明はまた、当該分野において知られている手順による様々な有機および無機の酸および塩基から誘導され得る、それらの薬学的に許容し得る塩の形態でのこれらの化合物の使用を包含する。式(I)、(II)および(IIII)ならびにその部分式で表される化合物の薬学的に許容し得る塩形態は、大部分慣用の方法によって製造される。当該化合物がカルボキシル基を含む場合には、その好適な塩の1種を、当該化合物を好適な塩基と反応させて対応する塩基付加塩を得ることにより生成することができる。

【0106】

そのような塩基は、例えばアルカリ金属水酸化物（例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウム）、アルカリ土類金属水酸化物（例えば水酸化バリウムおよび水酸化カルシウム）、アルカリ金属アルコキシド（例えばカリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシド）ならびに様々な有機塩基、例えばピペリジン、ジエタノールアミンおよびN-メチルグルタミンである。式(I)、(II)および(IIII)ならびにその部分式で表される塩基を、関連する酸付加塩に、例えば酸を使用しての、等量の塩基および酸の不活性溶媒、例えばエタノール中の反応、それと共にその後の蒸発によって変換することができる。

【0107】

この反応に好適な酸は、特に生理学的に許容し得る塩を生成するもの、例えばハロゲン化水素（例えば塩化水素、臭化水素またはヨウ化水素）、他の鉱酸およびそれらの対応する塩（例えば硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩など）、アルキルおよびモノアリールスルホネート（例えばエタンスルホネート、トルエンスルホネートおよびベンゼンスルホネート）、ならびに他の有機酸およびそれらの対応する塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アス

コビル酸塩などである。生理学的に許容し得ない酸との塩、例えばピクリン酸塩を、式(I)で表される化合物の単離および/または精製のために使用することができる。

【0108】

上述のものに関して、本関連における表現「薬学的に許容し得る塩」は、特にこの塩形態が、活性化合物の遊離形態と比較して改善された薬物動態学的特性を活性化合物に対して付与する場合には、式(I)で表される化合物をその塩の1種の形態で含む活性化合物を意味するものと解釈されることは、明らかである。活性化合物の薬学的に許容し得る塩の形態はまた、この活性化合物に初めて所望の薬物動態学的特性を提供することができ、さらに身体中でのその治療的有効性に関してこの活性化合物の薬力学に対して正の影響を及ぼし得る。

10

【0109】

本発明の化合物は、それらの分子構造のためにキラルであり得、したがって様々な鏡像異性体形態で存在し得る。したがって、それらは、ラセミ形態または光学的に活性な形態であり得る。式(I)で表される化合物のラセミ体または立体異性体の薬学的有効性が異なり得るので、鏡像異性体を使用することが所望され得る。これらの場合において、最終生成物またはさらに中間体を、当業者に知られている化学的もしくは物理的手段によって鏡像異性体化合物に分離するか、またはそれ自体で合成において既に使用してもよい。

【0110】

驚くべきことに、本発明の化合物がセリン/トレオニンプロテインキナーゼの特定の阻害を生じることが見出された。したがって、本発明はさらに、式(I)もしくはその部分式で表される化合物、ならびに/またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および/もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物の、セリン/トレオニンプロテインキナーゼ、好ましくはPIKK、特に好ましくはDNA-PKの阻害のための使用に関する。用語「阻害」は、後者が、認識、結合および遮断が可能になるよう標的分子と相互作用することができる点で、本発明の特定の化合物の作用に基づく活性のあらゆる低下に関する。

20

【0111】

化合物は、確実な結合および好ましくはキナーゼ活性の完全な遮断を確実にする少なくとも1種のセリン/トレオニンプロテインキナーゼへの高い親和性によって識別される。当該化合物は、特に好ましくは単一特異性であって、選択されたキナーゼの排他的であり直接的な認識を保証する。用語「認識」は、ここでは化合物と前記標的分子との間のあらゆるタイプの相互作用、特に共有結合または非共有結合、例えば共有結合、疎水性/親水性相互作用、ファンデルワールス力、イオン引力、水素結合、配位子/受容体相互作用、ヌクレオチドの塩基対またはエピトープと抗体結合部位との間の相互作用に関する。

30

【0112】

本発明の化合物は、本明細書中に記載した試験、例えば酵素に基づくアッセイにおいて例証することができる有利な生物学的活性を示す。キナーゼ活性の測定は、当業者に周知の手法である。基質、例えばヒストン(Alessi et al. (1996) FEBS Lett. 399(3): 333)または塩基性ミエリンタンパク質を使用するキナーゼ活性の決定のための総括的な試験システムは、文献(Campos-Gonzalez & Glenney (1992) JBC 267: 14535)に記載されている。様々なアッセイ系は、キナーゼ阻害剤の識別のために利用可能である。

40

【0113】

シンチレーション近接アッセイ(Sorg et al. (2002) J Biomolecular Screening 7: 11)およびフラッシュプレート(flashplate)アッセイにおいて、基質としてのタンパク質またはペプチドの放射性リン酸化を、ATPを使用して測定する。阻害化合物の存在下で、低下した放射性シグナルが検出可能であるか、または完全に検出可能ではない。さらに、均一な時間分解蛍光共鳴エネルギー移動(HTR-FRET)および蛍光偏光(FP)技術は、アッセイ法として有用である(Sills et al. (2002) J Biomolecular Screening 19 1)。他の非放射性のELISA法は、特異的なホスホ抗体(ホスホ-AB)を使用する。ホスホ-ABは、リン酸化された基質のみに結合する。この結合を、第2のペルオキシダ

50

ーゼ結合抗ヒツジ抗体を使用して、化学発光によって検出することができる。

【0114】

化合物の前述の使用を、in-vitroまたはin-vivoモデルにおいて行うことができる。本発明の化合物での処理に対する特定の細胞の感受性を、in vitroで試験することにより決定することができる。典型的には、細胞の培養物を、様々な濃度での本発明の化合物と共に、活性剤が細胞死を誘発するかまたは細胞増殖、細胞の生命力もしくは遊走を阻害することを可能にするのに十分な期間、通常約1時間～1週間にわたってインキュベートする。in vitroでの試験のために、生検試料からの培養した細胞を使用することができる。

【0115】

次いで、処理後に残留する細胞の量を決定する。in vitroでの使用を、特に癌、腫瘍、転移、血管新生障害、レトロウイルス疾患、免疫疾患および／または病原性加齢プロセスを有する哺乳動物種の試料に対して行う。宿主または患者は、あらゆる哺乳動物種、例えば靈長類種、特にヒト、ならびにげっ歯動物（マウス、ラットおよびハムスターを含む）、ウサギ、ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどに属し得る。動物モデルは、ヒト疾患の処置のためのモデルを提供する実験的調査のために興味深い。

【0116】

複数の特異的な化合物の試験によって、患者の処置のために最も好適であると見られる活性化合物の選択が可能になる。選択された化合物のin-vivo用量を、有利にはキナーゼの感受性および／またはin-vitroデータを考慮した患者の疾患の重篤度に整合させ、その結果治療的有効性は顕著に増大する。用量は、使用する特定の化合物、特異的疾患、患者の状況などに依存して変化する。治療的用量は、標的組織中の所望されない細胞集団を低減し、一方患者の生存可能性を維持するのに典型的には相当に十分である。予防、療法および／または進行抑制のための医薬の製造のための式（I）で表される化合物の使用に関する本発明およびその態様の以下の教示は、それが適切であると見られる場合には有効であり、キナーゼ活性の阻害のための化合物の使用に限定されずに適用することができる。

【0117】

処置を、一般的に相当な低減、例えば細胞負荷の少なくとも約50%の低減が生じるまで継続し、本質的に所望されない細胞が身体においてもはや検出されなくなるまで継続することができる。このタイプの試験において、本発明の化合物は、通常好適な範囲、好ましくはマイクロモル範囲およびより好ましくはナノモル範囲におけるIC₅₀値によって実証される阻害効果を示し、生じる。キナーゼは、特に、化合物の濃度が1μM未満、好ましくは0.5μM未満、特に好ましくは0.1μM未満である場合には、50%の程度まで阻害される。この濃度は、IC₅₀値と称される。

【0118】

本発明はまた、式（I）またはその部分式で表される少なくとも1種の化合物ならびに／またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および／もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を含む医薬に関する。本発明はまた、活性化合物として、有効量の式（I）またはその部分式で表される少なくとも1種の化合物ならびに／またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および／もしくは立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物を、薬学的に耐容される補助剤と一緒に含む、医薬組成物に関する。

【0119】

本明細書における「医薬」、「薬物」および「医薬組成物」または「医薬製剤」は、少なくとも一時的に、患者の有機体の全体的な状態または個々の部分の状態の病原性の修正を、好ましくは癌、腫瘍、転移、血管新生障害、レトロウイルス疾患、免疫疾患および／または促進された加齢プロセスの結果として、特に好ましくは癌、腫瘍、転移および／または血管新生障害の結果として示す、患者の予防、療法、進行抑制または後処置において使用することができるあらゆる組成物である。

【0120】

本発明の化合物の保護作用または治療作用を増大させるために、薬学的に耐容されるア

10

20

30

40

50

ジュバントを加えることができる。本発明の目的のために、本発明の化合物を使用して効果を促進、増強または修正するあらゆる物質は、「アジュバント」である。既知のアジュバントは、例えばアルミニウム化合物、例えば水酸化アルミニウムもしくはリン酸アルミニウム、サボニン、例えばQS-21、ムラミルジペプチドもしくはムラミルトリペプチド、タンパク質、例えばガンマ-インターフェロンもしくはTNF、MF-59、ホスファチジルコリン、スクワレンまたはポリオールである。完全フロイントアジュバント中の卵アルブミンの同時適用によって、同様に増大した細胞性免疫が生じ、したがって生成した抗体を無力化する作用が支持され得る。さらに、免疫賦活性特性を有するか、またはアジュバント効果を有するタンパク質、例えばサイトカインをコード化するDNAを、平行して、または構造において適用することができる。

10

【0121】

医薬組成物の細胞または生命体中への導入を、本発明において、キナーゼが組成物中に存在する化合物と接触することを可能にし、その結果応答が誘発されるあらゆる方法において行うことができる。本発明の医薬組成物を、経口的に、経皮的に、経粘膜的に、経尿道的に、腔内に、直腸内に、肺に(pulmonarily)、経腸的に、および/または非経口的に投与することができる。選択する投与のタイプは、適応症、投与するべき用量、個体に特異的なパラメーターなどに依存する。特に、様々なタイプの投与によって、副作用が最小になり、活性化合物の用量が低減される部位特異的な療法が促進される。極めて特に好ましい注射は、皮内、皮下、筋肉内または静脈内注射である。当該投与を、例えばいわゆるワクチン投与銃(vaccination gun)の補助によって、またはシリンジにより行うことができる。また、物質を、有機体、好ましくはヒト患者によって吸入されるエアゾールとして製造することが可能である。

20

【0122】

医薬組成物の投与形態を、所望のタイプの投与に対応して、好適な投薬量において、および自体公知の方法において、慣用の固体の、または液体のビヒクリルおよび/または希釈剤ならびに通常使用する補助剤を使用して製造する。したがって、当業者に知られている薬学的に許容し得る賦形剤は、基本的に本発明の医薬組成物の一部を形成することができ、ここで単一用量を製造するために活性化合物と組み合わせる賦形剤物質の量は、処置するべき個体および投与のタイプに依存して変化する。

30

【0123】

これらの薬学的に耐容される添加剤は、塩、緩衝液、充填剤、安定剤、錯化剤、酸化防止剤、溶媒、結合剤、潤滑剤、錠剤コーティング、フレーバー、色素、防腐剤、調整剤などを含む。このタイプの賦形剤の例は、水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、三酢酸グリセロール、ゼラチン、炭水化物、例えばラクトースまたはデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよびワセリンである。

【0124】

医薬製剤は、錠剤、フィルムタブレット(film tablet)、糖衣錠、薬用キャンディー、カプセル、丸薬、散剤、顆粒、シロップ、ジュース、ドロップ、溶液、分散体、懸濁液、坐剤、エマルジョン、インプラント、クリーム、ゲル、軟膏、ペースト、ローション、セラム、オイル、スプレー、エアゾール、接着剤、プラスターまたは包帯の形態であり得る。製造する経口投与形態は、好ましくは錠剤、フィルムタブレット、糖衣錠、薬用キャンディー、カプセル、丸薬、散剤、顆粒、シロップ、ジュース、ドロップ、溶液、分散体または懸濁液である - デポー形態として含む。さらに、非経口的な医薬形態、例えば坐剤、懸濁液、エマルジョン、移植片または溶液、好ましくは油性溶液または水溶液を、考慮しなければならない。

40

【0125】

局所的適用のために、医薬活性化合物を、慣用の方式において、少なくとも1種の薬学的に許容し得るビヒクリル、例えば微結晶性セルロース、および任意にさらなる補助剤、例えば保湿剤と共に処方して、皮膚に適用することができる固体処方物、例えばクリーム、ゲル、軟膏、ペースト、散剤もしくはエマルジョンを得るか、または皮膚に適用すること

50

ができる液体処方物、例えば溶液、懸濁液、ローション、セラム、オイル、スプレーもしくはエアゾールを得る。

【0126】

医薬組成物は、好ましくは注射溶液の形態である。注射溶液の製造のために、水性溶媒、例えば蒸留水または生理食塩水を使用することができ、ここで後者は、酸付加塩および塩基付加塩を含む。医薬組成物はまた、例えば凍結乾燥した状態における固体組成物の形態であり得、次に使用前に溶解剤、例えば蒸留水の添加によって製造することができる。当業者は、凍結乾燥物の製造の基本的原理を熟知している。

【0127】

活性化合物の処方物中の濃度は、0.1～100重量パーセントであり得る。医薬組成物が、活性化合物として有効な量の化合物を、薬学的に耐容された補助剤と一緒に含むことは、重要である。用語「有効な量」または「有効な容量」は、本明細書中で交換可能に使用され、細胞、組織、器官または哺乳動物における疾患または病理学的变化に対して予防的に、または治療的に関連のある作用を有する薬学的に活性な化合物の量を示す。「予防的作用」は、個々の代表の移入の後の疾患の激増またはさらに病原体での感染を防止して、それらのその後の伝播が大幅に低減されるかまたはそれらがさらに完全に非活性化されるようにする。

【0128】

「予防的作用」はまた、正常な生理学的機能の増大を含む。予防は、特に個体が、上述の疾患の発症のための素因、例えば家族歴、遺伝子欠損または最近乗り切った疾患有する場合には望ましい。「治療的に関連のある作用」は、正常な状態への疾患または病理变化に関連するかまたは原因として関与する1種、1種より多い、またはすべての生理学的または生化学的パラメーターの部分的な、または完全な逆転における、1種、1種より多い、またはすべての疾患症候または結果から部分的に、または完全に解放する。進行制御はまた、化合物をある時間間隔において投与して、例えば疾患の症候を完全に解消する場合には、1つのタイプの治療的処置であるものと解釈される。

【0129】

本発明の化合物の投与のためのそれぞれの用量または用量範囲は、生物学的または医学的応答の誘発の所望の予防的または治療的效果を達成するのに十分に大きい。一般的に、用量は、患者の年齢、体质および性別に伴って変化し、当該疾患の重篤度を、考慮する。投与の特定の用量、頻度および継続期間がさらに、多様な要因、例えば化合物の標的および結合能力、処置するべき個体の食性、投与のタイプ、排出率および他の薬物との組み合わせに依存することは、言うまでもない。個々の用量を、原疾患に関して、およびまたあらゆる合併症の発生に関して調整することができる。正確な用量を、当業者によって、既知の手段および方法を使用して確立することができる。それが適切であると見られる場合には、本発明のこの教示は妥当であり、限定せずに式(I)で表される化合物を含む医薬組成物に適用することができる。

【0130】

本発明の態様において、当該化合物を、投薬単位あたり0.01mg～1g、好ましくは1～700mg、特に好ましくは5～100mgの用量で投与する。1日用量は、特に0.02～100mg/体重1kgである。

【0131】

医学的効果を支持するために、医薬組成物は、本発明の態様において、また1種または2種以上のさらなる活性化合物を含んでもよく、ここで同時の、または連続的な投与が考えられる。本発明の医薬組成物の治療的效果は、例えば所望の副作用としてのDNA-PKの阻害を通じてより良好な作用を有するある抗癌剤、または用量の低減によって低減されるこれらの医薬の副作用の数にあり得る。

【0132】

本発明の好ましい態様において、本発明の医薬組成物を、抗癌剤と組み合わせる。本明細書中で使用する用語「抗癌剤」は、癌、腫瘍、転移および/または血管新生障害を有す

10

20

30

40

50

る患者に、癌の処置の目的のために投与するあらゆる剤に関する。抗癌剤は、特に好ましくはサイトカイン、ケモカイン、アポトーシス促進剤、インターフェロン、放射性化合物、エストロゲン受容体修飾薬、アンドロゲン受容体修飾薬、レチノイド受容体修飾薬、細胞毒性薬、細胞分裂阻害剤、ブレニル・タンパク質転移酵素阻害剤および血管新生抑制剤またはそれらの組み合わせを含む群から選択される。抗癌剤が、核酸および／またはタンパク質代謝、細胞分裂、DNA複製、プリン、ピリミジンおよび／またはアミノ酸生合成、遺伝子発現、mRNAプロセシング、タンパク質合成、アポトーシスまたはその組み合わせを修正、特に低減するのが、好ましい。

【0133】

本発明はまた、本発明の化合物を含むキットとして実施することができる。当該キットは、(a)式(I)で表される化合物、ならびに／またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および／もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物の有効量、ならびに(b)有効量のさらなる活性化合物の個別のパックからなる。当該キットは、好適な容器、例えば箱またはカートン、個々のビン、袋またはアンプルを含む。当該キットは、例えば個別のアンプルを含んでもよく、各々は、式(I)で表される化合物、ならびに／またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および／もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物の有効量、ならびに有効量のさらなる医薬活性化合物を、溶解したかまたは凍結乾燥した形態で含む。本発明のキットはまた、指示書を含むか、または本発明の化合物の取り扱いを説明する指示書へと使用者を向けさせる。

10

20

30

【0134】

本発明において、式(I)またはその部分式で表される化合物、ならびに／またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および／もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を、セリン／トレオニンプロテインキナーゼの活性によって引き起こされ、促進され、かつ／または伝播される疾患の予防、療法および／または進行制御のために使用する。したがって、本発明はまた、式(I)またはその部分式で表される化合物、ならびに／またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および／もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物の、セリン／トレオニンプロテインキナーゼの活性によって引き起こされ、促進され、かつ／または伝播される疾患の予防、療法および／または進行制御のための医薬の製造のための使用に関する。

30

【0135】

本発明により、式(I)またはその部分式で表される化合物、ならびに／またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および／もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物は、セリン／トレオニンプロテインキナーゼの活性によって引き起こされ、促進され、かつ／または伝播される疾患の予防、療法および／または進行制御における使用に適している。対応するシグナル伝達経路の識別のために、また様々なシグナル伝達経路の間の相互作用を検出するために、好適なモデルまたはモデル系、例えば細胞培養モデル(Khwaja et al. (1997) EMBO 16: 2783)および遺伝子導入動物のモデル(White et al. (2001) Oncogene 20: 7064)が開発されている。

40

【0136】

シグナル伝達カスケードにおけるある段階を決定するために、相互作用する化合物を使用してシグナルを変調させることができる(Stephens et al. (2000) Biochemical J 351: 95)。さらに、本発明の化合物をまた、動物および／もしくは細胞培養モデルにおける、または本出願において述べた臨床的疾患におけるキナーゼ依存性シグナル伝達経路を試験するための試薬として使用することができる。本明細書中で討議するように、これらのシグナル伝達経路は、様々な疾患に関連がある。したがって、本発明の化合物は、セリン／トレオニンプロテインキナーゼによる関与を伴うシグナル伝達経路に依存する疾患の予防、療法および／または進行制御において有用である。

40

【0137】

本発明において、式(I)またはその部分式で表される化合物、ならびに／またはそれ

50

らの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および／もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物は、癌、腫瘍、転移、血管新生障害、レトロウイルス性疾患および／または免疫疾患、特に癌、腫瘍、転移および／または血管新生障害の予防、療法および／または進行制御における使用に適している。本発明により、式（I）またはその部分式で表される化合物、ならびに／またはこれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および／もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物はまた、加齢プロセスの遅延化での使用に適しており、ここで遅延化は、処置した宿主またはその細胞、細胞培養物、組織もしくは器官の寿命の、対応する正の、もしくは負の対照および／または統計データとの比較に関連して起こる。医薬化合物の宿主もまた本発明の保護の範囲に含まれることは、言うまでもない。

10

【0138】

腫瘍は、特に、扁平上皮、膀胱、胃、腎臓、頭部、頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸、肝臓、脳、前立腺、尿生殖路、リンパ系、喉頭、肺、皮膚、血液および免疫系の疾患の群から選択され、かつ／または癌は、単球性白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽腫、大腸癌、乳癌、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫の群から選択される。

【0139】

本発明のさらなる態様は、放射線療法と、および／または少なくとも1種のさらなる活性化合物と組み合わせての、好ましくは放射線療法および／または抗癌剤と組み合わせての、本発明の化合物に関する。臨床的に用いられる産業的照射法は、好ましくは、フォトン照射（古典的、電磁X線／照射）、プロトン照射、重イオン照射（イオン化炭素）および中性子照射を含むが、それらに限定されない。本発明の意味におけるこれらの放射線療法および他の好適な放射線療法は、例えば、Herrmann et al. (2006) *Klinische Strahlenbiologie* [臨床放射線生物学], Elsevier Munich, 4th Edition, 67-68; Bhide & Nutting (2010) *BMC Medicine* 8: 25; Choi & Hung (2010) *Current Urology Reports* 11(3): 172から公知である。多くの高頻度の適用のように、フォトン照射は、多くの正確な焦点化可能なものに対する照射計画および性能において、IMRT（強度変調放射線療法）法により、およびイメージング法（3次元原体放射線療法）により、技術的に改善されてきた。

20

【0140】

本発明の化合物は、既存の癌化学療法および照射において相乗効果を達成し、かつ／または既存の癌化学療法および照射の有効性を回復する。放射線療法と組み合わせてのVEGFの阻害の相乗作用は、従来技術(WO 00/61186)に記載されている。さらなる医薬活性化合物は、特に好ましくは、血管新生を阻害し、したがって腫瘍細胞の成長および伝播を阻害する化学療法薬である。その例は、VEGF受容体阻害剤であり、それは、VEGF受容体に向けられるリボザイムおよびアンチセンス、ならびにアンジオスタチンおよびエンドスタチンを含む。本発明の化合物と組み合わせて使用することができる抗悪性腫瘍薬のさらなる例は、一般的にアルキル化剤、代謝拮抗薬、エピドフィロトキシン(epidophyllotoxin)、抗悪性腫瘍酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、プロカルバジン、ミトキサントロンまたは白金配位錯体を含む。

30

【0141】

他の態様において、抗癌剤は、特に好ましくはエストロゲン受容体修飾薬、アンドロゲン受容体修飾薬、レチノイド受容体修飾薬、細胞毒性薬、細胞分裂阻害剤、ブレニル・タンパク質転移酵素阻害剤および血管新生抑制剤の群から選択される。さらに、それが適切であると見られる場合には、医薬組成物に関する本発明およびその態様の先の教示は妥当であり、限定されずに第2の医学的な適応症に適用することができる。極めて特に好ましい態様は、放射線療法および／または細胞分裂阻害剤と組み合わせての本発明の化合物を包含する。

40

【0142】

本発明のなお他の態様は、式（I）で表される少なくとも1種の化合物、ならびに／ま

50

たはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および／もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物の、抗癌剤および／またはイオン化放射線に対する癌細胞の感作のための使用に関し、ただし感作は、ヒト身体上では *in vivo* で起こらない。感作は、好ましくは、セリン／トレオニンプロテインキナーゼを含む細胞、細胞培養物、組織または器官に当該化合物を投与することにより、*ex vivo* または *in vitro* で起こる。

【 0 1 4 3 】

ex vivo での使用を、特に、癌、腫瘍、転移および／または血管新生障害の群から選択された疾患によって影響を受ける動物生命体から発生する動物細胞の場合に使用する。*ex vivo* で処理した細胞は、後の調査のために培養物中に保持することを継続するか、または宿主動物もしくは他の動物であり得る動物中に移送することができる。本発明の *ex vivo* での感作は、化合物の特異的な作用を試験するために特に有利であり、したがって *in vivo* での用量を、これらの *ex vivo* データの評価と相応させてあらかじめ調整することができる。その結果、治療的効果は、著しく増大する。

10

【 0 1 4 4 】

本発明はさらに、癌、腫瘍、転移、血管新生障害、レトロウイルス性疾患、免疫疾患および／または加齢プロセスの予防、療法および／または進行制御のための方法であって、本発明の少なくとも 1 種の化合物、ならびに／またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および／もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物の有効量を、処置するべき対象に投与する、前記方法を教示する。本発明の意味における好ましい対象は、ヒトまたは動物、特に好ましくはヒトである。当業者には、ここで、当該当業者が本発明の化合物を投与することができ、それを、本発明の医薬組成物として、様々な用量で、生命体、特にヒト患者に対して当然また使用することはできるとは、知られている。有効量および投与のタイプを、当業者によって、常習的な実験によって決定することができる。それが適切であると見られる場合には、本発明およびその態様の前の教示は妥当であり、限定せずに処置方法に適用することができる。

20

【 0 1 4 5 】

すべての前記の、およびさらなる構成要素または成分は、当業者が熟知しており、本発明の教示についての特定の態様を常習的な実験において経験することができる。本明細書で引用したすべての文献は、それらの全体において本発明の開示中に参照として組み入れられることを意図する。

30

【 0 1 4 6 】

本明細書中で提示した本発明の一部として、式 (I) で表される新規なピラゾロキノリン化合物を、初めて提供した。本発明の化合物は、セリン／トレオニンプロテインキナーゼ、特に DNA - PK を親和的に、かつ／または選択的に制御する。式 (I) からの化合物およびそれらの誘導体は、高い特異性および安定性、低い製造費用および容易な取り扱いによって識別される。これらの特性は、再現可能な作用の様式のための基礎を形成し、それは、交差反応性の欠如、および対応する標的構造との確実かつ安全な相互作用を含む。本発明はまた、本ピラゾロキノリン誘導体の、セリン／トレオニンプロテインキナーゼ、特に DNA - PK のシグナル伝達カスケードの阻害、調節および／または変調のための使用を含み、したがって研究および／または診断法のための新規な手段を提供する。

40

【 0 1 4 7 】

前記化合物を含む医薬および医薬組成物、ならびにキナーゼによって促進された障害の処置のためのこれらの化合物の使用は、さらに広範囲の療法のための高度に有望なアプローチであり、症候の直接的であり即時の軽減をヒトおよび動物において達成することを可能にする。これは、単独療法として、または他の抗悪性腫瘍療法と組み合わせて重篤な疾患、例えば癌に有効に対抗するために特に有利である。DNA 修復プロセスにおける DNA - PK による重要な関与および、DNA - PK 阻害剤が、哺乳動物細胞がより放射線感受性になることを可能にするという証拠によって、DNA - PK または DNA - PK / ATM または ATM に特異的な阻害剤の、例えば固形癌腫瘍の、DNA - DSB を目的とする放射線療法および／または化学療法による処置の一部としての治療的使用が可能になる

50

。

【0148】

式(I)で表される化合物、それらの塩、異性体、互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、誘導体、プロドラッグおよび/または代謝物は、前記臨床的疾患概念の場合においてのみならず、同様にDNA-PKシグナル伝達カスケードと関連するすべての疾患の診断および療法において、特に細胞増殖および遊走の阻害に対して有効である。さらに、本発明の阻害剤を、レトロウイルス組込みの抑制によってレトロウイルス性疾患の処置において使用することができる(R. Daniel (1999) Science 284: 644)。最後に、本発明の阻害剤を、テロメア維持の免疫調節物質および修飾薬として使用することができる。低分子量阻害剤を、個々に、ならびに/または他の処置手段、例えば外科的処置、免疫療法、放射線療法および/もしくは化学療法と組み合わせて使用する。後者は、単独療法および/またはオンターゲット/オフターゲット(on-target/off-target)併用療法としてのあらゆる所望のNME(すなわちNCEおよび/またはNBE)を伴う標的療法に関する。

10

【0149】

細胞プロセスをdsDNAの修復によって調節する酵素のそれらの驚くほど強度であり、かつ/または選択性の阻害のために、本発明の化合物を、有利に低い用量で投与することができ、一方それらは、従来技術のより強力でないかまたはより選択性が低い阻害剤と比較して、同様であるかまたはさらに優れた生物学的有効性を達成する。低下した用量はまた、低下した医学的副作用を伴うか、または医学的副作用を伴わない。さらに、本発明の化合物による高度に選択性の阻害はまた、所望されない副作用の低減によって反映され、それは用量とは独立している。

20

【0150】

そのようなものが変化され得るので、本発明が本明細書中に記載した特定の化合物、医薬組成物、使用および方法に限定されることは、言うまでもない。さらに、本明細書中で使用した専門用語が専ら特定の態様の記載の目的を果たし、本発明の保護の範囲を限定することを意図しないことは、言うまでもない。添付した特許請求の範囲を含む明細書中でここで使用した、単数形における語形、例えば、「1つの(a)」または「その(the)」は、文脈が他に特定的に示さない限り複数での等価なものを含む。例えば、「1種の化合物」への言及は、単数の化合物もしくは複数の化合物を含み、それは次に同一であっても異なるっていてもよく、または「方法」への言及は、当業者に知られている等価なステップおよび方法を含む。

30

【0151】

本発明を、特定の態様の非限定的事例を参照して、より詳細に以下に説明する。当該例を、特に、特定的に例示した特徴の組み合わせに限定されず、代わりに例示的な特徴を次に、本発明の目的が達成される限りは自由に組み合わせができるものと解釈するべきである。

【0152】

本明細書中で、すべての温度を、⁴⁰で示す。以下の例において、「慣用の精製操作」は、以下のことを意味する：所要に応じて水を加え、pHを、所要に応じて、最終生産物の構成に依存して2~10の値に調整し、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、シリカゲル上のクロマトグラフィーによって、および/または結晶によって精製する。シリカゲル上のRf値；溶離剤：酢酸エチル/メタノール 9:1。

40

【0153】

NMR(1H)を、以下のパラメーターで行った。

機器：Bruker Avance DRX 500、Bruker Avance 400、Bruker DPX 300

参照：TMS

TD(時間領域=データ点またはデジタル分解能の数)：65536

溶媒：DMSO d6

50

N S (走査の数) : 3 2

S F (分光計周波数 = 伝送周波数) : 5 0 0 M H z

T E (温度) : 3 0 3 K

【0 1 5 4】

H P L C - M S を、以下のパラメーターで行った。

機器 : Agilent Technologies 1200シリーズ

方法 : ESI1ROD.M および POLAR.M (3.8 分、溶媒勾配)

カラム : ChromolithSpeedROD RP18e50-4.6

溶媒 : アセトニトリル + 0.05% の H C O O H / 脱イオン水 + 0.04% の H C O O H

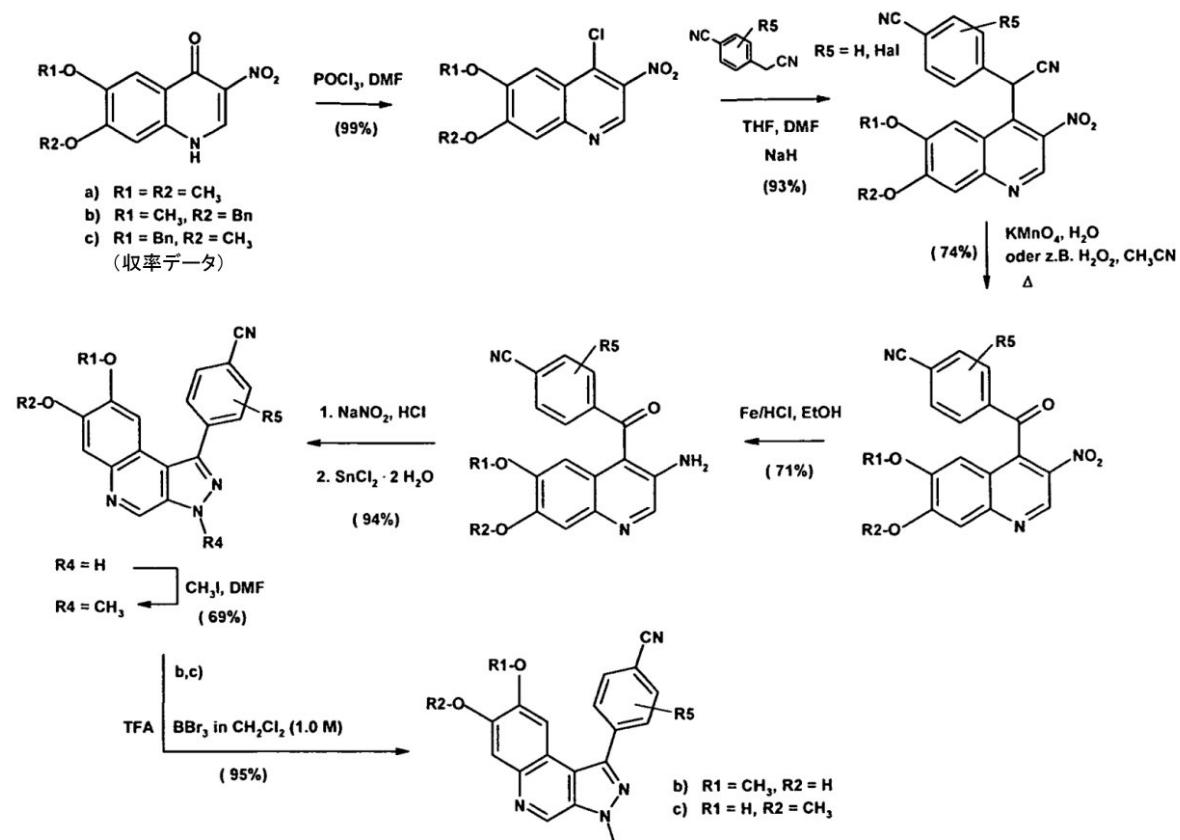
検出波長 : 2 2 0 n m

M S タイプ : A P I - E S

【0 1 5 5】

例 1 : 4 - (8 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ピラゾロ [3,4-c] キノリン - 1 - イル) ベンゾニトリルの合成

【化 2 3】



【0 1 5 6】

6 - ベンジルオキシ - 7 - メトキシ - 3 - ニトロ - 1 H - キノリン - 4 - オン (9.10 g, 27.89 mmol, Acta Pharmacologica Sinica (2008) 29(12): 1529 参照) を乾燥 N, N - デミチルホルムアミド (70 ml) 中に懸濁させる。塩化ホスホリル (2.82 ml, 30.68 mmol) を次いで添加し、そして混合物を 100 °C で 30 min 加熱させる。冷却後、反応混合物を 500 ml の氷水に攪拌しながら添加し、そして混合物をさらに 30 分間攪拌する。形成された沈殿物を真空でろ別させ、水で洗浄し、そして真空で乾燥させ、融点 169.6 °C を有する、6 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 3 - ニトロキノリン (9.5 g, 27.76 mmol) が淡いベージュの固体として単離される。M S : 345.1 (M + H⁺)、T L C (H P T L C) : R_f = 0.44 (シクロヘキサン / 酢酸エチル 2 : 1 容量部)。

【0 1 5 7】

10

20

30

40

50

チッソ雰囲気下で、4 - シアノフェニルアセトニトリル（3 . 8 6 g、2 7 . 1 2 mm o 1）を、乾燥テトラヒドロフラン（1 8 5 m l）中に溶解させる。次いで、水素化ナトリウム（パラフィンオイル中に6 0 %分散、2 . 1 7 g、5 4 . 2 5 mm o 1）を、氷浴冷却しながら小分けで添加し、そして混合物をさらに3 0 m i n攪拌させる。そして、N , N - ジメチルホルムアミド（5 0 m l）中の6 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 3 - ニトロ - キノリン（9 . 3 5 g、2 7 . 1 2 mm o 1）の懸濁液を室温で添加し、次いで混合物をさらに2 h攪拌させる。反応完了時に、混合物に2 . 5 1の水を添加し、そして1 . 0 Mの塩酸を用いて激しく攪拌しながら中性化させる。3 0 m i nの攪拌後、懸濁液を酸性化して約p H 2とし、そして、さらに3 0 分後、得られた沈殿物を吸引でろ別し、水ですすぎそして高度な真空で夜通し乾燥させる。次いで粗生成物をフラッシュシリカゲル（溶媒勾配 シクロヘキサン / 0 ~ 5 0 容量%の酢酸エチル）上で精製させ、1 4 7 . 9 の融点を有する4 - [(6 - ベンジルオキシ - 7 - メトキシ - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル) シアノメチル] ベンゾニトリル（1 1 . 3 1 g、2 5 . 1 1 mm o 1）を固体で得る。MS : 4 5 1 . 1 (M + H⁺)、TLC (HPTLC) (HPTLC) : R_f = 0 . 6 8 (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 容量部)。

【0 1 5 8】

4 - [(6 - ベンジルオキシ - 7 - メトキシ - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル) シアノメチル] ベンゾニトリル（5 . 0 g、1 1 . 1 mm o 1）を水（2 5 0 m l）に懸濁させ、そして加熱して沸騰させる。次いで過マンガン酸カリウム（5 . 2 6 g、3 3 . 3 mm o 1）を、次の添加が前のものが脱色した時のみにされるような速度で、小分けで添加させる（所要時間：約2 . 5 h）。そして混合物を還流下でさらに2 h 加熱させる。約6 0 への冷却後、混合物を吸引でろ過する。水性ろ液を廃棄し、ろ過ケーキをN , N - ジメチルホルムアミド（2 5 0 m l、それぞれの回において）中で4回懸濁させ、吸引でろ別させる（TLC (HPTLC) 製品モニタリング）。混ぜ合わせたDMF溶液を1 . 0 M 塩酸を用いて酸性化させてp H 4とし（色変化）、そして真空で蒸発させて乾燥させ、オイルを得る。残渣をテトラヒドロフラン（5 . 0 m l）中に取り込み、そして次いで酢酸エチル（1 0 0 m l）を添加し、混合物を3 0 m i n攪拌し、そして次いで氷浴中で冷却させる。得られた沈殿物を吸引でろ別し、そして高度な真空で乾燥させ、2 6 2 の融点を有する固体として4 - (6 - ベンジルオキシ - 7 - メトキシ - 3 - ニトロキノリン - 4 - カルボニル) ベンゾニトリル（3 . 6 1 g、8 . 2 2 mm o 1）を得る。MS : 4 4 0 . 1 (M + H⁺)、TLC (HPTLC) (HPTLC) : R_f = 0 . 4 4 (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 容量部)。

【0 1 5 9】

4 - (6 - ベンジルオキシ - 7 - メトキシ - 3 - ニトロキノリン - 4 - カルボニル) ベンゾニトリル（8 . 8 2 g、2 0 . 0 7 mm o 1）、鉄粉（1 1 . 2 1 g、2 0 0 . 7 m m o 1）および2 . 0 M 塩酸（2 2 . 7 6 m l）をメタノール（4 5 5 m l）中に懸濁させ（攪拌モーター）、そして1 8 h、6 6 で加熱させる。反応完了時に（TLC (HPTLC) モニタリング）、固体材料を吸引で珪藻土を通してろ別し、そしてテトラヒドロフラン（5 0 0 m l）ですすぐ。ろ液を吸引で半分の容量へと蒸発させる。次いで、半飽和NaCl溶液（3 0 0 m l）を添加し、そして混合物を酢酸エチル（3 0 0 m l、それぞれの回）で抽出させる。混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、吸引でろ過し、そして真空で蒸発させ乾燥させる。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、そして、少量のフラッシュシリカゲルを通してろ過させる。ろ液を真空で蒸発させ、残渣を酢酸エチル（7 0 m l）およびエタノール（2 0 m l）中に懸濁させ、次いで高度な吸引で乾燥させ、1 9 2 . 6 の融点を有する、4 - (3 - アミノ - 6 - ベンジルオキシ - 7 - メトキシキノリン - 4 - カルボニル) ベンゾニトリル（5 . 8 3 g、1 4 . 2 3 mm o 1）を得る。MS : 4 1 0 . 1 (M + H⁺)、TLC (HPTLC) : R_f = 0 . 3 6 (酢酸エチル)。

【0 1 6 0】

水中（2 . 5 m l）の亜硝酸ナトリウム（4 8 3 m g、6 . 9 9 mm o 1）の溶液を、

10

20

30

40

50

(-) 10 で 1 . 5 h にわたって、滴下で、濃塩酸 (5 0 m l) 中の 4 - (3 - アミノ - 6 - ベンジルオキシ - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - カルボニル) ベンゾニトリル (2 . 6 0 g、6 . 3 5 m m o l) の懸濁液へと添加する。そして、濃硫酸 (3 . 8 m l) 中の塩化スズ (I I) 2 水和物 (5 . 0 2 g、2 2 . 2 3 m m o l) の溶液を (-) 5 で添加する。得られた懸濁液を室温で 1 h 攪拌し、次いで水 (5 0 0 m l) で希釈し、3 0 m i n 攪拌し、そして吸引でろ過する。ろ過ケーキを水ですすぎ、そして高度な真空で乾燥させ、2 2 2 . 8 の融点を有する 4 - (8 - ベンジルオキシ - 7 - メトキシ - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン - 1 - イル) ベンゾニトリル (2 . 4 2 g、5 . 9 5 m m o l) を固体で得る (分解物)。M S : 4 0 7 . 1 (M + H ⁺)、T L C (H P T L C) : R _f = 0 . 2 7 (酢酸エチル)。

10

【 0 1 6 1 】

4 - (8 - ベンジルオキシ - 7 - メトキシ - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン - 1 - イル) ベンゾニトリル (2 . 5 0 g、6 . 1 5 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (7 2 m l) に溶解させる。次いで、K ₂ C O ₃ (1 . 7 0 g、1 2 . 3 m m o l) およびヨードメタン (4 2 1 μ l、6 . 7 6 m m o l) を室温で添加し、そして反応混合物を 1 8 h 攪拌する (T L C (H P T L C) モニタリング)。そして混合物を水 (5 0 0 m l) へと添加し、3 0 m i n 攪拌させる。得られた沈殿物を吸引でろ別し、そしてフラッシュシリカゲル (1 2 0 g、溶媒勾配 シクロヘキサン / 0 ~ 1 0 0 容量 % の酢酸エチル / 0 ~ 4 0 容量 % のエタノール) 上のクロマトグラフを施す。生成物分画からの残渣を 2 - プロパノールに懸濁させ、吸引でろ別し、そして高度な真空で乾燥させ、2 3 0 . 4 の融点を有する 4 - (8 - ベンジルオキシ - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン - 1 - イル) ベンゾニトリル (1 . 7 9 g、4 . 2 7 m m o l) を固体で得る。M S : 4 2 1 . 1 (M + H ⁺)、T L C (H P T L C) : R _f = 0 . 4 4 (酢酸エチル / エタノール 8 : 1 、容量部)。

20

(注 : 4 - (8 - ベンジルオキシ - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン - 1 - イル) ベンゾニトリル / 4 - (8 - ベンジルオキシ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン - 1 - イル) ベンゾニトリル 約 3 : 1 粗製物 - 製造物割合)。

【 0 1 6 2 】

ジクロロメタン (3 8 . 2 m l、3 8 . 2 m m o l) 中の 1 . 0 M の三臭化ホウ素溶液を、乾燥窒素雰囲気下で、冰浴冷却で、トリフルオロ酢酸 (3 8 m l) 中の 4 - (8 - ベンジルオキシ - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン - 1 - イル) ベンゾニトリル (3 . 8 2 g、9 . 0 9 m m o l) の溶液へ、滴下でゆっくりと添加する。反応完了時に、次いで混合物をさらに 3 0 m i n 攪拌する。反応完了時に (H P L C - M S チェック)、反応混合液を水 (8 0 0 m l) へ注意深く添加し、そして酢酸エチル (2 0 0 m l 、それぞれの回) で 2 回抽出する。混ぜ合わせた有機層を水 (1 5 0 m l) および半飽和 Na H C O ₃ 溶液 (2 0 0 m l) で洗浄し、次いで Na ₂ S O ₄ を用いて乾燥させ、そして吸引でろ過する。ろ液を真空で蒸発させ、少量のエタノールに懸濁させ、吸引でろ別し、そして高度な真空で乾燥させ、2 8 8 . 9 の融点を有する掲題の化合物 4 - (8 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] - キノリン - 1 - イル) ベンゾニトリル (2 . 8 6 g、8 . 6 6 m m o l) を固体で得る。M S : 3 3 1 . 1 (M + H ⁺)、T L C (H P T L C) : R _f = 0 . 3 4 (酢酸エチル / エタノール 8 : 1 、容量部)。

30

【 0 1 6 3 】

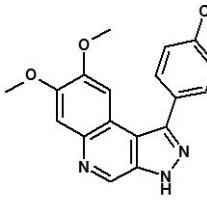
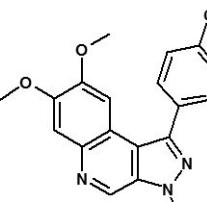
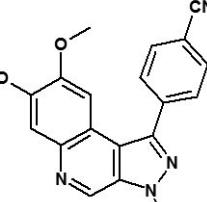
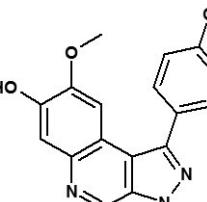
例 1 に従って製造される化合物を以下の表 2 に示す。

【 0 1 6 4 】

表 2 式 (I) 、(I A) および (I E) で表される化合物

40

【表2-A】

| 番号 | 構造式 | 名称 | 分析 | IC ₅₀ DNA-PK [μM] | |
|----|---|--|--|------------------------------|----|
| 1 |  | 4-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリノン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 330.9 (M+H ⁺), TLC (HPTLC): $R_f = 0.37$ (酢酸エチル) | < 0.1 | 10 |
| 2 |  | 4-(7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリノン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 345.2 (M+H ⁺), TLC (HPTLC): $R_f = 0.21$ (酢酸エチル) | < 0.1 | |
| 3 |  | 2-ブロモ-4-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリノン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 423.0 / 425.0 (M+H ⁺), TLC (HPTLC): $R_f = 0.44$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | < 0.1 | 20 |
| 4 |  | 4-(7-ヒドロキシ-8-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリノン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 331.1 (M+H ⁺), TLC (HPTLC): $R_f = 0.44$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | < 0.1 | 30 |

【0165】

【表2-B】

| | | | |
|---|---|--|---------|
| 5 | <p>4-(8-ヒドロキシ-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル</p> | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta = 9.43$ (s, 1H), 8.09–8.07 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.93 – 7.91 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). | < 0.1 |
| 6 | <p>3-フルオロ-4-(8-ヒドロキシ-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル</p> | MS: 349.1 ($M+H^+$), TLC (HPTLC): $R_f = 0.33$ (酢酸エチル/ エタノール 8:1、容量 部) | < 0.1 |
| 7 | <p>2-クロロ-4-(7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル</p> | MS: 365.0 ($M+H^+$ 、モノ クロロアイソトープ分 布), TLC (HPTLC): $R_f = 0.49$ (酢酸エチル) | < 0.1 |

【0166】

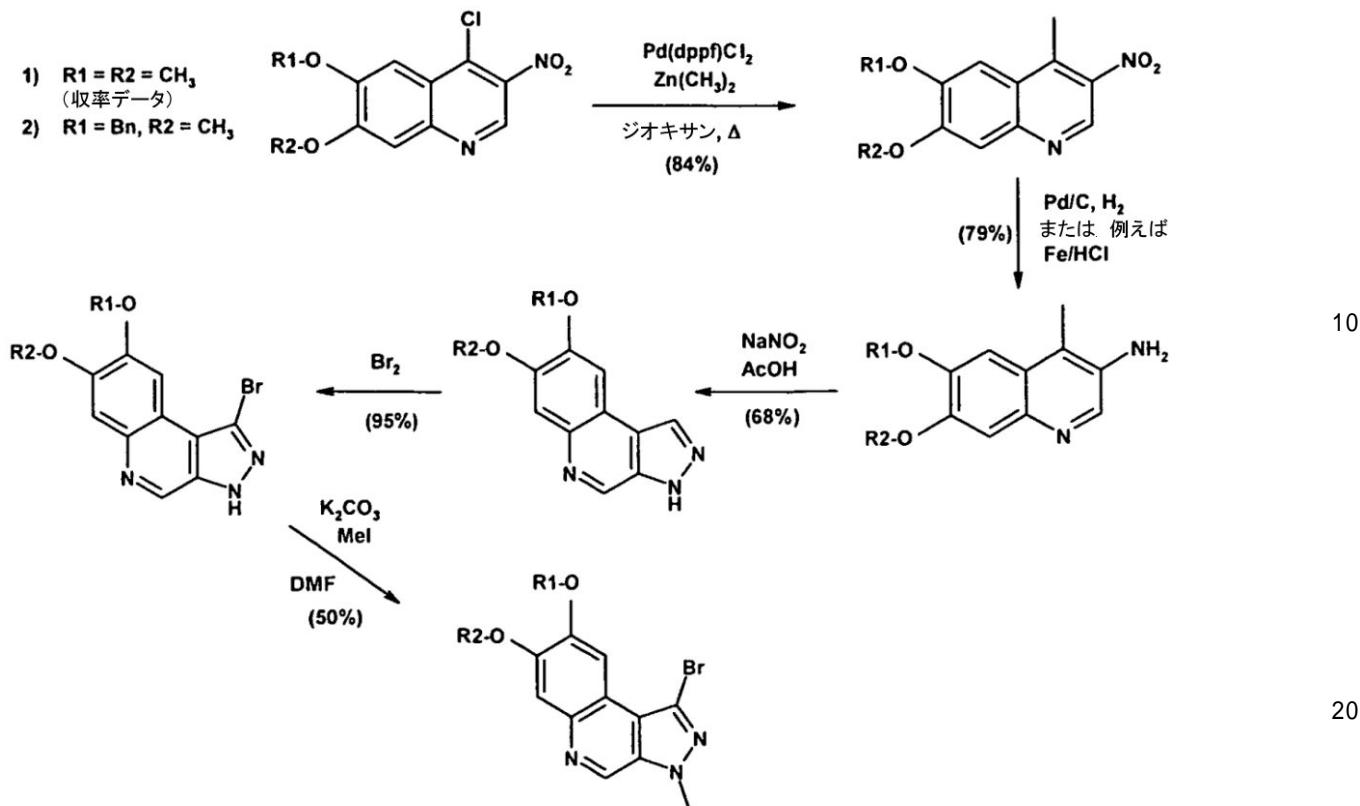
例2：1-ブロモ-7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリンの合成

10

20

30

【化24】



【0167】

Zn(C₂H₅)₂（トルエン中1.2M、15.35ml、18.43mmol）およびPd(dppf)Cl₂（2.28g、2.92mmol）を水および酸素フリーなジオキサン（200ml、前処置：窒素ガスを30分間通過させる）中の4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-ニトロキノリン（7.5g、27.92mmol）の溶液へと添加する。反応混合物を80で8h加熱し、溶液を得る。室温への冷却後、水（65ml）をゆっくりと添加し、そして混合物を酢酸エチル（60ml）で抽出する。分離後、有機相を少量の塩酸（1.0M、5ml）で洗浄する。水相を、酢酸エチル（60ml、それぞれの回）で3度抽出する。混ぜ合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、吸引でろ過そして真空で蒸発させ乾燥させる。残渣をフラッシュシリカゲル（溶媒 シクロヘキサン／酢酸エチル 2:1、容量部）上のクロマトグラフィーにより精製し、6,7-ジメトキシ-4-メチル-3-ニトロキノリン（5.82g、23.44mmol）を得る。MS: 249.0 (M+H⁺)、TLC (HPTLC): R_f = 0.45 (シクロヘキサン／酢酸エチル 1:1、容量部)。

【0168】

6,7-ジメトキシ-4-メチル-3-ニトロキノリン（5.80g、23.36mmol）をテトラヒドロフラン（60ml）に溶解させる。次いでカーボン上のパラジウム（5%、2.90g、水湿潤）を添加し、そして懸濁液を16h、室温にて水素雰囲気で振とうしながら攪拌する。反応完結時に、固体材料を珪藻土を通した吸引でろ別し、そしてテトラヒドロフランですすぐ。ろ液を真空で蒸発させて乾燥させ、3-アミノ-6,7-ジメトキシ-4-メチルキノリン（4.05g、18.56mmol）を得る。MS: 219.0 (M+H⁺)、TLC (HPTLC): R_f = 0.35 (酢酸エチル／エタノール 8:1、容量部)。

【0169】

水（2.5ml）に溶解させた亜硝酸ナトリウム（1.28g、18.60mmol）を、氷酢酸（90ml）中の3-アミノ-6,7-ジメトキシ-4-メチルキノリン（2.70g、12.39mmol）の溶液に添加する。反応混合物を3h、室温で攪拌する

。反応完了時に、混合物を真空中で蒸発させる。残渣を水中に取り込み、ろ別しそして水ですすぐ。ろ液を真空中で蒸発させて乾燥させる。得られた残渣を、シクロヘキサン／酢酸エチル4：1（容量部）のフリット中の少量のフラッシュシリカゲルを通して、何度も吸引でろ別し、不純物を除去する。ろ液を廃棄する。次いでろ過ケーキを酢酸エチル／0～10容量%のエタノールで洗浄し、そしてろ液を真空中で蒸発させて乾燥させ、固体で7，8.48mmolを得る。MS：230.0（M+H⁺）、TLC（HPTLC）：R_f = 0.45（酢酸エチル／エタノール 8：1、容量部）。

【0170】

7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン（500mg、2.18mmol）を水（40ml）に溶解させる。次いで、臭素（220μl、4.36mmol）を光除外で、室温にて滴下で添加する。そして、反応溶液を1h攪拌する。反応完了時に、混合物を真空中で蒸発させて乾燥させ、1-ブロモ-7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン（752mg、純度85%、2.07mmol）を固体で得る。MS：308.0/310.0（M+H⁺、モノブロモアイソトープ分布）、TLC（HPTLC）：R_f = 0.50（酢酸エチル／エタノール 8：1、容量部）。

【0171】

炭酸カリウム（270mg、1.95mmol）およびヨウ化メチル（78μl、1.27mmol）を、無水N,N-ジメチルホルムアミド（36ml）中の1-ブロモ-7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン（300mg、972μmol）の溶液に室温で添加する。次いで、反応混合物を18h、室温で攪拌する。反応完了時に、混合物を水（150ml）に注ぎ、そして酢酸エチル（150ml）で希釈する。相を分離し、そして水相を酢酸エチルで多数回、抽出する。混ぜ合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、吸引でろ別し、そしてろ液を真空中で蒸発させて乾燥させ、掲題の化合物（R_f = 0.45）および1-ブロモ-7,8-ジメトキシ-2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン（R_f = 0.55）を、3：1の混合比で得る。精製のために、位置異性体混合物を、最小容量の溶媒が完全な溶解に十分であるように温かい（hot）酢酸エチルに溶解させる。

【0172】

次いで、溶液を0へとゆっくりと冷却し、純粋な1-ブロモ-7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン（125mg）の沈殿物を得る。吸引でのろ過後に、真空中で蒸発させた、ろ液（位置異性体混合物 約1：1）を再び温かい酢酸エチルに再び溶解させ、そして少量のシクロヘキサンを溶液に添加する。24h後、得られた沈殿物を吸引でろ過し、さらに1-ブロモ-7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン（31mg）を得る。混ぜ合わせた結晶のバッチを高度な真空中で乾燥させ、235.5の融点を有する掲題の化合物1-ブロモ-7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン（156mg、484μmol）を得る。MS：322.0/324.0（M+H⁺、モノブロモアイソトープ分布）、TLC（HPTLC）：R_f = 0.45（酢酸エチル／エタノール 8：1、容量部）。

【0173】

例1および2の合成手順により製造される化合物を、以下の表3に示す。

【0174】

表3 式（III）で表される化合物

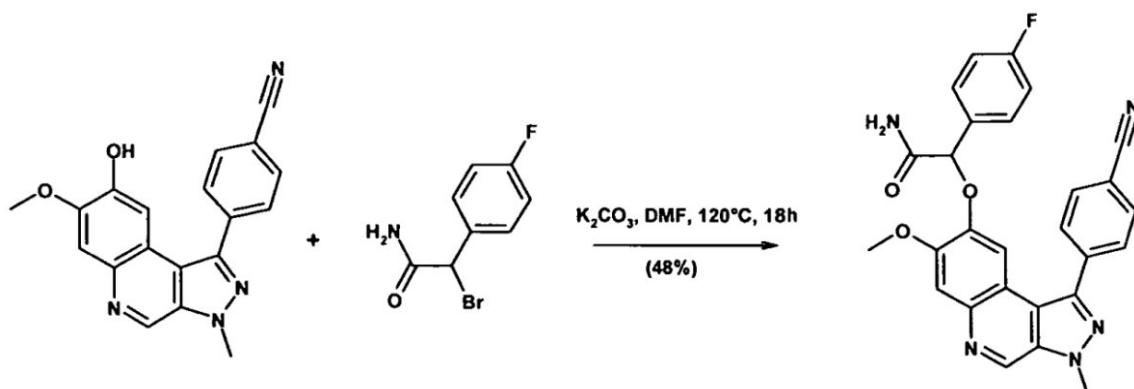
【表3】

| 番号 | 構造式 | 名称 | 分析 |
|-----|-----|---|---|
| 3-1 | | 1-ブロモ-7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン | MS: 322.0 / 324.0 ($M+H^+$) TLC (HPTLC): $R_f = 0.45$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) |
| 3-2 | | 8-ベンジルオキシ-1-ブロモ-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン | MS: 398.0 / 400.0 ($M+H^+$) TLC (HPTLC): $R_f = 0.62$ (酢酸エチル/エタノール 5:1、容量部) |

【0175】

例3：2-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミドの合成

【化25】



【0176】

4-(8-ヒドロキシ-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル (97.7 mg, 296 μmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3.7 ml) に溶解させる。次いで、炭酸カリウム (102 mg, 738 μmol) および 2-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド (170 mg, 733 μmol) を添加する。反応混合物を 18 h、120°で攪拌する。反応完了時に、混合物を水 (50 ml) に注ぎ、そして酢酸エチル (50 ml) それぞれの回) で 3 回、抽出させる。混ぜ合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、吸引でろ別し、そして真空で蒸発させる。そして、残渣を少量の 2-ブロパノールに懸濁させ、吸引でろ別し、そして高度な真空で乾燥させ、249.2 の融点を有する 2-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド (68 mg, 141 μmol) を固体で得る。MS: 482.1 ($M+H^+$)、TLC (HPTLC) : $R_f = 0.31$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部)。

【0177】

10

20

30

40

50

例 3 からの合成手順により系統的に製造される化合物を、以下の表 4 に示す。

【 0 1 7 8 】

表 4 式 (I) 、 (IA) および (IE) で表される化合物

【表4-A】

| 番号 | 構造式 | 名称 | 分析 | IC ₅₀ DNA-PK [μM] |
|----|-----|--|--|---------------------------------|
| 8 | | 2-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 9.30 (s, 1H)、8.08 (d, J=8.4, 2H)、7.88 (d, J=8.4, 2H)、7.68 (s, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.47 - 7.39 (m, 2H)、7.36 (s, 1H)、7.18 (d, J=8.9, 1H)、7.16 (d, J=8.9, 1H)、5.44 (s, 1H)、4.30 (s, 3H)、3.97 (s, 3H). MS: 482.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.31 (酢酸エチル/エタノール 1:1, 容量部) | 10 ＜ 0.1 20 |
| 9 | | (R)-2-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド | MS: 482.1 (M+H) ⁺ [α] _D ²⁰ = -184 (c 4 mg/2 ml of THF) | ＜ 0.1 30 |
| 10 | | (S)-2-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド | MS: 482.1 (M+H) ⁺ [α] _D ²⁰ = +130 (c 4 mg/2 ml of THF) | ＜ 0.1 40 |
| 11 | | 4-[7-メトキシ-3-メチル-8-(ピリジン-4-イルメトキシ)-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 421.8 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.41 (エタノール) | ＜ 0.1 |

【表4-B】

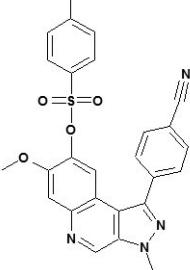
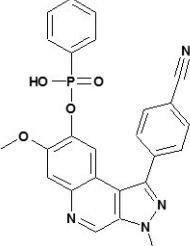
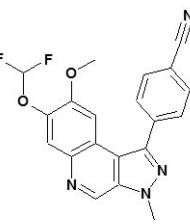
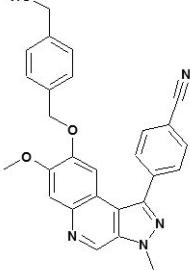
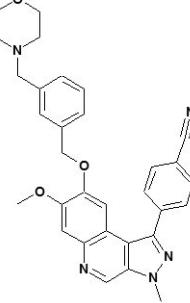
| | | | | | |
|----|--|--|--|-----------|----|
| 12 | | 4-[7-メトキシ-3-メチル-8-(ピリジン-3-イルメトキシ)-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 421.8 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.49$ (酢酸エチル/エタノール 1:1、容量部) | < 0.1 | 10 |
| 13 | | 4-[7-メトキシ-3-メチル-8-(ピリジン-2-イルメトキシ)-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 422.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.35$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | > 0.5 | 20 |
| 14 | | 4-[8-(2-シアノベンジルオキシ)-7-メトキシ-3-メチル-8-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 446.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.45$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | 0.1 - 0.5 | 30 |
| 15 | | 4-[8-(4-フルオロベンジルオキシ)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 439.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.44$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | < 0.1 | 40 |
| 16 | | 4-(8-ジフルオロメトキシ)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 381.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.37$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | < 0.1 | |
| 17 | | 4-[8-(ジフルオロフェニルメトキシ)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 457.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.47$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | 0.1 - 0.5 | |

【表4-C】

| | | | | |
|----|--|--|-----------|----|
| 18 | | 1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]- (4-フルオロフェニル)酢酸メチル MS: 497.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.47$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | 0.1 - 0.5 | 10 |
| 19 | | [1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]- (4-フルオロフェニル)酢酸 MS: 483.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.11$ (エタノール) | < 0.1 | 20 |
| 20 | | [1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]フェニル酢酸 MS: 451.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.20$ (酢酸エチル/エタノール 1:1、容量部) | < 0.1 | 30 |
| 21 | | [1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]チオフェン-2-イル酢酸 MS: 471.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.35$ (酢酸エチル/エタノール 1:1、容量部) | < 0.1 | 40 |
| 22 | | 2-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-2-フェニルプロパン酸 MS: 479.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.44$ (エタノール) | > 0.5 | |
| 23 | | 2-[1-(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド MS: 457.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.27$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | < 0.1 | |

【0181】

【表4-D】

| | | | | | |
|----|---|--|--|-----------|----|
| 24 |  | 3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル トルエン-4-スルホン酸 1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル | MS: 485.1 ($M+H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.64$ (酢酸エチル/エタノール 1:1、容量部) | 0.1 - 0.5 | 10 |
| 25 |  | 3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イル フェニルホスホン酸 1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル | MS: 471.1 ($M+H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.68$ (エタノール) | 0.1 - 0.5 | |
| 26 |  | 4-(7-ジフルオロメトキシ-8-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 381.1 ($M+H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.64$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | > 0.5 | 20 |
| 27 |  | 4-[8-(4-ヒドロキシメチルベンジルオキシ)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 451.1 ($M+H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.34$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | < 0.1 | 30 |
| 28 |  | 4-[7-メトキシ-3-メチル-8-(3-モリホリン-4-イルメチルベンジルオキシ)-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 520.2 ($M+H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.36$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | 0.1 - 0.5 | 40 |

【0182】

【表4-E】

| | | | | |
|----|--|---|---|-----------|
| 29 | | 4-[7-メトキシ-3-メチル 8-(6-pyrazol-1-イルピリジ ン-3-イルメトキシ)-3H-ピ ラゾロ[3,4-c]キノリン-1- イル]ベンゾニトリル | MS: 488.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.36$ (酢酸エチル/エ タノール 8:1、容量部) | > 0.5 |
| 30 | | 4-[7-メトキシ-3-メチル 8-(1H-ピラゾロ[2,3-b]ピリジ ン-5-イルメトキシ)-3H-ピ ラゾロ[3,4-c]キノリン-1- イル]ベンゾニトリル | MS: 461.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.27$ (酢酸エチル/エ タノール 8:1、容量部) | 0.1 - 0.5 |
| 31 | | 4-[7-メトキシ-3-メチル 8-(4-1,2,4-トリアゾール -1-イルベンジルオキ シ)-3H-ピラゾロ[3,4-c]キ ノリン-1-イル]ベンゾニト リル | MS: 488.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.23$ (酢酸エチル/エ タノール 8:1、容量部) | > 0.5 |
| 32 | | 4-[8-(3-アミノメチルベン ジルオキシ)-7-メトキシ-3- メチル-3H-ピラゾロ- [3,4-c]キノリン-1-イル]ベ ンゾニトリル 塩酸塩 | MS: 450.5 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.23$ (メタノール/ ヒューニッヒ塩基) 99:1、 容量部) | 0.1 - 0.5 |
| 33 | | 4-[8-(2-アミノピリジン-4- イルメトキシ)-7-メトキ シ-3-メチル-3H-ピラゾロ- [3,4-c]キノリン-1-イル]ベ ンゾニトリル | MS: 437.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.13$ (酢酸エチル/エ タノール 8:1、容量部) | < 0.1 |
| 34 | | 4-[7-メトキシ-3-メチル 8-(チオフェン-2-イルメト キシ)-3H-ピラゾロ[3,4-c]- キノリン-1-イル]ベンゾニ トリル | MS: 427.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.43$ (酢酸エチル/エ タノール 8:1、容量部) | < 0.1 |

【表4-F】

| | | | | |
|----|--|--|--|-----------|
| 35 | | 4-[7-メトキシ-3-メチル-8-(チオフェン-3-イルメトキシ)-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 427.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.41$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | < 0.1 |
| 36 | | 4-[8-(4-ブロモチオフェン-2-イルメトキシ)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 505.0/507.0 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.56$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | < 0.1 |
| 37 | | 4-[8-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメトキシ)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 477.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.52$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | > 0.5 |
| 38 | | 4-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシメチル]ピリジン-2-ニトリル | MS: 447.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.53$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | 0.1 - 0.5 |
| 39 | | 4-[7-メトキシ-3-メチル-8-(チアゾール-2-イルメトキシ)-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 428.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.42$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | < 0.1 |

10

20

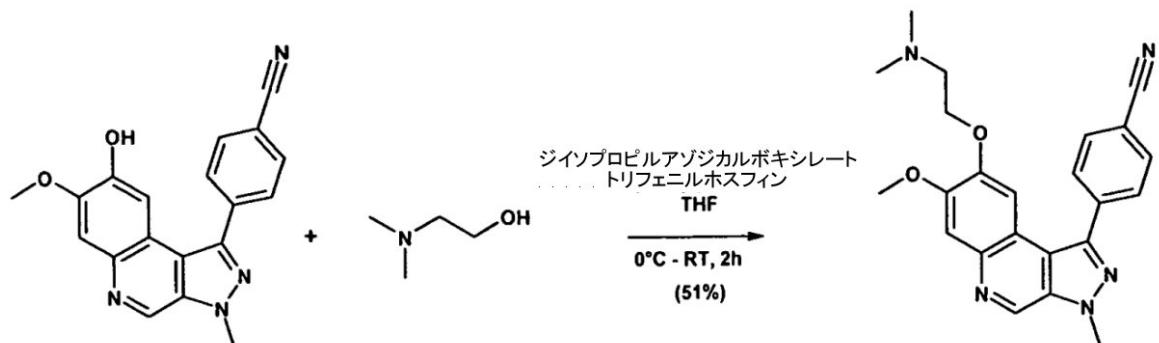
30

40

【0184】

例4：4-[8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリルの合成

【化26】



10

【0185】

4-(8-ヒドロキシ-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル(132mg、398μmol)を、テトラヒドロフラン(3.3ml)に溶解させる。次いで、トリフェニルホスフィン(251mg、956μmol)および2-(ジメチルアミノ)エタノール(56μl、558μmol)を添加する。そして、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(125μl、637μmol)を、冷却しながら、5で滴下にて添加する。添加完了時に、混合物をさらに2h、室温で攪拌する。次いで、反応溶液を真空で蒸発させて乾燥させ、そしてフラッシュシリカゲル(溶媒勾配 シクロヘキサン/0~100容量%の酢酸エチル/0~40容量%のエタノール)上でクロマトグラフを施し、生成物分画の蒸発および高度な真空での乾燥後に、212.2の融点を有する掲題の化合物4-[8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]-ベンゾニトリル(81mg、202μmol)を固体で得る。MS: 401.9(M+H⁺)、TLC(HPTLC): R_f = 0.09(酢酸エチル/エタノール 1:1、容量部)。

20

【0186】

例4の合成手順により系統的に製造される化合物を、以下の表5に示す。

【0187】

表5 式(I)、(IA)および(I E)で表される化合物

30

【表5-A】

| 番号 | 構造式 | 名称 | 分析 | IC ₅₀ DNA-PK [μM] |
|----|-----|--|---|------------------------------|
| 40 | | 4-[8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]-ベンゾニトリル | MS: 401.9 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.09 (酢酸エチル/エタノール 1:1、容量部) | > 0.1 |

40

【0188】

【表5-B】

| | | | | | |
|----|--|---|--|-----------|----|
| 41 | | 4-[8-(3-ジメチルアミノ-1-フェニルプロピオキシ)-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 464.2 ($M+H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.36$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | 0.1 - 0.5 | 10 |
| 42 | | 4-[7-メトキシ-3-メチル-8-(チアゾール-4-イルメトキシ)-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 428.1 ($M+H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.37$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | < 0.1 | 20 |
| 43 | | 4-[7-メトキシ-3-メチル-8-(チアゾール-5-イルメトキシ)-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 428.1 ($M+H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.37$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | < 0.1 | 30 |
| 44 | | 4-{7-メトキシ-3-メチル-8-[3-(4-メチルビペリジン-1-イルメチル)ベンジルオキシ]-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル}ベンゾニトリル | MS: 523.2 ($M+H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.10$ (ジクロロメタン/エタノール 1:1、容量部) | > 0.5 | 40 |
| 45 | | 4-{7-メトキシ-3-メチル-8-[3-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンジルオキシ]-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル}ベンゾニトリル | MS: 518.1 ($M+H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.53$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | 0.1 - 0.5 | 40 |
| 46 | | 4-[7-(2-ジメチルアミノ-1-エトキシ-1-フェニルプロピオキシ)-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 402.2 ($M+H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.05$ (メタノール) | > 0.5 | 50 |

【表5-C】

| | | | |
|----|--|--|---------|
| 47 | | 4-[7-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-8-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル MS: 405.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.46$ (ジクロロメタン/エタノール 5:1、容量部) | > 0.5 |
|----|--|--|---------|

10

【0190】

以下の構造式(表5a)で表される化合物を、式3-2で表される化合物から出発して
- 例1、4および8に関する合成手順に従って、系統的に製造できる。

【0191】

表5a 式(I)および(I-E)で表される化合物

【表5-D】

| 番号 | 構造式 | 名称 | 分析 | IC_{50} DNA-PK [μM] |
|----|-----|---|--|--------------------------|
| 79 | | 7-メトキシ-3-メチル 1-[4-(2H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-8-(チアゾール-5-イルメトキシ)-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン | MS: 469.0 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.24$ (酢酸エチル/エタノール 5:1、容量部) | < 0.1 |

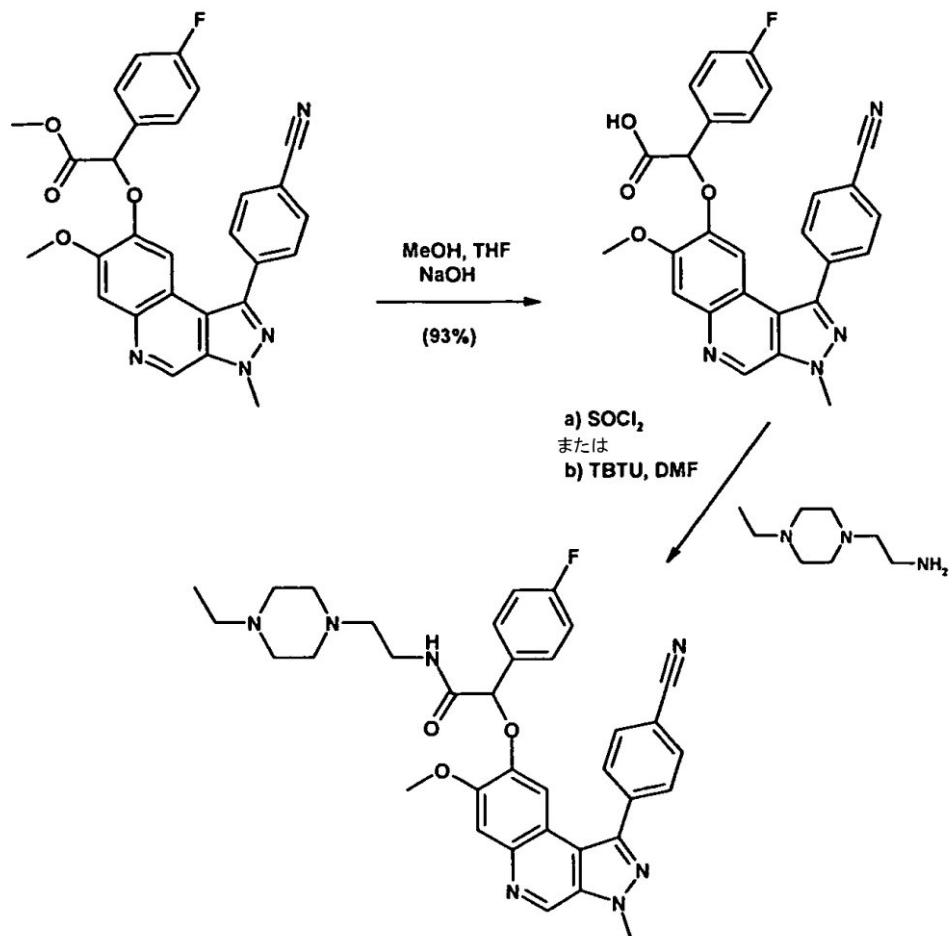
20

【0192】

例5: 2-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-N-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)エチル]-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミドの合成

30

【化27】



【0193】

[1 - (4 - シアノフェニル) - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - イルオキシ] - (4 - フルオロフェニル) 酢酸メチル (260 mg、524 μmol) を、テトラヒドロフランおよびメタノール (それぞれ 66 ml) に溶解させる。次いで、水酸化ナトリウム溶液 (1.0 M、1.58 ml、1.58 mmol) を滴下で添加する。反応混合物を 18 h、室温で攪拌する。反応完了時に、混合物を真空中で蒸発させ、そして得られた残渣を水 (100 ml) に取り込む。混合物を塩酸 (1.0 M) の添加により注意深く酸化して pH 5 とし、そしてさらに 30 min 攪拌する。次いで、ろ過ケーキを 2 - プロパノール (5 ml) に懸濁させ、再び吸引でろ過し、そして残渣を高度な真空中で夜通し乾燥さえ、211.6 の融点を有する [1 - (4 - シアノフェニル) - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - イルオキシ] - (4 - フルオロフェニル) 酢酸 (235 mg、488 μmol) を固体で得る。MS : 483.1 (M + H⁺)、TLC (HPTLC) : R_f = 0.11 (エタノール)。

30

40

【0194】

[1 - (4 - シアノフェニル) - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - イルオキシ] - (4 - フルオロフェニル) 酢酸 (190 mg、394 μmol) を塩化チオニル (2.0 ml) に溶解させ、そして 2 h、還流下で加熱する。そして、混合物を真空中で蒸発させて乾燥させ、そして蒸留した無水トルエンとともに 2 度、共蒸発 (co-evaporated) させ、塩化 1 - (4 - シアノフェニル) - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - イルオキシ] - (4 - フルオロフェニル) アセチル (195 mg、389 μmol) を得る。次いで、得られた 35 mg (69.9 μmol) の酸塩化物を、窒素雰囲気下で無水 N,N -ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に溶解させ、そして氷浴冷却で 2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル

50

) エチルアミン (22 mg、140 μmol) を添加する。反応溶液を2 h、室温で攪拌する。そして、混合物を水(30 ml)へと注ぎ、そして4度、酢酸エチル(それぞれの回で30 ml)で抽出する。

【0195】

混ぜ合わせた有機相を2度、水(それぞれの回で20 ml)洗浄し、次いでNa₂SO₄を用いて乾燥させ、吸引でろ過し、そしてろ液を真空で蒸発させて乾燥させる。残渣をジメチルスルホキシドに溶解させ、そしてクロマトグラフィーを施し(pHPLC、溶媒勾配 水/1~30容量%のアセトニトリル、0.1容量%のギ酸)、110~112の範囲の融点を有する掲題の化合物2-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-N-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)エチル]-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド(21 mg、33.8 μmol)を凍結乾燥物(Iyophilisate)として得る。MS: 622.3(M+H⁺)、TLC(HPTLC): R_f = 0.40(メタノール/ヒューニッヒ塩基 99:1、容量部)。
10

【0196】

例5からの合成手順により製造される化合物を、以下の表6に示す。

【0197】

表6 式(I)、(IA)および(IE)で表される化合物

【表6-A】

| 番号 | 構造式 | 名称 | 分析 | IC ₅₀ DNA-PK [μM] |
|----|-----|--|---|---------------------------------|
| 48 | | 2-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ-[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-N-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)エチル]-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド | <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 9.33 (s, 1H)、8.24 - 8.08 (m, 1H)、8.05 (d, J=8.3, 2H)、7.89 (d, J=8.3, 2H)、7.71 (s, 1H)、7.41 (dd, J=8.6, 5.5, 2H)、7.34 (s, 1H)、7.19 (d, J=8.9, 1H)、7.17 (d, J=8.8, 1H)、5.53 (s, 1H)、4.31 (s, 3H)、3.98 (s, 3H)、3.40 (bm, 2H)、3.19 (bm, 2H)、3.01 (bm, 4H)、2.81 (bm, 3H)、2.33 (bm, 3H)、1.17 (t, J=7.3, 3H).</p> <p>MS: 622.3 (M+H)⁺</p> <p>TLC (HPTLC): R_f = 0.40 (メタノール/ヒューニッヒ塩基 99:1、容量部)</p> | 10 0.1 - 0.5 20 30 |

【0198】

【表6-B】

| | | | | | |
|----|--|--|---|-----------|----|
| 49 | | 2-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-N-(2-ジメチルアミノエチル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド | MS: 553.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.27$ (メタノール/ヒューニッヒ塩基 99:1、容量部) | 0.1 - 0.5 | 10 |
| 50 | | 2-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-2-(4-フルオロフェニル)-N-(2-ビペラジン-1-イルエチル)アセトアミド | MS: 594.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.09$ (メタノール/ヒューニッヒ塩基 99:1、容量部) | > 0.5 | 20 |
| 51 | | N-シアノメトキシ-2-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド | MS: 539.9 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.49$ (酢酸エチル/エタノール 5:1、容量部) | 0.1 - 0.5 | |
| 52 | | 2-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-2-(4-フルオロフェニル)-N-(2-スルフアモイルエチル)アセトアミド | MS: 588.9 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.45$ (酢酸エチル/エタノール 5:1、容量部) | 0.1 - 0.5 | 30 |
| 53 | | 2-[1-(4-シアノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-2-(4-フルオロフェニル)-N-ヒドロキシアセトアミド | MS: 497.9 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.24$ (酢酸エチル/エタノール 5:1、容量部) | < 0.1 | 40 |

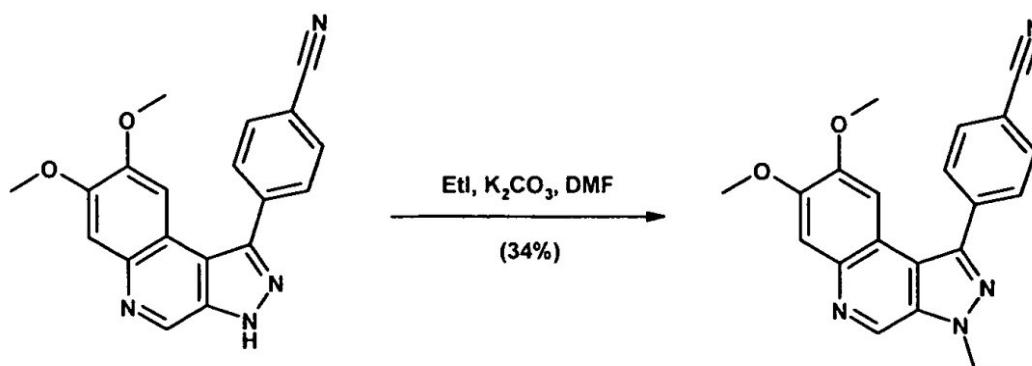
【表6-C】

| | | | |
|----|--|---|----|
| 54 | | N-[2-[1-(4-アミノフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-2-(4-フルオロフェニル)アセチル]グアニジン MS: 524.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.29 (エタノール) < 0.1 | 10 |
| 55 | | 2-[1-(4-エトキシフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-2-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド MS: 540.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.28 (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) < 0.1 | 20 |

【0200】

例6：4-(7,8-ジメトキシ-3-エチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリルの合成

【化28】



【0201】

4-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル (132 mg, 400 μmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解させる。次いで、炭酸カリウム (111 mg, 800 μmol) およびヨウ化エチル (37 μl, 440 μmol) を添加する。反応混合物を 3 h、室温で攪拌する。次いで、混合物を水 (100 ml) へと注ぎ、そして 2 度、酢酸エチル (それぞれの回で 100 ml) で抽出する。混ぜ合わせた有機相を 2 度、水 (50 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、吸引でろ過し、そして得られたろ液を真空で蒸発させて乾燥させる。残渣にフラッシュシリカゲル上のクロマトグラフィー (溶媒勾配 n-ヘプタン / 0 ~ 100 容量 % の酢酸エチル / エタノール 0 ~ 30 容量 %) を施す。生成物分画の蒸発後、残渣を少量のテトラヒドロフランに溶解させ、そして 2-プロパノール (5 ml) を添加し、そして混合物を蒸発させる。得られた沈殿物を吸引でろ過し、そして高度な真空で乾燥さ

30

40

50

せ、227.4の融点を有する掲題の化合物4-(7,8-ジメトキシ-3-エチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル(49mg、136mmol)が固体で得られる。MS: 359.0(M+H⁺)、TLC(HPTLC): R_f = 0.51(酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部)。

【0202】

例6からの合成手順により製造された化合物を以下の表7に示す。

【0203】

【表7-A】

| 番号 | 構造式 | 名称 | 分析 | IC ₅₀ DNA-PK [μM] | |
|----|-----|---|---|------------------------------|----|
| 56 | | 4-(7,8-ジメトキシ-3-エチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 359.0 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.51 (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | < 0.1 | 10 |
| 57 | | 4-(3-エチル-7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル | MS: 376.9 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.62 (diクロロ methane/エタノール 10:1、容量部) | 0.1 - 0.5 | 20 |
| 58 | | 4-(3-ブチル-7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 387.0 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.42 (酢酸エチル) | > 0.5 | 30 |
| 59 | | 4-(7,8-ジメトキシ-3-プロピル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 372.8 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.34 (酢酸エチル) | 0.1 - 0.5 | 40 |
| 60 | | 4-(3-イソプロピル-7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 373.0 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.35 (酢酸エチル) | 0.1 - 0.5 | |

【0204】

【表7-B】

| | | | | |
|----|--|---|--|-----------|
| 61 | | 4-(3-イソブチル-7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 387.0 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.47$ (酢酸エチル) | > 0.5 |
| 62 | | 4-(3-シクロプロピルメチル-7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ-[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 372.0 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.50$ (酢酸エチル/エタノール 5:1、容量部) | 0.1 - 0.5 |
| 63 | | 4-(3-アリル-7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 371.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.46$ (酢酸エチル) | 0.1 - 0.5 |
| 64 | | 4-(7,8-ジメトキシ-3-ビリジン-3-イルメチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-3-フルオロ-ベンゾニトリル | MS: 439.9 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.16$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | > 0.5 |
| 65 | | 1-(4-シアノフェニル)-7,8-ジメトキシピラゾロ[3,4-c]キノリン-3-カルボニトリル | MS: 356.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.70$ (酢酸エチル) | 0.1 - 0.5 |
| 66 | | 4-(3-シアノメチル-7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 369.8 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.42$ (酢酸エチル) | < 0.1 |

【0205】

【表7-C】

| | | | | |
|----|--|---|--|-----------|
| 67 | | [1-(4-シアノフェニル)-7,8-ジメトキシピラゾロ[3,4-c]キノリン-3-イル]酢酸 | MS: 389.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.55$ (エタノール) | 0.1 - 0.5 |
| 68 | | 2-[1-(4-シアノフェニル)-7,8-ジメトキシピラゾロ[3,4-c]キノリン-3-イル]アセトアミド | MS: 388.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.36$ (酢酸エチル) | 0.1 - 0.5 |
| 69 | | 4-(3-ジフルオロメチル-7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル | MS: 381.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.49$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | < 0.1 |

【0206】

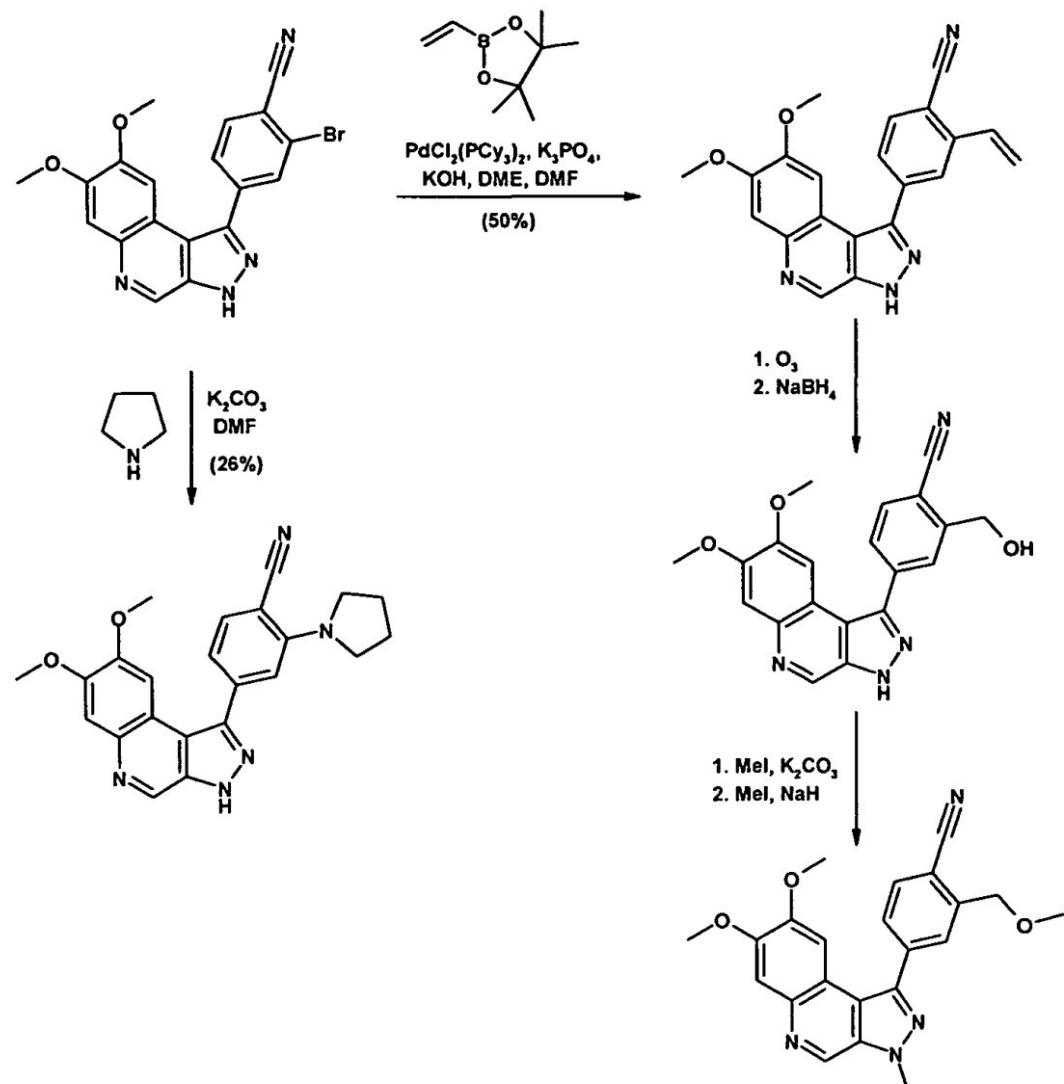
例7A: 4-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-ピロリジン-ベンゾニトリルの合成

10

20

30

【化29】



【0207】

2-ブロモ-4-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル(90mg、220μmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3.0ml)に溶解させる。次いで、ピロリジン(1.0ml、12.1mmol)および炭酸カリウム(61mg、440μmol)を添加する。反応混合物を20min、180℃(マイクロウェーブ)で加熱する。操作のために、混合物を酢酸エチルおよび半飽和の塩化ナトリウム溶液で抽出する。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、吸引でろ過し、そして真空で蒸発させて乾燥させる。残渣をクロマトグラフィー(pHPLC、溶媒勾配水/1~30容量%のアセトニトリル、0.1容量%のギ酸)で精製し、291の融点(分解)を有する4-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-ピロリジンベンゾニトリル(23mg、58μmol)を得る。MS: 400.2(M+H⁺)、TLC(HPTLC): R_f = 0.41(酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部)。

【0208】

例7B: 4-(7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-メトキシメチルベンゾニトリルの合成

2-ブロモ-4-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル(540mg、1.32mmol)を、アルゴン保護ガス下でN,N-ジメチルホルムアミド(4.0ml)に溶解させる。次いで、リン酸三カリウム(578mg、2.64mmol)、KOH(67mg、1.19mmol)、1,2-ジ

メトキシエタン (9.0 ml) および水 (50 µl)、ビニルボロン酸ピナコールエステル (942 µl, 5.28 mmol) および二塩化トランス-ビス(トリシクロヘキシリホスフィン)パラジウム (II) (98 mg, 132 µmol) を添加する。得られた沈殿物を 30 min、150 (マイクロウェーブ) で加熱する。操作のために、混合物を酢酸エチルおよび半飽和塩化ナトリウム溶液で抽出する。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、吸引でろ過しそして真空中で蒸発させて乾燥させる。残渣をフラッシュシリカゲル (溶媒勾配 シクロヘキサン / 0 ~ 80 容量 % の酢酸エチル) 上で精製し、4-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-ビニルベンゾニトリル (247 mg, 693 µmol) を固体で得る。MS : 357.2 (M + H⁺)、TLC (HPTLC) : R_f = 0.47 (酢酸エチル / エタノール 8 : 1、容量部)。

10

【0209】

4-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-ビニルベンゾニトリル (247 mg, 693 µmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (6.0 ml) およびエタノール (9.0 ml) に溶解させ、そして (-) 78 へと冷却する。次いで、反応溶液を 4 min、オゾン (オゾン発生器の酸素流 50 l/h) で処置し、そして窒素を通過させる (2 min)。LC-MS 確認 (アルデヒド中間体) 後に、NaBH₄ (24 mg, 624 µmol) を添加し、そして反応混合物を 20 min、(-) 70 で攪拌する。次いで、冷浴を移動させ、反応溶液が室温まで温まるようにする。精製のために、混合物を酢酸エチルおよび半飽和の塩化ナトリウム溶液で抽出する。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、吸引でろ過し、そして真空中で 40 で蒸発させて乾燥させる。残渣をクロマトグラフィー (pHPLC、溶媒勾配水 / 1 ~ 30 容量 % のアセトニトリル、0.1 容量 % のギ酸) で精製し、そして生成物分画を凍結乾燥させ、4-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-ヒドロキシメチルベンゾニトリル (46 mg, 128 µmol) を固体で得る。MS : 361.4 (M + H⁺)、TLC (HPTLC) : R_f = 0.38 (酢酸エチル / エタノール 8 : 1、容量部)。

20

【0210】

4-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-ヒドロキシメチルベンゾニトリル (78 mg, 216 µmol) をアルゴン下で N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 ml) に溶解させ、そして次いで、ヨウ化メチル (34 µl, 541 µmol) および炭酸カリウム (60 mg, 433 µmol) を添加する。懸濁液を 1 h、室温で攪拌する。精製のために、混合物を酢酸エチルおよび半飽和塩化ナトリウム溶液で抽出する。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、吸引でろ過し、そして真空中で蒸発させて乾燥させる。残渣をクロマトグラフィー (pHPLC、溶媒勾配 水 / 1 ~ 30 容量 % のアセトニトリル、0.1 容量 % のギ酸) で精製し、そして生成物分画を凍結乾燥させ、4-(7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-ヒドロキシメチルベンゾニトリル (41 mg, 110 µmol) を固体で得る。MS : 375.2 (M + H⁺)。

30

【0211】

4-(7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-ヒドロキシメチルベンゾニトリル (17 mg, 44 µmol) をアルゴン下で N,N-ジメチルホルムアミド (2.1 ml) に溶解させ、そして次いで、ヨウ化メチル (8.2 µl, 131 µmol) および水素化ナトリウム (95%, 2.4 mg, 96 µmol) を添加する。反応溶液を 2 h、0 で攪拌する。少量の水の添加後に、操作のために、混合物を酢酸エチルおよび半飽和の塩化ナトリウム溶液で抽出する。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、吸引でろ過し、そして 40 において真空中で蒸発させて乾燥させる。残渣をクロマトグラフィー (pHPLC、溶媒勾配水 / 1 ~ 30 容量 % のアセトニトリル、0.1 容量 % のギ酸) で精製し、生成物分画を凍結乾燥し、4-(7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-メトキシメチルベンゾニトリル (4 mg, 10.3 µmol) を無色の固体で得る。MS : 3

40

50

89.2 ($M + H^+$)、TLC (HPTLC) : $R_f = 0.41$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部)。

【0212】

例7Aおよび7Bからの合成手順により製造される化合物を以下の表8に示す。

【0213】

表8 式(I)、(IA)および(IE)で表される化合物

【表8】

| 番号 | 構造式 | 名称 | 分析 | IC_{50} DNA-PK [μM] |
|----|-----|--|---|-----------------------|
| 70 | | 4-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリル | (例7A) | < 0.1 |
| 71 | | 4-(7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-メトキシメチルベンゾニトリル | (例7B) | < 0.1 |
| 72 | | 2-シアノ-5-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)安息香酸メチルエステル | MS: 389.1 ($M + H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.56$ (酢酸エチル/エタノール 5:1、容量部) | < 0.1 |
| 73 | | 2-シアノ-5-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)安息香酸 | MS: 375.1 ($M + H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.30$ (酢酸エチル/エタノール 5:1、容量部) | < 0.1 |
| 74 | | 5-(7,8-ジメトキシ-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ビフェニル-2-カルボニトリル | MS: 407.4 ($M + H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.24$ (酢酸エチル) | > 0.5 |

【0214】

例8：1-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル]-7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリンの合成

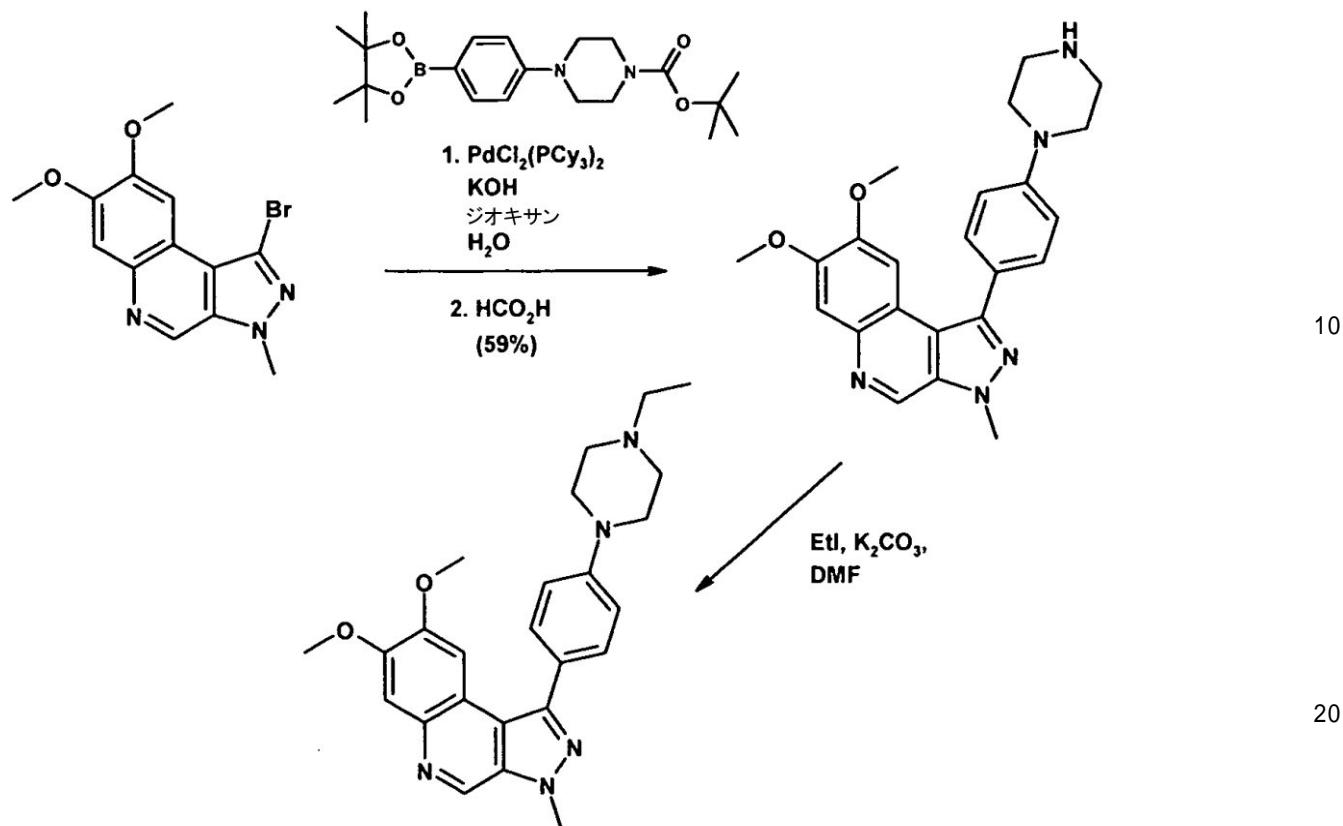
10

20

30

40

【化30】



【0215】

1 - ブロモ - 7 , 8 - ジメトキシ - 3 - メチル - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン (30 mg 、 93 μ mol) を、アルゴン下でジオキサン (1 . 0 ml) に溶解させる。次いで、KOH (5 . 2 mg 、 93 μ mol) 、4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (83 mg 、 214 μ mol) 、二塩化トランス - ビス (トリシクロヘキシリホスフィン) パラジウム (II) (10 . 4 mg 、 14 μ mol) および水 (50 μ l) を添加する。次いで、反応懸濁液を 90 min 、 110 (マイクロウェーブ) で加熱する。次いで、混合物を水へと注ぎ、 15 min 攪拌し、そして得られた沈殿物を吸引でろ過する。そして、ろ過残渣を 18 h 、室温にてギ酸 (2 . 5 ml) で処置し、次いで水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、吸引でろ過し、そして真空で蒸発させて乾燥させる。残渣をクロマトグラフィー (pHPLC 、溶媒勾配 水 / 1 ~ 30 容量 % のアセトニトリル、 0 . 1 容量 % のギ酸) により精製し、そして生成物分画を凍結乾燥し、 7 , 8 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 - (4 - ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン (22 mg 、 55 μ mol) を固体で得る。MS : 404 . 1 (M + H⁺) 。 TLC (HPTLC) : R_f = 0 . 19 (メタノール / ヒューニッヒ塩基 99 : 1 、容量部)。

30

40

【0216】

無水 N , N - デメチルホルムアミド (3 . 0 ml) 中とした 7 , 8 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 - (4 - ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン (28 mg 、 70 μ mol) に、室温で炭酸カリウム (19 mg 、 136 μ mol) およびヨウ化エチル (6 μ l 、 74 μ mol) を添加する。次いで、反応混合物を 18 h 、室温で攪拌する。反応完了時に、混合物を水へと注ぎ、そして 2 度、酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、そして真空で蒸発させて乾燥させた。残渣を水 / アセトニトリルから凍結乾燥させ、掲題の化合物 1 - [4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 7 , 8 - ジメトキシ - 3 - メチル -

50

3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン(6.6mg、15.3mmol)を固体で得る。MS: 432.2(M+H⁺)。TLC(HPTLC): R_f = 0.35(メタノール/ヒュニッヒ塩基 99:1、容量部)。

【0217】

例8からの合成手順により製造された化合物を以下の表9に示す。

【0218】

表9 式(I)、(IA)および(I E)で表される化合物

【表9-A】

| 番号 | 構造式 | 名称 | 分析 | IC ₅₀ DNA-PK [μM] |
|----|-----|--|--|------------------------------|
| 75 | | 1-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル]-7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン | (例8) | 0.1 - 0.5 |
| 76 | | 1-(2-フルオロフェニル)-7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン | MS: 338.2 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): R _f = 0.48 (酢酸エチル/エタノール 5:1、容量部) | < 0.1 |

【0219】

以下の構造式(表9a)で表される化合物を、式3-2で表される化合物で開始して、例8に対する合成手順により系統的に製造することができる。

【0220】

表9a 式(I)および(I E)で表される化合物

10

20

30

【表9-B】

| 番号 | 構造式 | 名称 | 分析 |
|----|-----|---|--|
| 80 | | 3-(8-ベンジルオキシ-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル | MS: 439.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.49$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) |
| 81 | | 6-(8-ベンジルオキシ-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン | MS: 451.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.34$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) |

10

20

【0221】

【表9-C】

| | | | |
|----|---|--|----|
| 82 | <p>5-(8-ベンジルオキシ-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド</p> | <p>MS: 501.2 ($M+H$)⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.20$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部)</p> | 10 |
| 83 | <p>[4-(8-ベンジルオキシ-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)フェニル]アセトニトリル</p> | <p>MS: 435.1 ($M+H$)⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.44$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部)</p> | 20 |
| 84 | <p>3-(8-ベンジルオキシ-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-2-フルオロ安息香酸</p> | <p>MS: 458.1 ($M+H$)⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.44$ (酢酸エチル/エタノール 5:1、容量部)</p> | 30 |
| 85 | <p>8-ベンジルオキシ-7-メトキシ-3-メチル1-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン</p> | <p>MS: 464.1 ($M+H$)⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.20$ (ジクロロメタン/エタノール 5:1、容量部)</p> | 40 |
| 86 | <p>2-[3-(8-ベンジルオキシ-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)フェニル]アセトアミド</p> | <p>MS: 453.1 ($M+H$)⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.58$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部)</p> | |

【0222】

【表9-D】

| | | | |
|----|--|--|--|
| 87 | | 3-(8-ベンジルオキシ-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)-N-メチルベンズアミド | MS: 453.1 ($M+H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.42$ (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) |
|----|--|--|--|

10

【0223】

以下の構造式（表9b）で表される化合物を、式3-2で表される化合物で開始して、例1、8および9に関する合成手順により系統的に製造することができる。

【0224】

表9b 式(I)および(I-E)で表される化合物

【表9-E】

| 番号 | 構造式 | 名称 | 分析 | IC ₅₀ DNA-PK [μM] |
|----|-----|---|--|------------------------------|
| 88 | | 7-メトキシ-3-メチル-8-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-[4-(2H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン | MS: 422.1 ($M+H$) ⁺ TLC (HPTLC): $R_f = 0.40$ (ジクロロメタン/エタノール 6:1、容量部) | < 0.1 |

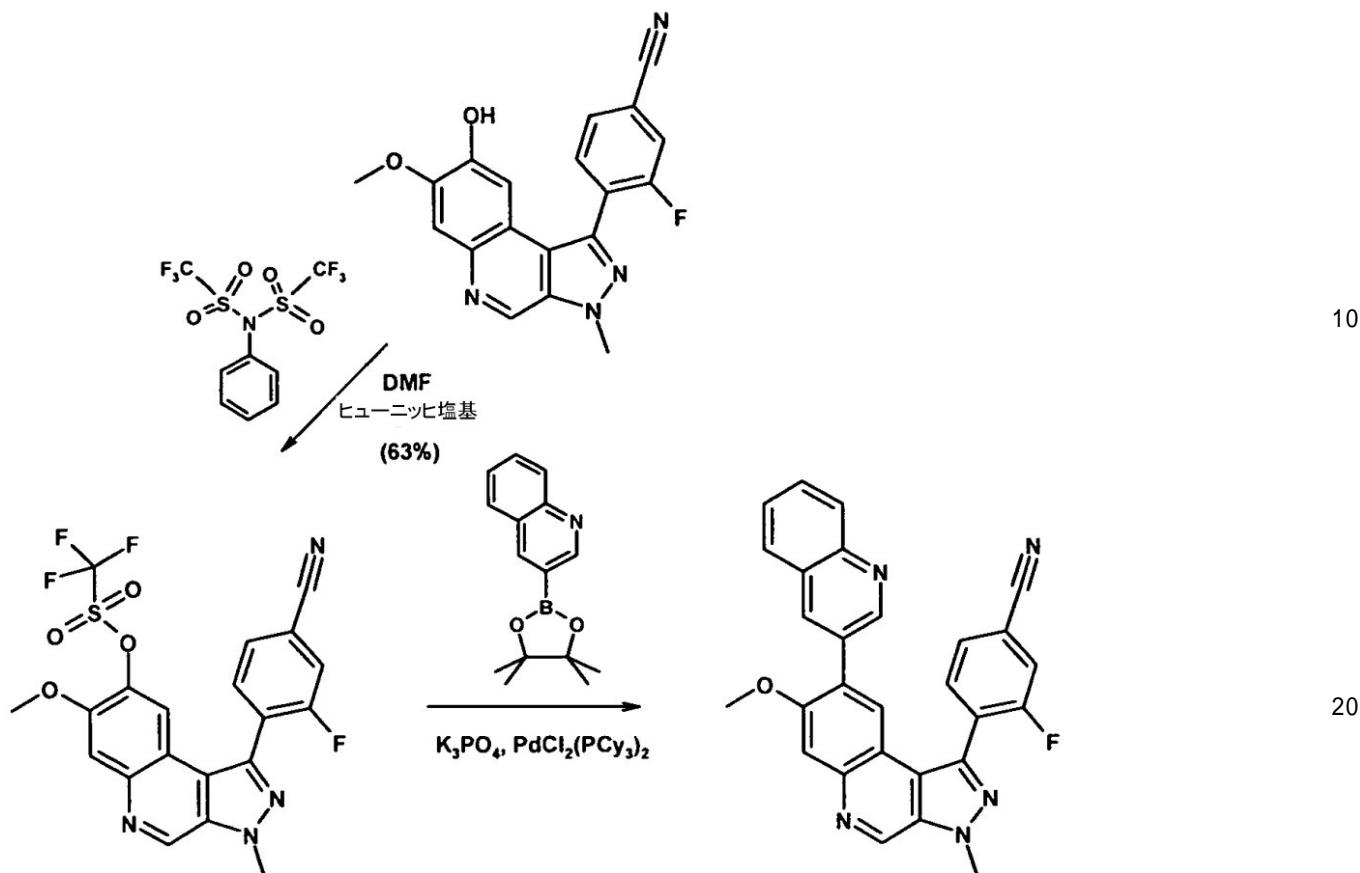
20

30

【0225】

例9：3-フルオロ-4-(7-メトキシ-3-メチル-8-キノリン-3-イル-3H-ピラゾロ[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリルの合成

【化31】



【0226】

3 - フルオロ - 4 - (8 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ピラゾロ - [3 , 4 - c] キノリン - 1 - イル) ベンゾニトリル (1 9 2 m g 、 5 5 0 μ m o l) 、 N - フェニルトリフルオロメタンスルホンアミド (3 9 3 m g 、 1 . 1 0 m m o l) およびヒューニッヒ塩基 (3 7 4 μ l 、 2 . 2 0 m m o l) を、 N , N - ジメチルホルムアミド (2 2 m l) に溶解させる。次いで、混合物を 3 0 m i n 、室温で攪拌する。操作のために、混合物を水 (1 0 0 m l) に注ぎ、そしてさらに 3 0 m i n 攪拌する。そして、形成された沈殿物を吸引でろ別し、そして水ですすぐ。次いで、ろ過ケーキを少量の 2 - プロパンノールに懸濁させ、再び吸引でろ別し、そして室温にて真空で夜通し乾燥させて、 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - イル] トリフルオロメタンスルホン酸 [1 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 3 - メチル (1 9 5 m g 、 4 0 6 μ m o l) を固体で得る。 M S : 4 8 1 . 0 (M + H⁺) 、 T L C (H P T L C) : R_f = 0 . 5 6 (酢酸エチル / エタノール 2 : 1 、容量部) 。

【0227】

[1 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン - 8 - イル] トリフルオロメタンスルホナート (6 4 m g 、 1 3 3 μ m o l) 、 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキザボロラン - 2 - イル) キノリン (2 7 2 m g 、 1 . 0 7 m m o l) 、 リン酸三カリウム (5 8 m g 、 2 6 7 μ m o l) および二塩化トランス - ビス (トリシクロヘキシリスフイン) パラジウム (3 0 m g 、 4 1 μ m o l) を、酸素フリーの N , N - ジメチルホルムアミド (3 . 9 m l) に溶解させる。次いで、混合物を 9 0 m i n 、 1 3 0 (マイクロウェーブ) で加熱する。そして、反応混合物を吸引でろ過し、ろ液を水で希釈し、そして 3 0 m i n 、室温で攪拌する。形成された沈殿物を吸引でろ別し、そして水ですすぐ。残渣をジメチルスルホキシドおよびテトラヒドロフランの混合物に溶解させ、クロマトグラフィー (p H P L C 、溶媒勾配 水 / 1 ~ 3 0 容量 % のアセトニトリル、 0 . 1 容量 % のギ酸)

30

40

50

を施し、掲題の化合物 3 - フルオロ - 4 - (7 - メトキシ - 3 - メチル - 8 - キノリン - 3 - イル - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] キノリン - 1 - イル) ベンゾニトリル (2.8 mg 、 6.1 μ mol) を凍結乾燥物で得る。MS : 460.1 (M + H⁺) 、 TLC (HP TLC) : R_f = 0.32 (酢酸エチル / エタノール 8 : 1 、容量部)。

【 0228 】

例 9 からの合成手順により製造された化合物を、以下の表 10 に示す。

【 0229 】

【表10】

| 番号 | 構造式 | 名称 | 分析 | IC ₅₀ DNA-PK [μM] |
|----|-----|---|---|------------------------------|
| 77 | | 3-フルオロ-4-(7-メトキシ-3-メチル8-ピリジン-3-イル-3H-ピラゾロ-[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 9.49 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.56 (d, <i>J</i> =4.1, 1H)、8.16 (dd, <i>J</i> =9.9, 1.4, 1H)、7.98 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.6, 1H)、7.93 - 7.84 (m, 2H)、7.81 (s, 1H)、7.65 (d, <i>J</i> =3.1, 1H)、7.47 (dd, <i>J</i> =7.7, 4.7, 1H)、4.38 (s, 3H)、3.96 (s, 3H). MS: 410.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): <i>R</i> _f = 0.30 (酢酸エチル/エタノール 8:1、容量部) | < 0.1 |
| 78 | | 3-フルオロ-4-(7-メトキシ-3-メチル8-キノリン-3-イル-3H-ピラゾロ-[3,4-c]キノリン-1-イル)ベンゾニトリル | (例 9) | < 0.1 |
| 89 | | 3-フルオロ-4-[7-メトキシ-3-メチル8-(1H-ピロール-3-イル)-3H-ピラゾロ-[3,4-c]キノリン-1-イル]ベンゾニトリル | MS: 398.1 (M+H) ⁺ TLC (HPTLC): <i>R</i> _f = 0.49 (酢酸エチル) | < 0.1 |

[0 2 3 0]

例 10 : DNA-PK / 生化学的アッセイ

キナーゼアッセイを、ストレプトアビシンを被覆した348ウェルマイクロタイラ-FlashPlates（登録商標）で行った。このために、1.5 μgのDNA-PK / タンパク質複合体および100ngのビオチン化した基質、例えばPESQEAFADLWKKビオ

チン - N H 2 (「ビオチンDNA - PKペプチド」)を、36.5 μlの合計容積(34.25 mMのHEPES / KOH、7.85 mMのトリス - HC1、68.5 mMのKC1、5 μMのATP、6.85 mMのMgCl₂、0.5 mMのEDTA、0.14 mMのEGTA、0.69 mMのDTT、pH 7.4)で、ウェルあたり500 ngのウシ胸腺からのDNA、0.1 μCiの33P - ATPおよび1.8%のDMSOと共に、試験化合物と共に、または試験化合物なしで、室温で90分間インキュベートした。当該反応を、50 μl / ウェルの200 mMのEDTAを使用して停止した。室温でさらに30分間インキュベーションした後、液体を除去した。各ウェルを、100 μlの0.9%の塩化ナトリウム溶液で3回洗浄した。非特異性反応(ブランク値)を、10 μMの商標で保護されたキナーゼ阻害剤を使用して決定した。放射能測定を、TopCountによって行った。
IC₅₀値を、RS1において計算した。

文献 : Kashishian et al. (2003) Molecular Cancer Therapeutics 1257.

【0231】

例11：セリン2056における細胞性DNA - PKリン酸化反応

HCT116細胞を、37において、10%のCO₂で、10%のウシ胎仔血清、1 mMのピルビン酸ナトリウムおよび2 mMのグルタミンとともにMEMアルファ媒体中で培養した。トリプシン / EDTAを用いて細胞を培養容器のベースから剥がし、遠心チューブ中で遠心分離し、そして新鮮な媒体中に取り込んだ。次いで、細胞密度を決定した。200,000細胞を1 mlの培養媒体中に12ウェル細胞培養プレートの穴ごとに播種し、そして夜通し培養した。翌日、新鮮な培養媒体中の10 μMのブレオマイシンおよび試験物質を細胞に添加し、これらをさらに6時間培養した。次いで細胞溶解を実行した。細胞溶解物を、DNA - PK - 特異性抗体(Abcam ab13852: total DNA-PK; ab18192: ホスホセリン 2056 DNA-PK)による SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動およびウエスタンプロッティングにより調査した。酵素反応を、化学発光試薬を用いて展開させた。化学発光をドキュメンテーションシステム(VersaDoc(商標), Bio-Rad, USA)を用いて記録し、そして機器に固有のソフトウェア(Quantity One)を用いてデンシトメトリー的に評価した。ホスホ - DNA - PK - 特異抗体の信号を、総タンパク質DNA - PKに対する抗体との信号へと標準化した。IC₅₀値およびパーセント阻害データを、ブレオマイシン処置ビヒクル対象群の信号レベルを参照することにより決定した。

【0232】

例12：細胞性コロニー増殖試験

結腸直腸癌細胞株HCT116を、37において、10%のCO₂で、10%のウシ胎仔血清、1 mMのピルビン酸ナトリウムおよび2 mMのグルタミンとともにMEMアルファ媒体中で培養した。トリプシン / EDTAを用いて細胞を培養容器のベースから剥がし、遠心チューブ中で遠心分離し、そして新鮮な媒体中に取り込んだ。次いで、細胞密度を決定した。300細胞を2 mlの培養媒体中で、6ウェル細胞培養プレート中に播種し、そして夜通し培養した。翌日に、細胞培養プレートを決められた線量のX線(一般的に、0、2.4、4.8、12グレイ；照射機器：axitron RX-650; Faxitron X-Ray LLC, USA)で処置する前に、細胞を1時間、試験物質で処置した。用量 / 効果関係を決定するために、細胞をさまざまな濃度の試験物質で処置した。照射後、試験物質の存在下でさらに24時間培養し、それから培養媒体を試験物質を含まない培養媒体に置き換え、そして細胞をさらに6~8日間育成した。次いで、形成された細胞コロニーをCrystal Violetを用いて染色し、そしてコロニーカウンター(Gelcount, Oxford Optronics, UK)中で計数した。用量 / 効果曲線、特にIC₅₀値を、非線形用量 / 効果相関に関する曲線対応関数(curve adaptation function)を用いて決定した。

【0233】

10

20

30

40

【表11】

| 番号 | 構造式 | 名称 | IC ₅₀ [μM] (4.8 Gy) | 照射なしおよび照射ありの IC ₅₀ 値の割合 | |
|----|-----|--|-----------------------------------|---------------------------------------|----|
| 90 | | 4-(7,8-ジメトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ-[3,4-c]キノリン-1-イル)-3-フルオロベンズニトリル | 0.1 - 0.5 | >75 | 10 |

【0234】

例13：トレオニン68における細胞性CHK2リン酸化

HCT116細胞を、37において、10%のCO₂で、10%のウシ胎仔血清、1mMのピルビン酸ナトリウムおよび2mMのグルタミンとともにMEMアルファ媒体中で培養した。トリプシン/EDTAを用いて細胞を培養容器のベースから剥がし、遠心チューブ中で遠心分離し、そして新鮮な媒体中に取り込んだ。次いで、細胞密度を決定した。50,000細胞を0.1mlの培養媒体中で96ウェル培養プレートの穴ごとに播種し、そして夜通し培養した。翌日、新鮮な培養媒体中の10μMのブレオマイシンおよび試験物質を細胞に添加し、そしてこれらをさらに6時間培養した。細胞の溶解後に、CHK2キナーゼのホスホ-トレオニン68を、溶解物中で、ホスホ-CHK2(Thr68)特異性ELISA検出システムを用いて検出した。ELISA呈色反応を、分光光度法で450nmで測定した。非刺激の対照（ブレオマイシンなしのビヒクル対照）の吸光を、処置群の吸光値から減算した。ブレオマイシンで処置した対象を100%と等価に設定し、そして全ての他の吸光値をそれと相対的に設定した。IC₅₀値をGraphPad Prism (GraphPad Software, USA) 統計プログラムまたはAssay Explorer (Symyx Technologies Inc., USA) を用いて決定した。

【0235】

【表12】

| 番号 | 構造式 | 名称 | IC ₅₀ [μM] | |
|----|-----|--|-----------------------|----|
| 91 | | 2-[1-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-3-メチル-3H-ピラゾロ-[3,4-c]キノリン-8-イルオキシ]-2-フェニルアセトアミド | 0.1 - 0.5 | 40 |

【0236】

例14：医薬組成物

例A：注射バイアル

本発明の100gの活性化合物および5gのリン酸水素二ナトリウムを3lの2回蒸留水に溶解した溶液を、2N塩酸を使用してpH6.8に調整し、滅菌濾過し、注射バイアル中に移送し、滅菌状態で凍結乾燥し、滅菌状態で密封した。各注射バイアルは、5mgの本発明の活性化合物を含んでいた。

【0237】

例B：坐剤

20gの本発明の活性化合物の100gの大粒レシチンおよび1400gのココアバターとの混合物を、溶融させ、型中に注入し、放冷した。各坐剤は、20mgの本発明の活性化合物を含んでいた。

【0238】

例C：溶液

溶液を、1gの本発明の活性化合物、9.38gのNaH₂PO₄・2H₂O、28.48gのNa₂HPO₄・12H₂Oおよび0.1gの塩化ベンザルコニウムから、940mlの2回蒸留水中に製造した。pHを6.8に調整し、溶液を1lとし、照射によって滅菌した。この溶液を、点眼薬の形態で使用することができた。

【0239】

例D：軟膏

500mgの本発明の活性化合物を、99.5gのワセリンと、無菌条件下で混合した。

【0240】

例E：錠剤

1kgの本発明の活性化合物、4kgのラクトース、1.2kgのジャガイモデンプン、0.2kgのタルクおよび0.1kgのステアリン酸マグネシウムの混合物を、慣用の方式で押圧して、各錠剤が10mgの本発明の活性化合物を含むように錠剤を得た。

【0241】

例F：糖衣錠

錠剤を、例Eと同様にして押圧し、次に、慣用の方式でスクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび色素のコーティングで被覆した。

【0242】

例G：カプセル

2kgの本発明の活性化合物を、硬質ゼラチンカプセル中に、慣用の方式で、各カプセルが20mgの本発明の活性化合物を含むように導入した。

【0243】

例H：アンプル

1kgの本発明の活性化合物を6lの2回蒸留水に溶解した溶液を、滅菌濾過し、アンプル中に移送し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で密封した。各アンプルは、10mgの本発明の活性化合物を含んでいた。

【0244】

例I：吸入スプレー

14gの本発明の活性化合物を、10lの等張NaCl溶液に溶解し、溶液を、ポンプ機構を有する標準的な商業的な噴霧容器中に移送した。当該溶液を、口または鼻中に噴霧することができた。1回のスプレー噴射(約0.1ml)は、約0.14mgの用量に相当した。

【手続補正書】

【提出日】平成25年3月13日(2013.3.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

10

20

30

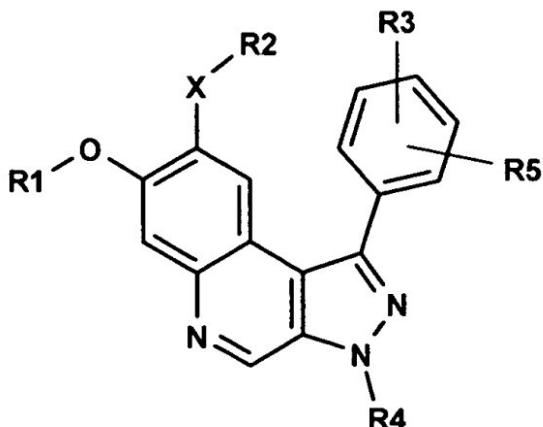
40

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



式中

R 1 は、Y、-A l k - O Y、-A l k - N Y Y または -A l k - A r を示し、
 R 2 は、Y、-A l k - O Y、-A l k - N Y Y、-C(Y)(R 6)(R 7)、-C(H a l)(R 6)(R 7)、-S O 2 A、-S O 2 - A r または -P O O H - A r を示し、

R 3 は、H、H a l 、C N、-A l k - C N、-A l k - N Y Y、H e t 1 またはH e t 2 を示し、

R 4 は、H a l 、Y、C y c 、C N、-A l k - C N、-A l k - C O O Y、-A l k - C O - N Y Y またはH e t 1 を示し、

R 5 は、H a l 、Y、O Y、N Y Y、-N Y - C O Y、C O O Y、-C O - N Y Y、-C O - N Y - A l k - O Y、-A l k - C O - N Y Y、-A l k - O Y、-A l k - N Y Y 、A r 、H e t 1 またはH e t 2 を示し、

R 3、R 5 は、一緒にまた、-A l k - C O - N Y - を示し、

R 6 は、H a l 、Y、-C O O Y、-C O - N Y Y、-C O - N Y - O Y、-C O - N Y - C (=N H) - N Y Y、-C O - N Y - A l k - O Y、-C O - N Y - A l k - N Y Y 、-C O - N Y - A l k - S O 2 - N Y Y、-C O - N Y - A l k - A r 、-C O - N Y - A l k - H e t 2 または-C O - N Y - O - A l k - C N を示し、

R 7 は、A r 、H e t 1 または-H e t 1 - H e t 1 を示し、

X は、C H 2 、O、S またはH e t 1 を示し、

Y は、H またはA を示し、

A は、1 ~ 1 0 個のC 原子を有する非分枝のまたは分枝のアルキルを示し、ここで、互いに独立して、1 ~ 7 個のH 原子はH a l により置換されていてもよく、および/または、互いに独立して、1 または2 個の隣接するC H 2 基は-C H = C H - および/または-C C - により置換されていてもよく、

A l k 是、1 ~ 6 個のC 原子を有するアルキレンを示し、ここで、互いに独立して、1 ~ 4 個のH 原子はH a l および/またはO Y により置換されていてもよく、

C y c 是、3 ~ 7 個のC 原子を有する環状アルキルを示し、ここで、互いに独立して、1 ~ 4 個のH 原子はH a l および/またはO Y により置換されていてもよく、

A r 是、非置換であるか、またはH a l 、A 、C N 、O Y 、N Y Y 、-N Y - C O Y 、C O O Y 、H e t 1 、H e t 2 、-A l k - O Y 、-A l k - N Y Y 、-A l k - H e t 1 または-A l k - H e t 2 により單置換されているフェニルを示し、

H e t 1 是、非置換であるかまたはH a l 、A 、C N 、O Y 、N Y Y 、-N Y - C O Y 、

C O O Y、 - A l k - O Y または - A l k - N Y Y により単置換されていてもよい、2 ~ 9のC原子および1 ~ 個4のN、Oおよび/またはS原子を有する単環式または二環式のヘテロアリールを示し、

H e t ² は、非置換であるかまたはAにより単置換されていてもよい、2 ~ 7個のC原子および1 ~ 4個のN、Oおよび/またはS原子を有する単環式の方はヘテロ環を示し、および

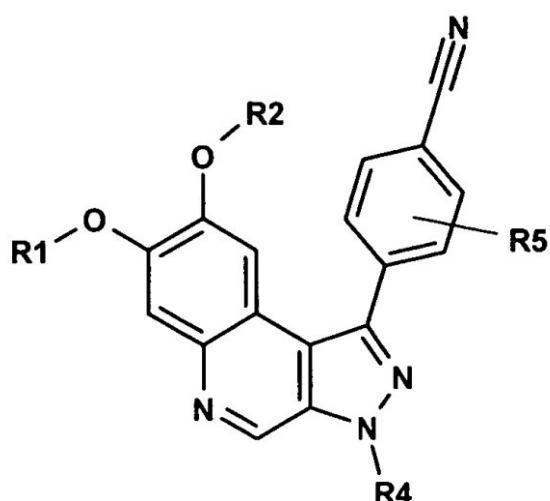
H a l は、F、C l、B r またはIを示す、

で表される化合物、あるいはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体または立体異性体、あるいは全ての比率でのその混合物。

【請求項2】

部分式(IA)

【化2】



(IA)

式中

R 1、R 4 は、Yを示し、

R 2 は、Yまたは-C H (R 6) (R 7)を示し、

R 5 は、H a l、Y、C O O Y、A l k - O A またはH e t ²を示し、

R 6 は、- C O - N Y Y、- C O - N Y - O Y、- C O - N Y - C (= N H) - N Y Y または- C O - N Y - A l k - O Y を示し、

R 7 は、A r またはH e t ¹を示し、

Yは、HまたはAを示し、

Aは、1 ~ 4個のC原子を有する非分枝のまたは分枝のアルキルを示し、ここで、互いに独立して、1 ~ 3個のH原子はH a lにより置換されていてもよく、

A l k は、1 ~ 3個のC原子を有するアルキレンを示し、ここで1 ~ 2個のH原子はH a 1および/またはO Hにより置換されていてもよく、

A r は、非置換のまたはH a lにより単置換されているフェニルを示し、

H e t ¹ は、非置換であるかまたはH a l、A、C N またはN Y Yにより単置換されていてもよい、2 ~ 9個のC原子および1 ~ 3のNおよび/またはS原子を有する単環式または二環式のヘテロアリールを示し、

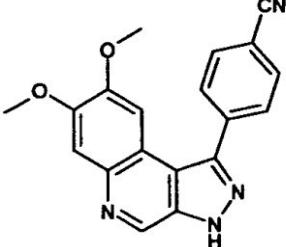
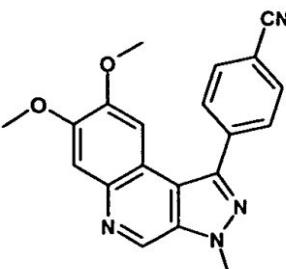
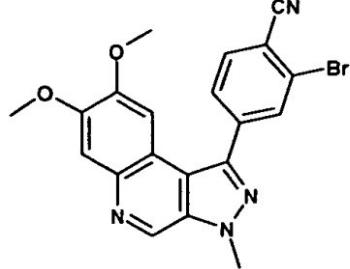
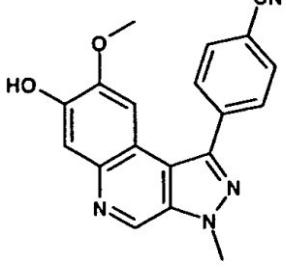
H e t ² は、非置換であるかまたはAにより単置換されていてもよい、3 ~ 5個のC原子および1 ~ 2個のNおよび/またはO原子を有する単環式の飽和ヘテロ環を示し、および

H a l は、F、C l、B r またはIを示す

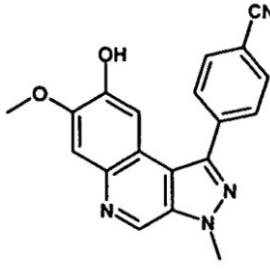
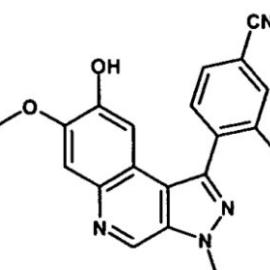
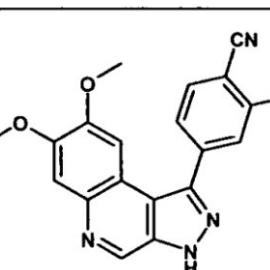
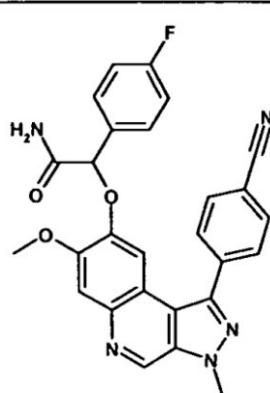
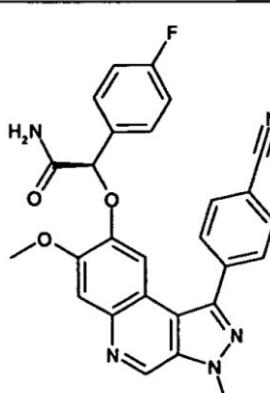
を有する、請求項1に記載の化合物、あるいはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体または立体異性体、あるいは全ての比率でのその混合物。

【請求項3】

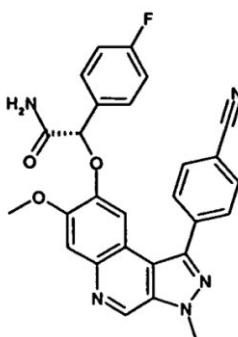
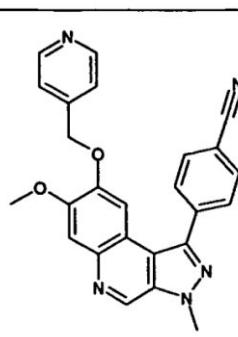
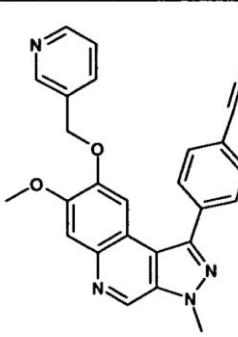
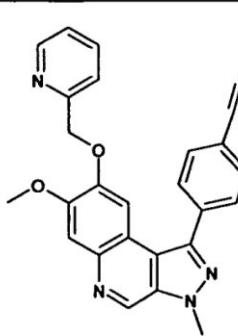
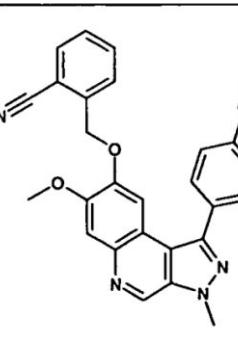
以下の群：
【表 1】

| | |
|---|---|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |

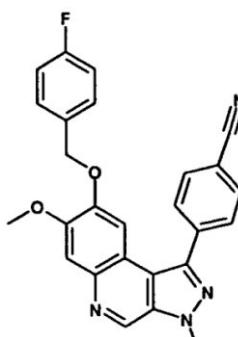
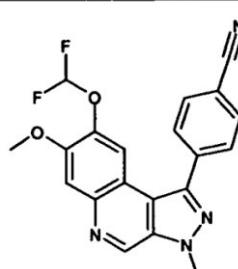
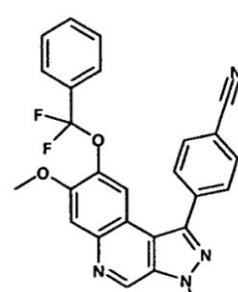
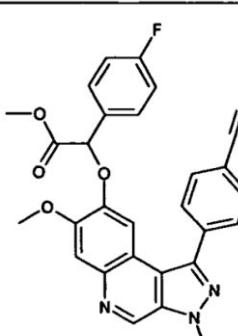
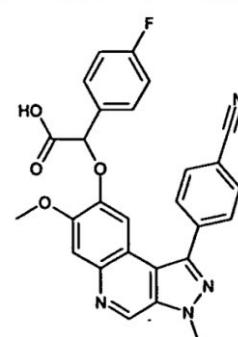
【表 2】

| | |
|---|---|
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |
| 9 |  |

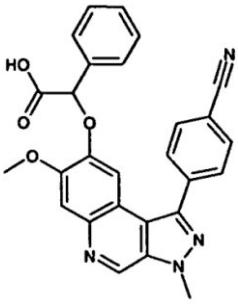
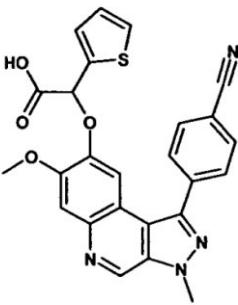
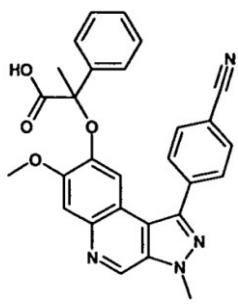
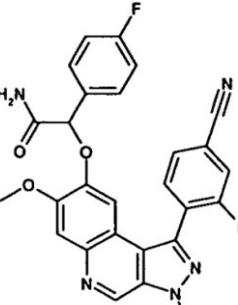
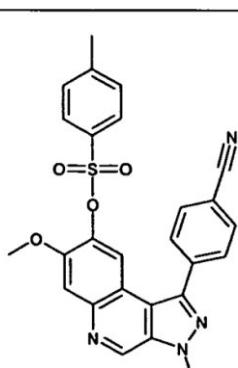
【表3】

| | |
|----|---|
| 10 |  |
| 11 |  |
| 12 |  |
| 13 |  |
| 14 |  |

【表4】

| | |
|----|---|
| 15 |  |
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |

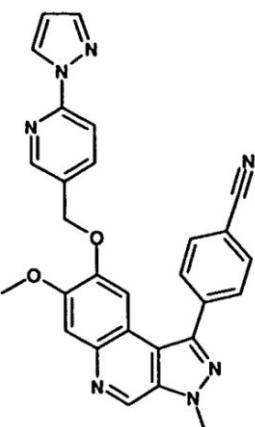
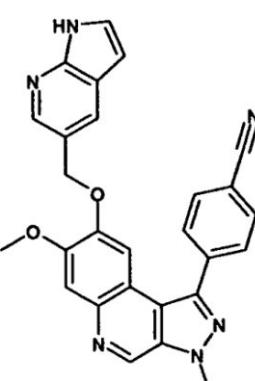
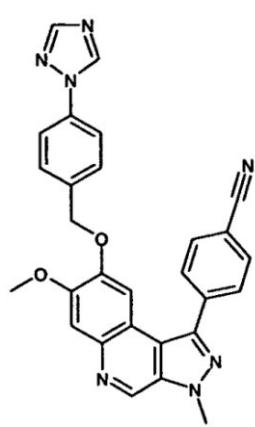
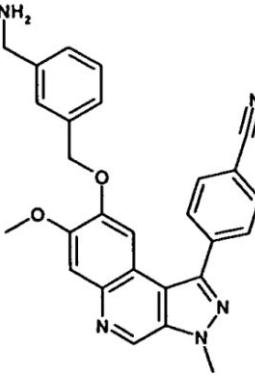
【表 5】

| | |
|----|---|
| 20 |  |
| 21 |  |
| 22 |  |
| 23 |  |
| 24 |  |

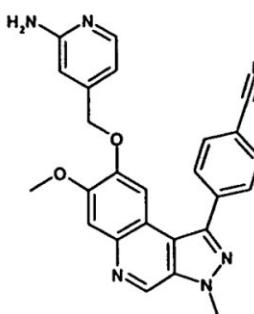
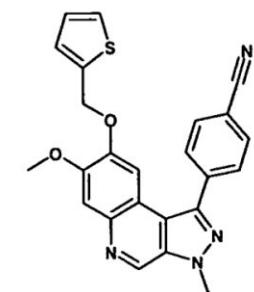
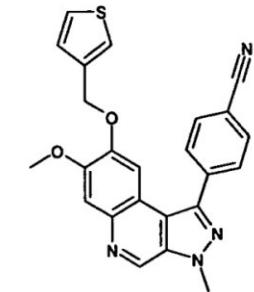
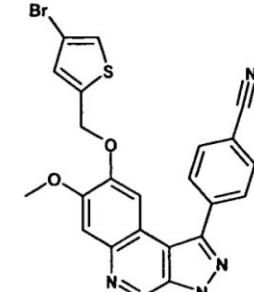
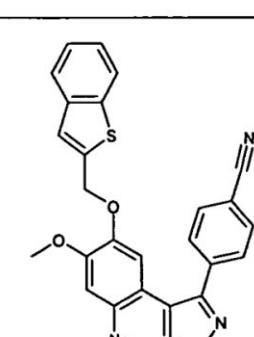
【表 6】

| | |
|----|--|
| 25 | |
| 26 | |
| 27 | |
| 28 | |

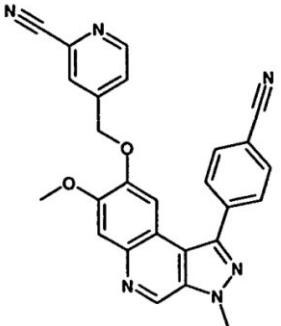
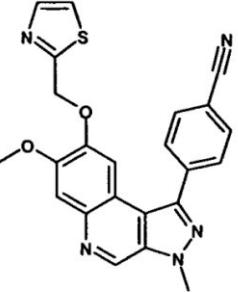
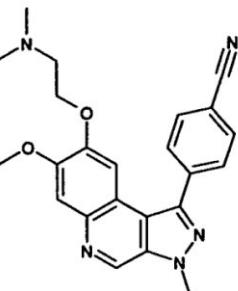
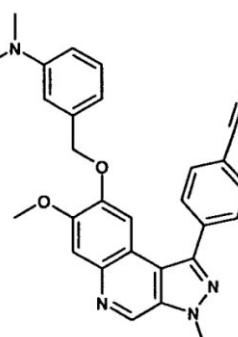
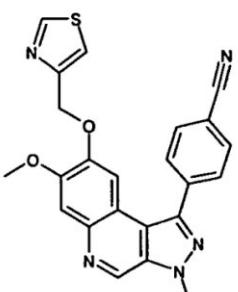
【表 7】

| | |
|-----|---|
| 29 |  |
| 30 |  |
| 31. |  |
| 32 |  |

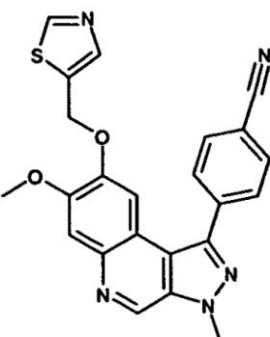
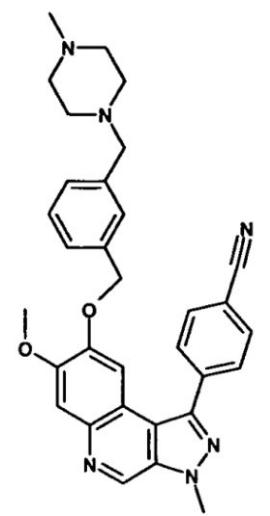
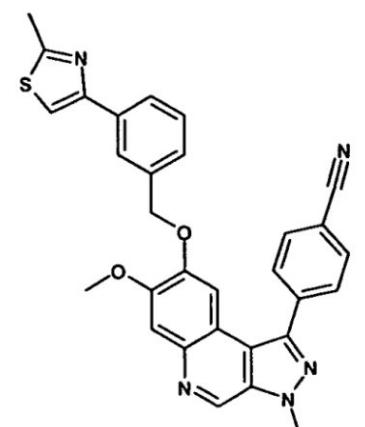
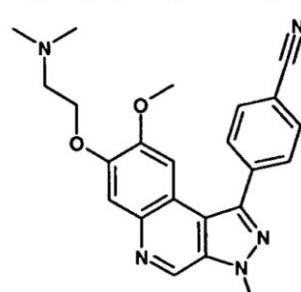
【表 8】

| | |
|----|---|
| 33 |  |
| 34 |  |
| 35 |  |
| 36 |  |
| 37 |  |

【表 9】

| | |
|----|---|
| 38 |  |
| 39 |  |
| 40 |  |
| 41 |  |
| 42 |  |

【表 10】

| | |
|----|---|
| 43 |  |
| 44 |  |
| 45 |  |
| 46 |  |

【表 1 1】

| | |
|----|--|
| 47 | |
| 48 | |
| 49 | |
| 50 | |
| 51 | |

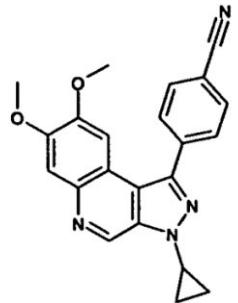
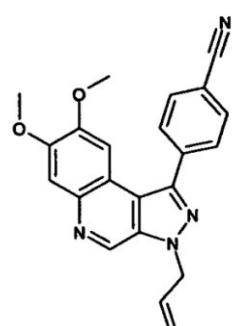
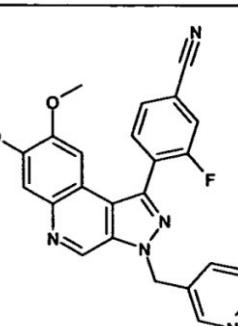
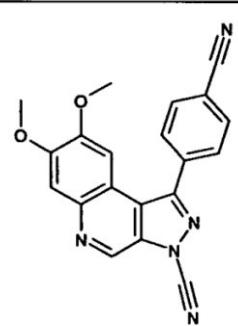
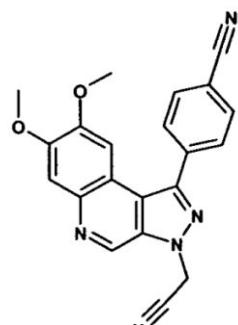
【表 1 2】

| | |
|----|--|
| 52 | |
| 53 | |
| 54 | |
| 55 | |
| 56 | |

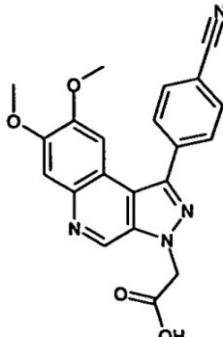
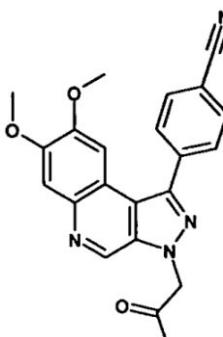
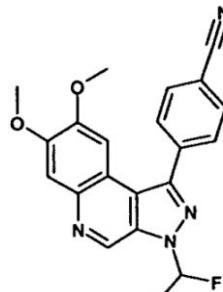
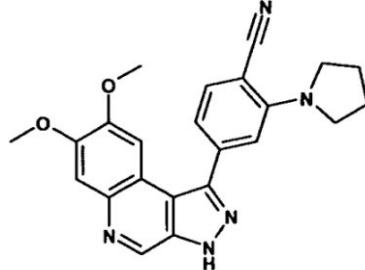
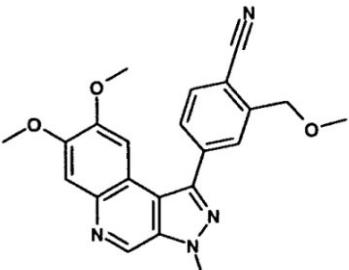
【表 1 3】

| | |
|----|--|
| 57 | |
| 58 | |
| 59 | |
| 60 | |
| 61 | |

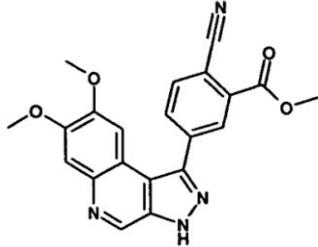
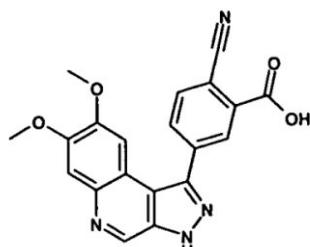
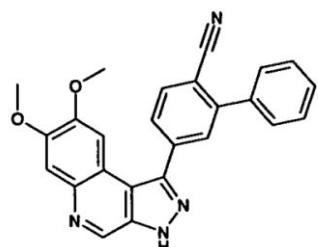
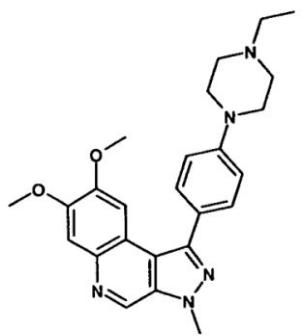
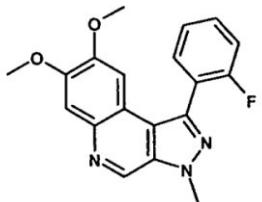
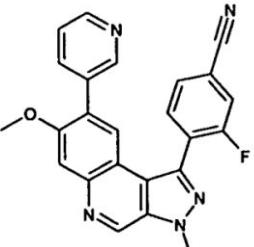
【表 14】

| | |
|----|---|
| 62 |  |
| 63 |  |
| 64 |  |
| 65 |  |
| 66 |  |

【表 15】

| | |
|----|---|
| 67 |  |
| 68 |  |
| 69 |  |
| 70 |  |
| 71 |  |

【表 16】

| | |
|----|---|
| 72 |  |
| 73 |  |
| 74 |  |
| 75 |  |
| 76 |  |
| 77 |  |

【表 17】

| | |
|----|--|
| 78 | |
| 79 | |
| 80 | |
| 81 | |
| 82 | |

【表 18】

| | |
|----|--|
| 83 | |
| 84 | |
| 85 | |
| 86 | |
| 87 | |

【表 1 9】

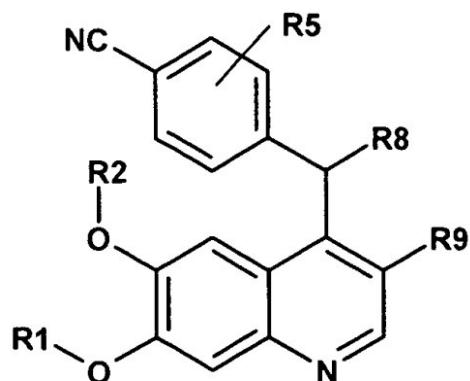
| | |
|----|--|
| 88 | |
| 89 | |
| 90 | |
| 91 | |

から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体または立体異性体、あるいは全ての比率でのその混合物。

【請求項 4】

式 (I I)

【化3】



(II)

式中、

R 8 は、 C N または = O を示し、 および

R 9 は、 N O₂ または N Y Y を示す、 ならびに

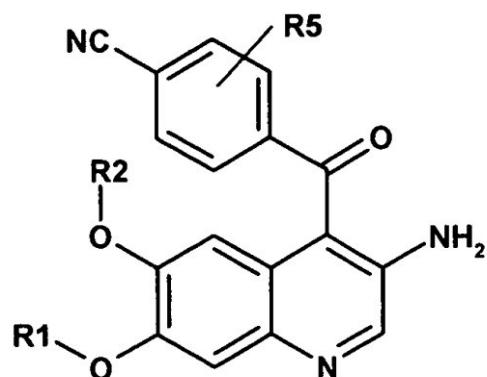
R 1 、 R 2 、 R 5 および Y は、 請求項 1 で示される意味を有する

で表される中間体化合物、 あるいはその塩、 互変異性体または立体異性体、 あるいは全ての比率でのその混合物。

【請求項 5】

部分式 (IIA)

【化4】



(IIA)

式中、

R 1 、 R 2 は、 互いに独立して、 A または - A l k - A r を示し、 および

A l k は、 1 ~ 3 個の C 原子を有するアルキレンを示し、 ここで、 1 ~ 2 個の H 原子は H a 1 により置換されていてもよく、 および

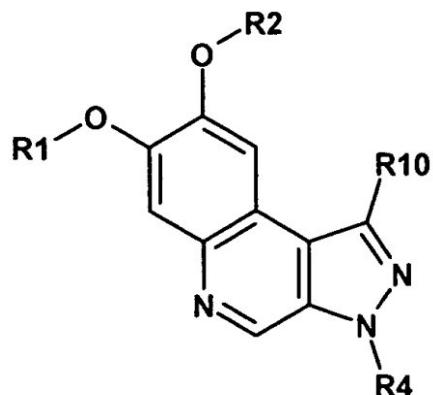
R 5 、 A 、 A r および H a 1 は請求項 2 で示される意味を有する

を有する請求項 4 に記載の中間体化合物、 あるいはその塩、 互変異性体または立体異性体、 あるいは全ての比率でのその混合物。

【請求項 6】

式 (III)

【化5】



(III)

式中、

R10は、HまたはHalを示し、および

R1、R2、R4およびHalは、請求項1で示される意味を有する
で表される中間体化合物、あるいはその塩、互変異性体または立体異性体、あるいは全て
の比率でのその混合物。

【請求項7】

式中、

R1、R2は、互いに独立して、Aまたは-alk-Arを示し、

R10は、Halを示し、および

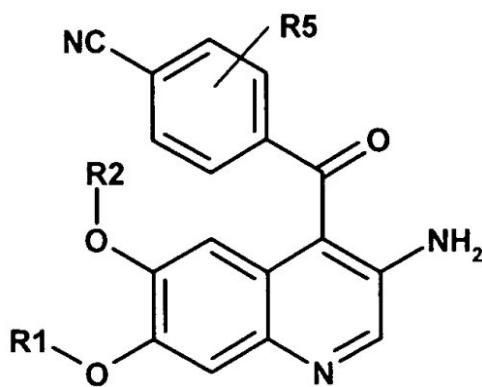
A1kは、1~3個のC原子を有するアルキレンを示し、ここで、1または2個のH原子
はHalにより置換されていてもよく、およびR4、A、ArおよびHalは、請求項2で示される意味を有する
である、請求項6に記載の中間体化合物、あるいは生理学的に許容可能なその塩、互変異
性体または立体異性体、あるいは全ての比率でのその混合物。

【請求項8】

以下のステップ：

(a) 部分式(IIA)

【化6】



(IIA)

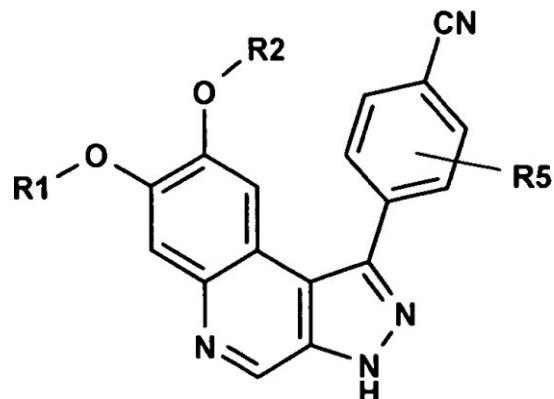
式中、

R1、R2およびR5は、請求項5で示される意味を有する、

で表される化合物の、還元剤とのおよび化合物E-NO₂、式中Eは第1主族からの元素
を示す、との酸性媒体における反応で、

部分式(IB)

【化7】

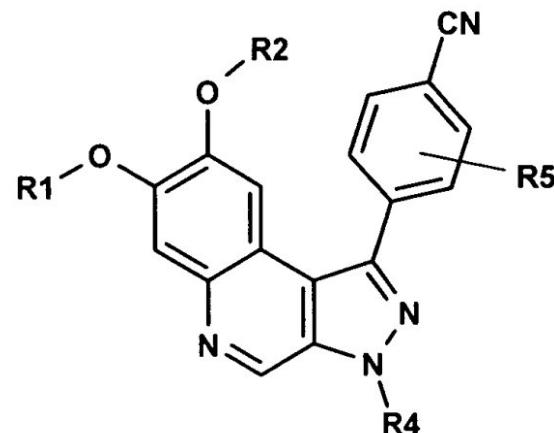


(IB)

式中、R1、R2およびR5は、請求項5で示される意味を有する
で表される化合物を得る、
および任意に

(b') 部分式(ⅠB)で表される化合物の化合物H a 1 - R 4、式中R4およびH a 1は上で示される意味を有する、との反応で
部分式(ⅠC)

【化8】

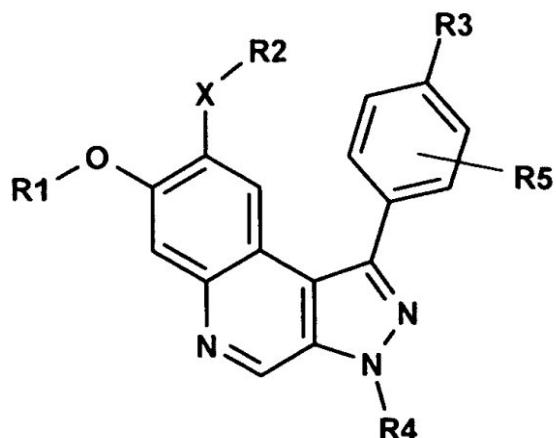


(IC)

式中、R1、R2およびR5は請求項5で示される意味を有し、およびR4は上で示される
意味を有する
で表される化合物を得る、

(b'') 部分式(ⅠC)で表される化合物のR1、-O-R2、R4、R5および/
またはCN基の変換で式(ⅠE)

【化9】



(IE)

式中、R1、R2、R3、R4、R5およびXは上で示される意味を有する、
で表される化合物を得る、

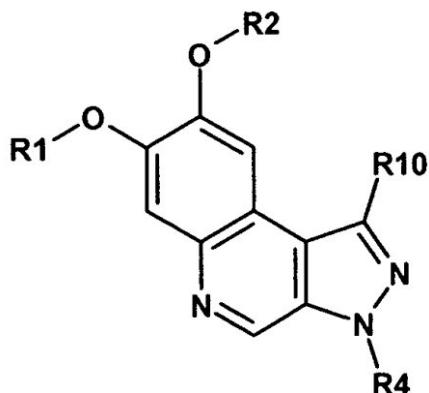
および / または

(b'') 式(IE)あるいは部分式(IB)または(IC)で表される化合物の塩基または酸の、その生理学的に許容可能な塩の1つへの変換、

または

(a) 式(III)

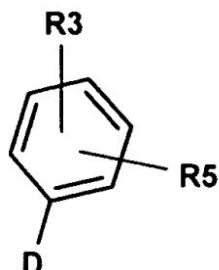
【化10】



(III)

式中、R1、R2、R4およびR10は、請求項7で示される意味を有する、
で表される化合物の式(IV)

【化11】



(IV)

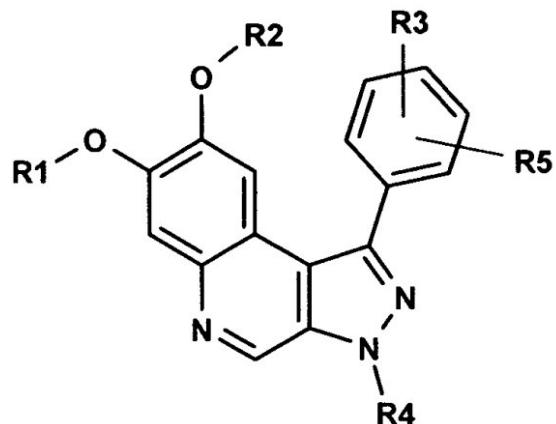
式中

Dは、ホウ酸、ホウ酸エステル、有機スズ化合物またはトリフルオロメタンスルホン酸ホウ素を示し、および

R3およびR5は、請求項1で示される意味を有する、
で表される化合物との反応で、

部分式(I D)

【化12】



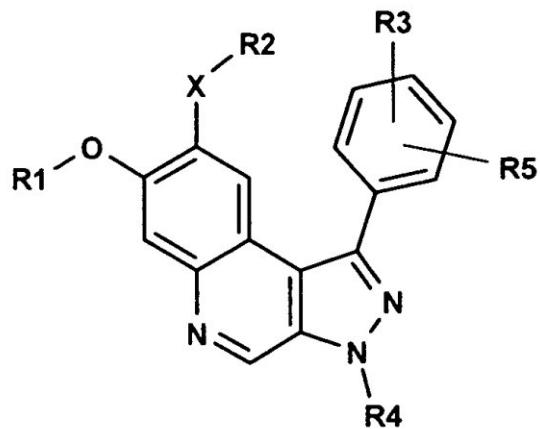
(ID)

式中、R1、R2およびR4は請求項7で示される意味を有し、
およびR3およびR5は請求項1で示される意味を有する、
で表される化合物を得る、

および任意に、

(b') 部分式(I D)で表される化合物のR1、-O-R2、R4および/またはR5の変換で式(I)

【化13】



(I)

式中、R1、R2、R3、R4、R5およびXは請求項1で示される意味を有する、
で表される化合物を得る、

および/または

(b'') 式(I)または部分式(I D)で表される化合物の塩基または酸の、その生理学的に許容可能な塩への変換、

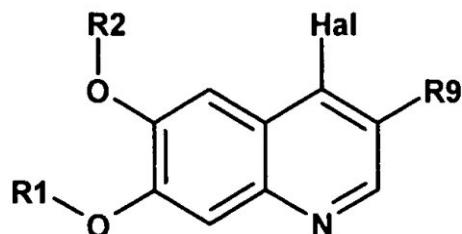
を有する、請求項1に記載の式(I)またはその部分式で表される化合物、あるいはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体または立体異性体、あるいは全ての比率でのそれらの混合物の製造方法。

【請求項 9】

以下のステップ

(a) 式 (V)

【化14】

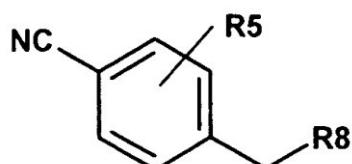


(V)

式中、

Hal は、F、Cl、Br または I を示し、および
R₁、R₂ および R₉ は、請求項 4 で示される意味を有する、
で表される化合物の式 (VI)

【化15】

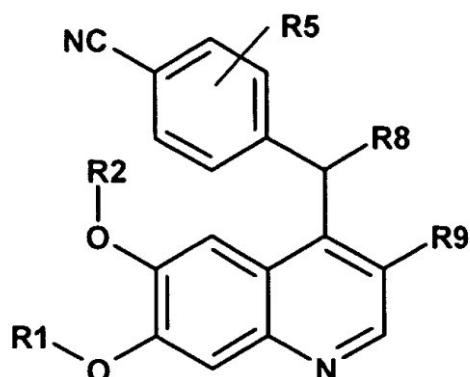


(VI)

式中、R₅ および R₈ は、請求項 4 で示される意味を有する、
で表される化合物との反応で、

式 (II)

【化16】



(II)

式中、R₁、R₂、R₅、R₈ および R₉ は請求項 4 で示される意味を有する
で表される化合物を得る、

および任意に、

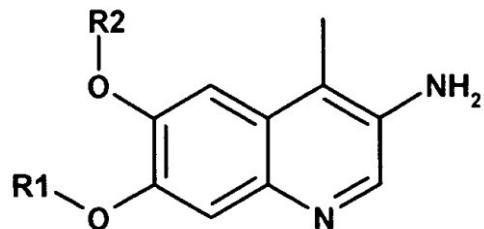
(b) 式 (II) で表される化合物の塩基または酸のその塩の 1 つへの変換、
を有する、請求項 4 に記載の式 (II) で表される中間体化合物、あるいはその塩、互変
異性体または立体異性体、あるいは全ての比率でのそれらの混合物の製造方法。

【請求項 10】

以下のステップ：

(a) 式 (VII)

【化17】

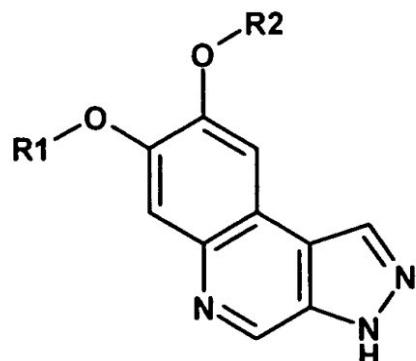


(VII)

式中、R₁およびR₂は、請求項6で示される意味を有する、
で表される化合物の、

化合物E-NO₂、式中、Eは第1主族からの元素を示す、との酸性媒体中での反応で、
部分式

【化18】



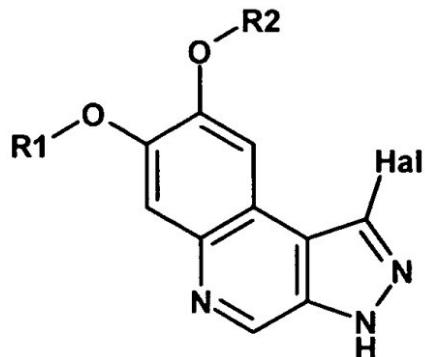
(III A)

式中、R₁およびR₂は、請求項6で示される意味を有する、
で表される化合物を得る、

および任意に、

(b') 部分式(IIIA)で表される化合物のハロゲン化で、式(IIIB)

【化19】



(IIIB)

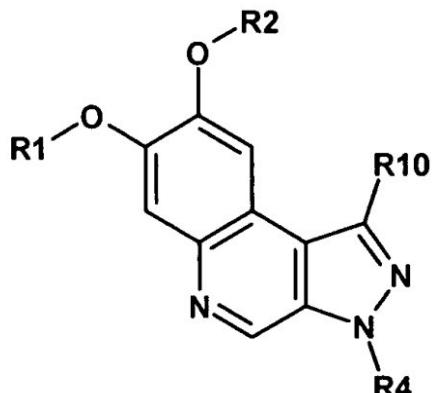
式中、R₁、R₂およびHalは、請求項6で示される意味を有する、
で表される化合物を得る、

(b'') 式(IIIA)または(IIIB)で表される化合物のHal-R₄、式中

R 4 および H a 1 は請求項 6 で示される意味を有する、との反応で、

式 (I I I)

【化 2 0】



(III)

式中、R 1 、 R 2 、 R 4 および R 1 0 は、請求項 6 で示される意味を有する、
で表される化合物を得る、

および / または

(b ' ') 式 (I I I) で表される化合物のその塩の 1 つへの変換

を有する、請求項 6 に記載の式 (I I I) で表される中間体化合物またはその部分式、あるいはその塩、互変異性体または立体異性体、または全ての比率でのその混合物の製造方法。

【請求項 1 1】

セリン / トレオニンプロテインキナーゼの阻害のため、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 1 2】

P I K K の阻害のための、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 1 3】

D N A - P K の阻害のための、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物の、抗癌剤および / またはイオン化放射線に対する癌細胞の感作のためであり、ただし当該感作がヒト身体において *in vivo* で起こらない使用。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物ならびに / またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および / もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を含む、医薬。

【請求項 1 6】

活性化合物として、有効量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物ならびに / またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および / もしくは立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を、薬学的に耐容される補助剤と一緒に、少なくとも 1 種の抗癌剤と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項 1 7】

癌、腫瘍、転移および／または血管新生障害の予防、療法および／または進行抑制において、放射線療法と、および／または少なくとも1種の抗癌剤と組み合わせて使用するための、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体もしくは立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

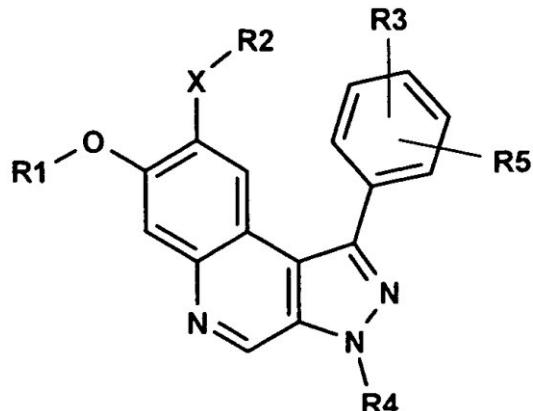
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

本発明の目的は、独立請求項により達成される。従属請求項は、好ましい態様を含む。本発明により、式(I)で表される化合物

【化2】



(I)

式中

R1は、Y、-Alk-OY、-Alk-NYYまたは-Alk-Arを示し、
R2は、Y、-Alk-OY、-Alk-NYY、-C(Y)(R6)(R7)、-C(Hal)(R6)(R7)、-SO₂A、-SO₂-Arまたは-POOH-Arを示し、
R3は、H、Hal、CN、-Alk-CN、-Alk-NYY、Het¹またはHet²を示し、

R4は、Hal、Y、Cyc、CN、-Alk-CN、-Alk-COOY、-Alk-CO-NYYまたはHet¹を示し、

R5は、Hal、Y、OY、NYY、-NY-COY、COOY、-CO-NYY、-CO-NY-Alk-OY、-Alk-OY、-Alk-NYY、Ar、Het¹またはHet²を示し、

R3、R5は、一緒にまた、-Alk-CO-NY-を示し、

R6は、Hal、Y、-COOY、-CO-NYY、-CO-NY-OY、-CO-NY-C(=NH)-NYY、-CO-NY-Alk-OY、-CO-NY-Alk-NYY、-CO-NY-Alk-SO₂-NYY、-CO-NY-Alk-Ar、-CO-NY-Alk-Het²または-CO-NY-O-Alk-CNを示し、

R7は、Ar、Het¹または-Het¹-Het¹を示し、

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0078

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 7 8 】

式中、

R₁、R₂は、互いに独立して、Aまたは-A₁k-A_rを示し、

R₅は、H_al、Y、C_{OO}Y、A₁k-OAまたはH_et²を示し、

Yは、HまたはAを示し、

Aは、1～4個のC原子を有する非分枝のまたは分枝のアルキルを示し、ここで、互いに独立して、1～3個のH原子はH_alにより置換されていてもよく、

A₁kは、1～3個のC原子を有するアルキレンを示し、ここで1～2個のH原子はH_alにより置換されていてもよく、

A_rは、非置換であるか、またはH_alにより単置換されているフェニルを示し、

H_et²は、非置換であるか、またはAにより単置換されていてもよい、3～5個のC原子および1～2個のNおよび/またはO原子を有する、単環式の飽和ヘテロ環を示し、および

H_alは、F、C₁、B_rまたはIを示す、

で表される化合物の、還元剤とのおよび化合物E-NO₂、式中Eは第1主族からの元素を示す、との酸性媒体における反応で

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/EP2011/003127 |
|---|

| |
|---|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D215/38 C07D471/04 A61K31/4745 A61P35/00 ADD. |
|---|

| |
|---|
| 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) 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 |
|------------------------|

| |
|--|
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |
|--|

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | WO 2009/155527 A2 (PROGENICS PHARM INC [US]; QIAN DAPENG [US]; HAN AMY QI [US]; HAMILTON) 23 December 2009 (2009-12-23) cited in the application the whole document ----- | 1-15 |
| A | WO 2006/122806 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; GARCIA-ECHEVERRIA CARLOS) 23 November 2006 (2006-11-23) the whole document ----- | 1-15 |



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 | Date of mailing of the international search report |
|---|--|

| | |
|----------------|------------|
| 5 October 2011 | 18/10/2011 |
|----------------|------------|

| | |
|--|--------------------|
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer |
|--|--------------------|

| |
|------------------|
| Von Daacke, Axel |
|------------------|

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

| |
|------------------------------|
| International application No |
| PCT/EP2011/003127 |

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|----|------------------|---|--|--|
| WO 2009155527 | A2 | 23-12-2009 | EP 2303890 A2 US 2011212053 A1 | | 06-04-2011 01-09-2011 |
| <hr/> | | | | | |
| WO 2006122806 | A2 | 23-11-2006 | AR 054127 A1 AU 2006249071 A1 BR P10610321 A2 CA 2608496 A1 CN 101495477 A EA 200702387 A1 EP 1888578 A2 EP 2292617 A1 EP 2270008 A1 JP 2008540599 A KR 20080009724 A MA 29462 B1 NI 200700296 A NZ 562890 A PE 00042007 A1 SM AP200700051 A US 2010056558 A1 US 2008194579 A1 ZA 200709074 A | | 06-06-2007 23-11-2006 15-06-2010 23-11-2006 29-07-2009 30-06-2008 20-02-2008 09-03-2011 05-01-2011 20-11-2008 29-01-2008 02-05-2008 24-07-2008 24-12-2010 30-01-2007 28-11-2007 04-03-2010 14-08-2008 25-09-2008 |
| <hr/> | | | | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

| |
|---|
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP2011/003127 |
|---|

| |
|--|
| A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D215/38 C07D471/04 A61K31/4745 A61P35/00 ADD. |
|--|

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | WO 2009/155527 A2 (PROGENICS PHARM INC [US]; QIAN DAPENG [US]; HAN AMY QI [US]; HAMILTON) 23. Dezember 2009 (2009-12-23) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----- | 1-15 |
| A | WO 2006/122806 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; GARCIA-ECHEVERRIA CARLOS) 23. November 2006 (2006-11-23) das ganze Dokument ----- | 1-15 |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

| | |
|---|---|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 5. Oktober 2011 | Abeendedatum des internationalen Recherchenberichts 18/10/2011 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Von Daacke, Axel |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/003127

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|----------------------------|---|--|
| WO 2009155527 A2 | 23-12-2009 | EP 2303890 A2 US 2011212053 A1 | 06-04-2011 01-09-2011 |
| ----- | | | |
| WO 2006122806 A2 | 23-11-2006 | AR 054127 A1 AU 2006249071 A1 BR PI0610321 A2 CA 2608496 A1 CN 101495477 A EA 200702387 A1 EP 1888578 A2 EP 2292617 A1 EP 2270008 A1 JP 2008540599 A KR 20080009724 A MA 29462 B1 NI 200700296 A NZ 562890 A PE 00042007 A1 SM AP200700051 A US 2010056558 A1 US 2008194579 A1 ZA 200709074 A | 06-06-2007 23-11-2006 15-06-2010 23-11-2006 29-07-2009 30-06-2008 20-02-2008 09-03-2011 05-01-2011 20-11-2008 29-01-2008 02-05-2008 24-07-2008 24-12-2010 30-01-2007 28-11-2007 04-03-2010 14-08-2008 25-09-2008 |
| ----- | | | |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード(参考) |
|--------------------------|----------------|------------|
| C 0 7 D 519/00 (2006.01) | C 0 7 D 519/00 | 3 1 1 |
| A 6 1 K 31/496 (2006.01) | A 6 1 K 31/496 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 35/04 (2006.01) | A 6 1 P 35/04 | |
| A 6 1 P 9/14 (2006.01) | A 6 1 P 9/14 | |
| C 0 7 F 9/6561 (2006.01) | C 0 7 F 9/6561 | C S P |

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100135943

弁理士 三橋 規樹

(72) 発明者 フックス, トーマス

ドイツ連邦共和国 6 4 6 2 5 ベンスハイム - アウアーバッハ、ヤーンシュトラーセ 1 2

(72) 発明者 メルスキー, ヴェルナー

ドイツ連邦共和国 6 4 6 7 3 ツヴィンゲンベルク、カツツェネルンボーゲンヴェーク 1

(72) 発明者 ツェンケ, フランク

ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 1 ダルムシュタット、シュルツエンガッセ 7

F ターム(参考) 4C065 AA05 AA18 BB05 CC09 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK03 KK05

KK09 LL03 PP03 PP09 PP10 PP12 PP15 PP16 PP18 PP19

4C072 MM02 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA44 ZB26

ZC02 ZC20

4H050 AA01 AA03 AB20 AB28

【要約の続き】

