

(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2013-525438

(P2013-525438A)

(43) 公表日 平成25年6月20日 (2013.6.20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 209/08</b> (2006.01)	C O 7 D 209/08	4 C O 3 1
<b>C07D 209/34</b> (2006.01)	C O 7 D 209/34	4 C O 5 6
<b>C07D 215/36</b> (2006.01)	C O 7 D 215/36	4 C O 6 3
<b>A61K 31/404</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 C O 8 6
<b>A61K 31/4704</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/4704	4 C 2 0 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 65 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-508139 (P2013-508139)  
 (86) (22) 出願日 平成23年4月26日 (2011.4.26)  
 (85) 翻訳文提出日 平成24年12月20日 (2012.12.20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/033852  
 (87) 国際公開番号 W02011/137089  
 (87) 国際公開日 平成23年11月3日 (2011.11.3)  
 (31) 優先権主張番号 61/329, 158  
 (32) 優先日 平成22年4月29日 (2010.4.29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

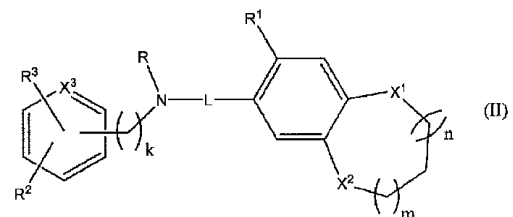
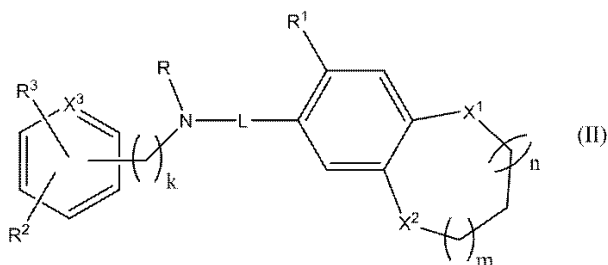
(71) 出願人 510002280  
 アメリカ合衆国  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 208  
 92-7660 ベトヘスダ エムエスシ  
 ー7660 スイテ325 エクエクトイ  
 ブ ボウレバルド 6011 ナショナル  
 インスティテュート オブ ヘルス オ  
 フィス オブ テクノロジー トランスフ  
 ザー  
 (74) 代理人 100080791  
 弁理士 高島 一  
 (74) 代理人 100125070  
 弁理士 土井 京子  
 (74) 代理人 100136629  
 弁理士 鎌田 光宜

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒトピルビン酸キナーゼ活性剤

## (57) 【要約】

PKM2の活性化を治療することができる多くの疾患（例えば癌）の治療に有用な、式(II)の化合物を含む式(I)の化合物であるピルビン酸キナーゼM2活性剤を開示する。

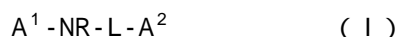


(各式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $L$ 、 $R$ 、 $R^1 \sim R^3$ 、 $X^1 \sim X^3$ 、 $k$ 、 $n$ 及び $m$ は明細書中で定義した通りである。)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (1) :



[式中、

A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、R'又はR''であり；RはH又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；LはSO<sub>2</sub>又はCOであり；

R'は縮合二環であり、二環の一方の環は、フェニルであり、窒素原子で、又はLがSO<sub>2</sub>の場合に硫黄原子で若しくはLがCOの場合に炭素原子でNR-L部位と結合し、二環の他方の環はアリール、ヘテロアリール、シクリル又はヘテロシクリルであり、R'はアリール、ヘテロアリール、シクリル、アルキル、アルコキシル、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル-CO-及びヘテロシクリルからなる群（ハロゲン及びNH<sub>2</sub>以外はそれぞれさらにNH<sub>2</sub>、OH、NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル及びN-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選ばれる1個以上の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1個以上の置換基で一方又は両方の環が置換されていてもよく；及び

R''は、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、シアノ、アルキレンジオキシ、アリール、ヘテロアリール、ベンジル、B(OH)<sub>2</sub>及び1個以上のハロゲンで置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選ばれる1個以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ベンジル若しくはヘテロアリール、又はハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、アルキレンジオキシ、アリール、ヘテロアリール、ベンジル及び1個以上のハロゲンで置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選ばれる1個以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、シクリル若しくはヘテロシクリルで縮合されていてもよいフェニルである。]

の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 2】

A<sup>1</sup>がR''であり、且つA<sup>2</sup>がR'である、請求項1に記載の化合物又は塩。

## 【請求項 3】

R'の二環のフェニル環が、アリール、ヘテロアリール、シクリル、アルキル、アルコキシル、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル-CO-及びヘテロシクリルからなる群（ハロゲン及びNH<sub>2</sub>以外はそれぞれさらにNH<sub>2</sub>、OH、NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル及びN-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選ばれる1個以上の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1個以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、シクリル又はヘテロシクリルと縮合している、請求項1又は2に記載の化合物又は塩。

## 【請求項 4】

R'又はR''のシクリル又はヘテロシクリルが、5員、6員又は7員環である、請求項1～3の何れか1項に記載の化合物又は塩。

## 【請求項 5】

ヘテロシクリルに1個又は2個のヘテロ原子が含まれる、請求項1～4の何れか1項に記載の化合物又は塩。

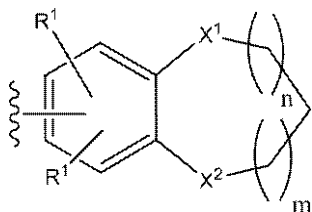
## 【請求項 6】

Rがメチル又はHである、請求項1～5の何れか1項に記載の化合物又は塩。

## 【請求項 7】

R'が

## 【化 1】



[ 式中、

$X^1$  及び  $X^2$  はそれぞれ独立して O、 $NR^6$  又は  $CR^7R^8$  であり；

$X^1$  及び  $X^2$  を含む環の何れの  $CH_2-CH_2$  部位も、 $CH=CH$  部位で置き換えてもよく；

$X^1$  及び  $X^2$  を含む環の何れの  $NH-CH_2$  部位も、 $N=CH$  部位で置き換えてもよく；

$X^1$  及び  $X^2$  を含む環の何れのメチレンも、カルボニルで置き換えてもよく；

$n$  及び  $m$  は、それぞれ独立して 0、1 又は 2 であり、且つ  $n+m$  が 0 ~ 2 であり；

各  $R^1$  は独立して H、ハロゲン、アルキル、アルコキシル、 $NH_2$ 、 $NH-(C_1-C_4)$  アルキル、 $N-(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクリル又はヘテロシクリルであり、ハロゲン及び  $NH_2$  以外は、それぞれ、さらに  $NH_2$ 、OH、 $NH-(C_1-C_4)$  アルキル及び  $N-(C_1-C_4)$  アルキルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよく；

$R^6$  は H、アルキル、アルキルカルボキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリル又はヘテロシクリルであり、それぞれ、さらに  $NH_2$ 、OH、 $NH-(C_1-C_4)$  アルキル及び  $N-(C_1-C_4)$  アルキルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよく；及び

$R^7$  及び  $R^8$  は、それぞれ独立して H、ハロゲン、アルキル、アルコキシル、 $NH_2$ 、 $NH-(C_1-C_4)$  アルキル、 $N-(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクリル又はヘテロシクリルであり、ハロゲン及び  $NH_2$  以外は、それぞれ、さらに  $NH_2$ 、OH、 $NH-(C_1-C_4)$  アルキル及び  $N-(C_1-C_4)$  アルキルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよい。] である、請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

## 【請求項 8】

1 個の  $R^1$  が  $NR-L$  部位に結合する炭素に対してオルト位である、請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

## 【請求項 9】

1 個の  $R^1$  が H、F、Cl、Br、メチル、 $N(Me)_2$ 、NHMe、1-ピペリジニル、2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ、ピロリジン-1-イル、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジエチルアミノ、1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ、2-ヒドロキシエチルアミノ又はフェニルである、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

## 【請求項 10】

$R'$  がメチル及びアセチルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

## 【請求項 11】

$R'$  は 3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンイル、インドリン-2-オンイル、4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オンイル、2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンイル、4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンイル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンイル、1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンイル、1-(インドリン-1-イル)エタノニル、1-メチル-1H-インドリル、1-アセチル-2-メチルインドリニル、6-クロロ-2-オキシインドリニル、3,3-ジクロロ-2-オキシインドリニル、7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、2-オキソ-7-(ピロリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(2-ヒドロキシ-2-メ

10

20

30

40

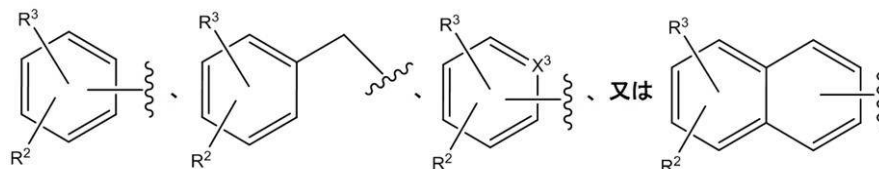
50

チルプロピルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(ジエチルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、(S)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル又は(R)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニルである、請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

【請求項 12】

R' ' が

【化 2】



[ 式中、

X<sup>3</sup> は N 又は CH であり、X<sup>3</sup> が N の場合、NR-L 部位は X<sup>3</sup> を含む環の C に結合し；

R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> はそれぞれ独立して H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシル、シアノ、B(OH)<sub>2</sub>、フェニル、1 個以上のハロゲンで置換されている C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル又は一緒になってアルキレンジオキシルを形成する。] である、請求項 1 ~ 11 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

【請求項 13】

R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> がそれぞれ独立して H、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、シアノ、トリフルオロメチル、フェニル、B(OH)<sub>2</sub> 又は一緒になってアルキレンジオキシルを形成する、請求項 12 に記載の化合物又は塩。

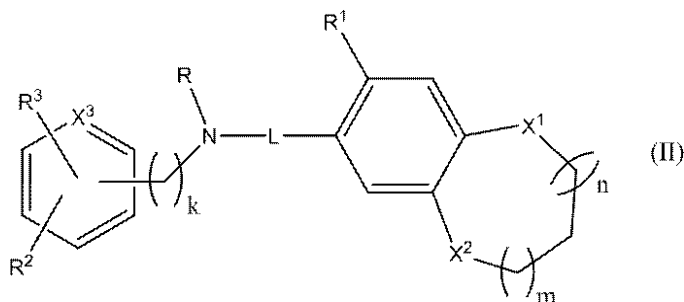
【請求項 14】

R' ' が 3,4-ジメチルフェニル、3-クロロフェニル、メタ-トリル、3-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、ピフェニル-3-イル、ピリジン-3-イル、4-クロロフェニル、パラ-トリル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、オルト-トリル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、ナフタレン-2-イル、ナフタレン-1-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル、ベンジル、3-クロロ-4-メチルフェニル、3,4-ジクロロフェニル、5-クロロ-2-メチルフェニル、3-シアノフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、3-フェニルボロン酸、4-フルオロ-3-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、4-クロロ-3-メチルフェニル又は 3-クロロ-4-フルオロフェニルである、請求項 1 ~ 13 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

【請求項 15】

式(I)の化合物が式(II)：

【化 3】



[ 式中、

X<sup>1</sup> 及び X<sup>2</sup> はそれぞれ独立して O、NR<sup>6</sup> 又は CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> であり；

X<sup>3</sup> は N 又は CH であり、X<sup>3</sup> が N の場合、NR-L 部位は X<sup>3</sup> を含む環の C と結合し；

10

20

30

40

50

$X^1$  及び  $X^2$  を含む環の何れの  $CH_2-CH_2$  部位も  $CH=CH$  部位で置き換えてもよく；

$X^1$  及び  $X^2$  を含む環の何れの  $NH-CH_2$  部位も  $N=CH$  部位で置き換えてもよく；

$X^1$  及び  $X^2$  を含む環の何れのメチレンもカルボニルで置き換えてもよく；

$n$  及び  $m$  はそれぞれ独立して 0、1 又は 2 であり、且つ  $n+m$  は 0 ~ 2 であり；

$k$  は 0 又は 1 であり；

$R^1$  は H、ハロゲン、アルキル、アルコキシル、 $NH_2$ 、 $NH-(C_1-C_4)$  アルキル、 $N-(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクリル又はヘテロシクリルであり、ハロゲン及び  $NH_2$  以外は、それぞれさらに  $NH_2$ 、 $OH$ 、 $NH-(C_1-C_4)$  アルキル及び  $N-(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルキルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されているもよく；

10

$R^2$  及び  $R^3$  はそれぞれ独立して H、ハロゲン、 $C_1-C_4$  アルキル、 $C_1-C_4$  アルコキシル、シアノ、 $B(OH)_2$ 、フェニル、1 個以上のハロゲンで置換されている  $C_1-C_4$  アルキル又は一緒になってアルキレンジオキシ又は  $X^3$  を含む環の  $CH:CH$  部位に縮合したフェニルを形成し；

$R^6$  は H、アルキル、アルキルカルボキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリル又はヘテロシクリルであり、それぞれさらに  $NH_2$ 、 $OH$ 、 $NH-(C_1-C_4)$  アルキル及び  $N-(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルキルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されているもよく；及び

$R^7$  及び  $R^8$  はそれぞれ独立して H、ハロゲン、アルキル、アルコキシル、 $NH_2$ 、 $NH-(C_1-C_4)$  アルキル、 $N-(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクリル又はヘテロシクリルであり、ハロゲン及び  $NH_2$  以外は、それぞれさらに  $NH_2$ 、 $OH$ 、 $NH-(C_1-C_4)$  アルキル及び  $N-(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルキルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されているもよい。] の化合物である、請求項 1 ~ 14 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

20

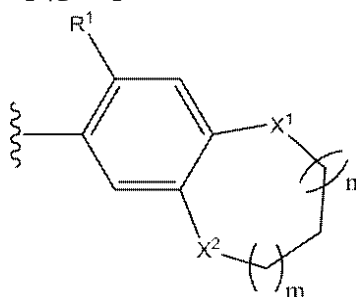
【請求項 16】

$R^1$  が H、F、Cl、Br、メチル、 $N(Me)_2$ 、 $NHMe$ 、1-ピペリジニル、2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ、ピロリジン-1-イル、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジエチルアミノ、1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ、2-ヒドロキシエチルアミノ又はフェニルである、請求項 15 に記載の化合物又は塩。

30

【請求項 17】

【化 4】

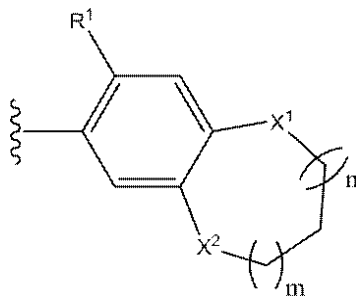


がメチル及びアセチルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されているもよい、請求項 15 又は 16 に記載の化合物又は塩。

40

【請求項 18】

## 【化 5】



が3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンイル、インドリン-2-オンイル、4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オンイル、2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンイル、4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンイル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンイル、1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンイル、1-(インドリン-1-イル)エタノニル、1-メチル-1H-インドリル、1-アセチル-2-メチルインドリニル、6-クロロ-2-オキシインドリン、3,3-ジクロロ-2-オキシインドリニル、7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、2-オキソ-7-(ピロリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(ジエチルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、(S)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル又は(R)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニルである、請求項 15 ~ 17 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

10

20

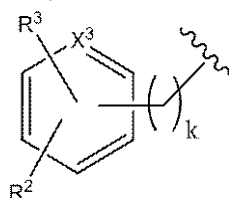
## 【請求項 19】

$R^2$  及び  $R^3$  がそれぞれ独立してH、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、シアノ、トリフルオロメチル、フェニル、 $B(OH)_2$ 、又は一緒になってアルキレンジオキシル若しくは $X^3$ を含む環のCH:CH部位に縮合したフェニルを形成する、請求項 15 ~ 18 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

30

## 【請求項 20】

## 【化 6】



が3,4-ジメチルフェニル、3-クロロフェニル、メタ-トリル、3-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、ビフェニル-3-イル、ピリジン-3-イル、4-クロロフェニル、パラ-トリル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、オルト-トリル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、ナフタレン-2-イル、ナフタレン-1-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル、ベンジル、3-クロロ-4-メチルフェニル、3,4-ジクロロフェニル、5-クロロ-2-メチルフェニル、3-シアノフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、3-フェニルボロン酸、4-フルオロ-3-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、4-クロロ-3-メチルフェニル又は3-クロロ-4-フルオロフェニルである、請求項 15 ~ 19 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

40

## 【請求項 21】

化合物が、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

50

- N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソインドリン-5-スルホンアミド、  
 N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-7-スルホンアミド、  
 N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-スルホンアミド、  
 N-(3,4-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-スルホンアミド、  
 N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-スルホンアミド、  
 N-(3,4-ジメチルフェニル)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-スルホンアミド、 10  
 1-アセチル-N-(3,4-ジメチルフェニル)インドリン-5-スルホンアミド、  
 N-(3,4-ジメチルフェニル)-1-メチル-1H-インドール-5-スルホンアミド、  
 N-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 2-オキソ-N-m-トリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 N-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 N-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 2-オキソ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、 20  
 N-(ピフェニル-3-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 2-オキソ-N-(ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 N-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 2-オキソ-N-p-トリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 N-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 N-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 2-オキソ-N-o-トリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、 30  
 N-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 N-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 N-(ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 N-(ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 N-ベンジル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、 40  
 7-(ジメチルアミノ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-7-(ピペリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
 6-クロロ-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-スルホンアミド、  
 6-(ジメチルアミノ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノ 50

リン-7-スルホンアミド、

6-クロロ-N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミド、

6-プロモ-N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-オキソ-6-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-N-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキサミド、

N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

6-クロロ-N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-スルホンアミド、

N-(3-シアノフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

1-アセチル-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-メチルインドリン-5-スルホンアミド、

N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

6-クロロ-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-スルホンアミド、

N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

3-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド)フェニルボロン酸、

N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

6-クロロ-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソインドリン-5-スルホンアミド、

N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

6-クロロ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-スルホンアミド、

3,3-ジクロロ-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソインドリン-5-スルホンアミド、

7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-7-(ピロリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

10

20

30

40

50



N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

7-(ジエチルアミノ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

(S)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

(R)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

(S)-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

(S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、又は

(S)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミドである、請求項 1 ~ 19 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

#### 【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 2 1 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩及び医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

#### 【請求項 2 3】

ヒトPK-M2の活性化に反応する疾患の治療に使用するための請求項 1 ~ 2 1 の何れか 1 項に記載の化合物又は塩。

#### 【請求項 2 4】

ヒトPK-M2の活性化に反応する疾患が癌である、請求項 2 3 に記載の化合物又は塩。

#### 【請求項 2 5】

癌が白血病、真性赤血球増加、リンパ腫、ワルデンストレーマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、重鎖病、上皮性悪性腫瘍又は非上皮性悪性腫瘍である、請求項 2 4 に記載の化合物又は塩。

#### 【請求項 2 6】

癌が、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性脊髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、慢性白血病、慢性脊髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、ホジキン病、非ホジキン病、繊維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、悪性中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、胞巣状横紋筋肉腫、結腸癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原生癌、腎細胞癌、肝臓癌、胆管癌、肝臓内の胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期腫瘍、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫及び網膜芽細胞腫、骨肉腫、脳腫瘍、肛門の癌、肛門管の癌、肛門直腸の癌、目の癌、関節の癌、首の癌、胆嚢の癌、胸膜の癌、鼻の癌、鼻腔の癌、中耳の癌、口腔癌、陰門の癌、食道癌、消化管カルチノイド腫瘍、下咽頭癌、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、鼻咽腔癌、非小細胞肺癌、腹膜癌、網癌、腸間膜癌、咽頭癌、直腸癌、腎臓癌、小腸癌、軟組織癌、胃癌、甲状腺癌又は尿管癌である、請求項 2 4 に記載の化合物又は塩。

10

20

30

40

50

## 【請求項 27】

癌が肝臓癌である、請求項 26 に記載の化合物又は塩。

## 【請求項 28】

ヒトPK-M2の活性化に反応する疾患の治療方法であって、治療を必要とする患者に治療有効量の、請求項 1～21の何れか 1 項に記載の化合物又は塩を投与することを含む方法。

## 【請求項 29】

ヒトPK-M2の活性化に反応する疾患が癌である、請求項 28 に記載の方法。

## 【請求項 30】

癌が白血病、真性赤血球増加、リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、重鎖病、上皮性悪性腫瘍又は非上皮性悪性腫瘍である、請求項 29 に記載の方法。

## 【請求項 31】

癌が、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性脊髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、慢性白血病、慢性脊髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、ホジキン病、非ホジキン病、繊維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、悪性中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、胞巣状横紋筋肉腫、結腸癌、膀胱癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝臓癌、胆管癌、肝臓内の胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期腫瘍、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫及び網膜芽細胞腫、骨肉腫、脳腫瘍、肛門の癌、肛門管の癌、肛門直腸の癌、目の癌、関節の癌、首の癌、胆嚢の癌、胸膜の癌、鼻の癌、鼻腔の癌、中耳の癌、口腔癌、陰門の癌、食道癌、消化管カルチノイド腫瘍、下咽頭癌、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、鼻咽腔癌、非小細胞肺癌、腹膜癌、網癌、腸間膜癌、咽頭癌、直腸癌、腎臓癌、小腸癌、軟組織癌、胃癌、甲状腺癌又は尿管癌である、請求項 29 に記載の方法。

## 【請求項 32】

癌が肝臓癌である、請求項 31 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

〔関連出願の相互参照〕

本願は2010年4月29日付 出願の米国仮特許出願No.61/329,158の利益を主張しその開示を参照することにより援用する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ピルビン酸キナーゼ (PK) は、ホスホエノールピルビン酸からアデノシン二リン酸 (ADP) ヘリン酸基を転移し 1 分子のピルビン酸と 1 分子のアデノシン三リン酸 (ATP) の生成を触媒する解糖系における最終段階で作用する重要な代謝酵素である。ヒトにおいて、2 つのピルビン酸キナーゼ遺伝子が存在し、選択的スプライシングによってそれぞれ 2 つの異なる遺伝子産物を生成する。L 遺伝子は L (肝臓特異的) アイソザイム及び R (赤血球) 特異的アイソザイムを生成する第一エクソンのみが異なる 2 つの異なる mRNA を生成する。M 遺伝子における単一エクソンのスプライシングにより、殆どの成体組織に見られる M1 アイソザイムと、胎生組織に見られ且つ腫瘍内での再発現が見られる M2 アイソザイムとが生成される。したがって、胚発生後、成体組織は PK-M1 又は組織特異的 L アイソザイム若しくは R アイソザイムのどちらかが発現するように転換する。しかし、すべての腫瘍又は癌系統の細胞株 (L アイソザイム又は R アイソザイムの何れかを主に発現するものを含む) にお

いて、PK遺伝子発現は、完全にM2アイソフォームに戻る。

#### 【0003】

PKは、最終的に四量体構造としての二量体の二量体を形成する4つの同一の単量体からなる四量体酵素である。ヒトにおいて、M2アイソザイム、Lアイソザイム及びRアイソザイムは、2つの二量体の接点である活性化ループ(flexible loop)領域に結合するフルクトース-1,6-ビスリン酸(FBP)により活性化する。PKの活性は酵素をホスホエノールピルビン酸(PEP)に対する高い親和性が見られる状態に変化させる。対照的に、M1アイソフォームは、FBPによる制御を受けず、且つPKの活性状態と同様の高親和性PEP結合のみを示す。

#### 【0004】

腫瘍細胞は、急速な細胞成長及び増殖に必要な生化学的先駆体を供給することを必要とする代謝的変換を受ける。PKM2のノックダウン及びPKM1の再発現は、in vivoでの癌細胞の増殖を著しく抑えることが示されている。例えば、腫瘍が成長している場合でさえ、遅延形成及びPKM2の再発現を有する。

#### 【0005】

様々なホスホチロシンペプチドは、活性化ループ近傍でPK-M2に結合することができ、PK-M2活性を効率的に下方制御する酵素からのFBPの除去をもたらす。これらのペプチドは、悪化したレベルの癌細胞に存在する。PK-M2が活性化された場合、グルコースはピルビン酸に変換される。しかしながら、PK-M2が不活性化された場合、解糖系中間体の蓄積が生じ、中間体が細胞の成長及び増殖に必要なヌクレオチド及び脂質の生合成に転用され得る。

#### 【0006】

PK-M2の活性剤を検出する方法は知られている。しかし、PK-M2の新しい活性剤を同定することが望まれている。

#### 【発明の概要】

#### 【0007】

本発明は、ヒトピルビン酸キナーゼのM2アイソフォームの活性剤である化合物を提供する。また、本発明は、これらの化合物を含む組成物及び癌の治療又は予防のための治療剤としてのこれら化合物の使用法を提供する。

#### 【0008】

本発明は式(1)：



[式中、

$A^1$ 及び $A^2$ は、それぞれ独立して、 $R'$ 又は $R''$ であり；

$R$ はH又は $C_1-C_4$ アルキルであり；

$L$ は $SO_2$ 又はCOであり；

$R'$ は縮合二環であり、二環の一方の環は、フェニルであり、窒素原子で、又は $L$ が $SO_2$ の場合に硫黄原子で若しくは $L$ がCOの場合に炭素原子でNR-L部位と結合し、二環の他方の環はアリール、ヘテロアリール、シクリル又はヘテロシクリルであり、 $R'$ はアリール、ヘテロアリール、シクリル、アルキル、アルコキシル、ハロゲン、 $NH_2$ 、 $NH-(C_1-C_4)$ アルキル、 $N-(C_1-C_4)$ アルキル- $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルキル-CO-及びヘテロシクリルからなる群(ハロゲン及び $NH_2$ 以外はそれぞれさらに $NH_2$ 、OH、 $NH-(C_1-C_4)$ アルキル及び $N-(C_1-C_4)$ アルキル- $(C_1-C_4)$ アルキルからなる群から選ばれる1個以上の置換基で置換されていてもよい)から選ばれる1個以上の置換基で一方又は両方の環が置換されていてもよく；及び

$R''$ は、ハロゲン、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシル、シアノ、アルキレンジオキシ、アリール、ヘテロアリール、ベンジル、 $B(OH)_2$ 及び1個以上のハロゲンで置換された $C_1-C_4$ アルキルからなる群から選ばれる1個以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ベンジル若しくはヘテロアリール、又はハロゲン、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシル、アルキレンジオキシ、アリール、ヘテロアリール、ベンジル及び1個以上のハロゲン

10

20

30

40

50

で置換された $C_1$ - $C_4$ アルキルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、シクリル若しくはヘテロシクリルで縮合されていてもよいフェニルである。]

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0009】

また、本発明は、本発明に係る化合物又は塩及び医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

さらに、本発明は、癌に罹患している哺乳動物に治療効果量の本発明の化合物を、治療を必要とする患者に投与することを含む癌の治療のための方法を提供する。

10

【0011】

[発明の詳細な説明]

一実施形態に基づき、本発明は式(1)：



[式中、

$A^1$ 及び $A^2$ は、それぞれ独立して、 $R'$ 又は $R''$ であり；

$R$ はH又は $C_1$ - $C_4$ アルキルであり；

$L$ は $SO_2$ 又はCOであり；

$R'$ は縮合二環であり、二環の一方の環は、フェニルであり、窒素原子で、又は $L$ が $SO_2$ の場合に硫黄原子で若しくは $L$ がCOの場合に炭素原子でNR-L部位と結合し、二環の他方の環はアリール、ヘテロアリール、シクリル又はヘテロシクリルであり、 $R'$ はアリール、ヘテロアリール、シクリル、アルキル、アルコキシル、ハロゲン、 $NH_2$ 、 $NH-(C_1-C_4)$ アルキル、 $N-(C_1-C_4)$ アルキル- $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルキル-CO-及びヘテロシクリルからなる群(ハロゲン及び $NH_2$ 以外はそれぞれさらに $NH_2$ 、OH、 $NH-(C_1-C_4)$ アルキル及び $N-(C_1-C_4)$ アルキル- $(C_1-C_4)$ アルキルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよい)から選ばれる 1 個以上の置換基で一方又は両方の環が置換されていてもよく；及び

20

$R''$ は、ハロゲン、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシル、シアノ、アルキレンジオキシ、アリール、ヘテロアリール、ベンジル、 $B(OH)_2$ 、及び 1 個以上のハロゲンで置換された $C_1$ - $C_4$ アルキルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ベンジル若しくはヘテロアリール、又はハロゲン、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシル、アルキレンジオキシ、アリール、ヘテロアリール、ベンジル、及び 1 個以上のハロゲンで置換された $C_1$ - $C_4$ アルキルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、シクリル若しくはヘテロシクリルで縮合されていてもよいフェニルである。]

30

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0012】

一実施形態では、 $A^1$ は $R''$ であり且つ $A^2$ は $R'$ である。

【0013】

別の実施形態では、 $R'$ の二環のフェニル環は、アリール、ヘテロアリール、シクリル、アルキル、アルコキシル、ハロゲン、 $NH_2$ 、 $NH-(C_1-C_4)$ アルキル、 $N-(C_1-C_4)$ アルキル- $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルキル-CO-及びヘテロシクリルからなる群(ハロゲン及び $NH_2$ 以外はそれぞれさらに $NH_2$ 、OH、 $NH-(C_1-C_4)$ アルキル及び $N-(C_1-C_4)$ アルキル- $(C_1-C_4)$ アルキルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよい)から選ばれる 1 個以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、シクリル又はヘテロシクリルと縮合している。

40

【0014】

ある実施形態では、 $R'$ 又は $R''$ のシクリル又はヘテロシクリルは、5員、6員又は7員環である。

【0015】

50

特定の実施形態では、ヘテロシクリルに 1 個又は 2 個のヘテロ原子が含まれる。

【 0 0 1 6 】

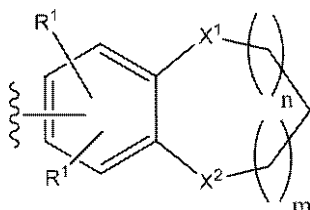
好ましい実施形態では、R はメチル又は H である。

【 0 0 1 7 】

上記の何れかの実施形態では、R' は

【 0 0 1 8 】

【 化 1 】



10

【 0 0 1 9 】

[ 式中、

X¹ 及び X² はそれぞれ独立して O、NR⁶ 又は CR⁷R⁸ であり；

X¹ 及び X² を含む環の何れの CH₂-CH₂ 部位も、CH=CH 部位で置き換えてもよく；

X¹ 及び X² を含む環の何れの NH-CH₂ 部位も、N=CH 部位で置き換えてもよく；

X¹ 及び X² を含む環の何れのメチレンも、カルボニルで置き換えてもよく；

n 及び m は、それぞれ独立して 0、1 又は 2 であり、且つ n+m が 0 ~ 2 であり；

20

各 R¹ は独立して H、ハロゲン、アルキル、アルコキシル、NH₂、NH-(C₁-C₄)アルキル、N-(C₁-C₄)アルキル-(C₁-C₄)アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクリル又はヘテロシクリルであり、ハロゲン及び NH₂ 以外は、それぞれ、さらに NH₂、OH、NH-(C₁-C₄)アルキル及び N-(C₁-C₄)アルキル-(C₁-C₄)アルキルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよく；

R⁶ は H、アルキル、アルキルカルボキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリル又はヘテロシクリルであり、それぞれ、さらに NH₂、OH、NH-(C₁-C₄)アルキル及び N-(C₁-C₄)アルキル-(C₁-C₄)アルキルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよく；及び

R⁷ 及び R⁸ は、それぞれ独立して H、ハロゲン、アルキル、アルコキシル、NH₂、NH-(C₁-C₄)アルキル、N-(C₁-C₄)アルキル-(C₁-C₄)アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクリル又はヘテロシクリルであり、ハロゲン及び NH₂ 以外は、それぞれ、さらに NH₂、OH、NH-(C₁-C₄)アルキル及び N-(C₁-C₄)アルキル-(C₁-C₄)アルキルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよい。] である。

30

【 0 0 2 0 】

別の実施形態では、1 個の R¹ は NR-L 部位に結合する炭素に対してオルト位である。

【 0 0 2 1 】

別の実施形態では、1 個の R¹ は H、F、Cl、Br、メチル、N(Me)₂、NHMe、1-ピペリジニル、2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ、ピロリジン-1-イル、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジエチルアミノ、1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ、2-ヒドロキシエチルアミノ又はフェニルである。

40

【 0 0 2 2 】

追加の実施形態には、R' はメチル及びアセチルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよい場合が含まれる。

【 0 0 2 3 】

上記の実施形態に即して、R' は 3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンイル、インドリン-2-オンイル、4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オンイル、2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンイル、4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンイル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンイル、1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3

50

H)-オンイル、1-(インドリン-1-イル)エタノニル、1-メチル-1H-インドリル、1-アセチル-2-メチルインドリニル、6-クロロ-2-オキシインドリニル、3,3-ジクロロ-2-オキシインドリニル、7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、2-オキシ-7-(ピロリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ)-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(イソプロピルアミノ)-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(ジエチルアミノ)-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、(S)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル又は(R)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニルである。

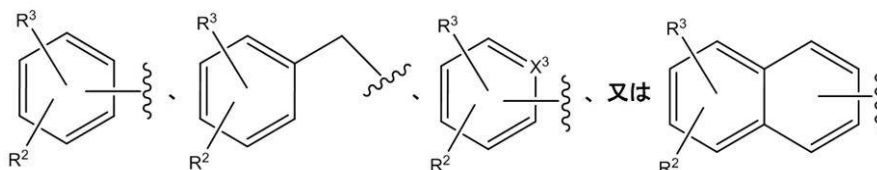
10

【0024】

上記の実施形態の何れかは、R' ' は

【0025】

【化2】



20

【0026】

[ 式中、

X<sup>3</sup>はN又はCHであり、X<sup>3</sup>がNの場合、NR-L部位はX<sup>3</sup>を含む環のCに結合し；

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ独立してH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、シアノ、B(OH)<sub>2</sub>、フェニル、1個以上のハロゲンで置換されているC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、又は一緒になってアルキレンジオキシルを形成する。]である。

【0027】

別の実施形態では、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ独立してH、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、シアノ、トリフルオロメチル、フェニル、B(OH)<sub>2</sub>、又は一緒になってアルキレンジオキシルを形成する場合である。

30

【0028】

上述の化合物の特定の実施形態では、R' ' は3,4-ジメチルフェニル、3-クロロフェニル、メタ-トリル、3-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、ピフェニル-3-イル、ピリジン-3-イル、4-クロロフェニル、パラ-トリル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、オルト-トリル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、ナフタレン-2-イル、ナフタレン-1-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル、ベンジル、3-クロロ-4-メチルフェニル、3,4-ジクロロフェニル、5-クロロ-2-メチルフェニル、3-シアノフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、3-フェニルボロン酸、4-フルオロ-3-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、4-クロロ-3-メチルフェニル又は3-クロロ-4-フルオロフェニルである。

40

【0029】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は式(II)：

【0030】

(II)

10

20

20

30

30

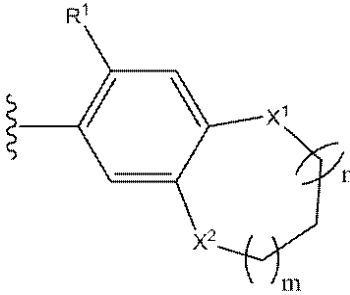
30

40

【 0 0 3 4 】

【 0 0 3 4 】

## 【化 4】



## 【 0 0 3 5】

10

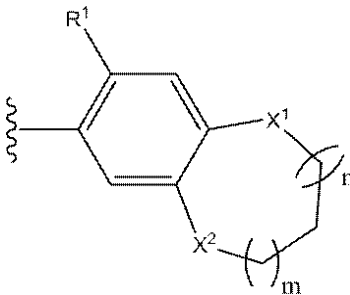
はメチル及びアセチルからなる群から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよい。

## 【 0 0 3 6】

式IIのさらに別の実施形態では、部位

## 【 0 0 3 7】

## 【化 5】



20

## 【 0 0 3 8】

は3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンイル、インドリン-2-オンイル、4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オンイル、2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンイル、4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンイル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンイル、1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オンイル、1-(インドリン-1-イル)エタノニル、1-メチル-1H-インドリル、1-アセチル-2-メチルインドリニル、6-クロロ-2-オキソインドリン、3,3-ジクロロ-2-オキソインドリニル、7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、2-オキソ-7-(ピロリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(ジエチルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、(S)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル又は(R)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニルである。

30

40

## 【 0 0 3 9】

式IIの別の実施形態では、 $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ独立してH、F、Cl、Br、メチル、メトキシ、シアノ、トリフルオロメチル、フェニル、 $B(OH)_2$ 又は一緒になって $X^3$ を含む環のCH:C H部位に縮合したアルキレンジオキシル若しくはフェニルを形成する。

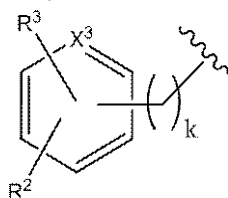
## 【 0 0 4 0】

式IIの実施形態に即して、部位

## 【 0 0 4 1】



## 【化 6】



## 【 0 0 4 2 】

は3,4-ジメチルフェニル、3-クロロフェニル、メタ-トリル、3-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、ピフェニル-3-イル、ピリジン-3-イル、4-クロロフェニル、パラ-トリル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、オルト-トリル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、ナフタレン-2-イル、ナフタレン-1-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル、ベンジル、3-クロロ-4-メチルフェニル、3,4-ジクロロフェニル、5-クロロ-2-メチルフェニル、3-シアノフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、3-フェニル硼酸、4-フルオロ-3-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、4-クロロ-3-メチルフェニル又は3-クロロ-4-フルオロフェニルである。

10

## 【 0 0 4 3 】

上記化合物の特定の実施例には、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

20

N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソインドリン-5-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-7-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-スルホンアミド、

30

1-アセチル-N-(3,4-ジメチルフェニル)インドリン-5-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-1-メチル-1H-インドール-5-スルホンアミド、

N-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

2-オキソ-N-m-トリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

、

N-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

、

2-オキソ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

40

N-(ピフェニル-3-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

2-オキソ-N-(ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

2-オキソ-N-p-トリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

、

N-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

、

2-オキソ-N-o-トリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

50

- N-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
N-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
N-(ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
N-(ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ  
キノリン-6-スルホンアミド、  
N-ベンジル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-ス  
ルホンアミド、  
7-(ジメチルアミノ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノ  
リン-6-スルホンアミド、  
N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノ  
リン-6-スルホンアミド、  
N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-7-(ピペリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノ  
リン-6-スルホンアミド、  
6-クロロ-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-スル  
ホンアミド、  
6-(ジメチルアミノ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノ  
リン-7-スルホンアミド、  
6-クロロ-N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキ  
サジン-7-スルホンアミド、  
6-ブromo-N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキ  
サジン-7-スルホンアミド、  
N-(3,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキ  
サジン-7-スルホンアミド、  
N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-オキソ-6-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オ  
キサジン-7-スルホンアミド、  
N-(3,4-ジメチルフェニル)-N-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スル  
ホンアミド、  
N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキサミ  
ド、  
N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホン  
アミド、  
N-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミ  
ド、  
6-クロロ-N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7  
-スルホンアミド、  
N-(3-シアノフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、  
1-アセチル-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-メチルインドリン-5-スルホンアミド、  
N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノ  
リン-6-スルホンアミド、  
6-クロロ-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7  
-スルホンアミド、  
N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノ  
リン-6-スルホンアミド、  
N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノ  
リン-6-スルホンアミド、  
3-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド)フェニルボロン酸、

N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

6-クロロ-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソインドリン-5-スルホンアミド、

N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

6-クロロ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-スルホンアミド、

3,3-ジクロロ-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソインドリン-5-スルホンアミド、

7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-7-(ピロリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

7-(ジエチルアミノ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

(S)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

(R)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

(S)-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド、

(S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド及び

(S)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミドが含まれる。

#### 【0044】

本発明の一実施形態では、化合物から、 $R^2$ がNR-L部位に対してパラ位でメチルであり、 $R^3$ がNR-L部位に対してメタ位でメチルであり、 $X^3$ がCHであり、kがゼロであり、RがHであり、Lが $SO_2$ であり、 $R^1$ がHであり、 $X^1$ が $NR^6$ であり、 $R^6$ がHであり、 $X^2$ が $CR^7R^8$ であり、 $R^7$ 及び $R^8$ がそれぞれHであり、nが1であり、mがゼロであり且つ $X^1$ に隣接するメチレンがカルボニルに置き換えられている式(II)の化合物を除外する。

#### 【0045】

ヒトPK活性の若干の分子モジュレータが知られている。フルクトース-1,6-ビスホスフェイト (FBP) (化合物 1)はアロステリックにヒトPKM2、PKL及びPKRを活性化するために必要である。また、NCGC00185916 (化合物 2)、NCGC00186527 (化合物 3)及びその他国際

10

20

30

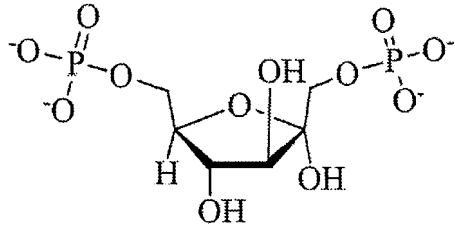
40

50

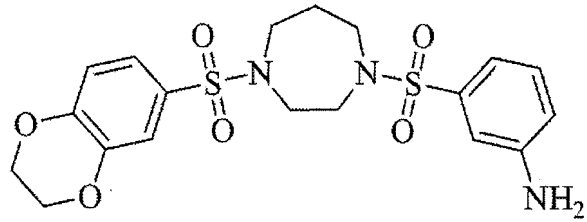
特許出願 No. PCT/US09/60237 (参照することにより本明細書に援用される) のリストに記載されたものもヒトPKM2を活性化する。

【 0 0 4 6 】

【 化 7 】

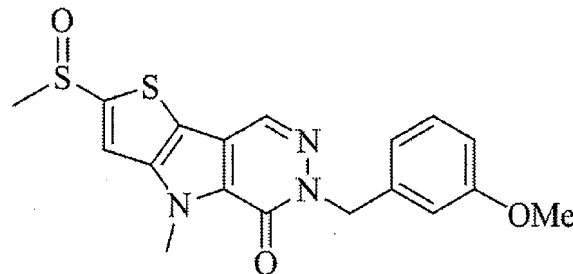


フルクトース-1,6-ビス-ホスフェイト (1)



NCGC00185916 (2)

10



NCGC00186527 (3)

20

【 0 0 4 7 】

本明細書で総称的に用いられている専門用語について言及する。用語「アルキル」は、例えば、1個から約6個の炭素原子、好ましくは1個から約4個の炭素原子、より好ましくは1個から2個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖のアルキル置換基を意味する。このような置換基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル等が挙げられる。用語「アルコキシル」は酸素原子を介した置換基として結合する何れかのアルキル置換基を意味する。

【 0 0 4 8 】

本明細書で用いられる用語「アルケニル」は少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を含み且つ例えば、約2個から約6個の炭素原子(分枝鎖アルケニルは約3個から約6個の炭素原子)、好ましくは約2個から約5個の炭素原子(分枝鎖アルケニルは好ましくは約3個から約5個の炭素原子)、より好ましくは約3個から約4個の炭素原子を含む直鎖アルケニル置換基を意味する。このような置換基の例としては、プロペニル、イソプロペニル、n-ブテニル、sec-ブテニル、イソブテニル、tert-ブテニル、ペンテニル、イソペンテニル、ヘキセニル等が挙げられる。「アルキレンジオキシ」は-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-基を意味し、qは1から約6であり、好ましくは1から約4であり、より好ましくは1から2である。

【 0 0 4 9 】

本明細書で用いられる用語「アルキニル」は少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を含み且つ例えば2個から約6個の炭素原子(分枝鎖アルキニルは約3個から約6個の炭素原子)、好ましくは2個から約5個の炭素原子(分枝鎖アルキニルは好ましくは約3個から約5個の炭素原子)、より好ましくは約3個から約4個の炭素原子を含む直鎖アルキニル置換基を意味する。このような置換基の例としては、プロピニル、イソプロピニル、n-ブチニル、sec-ブチニル、イソブチニル、tert-ブチニル、ペンチニル、イソペンチニル、ヘキシニル等が挙げられる。

【 0 0 5 0 】

本明細書で用いられる用語「シクリル」にはシクロアルキル及びシクロアルケニルが含まれる。本明細書で用いられる「シクロアルキル」は例えば約3個から約8個の炭素原子、好ましくは約4個から約7個の炭素原子、より好ましくは約4個から約6個の炭素原子を含む

30

40

50

環状アルキル置換基を意味する。このような置換基としては例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。本明細書で用いられる用語「シクロアルケニル」は、用語「シクロアルキル」と同様なものであって、しかし、1個以上の二重結合が存在することを意味する。例としてはシクロペンテニル及びシクロヘキセニルが挙げられる。環状アルキル基は、無置換でもさらに置換されていてもよい。置換基としては例えばハロゲン、アルコキシ基及びメチル基、エチル基等のアルキル基が挙げられる。また「シクリル」はヘテロ原子が環外にあるシクロアルキル及びシクロアルケニルでもある。ヘテロ原子は、例えば、N、O又はSであればよい。例えば、シクリルのメチレン基はカルボニルに置き換えられ得る。シクリル基は、シクリル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールを含む他の環と縮合し得る。縮合二環は、他のシクリル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールと縮合したシクリル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールの任意の環である。

10

**【0051】**

本明細書で用いられる用語「ヘテロアリール」は、O、N、S及びこれらの組み合わせからなる群から選ばれる1個以上のヘテロ原子を含む単環式の又は二環式の5員又は6員の芳香環系を示す。好適な単環式ヘテロアリール基としては、例えば、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基はヘテロアリール基の利用可能な位置において結合することができる。例えば、チオフェニル基はチオフェニル基の2位又は3位において結合することができる。ピリジニル基はピリジニル基の2、3又は4位において結合することができる。好適な二環式ヘテロシクロアリール基としてはC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール又はヘテロアリール環と縮合した単環式(monocyclic)ヘテロシクロアリール環が挙げられる。二環式ヘテロシクロアリール基の例としてはベンゾフラン、ベンゾチオフェン、キノリン及びイソキノリンが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は本明細書で挙げられたような1、2、3、4又は5個の置換基で置換されていてもよく、任意の置換基がヘテロアリール基上の何れかのオープンポジションに存在し得る。

20

**【0052】**

本明細書で用いられる用語「ヘテロアリールオキシド」は、酸化されたヘテロアリール基(本明細書で定義される通り)であって、ヘテロアリール基を構成する1個以上のヘテロ原子が酸化されているものを示す。ヘテロアリールオキシド基の例としてはピリジンN-オキシド、ピリミジンN-オキシド及びピラジンN-オキシドが挙げられるが、これらに限定されない。

30

**【0053】**

用語「ヘテロシクリル」は芳香族若しくは非芳香族であってもよい、又は飽和した若しくは不飽和であってもよい、1個以上のO、N又はSのようなヘテロ原子を有する環状基を示す。ヘテロシクリル基の例としてはピリジニル、ピベリジニル、ピベラジニル、ピラジニル、ピロリル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピロリジニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、チオフェニル、テトラヒドロチオフェニル、ブリニル、ピリミジニル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、テトラジニル、ベンゾキサゾリル、モルホリニル、チオホルホリニル、キノリニル及びイソキノリニルが挙げられる。ヘテロシクリル基はシクリル、アリール、ヘテロアリール又は別のヘテロシクリルを含む別の環と縮合していてもよい。

40

**【0054】**

本明細書で用いられる用語「ハロ」又は「ハロゲン」は例えばフッ素、臭素、塩素及びヨウ素のようなVIIA族から選ばれる置換基を意味する。

**【0055】**

用語「アリール」は、当該技術分野で通常理解されるような無置換の又は置換された芳香族炭素環の置換基を示す。そして、用語「C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール」としてはフェニル及びナフ

50

テニル(naphthenyl)が挙げられる。用語アリールには、平面的で且つヒュッケル則に基づく $4n+2$  電子を含む環状置換基が適用されると理解される。アリール基は、シクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又は別のアリールを含む別の環と縮合していてもよい。

【0056】

$\text{CH}_2\text{-CH}_2$  部位は炭素-炭素単結合が存在するあらゆるエチレン部位である。 $\text{CH=CH}$  部位は炭素-炭素二重結合を含むあらゆるビニル部位である。 $\text{NH-CH}_2$  部位には窒素-炭素単結合が含まれ、そして $\text{N=CH}$ には窒素-炭素二重結合が含まれる。 $\text{CH:CH}$  部位には、例えばベンゼン中の炭素-炭素結合又はピリジン中の窒素-炭素結合の芳香系におけるような単結合及び二重結合の間である炭素-炭素結合中間体が含まれる。

【0057】

また、本発明は、上述した実施形態の何れかの化合物又は塩及び医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0058】

語句「医薬上許容される塩」は、従来の化学法によって塩基部位又は酸部位を含む親化合物から合成される非毒性の塩を含むことを意図する。一般に、このような塩は、遊離酸又は遊離塩基形態のこれらの化合物を、水中若しくは有機溶媒中又は2つの混合溶媒中で化学量論量の好適な塩基又は酸と反応させることにより生成させることができる。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。好適な塩のリストは「Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445」及び「Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977)」に示されている。

【0059】

好適な塩基としては、アルカリ金属塩基及びアルカリ土類金属塩基のような無機塩基(例、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のような金属カチオンを含むもの)が挙げられる。好適な塩基の例としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウムが挙げられるが、これらに限定されない。好適な酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等のような無機酸、及びp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シュウ酸、p-プロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸、脂肪酸、長鎖脂肪酸等のような有機酸が挙げられる。酸部位を有する本発明の化合物の好ましい医薬上許容される塩としては、ナトリウム塩及びカリウム塩が挙げられる。塩基部位(例、ピリジル基)を有する本発明の化合物の好ましい医薬上許容される塩としては、塩酸塩及び臭化水素酸塩が挙げられる。酸部位又は塩基部位を含む本発明の化合物は、遊離塩基若しくは遊離酸の形態又はその医薬上許容される塩の形態で有用である。

【0060】

本発明のあらゆる塩の一部を形成する特定の対イオンは、塩全体が医薬上許容でき且つ対イオンが塩全体の望ましくない性質に寄与しない限り、通常は重大な性質を示さないと理解するべきである。

【0061】

さらに、上記の化合物及び塩は溶媒和物を形成してもよいし、或いは無水形態のような実質的に錯体を形成していない形態で存在してもよいと理解される。ここで用語「溶媒和物」は、結晶化溶媒のような溶媒分子が結晶格子に取り込まれた分子複合体に言及する。溶媒和物に取り込まれた溶媒が水である場合、分子複合体は水和物と呼ばれる。医薬上許容される溶媒和物としては、水和物、メタノール和物及びエタノール和物のようなアルコール和物、アセトニトリル和物等が挙げられる。これらの化合物は多形で存在し得る。

【0062】

本発明は、キラル中心を有する化合物が、その実質的に純粋なエナンチオマー、そのラセミ混合物又はその任意の割合の二種のエナンチオマーを含む混合物である実施形態を考慮している。また、本発明は本明細書に示された化合物の全ての立体異性体及びジアステレオマーを考慮している。

10

20

30

40

50

## 【0063】

さらに、本発明は医薬上許容される担体及び本明細書に示されている少なくとも一つの化合物又はその塩を含む医薬組成物に関する。

## 【0064】

医薬上許容される担体は、好ましくは、活性化合物に対して化学的に不活性なものであり且つ使用条件下で有害な副作用又は毒性を有さないものである。

## 【0065】

担体の選択は、選択された本発明の特定の化合物により、また組成物を投与するために用いられる特定の方法によりある程度決定される場合があるだろう。したがって、本発明の医薬組成物の好適な製剤は多種である。経口投与、エアロゾル投与、非経口投与、皮下投与、動脈内投与、静脈内投与、筋内投与、腹腔内投与、くも膜下投与、直腸投与及び腔内投与のための以下の製剤は、単なる例示であり、限定されるものではない。

10

## 【0066】

医薬組成物は、非経口投与（例えば、静脈内投与、皮下投与、経皮投与又は筋内投与）され得る。したがって、本発明は、非経口投与のために好適な許容できる担体（水性及び非水性の等張無菌注射溶液を含む）に溶解又は懸濁させた本発明の化合物又は塩の溶液を含む非経口投与用の組成物を提供する。

## 【0067】

概して、非経口組成物用の効果的な薬剤担体の必要条件は、当業者に周知である。「Banker and Chalmers, eds., *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, pp. 238-250 (1982)」及び「Toissel, *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, 4th ed., pp. 622-630 (1986)」を参照。このような溶液には、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤及び製剤を対象被投与者の血液と等張にする溶質、並びに水性及び非水性の無菌の懸濁液（懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤及び防腐剤を含み得る）が含まれ得る。本発明の化合物又は塩は、水、食塩水、水性デキストロース及びそれに類する糖溶液類、アルコール（例、エタノール、イソプロパノール又はヘキサデシルアルコール）、グリコール類（例、プロピレングリコール又はポリエチレングリコール）、ジメチルスルホキシド、グリセロールケタール類（例、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノール）、エーテル類（例、ポリ(エチレングリコール) 400）、オイル、脂肪酸、脂肪酸エステル若しくはグリセリド若しくはアセチル化脂肪酸グリセリド（ソープ又は洗剤のような医薬上許容される界面活性剤、懸濁化剤（例、ペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース若しくはカルボキシメチルセルロース）又は乳化剤及びその他の薬剤の補助剤が添加された若しくは添加されていない）を含む滅菌液又は液体混合物のような医薬的担体中の医薬上許容される希釈液で投与され得る。

20

30

## 【0068】

非経口製剤に有用なオイルとしては、石油、動物油脂、植物油又は合成油が挙げられる。上記の製剤に有用なオイルの具体例としては、ピーナッツ油、大豆油、ゴマ油、綿実油、コーン油、オリーブ油、鉱油及びミネラル油が挙げられる。非経口製剤に用いられる好適な脂肪酸としては、オレイン酸、ステアリン酸及びイソステアリン酸が挙げられる。オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルは、好適な脂肪酸エステルの例である。

40

## 【0069】

非経口製剤で用いられる好適なソープとしては、脂肪族アルカリ金属塩、脂肪族アンモニウム塩、及び脂肪族トリエタノールアミン塩が挙げられる。そして、好適な洗剤としては、(a) 例えば、ジメチルジアルキルアンモニウムハライド及びアルキルピリジニウムハライドのようなカチオン性洗剤、(b) 例えば、アルキル、アリアル、及びオレフィンのスルホン酸塩、アルキル、オレフィン、エーテル、及びモノグリセリドの硫酸塩、及びスルホコハク酸塩のようなアニオン性洗剤、(c) 例えば、脂肪族アミノオキシド類、脂肪酸アルカノールアミド類、及びポリオキシエチレンポリプロピレン共重合体類のような非イオン性洗剤、(d) 例えば、アルキル-ベータ-アミノプロピオン酸と2-アルキル-イミダゾリンの第四級アンモニウム塩類のような両性洗剤、並びに(e) それらの混合物が挙げられる。

50

## 【0070】

非経口製剤は防腐剤及び緩衝剤を含有し得る。注射部位で刺激を最小限に又は除くために、上記組成物は、約12から約17の親水性-親油性バランス(HLB)を有する1種以上の非イオン性界面活性剤を含有し得る。このような製剤における界面活性剤の量は、通常約5から約15重量%の範囲であるだろう。好適な界面活性剤としては、モノオレイン酸ソルビタンとエチレンオキシドの疎水性基材（プロピレンオキシドのプロピレングリコールとの縮合により形成される）との高分子量付加体とから得られるポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル類が挙げられる。非経口製剤は、アンプル及びバイアルのような単回投与量又は多回投与量を封入した容器に存在し得る。そして、使用直前に注射のための無菌液体賦形剤（例えば、水）の添加のみを必要とする、フリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存することができる。即席の注射液及び注射懸濁液は、上述したような滅菌した粉末、顆粒及びタブレットから調製することができる。

10

## 【0071】

局所製剤（経皮薬物放出に有用なものを含む）は当業者に周知であり且つ本発明では皮膚への塗布に好適である。

## 【0072】

経口投与に好適な製剤は、(a) 水、食塩水又はオレンジジュースのような希釈液に溶解した治療有効量の本発明の化合物のような溶液、(b) 固体又は顆粒として所定の量の活性成分をそれぞれ含む、カプセル剤、サシェ剤、タブレット剤、ロゼンジ(lozenge)剤、及びトローチ剤、(c) 粉末、(d) 好適な液体中の懸濁液、及び(e) 好適なエマルションからなり得る。液体製剤は、医薬上許容される界面活性剤、懸濁化剤又は乳化剤を添加した又は添加していない、水及び、例えばエタノール、ベンジルアルコール、及びポリエチレンアルコールのようなアルコールのような希釈液を含み得る。カプセルの形態は、通常、例えば、界面活性剤、潤滑剤、および不活性な充填剤（例、ラクトース、スクロース、リン酸カルシウム、及びコーンスターチ）を含む硬質殻又は軟質殻のゼラチンの形態であり得る。タブレットの形態には、1種以上のラクトース、スクロース、マンニトール、コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸、微結晶セルロース、アカシア、ゼラチン、グァーガム、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、及びその他の賦形剤、着色剤、希釈液、緩衝薬剤、崩壊剤、湿潤剤、防腐剤、着香剤、及び薬学的に混合可能な賦形剤を含み得る。ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシアのような不活性基剤中に活性成分を含む芳香錠、活性成分に加えて当該分野で公知の上記賦形剤を含むエマルション、ゲル等と同様、ロゼンジの形態は、香料、一般的に、スクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性成分を含み得る。

20

30

## 【0073】

本発明の化合物又は塩は、単独で又は他の好適な成分と組み合わせて、吸入によって投与されるエアロゾル製剤にすることができる。化合物は好ましくは、界面活性剤及び噴射剤と共に微細に分散された形態で供給される。化合物の典型的な割合は0.01重量%～20重量%、好ましくは1重量%～10重量%である。界面活性剤は当然ながら非毒性でなくてはならず、好ましくは噴射剤に可溶性である。このような界面活性剤の代表例は、6～22個の炭素原子からなる脂肪酸（カプロン酸、オクタン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リノール酸、リノレン酸、オレステリン酸(olesteric acid)及びオレイン酸等）と、脂肪族多価アルコール又はその環状無水物とのエステル又は部分エステルである。混合グリセリド又は天然グリセリドのような混合エステルを利用してもよい。界面活性剤は、組成物中に0.1重量%～20重量%、好ましくは0.25重量%～5重量%構成してもよい。組成物の残りは通常噴射剤である。所望により、例えば鼻腔内投与のためのレシチンのような担体が含まれていてもよい。これらのエアロゾル製剤をジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素等の許容される加圧した噴射剤中に入れることができる。これらは、例えばネブライザー又はアトマイザー中の非加圧調製物用の医薬品としても製剤化することができる。このようなスプレー製剤は粘膜にスプレーするために使用され得る。

40

50



## 【0074】

さらに、本発明の化合物又は塩を、様々な基剤（例えば、乳化基剤又は水溶性基剤）と混合することによって坐剤にすることができる。腔内投与に好適な製剤は、活性成分に加えて、適切であると当該分野で知られている担体を含む、腔坐薬、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレー処方として存在し得る。

## 【0075】

当業者により、上記の医薬組成物に加えて、本発明の化合物又は塩を包接複合体（例、シクロデキストリン包接複合体）又はリポソームとして製剤化してもよいことが理解されるだろう。リポソームは、化合物をリンパ組織又は癌性肝細胞のような特定の組織に向けるのに役立つ。リポソームはまた、本発明の化合物の半減期を延ばすために使用することができる。本発明で有用なリポソームとしては、乳剤、フォーム、ミセル、不溶性単層、液晶、リン脂質分散剤、ラメラ層等が挙げられる。これらの製剤において、送達されるべき活性剤は単独で又は好適な化学療法剤と共にリポソームの一部として取り込まれる。したがって、所望の本発明の化合物又はその塩で充填されたりリポソーム、例えば、特定の組織タイプ（例、肝細胞）の部位に導かれ、そこでリポソームが選択された組成物を送達する。本発明で用いられるリポソームは、通常、中性及び陰性に荷電したリン脂質及びステロール（コレステロールなど）を含む標準的な小胞形成性脂質から形成される。脂質は、通常、例えばリポソームの大きさ及び血流中での安定性を考慮することによって選択される。リポソームの調製には種々の方法が利用でき、例えば、「Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980)」並びに米国特許第4,235,871号、同第4,501,728号、同第4,837,028号及び同第5,019,369号に記載された方法が利用できる。特定の組織タイプの細胞を標的とするために、リポソームに組み入れるべきリガンドとしては、例えば、標的とする組織タイプの細胞表面決定基に特異的な抗体又はその片が挙げられる。本発明の化合物又は塩を含むリポソーム懸濁液は、投与方式、送達される薬剤、治療する疾患の段階に応じた投与量にて、静脈内投与、局所的、局部的等で投与してもよい。

## 【0076】

好適な投与量及び用法量の計画は、当業者に公知の従来の範囲検出技術（range-finding techniques）によって決定することができる。一般に、治療は化合物の最適な投与量未満の少ない用量で開始される。その後、その状況の下での最適な効果に達するまで、少量の増分で用量は増加される。本発明の方法は典型的には、個人の体重1kg当たり、約0.01から約300mgの1種以上の上述の化合物を投与することを含み得る。個人の体重1kg当たり、約0.001mg、約0.01mg、約0.1mg、約1mg、約5mg、約10mg、約20mg、約50mg、約100mg、約200mg又は約300mg又はそれを超えるの1種以上の上述の化合物を投与することを含み得る。もう一つの方法として又は加えて、個人の体重1kg当たり、約300mg、約200mg、約100mg、約50mg、約20mg、約10mg、約5mg、約1mg、約0.1mg、約0.01mg又は約0.001mg又はそれ未満の1種以上の上述の化合物を投与することを含み得る。したがって、上述のエンドポイントのうち任意の2点によって限定された範囲で投与され得る。例えば、個人の体重1kg当たり、約0.001mgから約200mg、約0.001mgから約1mg、約0.01mgから約50mg、約0.1mgから約20mg、約1mgから約10mg、約1mgから約20mg、約10mgから約50mg又は他の何れかのエンドポイントの組み合わせの範囲の1種以上の上述の化合物を投与され得る。

## 【0077】

さらに、本発明はヒトPK-M2の活性化に反応する疾患の治療方法であって、治療を必要とする患者に治療有効量の本明細書に記載された何れかの化合物又はその医薬上許容される塩を投与することを含む方法を提供する。

## 【0078】

さらに、本発明はヒトPK-M2の活性化に反応する疾患の治療に使用するための本明細書に記載された何れかの化合物又はその医薬上許容される塩を提供する。

## 【0079】

さらに、本発明は、患者のヒトPK-M2の活性化に反応する疾患の治療のための医薬の製

10

20

30

40

50

造における化合物又はその医薬上許容される塩の利用であって、該化合物が本明細書に記載された何れかの化合物又はその医薬上許容される塩である、利用を提供する。

【0080】

PK-M2の活性化に反応する疾患は、例えば機能PKM2(function PKM2)に起因する又は関連し得る。これらの疾患には、例えば、癌、肥満、糖尿病、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、自己免疫疾患及び増殖依存の疾患が含まれ得る。

【0081】

癌としては、白血病（例えば、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性の骨髄球の白血病（急性脊髄性白血病）、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、慢性白血病、慢性の骨髄球の白血病（慢性脊髄性白血病）、慢性リンパ球性白血病）、真性赤血球増加、リンパ腫（例えば、ホジキン病あるいは非ホジキン病）、ワルデンストレーマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、重鎖病、及び上皮悪性腫瘍及び非上皮性悪性腫瘍のような固形腫瘍（例えば、繊維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫（悪性中皮腫）、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫（胞巣状横紋筋肉腫を含む）、結腸癌（結腸がん）、膀胱癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原生癌、腎細胞癌、肝臓癌、胆管/肝臓内の胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期腫瘍、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、肺癌（肺がん）、小細胞肺癌、膀胱癌（膀胱がん）、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫及び網膜芽細胞腫）が挙げられるが、これらに限定されない。癌には、骨肉腫、脳腫瘍、肛門、肛門管又は肛門直腸の癌、目の癌、関節の癌、首の癌、胆嚢の癌、胸膜の癌、鼻の癌、鼻腔の癌、中耳の癌、口腔癌、陰門の癌、食道癌、消化管カルチノイド腫瘍、下咽頭癌、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、鼻咽腔癌、非小細胞肺癌、腹膜、網及び腸間膜の癌、咽頭癌、直腸癌、腎臓癌、小腸癌、軟組織癌、胃癌、甲状腺癌及び尿管癌が含まれ得る。

10

20

【0082】

その他の疾患としては、糖尿病と肥満を挙げることができる。脂肪組織はPKM2を発現する。さらに、PKM2の活性による脂肪組織で脂質産生を減少させ且つ酸化的リン酸化を増加させる効果があるかもしれないため、本明細書に記載されているPKM2活性剤は2型糖尿病の治療に有用であり得る。この効果は、2型糖尿病の原因となることで知られる肥満症を減少するはずである。

30

【0083】

さらに、疾患には、自己免疫疾患と増殖性疾患が含まれる。本明細書に記載されているPKM2活性剤は、例えば自己免疫疾患又は増殖性疾患の治療に用いられ得る。自己免疫疾患としては、例えば1型糖尿病、クローン病、多発性硬化症、関節炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫性甲状腺炎（橋本甲状腺炎）、自己免疫性肝疾患（例えば、肝炎及び原発性胆汁性肝硬変）、甲状腺機能亢進症（例えば、グレーブス病及び甲状腺中毒症）、インスリン抵抗性糖尿病、自己免疫性副腎不全（例えば、アジソン病）、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性溶血性貧血、発作性寒冷血色素尿症、ベーチェット病、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性好中球減少症、悪性貧血、真正赤血球性貧血、自己免疫性凝固障害、重症筋無力症、実験的アレルギー性脳脊髄炎、自己免疫性多発性神経炎、天疱瘡疾患及びその他水疱性疾患、リウマチ性心臓炎、グッドパスチャー症候群、心術後症候群、シェーグレン症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎及び硬皮症が挙げられる。自己免疫疾患は、米国特許Nos.5,891,435及び6,773,705に記載されており、これらを参照することにより本願に援用する。

40

【0084】

増殖性疾患としては、例えば癌（例えば、良性及び悪性）、良性前立腺過形成、乾癬、異常角質化、リンパ増殖症候群（例えば、リンパ系細胞の異常な増殖疾患）、慢性関節リウマチ、動脈硬化症、再狭窄及び糖尿病性網膜症が挙げられる。増殖性疾患は、米国特許

50

Nos. 5,639,600及び7,087,648に記載されており、これらを参照することにより本願に援用する。

【0085】

本明細書で用いられる用語「治療する」及び「予防する」及びそれから生じる単語は、必ずしも100%又は完全な治療又は予防を意味しない。より正確に言えば、当業者に潜在的利益又は治療効果を有するとして認識される様々な度合いの治療又は予防がある。この点で、本発明の方法は哺乳動物における様々な量の様々なレベルの治療又は予防を提供することができる。さらに、本発明の方法により提供される治療又は予防には、治療又は予防する本明細書に記載の疾患の1種以上の状態又は症状の治療又は予防が含まれ得る。また、本明細書における目的に関して、「予防」には、疾患又はその症状若しくは状態の発現を遅らせることを含み得る。

10

【0086】

さらに、本発明は、PK-M2の活性化に反応する疾患の治療のための医薬の製造における本発明の化合物又は塩の使用を提供する。典型的に、医薬は本明細書に記載されているような医薬組成物である。

【0087】

当業者は、本明細書の方法で有用であり得る病態（特にPK-M2の活性化に反応する疾患）の治療のために化合物を利用する好適な方法及びヒトに投与する好適な方法が利用できると認識し得る。特定の化合物を投与するために一つより多くの経路が利用され得るが、特定の経路は他の経路より即時且つ効果的な反応を提供し得る。したがって、記載された方法は単なる例示であってこれに限定されるものではない。

20

【0088】

本発明に従ってヒトへ投与される投与量は所望の反応をもたらすのに十分なものであるだろう。このような反応には、治療が望まれるPK-M2の活性化に反応する疾患の弊害を好転若しくは予防又は所望の利益を導くことが含まれる。用量は様々な要素（ヒトの年齢、状態及び体重、さらに、癌の原因、癌の特有のタイプ、ヒトにおける癌の程度）によって決まることを当業者は認識するだろう。投与量の大きさは、投与の経路、タイミング及び頻度、さらに、特定の化合物の投与に伴って生じる何らかの不都合な副作用の存在、性質及び程度や、所望の生理学的効果によっても決定され得る。様々な状態又は疾患の状態が、複数回の投与を伴う長期間の治療を必要とし得ることは当業者に理解され得る。

30

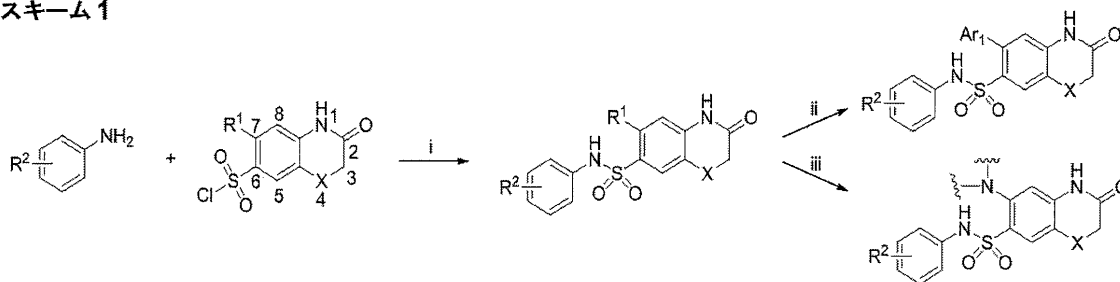
【0089】

本発明の化合物は以下のように得ることができる。例えば、置換された2-オキソ-N-アリール-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミドの精密合成は、スキーム1に従って、市販の塩化スルホニルと置換されたアミンとの一般的なカップリングで開始することができる。

【0090】

【化8】

スキーム1



40

条件及び試薬：(i) ヒューニッヒ塩基, DMF, rt, 1 h; (ii)  $\text{Ar}_1\text{-B(OH)}_2$ , テトラキス(3 mol%),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 1,2-DME/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\mu\text{W}$ , 120 °C, 20 min; (iii)  $\text{R}''\text{N}$ , MeCN,  $\mu\text{W}$ , 180 °C, 1h.

【0091】

以下の実施例により本発明をさらに説明するが、当然ながら、それらが本発明の範囲を多少なりとも限定しているとは考えるべきではない。

50

## 【 0 0 9 2 】

## 〔 実施例 1 〕

本実施例は、本発明の典型的な化合物を得るために用いられる方法を説明する。

## 【 0 0 9 3 】

（すべての典型的な化合物のために用いられる一般的な方法）

空気又は水分に影響を受ける全ての反応は、オープン乾燥したガラス器具を用いて窒素の陽圧下で行った。テトラヒドロフラン(THF)、トルエン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトニトリル、メタノール及びトリエチルアミンのような無水溶媒は、シグマ - アルドリッチ (Sigma-Aldrich, 米国ミズーリ州セントルイス) から入手した。予備精製はウォーターズ (Waters (登録商標), 米国マサチューセッツ州ミルフォード) の分取HPLCで行った。用いたカラムはフェノメネクス (Phenomenex, 米国カリフォルニア州トランス) Luna C18 (5 ミクロン、30 x 75 mm) であり、流速は45 mL / 分であった。移動相はアセトニトリル及び水 (それぞれ0.1%トリフルオロ酢酸含有) から構成されていた。精製中、8分間にわたる10%から50%のアセトニトリルのグラジエントを採用した。画分の回収はUV検出 (220nm) によって行った。解析的な分析をAgilent LC/MS (アジレント・テクノロジー, Agilent Technologies, 米国カリフォルニア州サンタクララ) で行った。

10

## 【 0 0 9 4 】

方法 1 : 1 mL / 分の流速、8分間のランタイムで、4%から100%のアセトニトリル (0.025%トリフルオロ酢酸含有) - 水 (0.05%トリフルオロ酢酸含有) 溶液の7分間のグラジエントを採用した。Phenomenex Luna C18 カラム (3ミクロン、3 x 75 mm) を50 の温度で用いた。

20

## 【 0 0 9 5 】

方法 2 : 1 mL / 分の流速、4.5分間のランタイムで、4%から100%のアセトニトリル (0.025%トリフルオロ酢酸含有) - 水 (0.05%トリフルオロ酢酸含有) 溶液の3分間のグラジエントを採用した。Phenomenex Gemini Phenyl カラム (3ミクロン、3 x 100 mm) を50 の温度で用いた。

## 【 0 0 9 6 】

純度決定は、アジレントダイオードアレイ検出器 (Agilent diode Array Detector) を用いて行った。質量決定は、ポジティブモードでエレクトロスプレーイオン化を伴うアジレント (Agilent) 6130質量分析計を用いて行った。<sup>1</sup>H NMRスペクトルをバリアン (Varian, 米国カリフォルニア州パロアルト) 400 MHz分光計で記録した。化学シフトは、CDCl<sub>3</sub> 溶液についてはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準 (0 ppm) として、また、あるいはDMSO-d<sub>6</sub>溶液については非重水素化溶媒 (DMSO-H<sub>6</sub>, 2.49 ppm) を用いてppmで示される。アッセイのための全ての類似体 (analogues) は、両分析方法に基づいて95%を超える純度を有していた。高分解能質量分析計は、アジレント (Agilent) 6210飛行時間型LC/MSシステムで記録した。分子式の確認は、アジレントマスハンター (Agilent Masshunter) ソフトウェア (バージョン B . 0 2 ) と共にポジティブモードでエレクトロスプレーイオン化を用いて遂行した。

30

## 【 0 0 9 7 】

（化合物4~31、35、37~39、41及び43~60の合成のための基本手順）

通常すべての化合物 4~31、35、37~39、41及び43~60は化合物4を合成する方法に従うものとした。

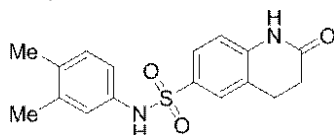
## 【 0 0 9 8 】

化合物4. N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

## 【 0 0 9 9 】

40

## 【化 9】



## 【 0 1 0 0 】

2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホニルクロリド (0.2 g, 0.814 mmol) を DMF (2 ml) に溶解し、3,4-ジメチルアニリン (0.118 g, 0.977 mmol) を加え、続いて DIPEA (0.213 ml, 1.221 mmol) を滴加した。反応を室温で 1 時間攪拌し、Waters (登録商標) 逆相精製システムに直接注入し精製した。

10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 10.40 (s, 1 H), 9.91 (br. s., 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.51 (dd,  $J = 8.41, 1.96$  Hz, 1 H), 6.95 (d,  $J = 8.22$  Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J = 8.22$  Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.81 (dd,  $J = 8.02, 1.96$  Hz, 1 H), 2.90 (t,  $J = 7.53$  Hz, 2 H), 2.46 (t,  $J = 7.63$  Hz, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.744 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 454.0872 (計算値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2 = 454.0868$ ).

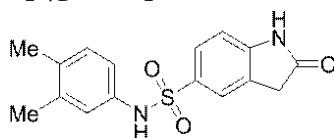
## 【 0 1 0 1 】

化合物5. N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソインドリン-5-スルホンアミド

## 【 0 1 0 2 】

## 【化 1 0】

20



## 【 0 1 0 3 】

2-オキソインドリン-5-スルホニルクロリド (0.189 g, .814 mmol) を DMF (2 ml) に溶解し、3,4-ジメチルアニリン (0.118 g, 0.977 mmol) を加え、続いて DIPEA (0.213 ml, 1.221 mmol) を滴加した。反応を 1 時間室温で攪拌し、Waters (登録商標) 逆相精製システムに直接注入し精製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 10.70 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 7.44 - 7.62 (m, 2 H), 6.67 - 6.98 (m, 4 H), 3.50 (s, 2 H), 2.05 (m, 6 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 4.833 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 316.0878 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 316.0882$ ).

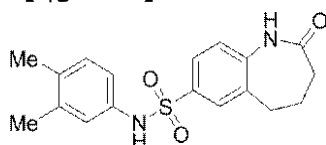
30

## 【 0 1 0 4 】

化合物6. N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-7-スルホンアミド

## 【 0 1 0 5 】

## 【化 1 1】



40

## 【 0 1 0 6 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 9.89 (br. s., 1 H), 9.77 (br. s., 1 H), 7.38 - 7.67 (m, 2 H), 7.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.61 - 6.86 (m, 2 H), 2.57 - 2.72 (m, 2 H), 1.93 - 2.22 (m, 10 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.081 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 344.1195 (計算値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 344.1195$ ).

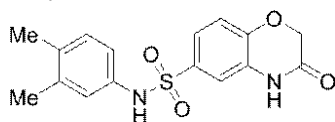
## 【 0 1 0 7 】

化合物7. N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-スルホンアミド

## 【 0 1 0 8 】

50

## 【化 1 2】



【 0 1 0 9 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.90 (br. s., 1 H), 9.97 (br. s., 1 H), 7.17 - 7.32 (m, 2 H), 7.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 6.94 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.83 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 6.76 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 2.07 (m, 6 H).

LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.133 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 332.0823 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$  S = 332.0831).

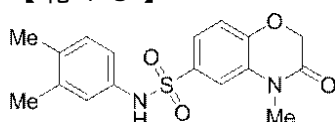
10

【 0 1 1 0 】

化合物 8. N-(3,4-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-スルホンアミド

【 0 1 1 1 】

## 【化 1 3】



【 0 1 1 2 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 9.93 (s, 1 H), 7.25 - 7.43 (m, 2 H), 7.06 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 6.94 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.79 (dd,  $J = 8.0, 2.2$  Hz, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.07 (m, 6 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.519 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 346.0989 (計算値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} = 346.0987$ ).

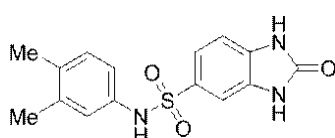
20

【 0 1 1 3 】

化合物 9. N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-スルホンアミド

【 0 1 1 4 】

## 【化 1 4】



30

【 0 1 1 5 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 11.02 (br. s., 1 H), 10.89 (br. s., 1 H), 9.83 (br. s., 1 H), 7.31 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1 H), 7.21 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 6.96 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.75 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1 H), 2.05 (m, 6 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 4.535 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 317.0837 (計算値:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} = 317.0834$ ).

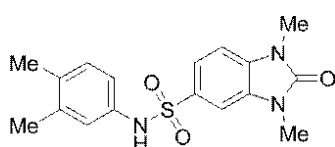
【 0 1 1 6 】

化合物 10. N-(3,4-ジメチルフェニル)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-スルホンアミド

40

【 0 1 1 7 】

## 【化 1 5】



【 0 1 1 8 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 9.87 (s, 1 H), 7.33 - 7.52 (m, 2 H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.85 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 6.77 (dd,

50

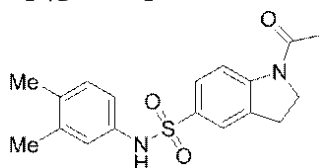
J = 8.1, 2.1 Hz, 1 H), 3.23 - 3.37 (s, 6 H), 2.05 (m, 6 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.179 分; HRMS: m/z (M+) = 345.1152 (計算値: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS = 345.1147).

【 0 1 1 9 】

化合物11. 1-アセチル-N-(3,4-ジメチルフェニル)インドリン-5-スルホンアミド

【 0 1 2 0 】

【 化 1 6 】



10

【 0 1 2 1 】

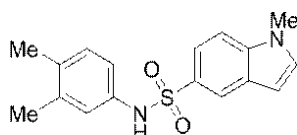
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 9.86 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.41 - 7.56 (m, 2 H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.75 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1 H), 4.08 (t, J = 8.5 Hz, 2 H), 3.11 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.05 (m, 6 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.338 分; HRMS: m/z (M+) = 344.1196 (計算値: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S = 344.1195).

【 0 1 2 2 】

化合物12. N-(3,4-ジメチルフェニル)-1-メチル-1H-インドール-5-スルホンアミド

【 0 1 2 3 】

【 化 1 7 】



20

【 0 1 2 4 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 9.82 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.40 - 7.55 (m, 3 H), 6.80 - 6.91 (m, 2 H), 6.72 - 6.80 (m, 1 H), 6.55 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.01 (m, 6 H). 方法 1, 保持時間: 5.895 分; HRMS: m/z (M+) = 314.1095 (計算値: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S = 314.1089).

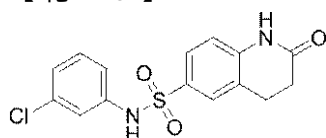
30

【 0 1 2 5 】

化合物13. N-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 1 2 6 】

【 化 1 8 】



【 0 1 2 7 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.41 (s, 2 H), 7.46 - 7.63 (m, 2 H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.98 - 7.13 (m, 3 H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.35 - 2.48 (m, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 4.933 分; HRMS: m/z (M+) = 336.0333 (計算値: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S = 336.0335).

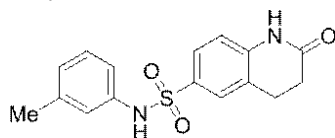
40

【 0 1 2 8 】

化合物14. 2-オキソ-N-m-トリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 1 2 9 】

## 【化 19】



## 【0130】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.38 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 7.41 - 7.61 (m, 2 H), 7.06 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.82 - 6.93 (m, 3 H), 6.78 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 2.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.39 - 2.45 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 4.741 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 316.0886 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 316.0882$ ).

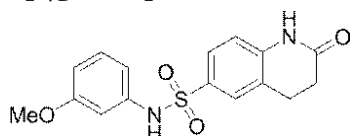
10

## 【0131】

化合物15. N-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

## 【0132】

## 【化 20】



20

## 【0133】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.38 (s, 1 H), 10.12 (s, 1 H), 7.45 - 7.60 (m, 2 H), 7.08 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 6.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.60 - 6.69 (m, 2 H), 6.44 - 6.60 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 2.88 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.39 - 2.45 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 4.513 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 332.0830 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} = 332.0831$ ).

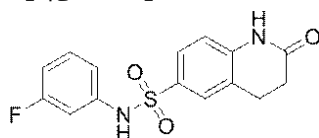
## 【0134】

化合物16. N-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

## 【0135】

30

## 【化 21】



## 【0136】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.28 - 10.52 (m, 2 H), 7.43 - 7.65 (m, 2 H), 7.13 - 7.31 (m, 1 H), 6.85 - 6.99 (m, 3 H), 6.71 - 6.85 (m, 1 H), 2.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.36 - 2.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 4.650 分;  $m/z$  ( $M^+$ ) = 320.0628 (計算値:  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} = 320.0631$ ).

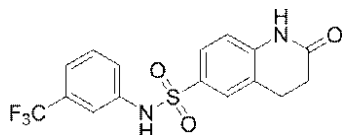
40

## 【0137】

化合物17. 2-オキソ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

## 【0138】

## 【化 22】



## 【0139】

50



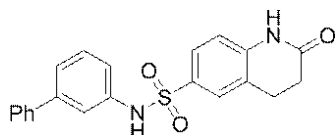
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.56 (s, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 7.51 - 7.64 (m, 2 H), 7.45 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.24 - 7.39 (m, 3 H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 2.88 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.37 - 2.45 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.151 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 370.0596 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 370.0599$ ).

【 0 1 4 0 】

化合物18. N-(ピフェニル-3-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 1 4 1 】

【 化 2 3 】



10

【 0 1 4 2 】

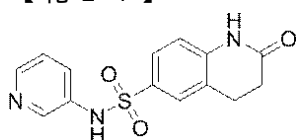
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.38 (s, 1 H), 10.23 (br. s., 1 H), 7.51 - 7.65 (m, 2 H), 7.44 (dt,  $J = 15.0, 7.6$  Hz, 4 H), 7.16 - 7.38 (m, 4 H), 7.06 (dd,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 2.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.42 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.406 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 378.1039 (計算値:  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 378.1038$ ).

【 0 1 4 3 】

化合物19. 2-オキソ-N-(ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 1 4 4 】

【 化 2 4 】



20

【 0 1 4 5 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.33 - 10.53 (m, 2 H), 8.15 - 8.33 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 2 H), 7.29 (dd,  $J = 8.2, 4.7$  Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 2.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.39 - 2.44 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 2.984 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 303.0683 (計算値:  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} = 303.0678$ ).

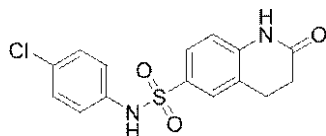
30

【 0 1 4 6 】

化合物20. N-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 1 4 7 】

【 化 2 5 】



40

【 0 1 4 8 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.40 (s, 1 H), 10.27 (s, 1 H), 7.45 - 7.60 (m, 2 H), 7.20 - 7.33 (m, 2 H), 7.06 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 6.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 2.88 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.37 - 2.47 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 4.938 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 336.0328 (計算値:  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S} = 336.0335$ ).

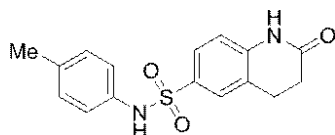
【 0 1 4 9 】

化合物21. 2-オキソ-N-p-トリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

50

【 0 1 5 0 】

【 化 2 6 】



【 0 1 5 1 】

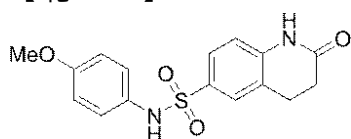
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.37 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.46 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1 H), 6.91 - 7.05 (m, 4 H), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 2.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.38 - 2.44 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H). LC/M 10  
S: 方法 1, 保持時間: 4.747 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 316.0879 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 316.0882$ ).

【 0 1 5 2 】

化合物 22. N-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 1 5 3 】

【 化 2 7 】



20

【 0 1 5 4 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.37 (s, 1 H), 9.72 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.40 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1 H), 6.90 - 6.97 (m, 2 H), 6.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.68 - 6.83 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 2.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.36 - 2.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 4.422 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 332.0830 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} = 332.0831$ ).

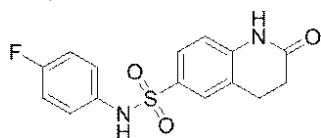
【 0 1 5 5 】

化合物 23. N-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

30

【 0 1 5 6 】

【 化 2 8 】



【 0 1 5 7 】

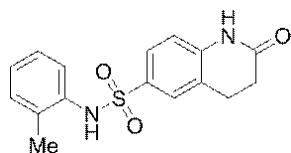
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.39 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.45 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J = 6.7$  Hz, 4 H), 6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 2.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持 40  
時間: 4.580 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 320.0633 (計算値:  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} = 320.0631$ ).

【 0 1 5 8 】

化合物 24. 2-オキソ-N-o-トリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 1 5 9 】

【 化 2 9 】



【 0 1 6 0 】

50

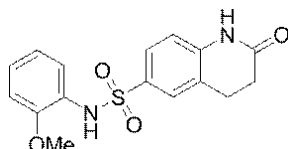
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.40 (s, 1 H), 9.33 (br. s., 1 H), 7.32 - 7.50 (m, 2 H), 6.96 - 7.14 (m, 3 H), 6.83 - 6.96 (m, 2 H), 2.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.40 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.01 (s, 3 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 4.656 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 316.0870 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 316.0882$ ).

【 0 1 6 1 】

化合物25. N-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 1 6 2 】

【 化 3 0 】



【 0 1 6 3 】

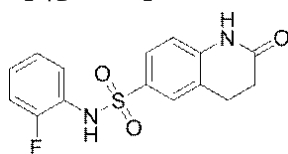
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.36 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.43 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1 H), 7.16 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1 H), 7.06 (td,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1 H), 6.70 - 6.92 (m, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 2.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 4.580 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 332.0833 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} = 332.0831$ ).

【 0 1 6 4 】

化合物26. N-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 1 6 5 】

【 化 3 1 】



【 0 1 6 6 】

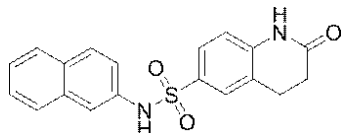
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.40 (s, 1 H), 9.95 (s, 1 H), 7.42 - 7.54 (m, 2 H), 7.20 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.02 - 7.16 (m, 3 H), 6.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 2.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 4.455 分;  $m/z$  ( $M^+$ ) = 320.0629 (計算値:  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} = 320.0631$ ).

【 0 1 6 7 】

化合物27. N-(ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 1 6 8 】

【 化 3 2 】



【 0 1 6 9 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.35 (br. s., 2 H), 7.66 - 7.82 (m, 3 H), 7.48 - 7.66 (m, 3 H), 7.32 - 7.48 (m, 2 H), 7.26 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1 H), 6.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 2.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.077 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 352.0883 (計算値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 352.0882$ ).

【 0 1 7 0 】

化合物28. N-(ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スル

10

20

30

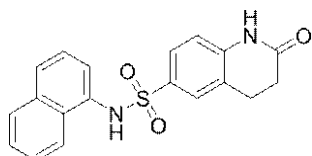
40

50

ホンアミド

【 0 1 7 1 】

【 化 3 3 】



【 0 1 7 2 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 10.36 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 8.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.84 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.73 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.28 - 7.52 (m, 5 H), 7.12 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 6.83 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 2.81 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.40 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 4.938 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 352.0883 (計算値:  $C_{19}H_{16}N_2O_3S = 352.0882$ ).

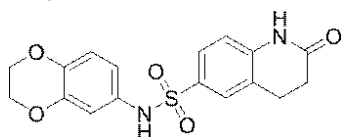
10

【 0 1 7 3 】

化合物29. N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 1 7 4 】

【 化 3 4 】



20

【 0 1 7 5 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 10.38 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H), 7.39 - 7.54 (m, 2 H), 6.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 6.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 6.42 - 6.58 (m, 2 H), 4.12 (m, 4 H), 2.88 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.39 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 4.363 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 360.0781 (計算値:  $C_{17}H_{16}N_2O_5S = 360.0780$ ).

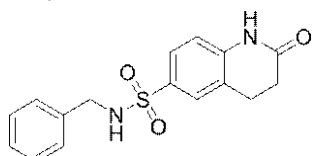
【 0 1 7 6 】

化合物30. N-ベンジル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

30

【 0 1 7 7 】

【 化 3 5 】



【 0 1 7 8 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 10.38 (s, 1 H), 7.93 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 2 H), 7.11 - 7.34 (m, 5 H), 6.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 3.92 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 2.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 4.528 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 316.0882 (計算値:  $C_{16}H_{16}N_2O_3S = 316.0882$ ).

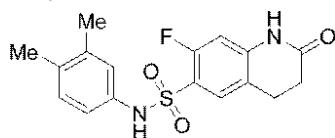
40

【 0 1 7 9 】

化合物31. N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 1 8 0 】

## 【化 3 6】



## 【 0 1 8 1】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.42 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H), 7.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.88 - 7.02 (m, 1 H), 6.75 - 6.88 (m, 2 H), 6.67 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1 H), 2.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.37 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.06 (m, 6 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.105 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 348.0949 (計算値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} = 348.0944$ ).

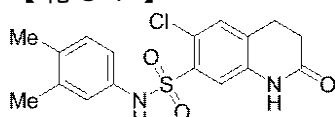
10

## 【 0 1 8 2】

化合物 35. 6-クロロ-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-スルホンアミド

## 【 0 1 8 3】

## 【化 3 7】



## 【 0 1 8 4】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.38 (br. s., 1 H), 10.12 (br. s., 1 H), 7.76 (s, 1 H), 6.60 - 7.13 (m, 4 H), 2.81 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.39 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2 H), 2.03 (m, 6 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.188 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 364.0652 (計算値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S} = 364.0648$ ).

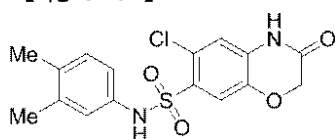
20

## 【 0 1 8 5】

化合物 37. 6-クロロ-N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミド

## 【 0 1 8 6】

## 【化 3 8】



## 【 0 1 8 7】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 11.05 (s, 1 H), 10.25 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 6.69 - 7.13 (m, 4 H), 4.62 (s, 2 H), 2.05 (m, 6 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.308 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 366.0446 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S} = 366.0441$ ).

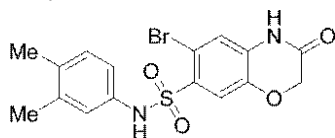
30

## 【 0 1 8 8】

化合物 38. 6-ブロモ-N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミド

## 【 0 1 8 9】

## 【化 3 9】



## 【 0 1 9 0】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.89 (s, 1 H), 10.21 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.94 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.77 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 2.06 (d, 6 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.394 分; HRMS:

40

50

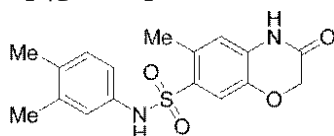
$m/z$  ( $M^+$ ) = 409.9939 (計算値:  $C_{16}H_{15}BrN_2O_4S = 409.9936$ ).

【 0 1 9 1 】

化合物 39. N-(3,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミド

【 0 1 9 2 】

【 化 4 0 】



10

【 0 1 9 3 】

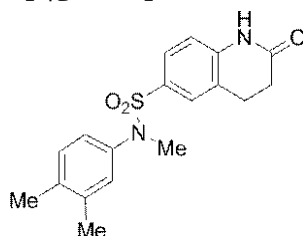
$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm: 10.93 (s, 1 H), 10.04 (br. s., 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.66 - 6.79 (m, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.11 (m, 6 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.202 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 346.0993 (計算値:  $C_{17}H_{18}N_2O_4S = 346.0987$ ).

【 0 1 9 4 】

化合物 41. N-(3,4-ジメチルフェニル)-N-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 1 9 5 】

【 化 4 1 】



20

【 0 1 9 6 】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm: 10.44 (br. s., 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.17 - 7.28 (m, 1 H), 6.98 - 7.16 (m, 1 H), 6.83 - 6.98 (m, 2 H), 6.72 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.88 (t,  $J = 7.52$  Hz, 2 H), 2.46 (t,  $J = 7.61$  Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.457 分; 方法 2, 保持時間: 3.889 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 344.1199 (計算値:  $C_{18}H_{20}N_2O_3S_2 = 344.1195$ ).

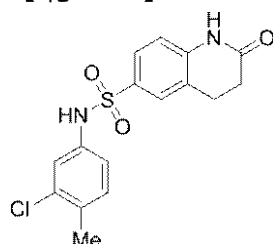
30

【 0 1 9 7 】

化合物 43. N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 1 9 8 】

【 化 4 2 】



40

【 0 1 9 9 】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm: 10.41 (s, 1 H), 10.24 (br. s., 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.51 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1 H), 7.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.08 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 6.95 (dd,  $J = 8.2, 2.2$  Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 2.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.41 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H). 方法 1, 保持時間: 5.150 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 350.0489 (計算値:  $C_{16}H_{15}ClN_2O_3S = 350.0492$ ).

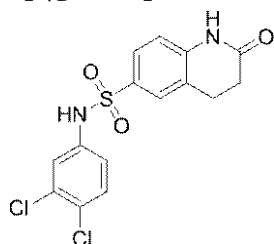
50

【 0 2 0 0 】

化合物44. N-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 0 1 】

【 化 4 3 】



10

【 0 2 0 2 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.54 (s, 1 H), 10.42 (s, 1 H), 7.51 - 7.61 (m, 2 H), 7.46 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.24 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 7.05 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.92 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 2.90 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H), 2.49 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H). 方法 1, 保持時間: 5.279 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 369.9942 (計算値:  $C_{15}H_{12}Cl_2N_2O_3S$  = 369.9942).

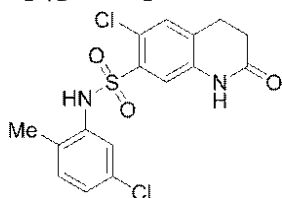
【 0 2 0 3 】

化合物45. 6-クロロ-N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-スルホンアミド

20

【 0 2 0 4 】

【 化 4 4 】



【 0 2 0 5 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.47 (s, 1 H), 9.89 (br. s., 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.09 - 7.22 (m, 2 H), 7.06 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 2.87 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.39 - 2.46 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H); 方法 1, 保持時間: 5.328 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 384.0106 (計算値:  $C_{16}H_{14}Cl_2N_2O_3S$  = 384.0102).

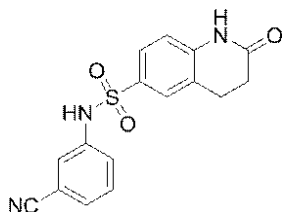
30

【 0 2 0 6 】

化合物46. N-(3-シアノフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 0 7 】

【 化 4 5 】



40

【 0 2 0 8 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.60 (s, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 7.51 - 7.63 (m, 2 H), 7.30 - 7.51 (m, 4 H), 6.90 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 2.89 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H), 2.40 - 2.44 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H); 方法 1, 保持時間: 4.389 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 327.0672 (計算値:  $C_{26}H_{13}N_3O_3S$  = 327.0678).

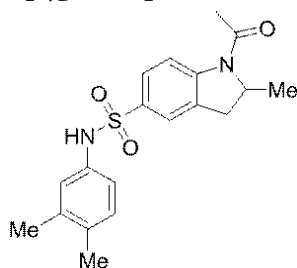
【 0 2 0 9 】

50

化合物 47. 1-アセチル-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-メチルインドリン-5-スルホンアミド

【 0 2 1 0 】

【 化 4 6 】



10

【 0 2 1 1 】

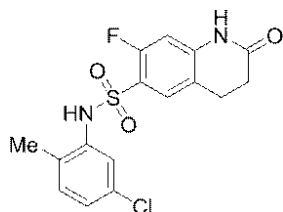
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 9.88 (br. s., 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.48 - 7.71 (m, 2 H), 6.93 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1 H), 6.71 - 6.88 (m, 2 H), 4.62 (br. s., 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.07 (m., 6 H), 1.16 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 3 H); 方法 1, 保持時間: 5.574 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 358.1353 (計算値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  = 358.1351).

【 0 2 1 2 】

化合物 48. N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 1 3 】

【 化 4 7 】



20

【 0 2 1 4 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.47 (s, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 7.46 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 7.10 - 7.24 (m, 2 H), 7.07 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H), 6.72 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1 H), 2.84 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.39 - 2.45 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.05 (s, 3 H); 方法 1, 保持時間: 5.197 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 368.0389 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_3\text{S}$  = 368.0398).

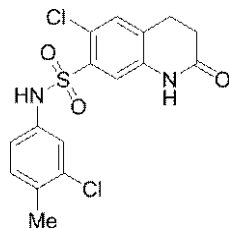
30

【 0 2 1 5 】

化合物 49. 6-クロロ-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-スルホンアミド

【 0 2 1 6 】

【 化 4 8 】



40

【 0 2 1 7 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.55 (br. s., 1 H), 10.44 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.16 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 7.08 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 6.85 - 6.99 (m, 2 H), 2.91 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.41 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H); 方法 1, 保持時間: 5.405 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 384.0094 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  = 384.0102).

50

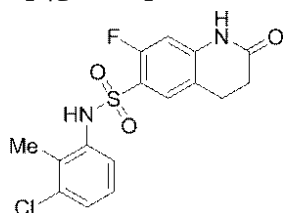


【 0 2 1 8 】

化合物50. N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 1 9 】

【 化 4 9 】



10

【 0 2 2 0 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.49 (s, 1 H), 9.96 (s, 1 H), 7.42 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.29 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 7.11 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 6.95 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 6.74 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1 H), 2.84 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.39 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H); 方法 1, 保持時間: 5.192 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 368.0394 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_3\text{S}$  = 368.0398).

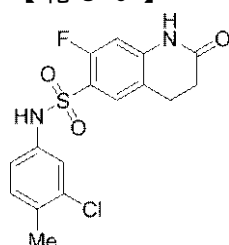
【 0 2 2 1 】

化合物51. N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

20

【 0 2 2 2 】

【 化 5 0 】



30

【 0 2 2 3 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.52 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H), 7.61 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 7.18 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 7.10 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 6.96 (dd,  $J$  = 8.2, 2.2 Hz, 1 H), 6.69 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1 H), 2.88 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 2.38 - 2.46 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H); 方法 1, 保持時間: 5.289 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 368.0387 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_3\text{S}$  = 368.0398).

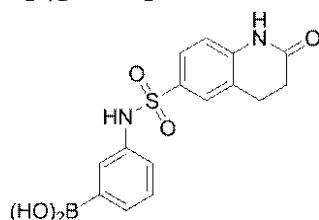
【 0 2 2 4 】

化合物52. 3-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド)フェニルボロン酸

【 0 2 2 5 】

【 化 5 1 】

40



【 0 2 2 6 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.36 (s, 1 H), 9.97 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.34 - 7.58 (m, 3 H), 7.01 - 7.21 (m, 2 H), 6.86 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 3.13 (m, 2 H), 2.86 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H), 2.42 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H); 方法 1, 保持時間: 3.7

50

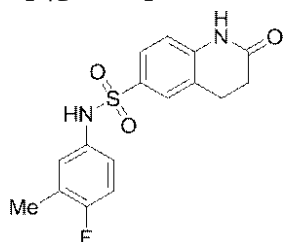
01 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 345.0821 (計算値:  $C_{15}H_{15}BN_2O_5S$  = 345.0831).

【 0 2 2 7 】

化合物53. N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 2 8 】

【 化 5 2 】



10

【 0 2 2 9 】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm 10.38 (s, 1 H), 9.95 (br. s., 1 H), 7.40 - 7.55 (m, 2 H), 6.91 - 7.01 (m, 2 H), 6.74 - 6.91 (m, 2 H), 2.87 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H), 2.38 - 2.45 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H), 2.10 (s, 3 H); 方法 1, 保持時間: 4.909 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 334.0781 (計算値:  $C_{16}H_{15}FN_2O_3S$  = 334.0787).

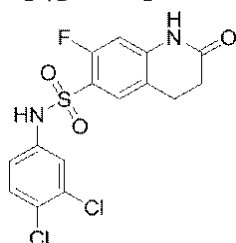
【 0 2 3 0 】

化合物54. N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

20

【 0 2 3 1 】

【 化 5 3 】



30

【 0 2 3 2 】

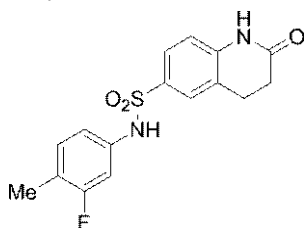
$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm 10.84 (s, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 7.66 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.48 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.26 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 7.06 (dd,  $J$  = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.71 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1 H), 2.89 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H), 2.39 - 2.47 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H); 方法 1, 保持時間: 5.442 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 387.9850 (計算値:  $C_{15}H_{11}Cl_2FN_2O_3S$  = 387.9851).

【 0 2 3 3 】

化合物55. N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 3 4 】

【 化 5 4 】



【 0 2 3 5 】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm 10.39 (s, 1 H), 10.21 (br. s., 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 2 H), 7.08 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 6.89 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 6.72 - 6.84 (m, 2 H), 2.87 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H), 2.38 - 2.45 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H), 2.10 (s, 3 H); 方法 1, 保持時間: 4.909 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 334.0781 (計算値:  $C_{16}H_{15}FN_2O_3S$  = 334.0787).

50

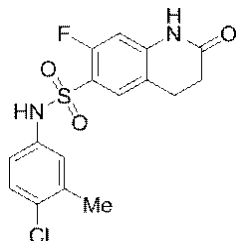
2 H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.41 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.06 (s, 3 H); 方法 1, 保持時間: 4.916 分. HRMS: m/z (M+) = 334.0775 (計算値: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S = 334.0787).

【 0 2 3 6 】

化合物56. N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 3 7 】

【 化 5 5 】



10

【 0 2 3 8 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.53 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 2.88 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.40 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H); 方法 1, 保持時間: 5.294 分. HRMS: m/z (M+) = 368.0388 (計算値: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S = 368.0398).

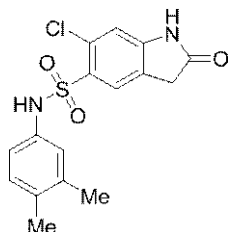
20

【 0 2 3 9 】

化合物57. 6-クロロ-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソインドリン-5-スルホンアミド

【 0 2 4 0 】

【 化 5 6 】



30

【 0 2 4 1 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.78 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 6.86 - 6.95 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.71 - 6.82 (m, 1 H), 3.50 (s, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H); 方法 1, 保持時間: 5.069 分. HRMS: m/z (M+) = 350.0481 (計算値: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S = 350.0492).

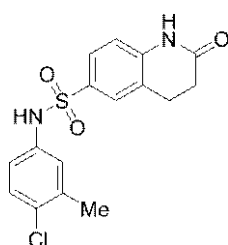
【 0 2 4 2 】

化合物58. N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

40

【 0 2 4 3 】

【 化 5 7 】



50

## 【 0 2 4 4 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.40 (br. s., 2 H), 7.55 (m, 2 H), 7.14 (m, 3 H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 2.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H); 方法 1, 保持時間: 5.160 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 350.0487 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S} = 350.0492$ ).

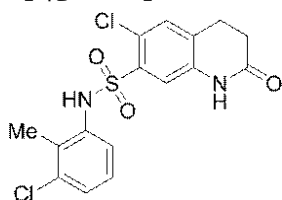
## 【 0 2 4 5 】

化合物59. 6-クロロ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-スルホンアミド

## 【 0 2 4 6 】

## 【 化 5 8 】

10



## 【 0 2 4 7 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.48 (s, 1 H), 9.89 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.28 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.09 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.92 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 2.86 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H); 方法 1, 保持時間: 5.352 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 384.0102 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 384.0102$ ).

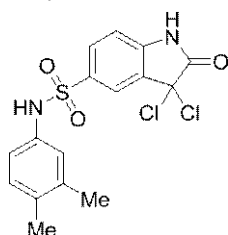
20

## 【 0 2 4 8 】

化合物60. 3,3-ジクロロ-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソインドリン-5-スルホンアミド

## 【 0 2 4 9 】

## 【 化 5 9 】



30

## 【 0 2 5 0 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.74 (s, 1 H), 9.97 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.68 - 6.88 (m, 2 H), 2.06 (s, 6 H); 方法 1, 保持時間: 5.779 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 384.0088 (計算値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 384.0102$ ).

## 【 0 2 5 1 】

(化合物32~34、36及び61~70の合成のための基本手順)

通常すべての化合物32~34、36及び61~73は化合物32を合成する方法に従うものとした。

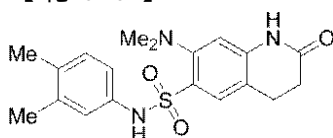
40

## 【 0 2 5 2 】

化合物32. 7-(ジメチルアミノ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

## 【 0 2 5 3 】

## 【 化 6 0 】



50

## 【 0 2 5 4 】

マイクロウェーブバイアル中、N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド (.01 g, 0.029 mmol)をアセトニトリル (.5 ml)に溶解し、ジメチルアミン (2.0 M THF) (0.029 ml, 0.057 mmol)を加え、続いてトリエチルアミン (6.00  $\mu$ l, 0.043 mmol)を加えた。溶液をマイクロウェーブ中で180 に1時間加熱し、室温に冷却し、DMSO (0.5 mL)で希釈した。そして、Waters (登録商標) 逆相精製システムに直接注入し精製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 10.19 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 7.50 - 7.63 (s, 1 H), 6.83 - 6.91 (m, 2 H), 6.75 - 6.83 (m, 2 H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.58 (s, 6 H), 2.39 (m, 2 H), 2.04 (m, 6 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.170 分; HRMS: m/z (M+) = 373.1461 (計算値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  = 373.1460).

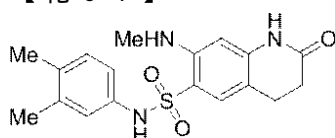
10

## 【 0 2 5 5 】

化合物33. N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

## 【 0 2 5 6 】

## 【 化 6 1 】



20

## 【 0 2 5 7 】

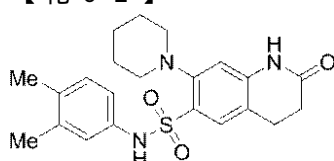
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 10.10 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.92 (m, 2 H), 6.65 - 6.8 (m, 2 H), 6.12 (s, 1 H), 2.85 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.69 (d, J = 4.6 Hz, 3 H), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.06 (m, 6 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.170 分; HRMS: m/z (M+) = 359.1302 (計算値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  = 359.1304).

## 【 0 2 5 8 】

化合物34. N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-7-(ピペリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

## 【 0 2 5 9 】

## 【 化 6 2 】



30

## 【 0 2 6 0 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 10.21 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.78 (m, 2 H), 6.71 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1 H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.70 (m, 4 H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.03 (d, J = 4.7 Hz, 6 H), 1.73 (m, 4 H), 1.48 (m, 2 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.718 分; HRMS: m/z (M+) = 413.1786 (計算値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  = 413.1773).

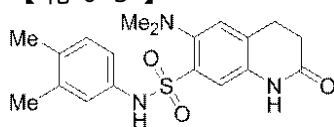
40

## 【 0 2 6 1 】

化合物 36. 6-(ジメチルアミノ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-スルホンアミド

## 【 0 2 6 2 】

## 【 化 6 3 】



## 【 0 2 6 3 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 10.19 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 6.

50

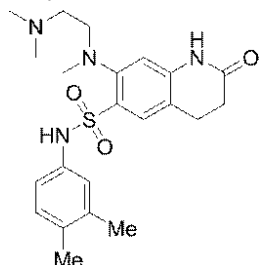
84 - 6.93 (m, 2 H), 6.67 - 6.84 (m, 2 H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.58 (s, 6 H), 2.39 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.99 - 2.07 (m, 6 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.196 分; HRMS: m/z (M+) = 373.1468 (計算値: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S = 373.1460).

【 0 2 6 4 】

化合物61. 7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 6 5 】

【 化 6 4 】



10

【 0 2 6 6 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.29 (br. s., 1 H), 9.62 (br. s., 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 6.69 - 6.98 (m, 3 H), 3.03 - 3.18 (m, 2 H), 2.73 - 2.96 (m, 7 H), 2.52 (s, 6 H), 2.41 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H); 方法 1, 保持時間: 4.090 分. HRMS: m/z (M+) = 430.2044 (計算値: C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S = 430.2039).

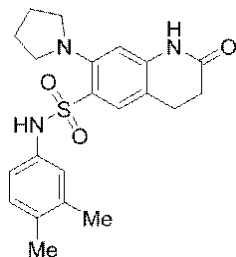
20

【 0 2 6 7 】

化合物62. N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-7-(ピロリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 6 8 】

【 化 6 5 】



30

【 0 2 6 9 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.12 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.73 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 3.54 (br. s., 24 H), 3.03 - 3.19 (m, 4 H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.37 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.85 (m, 4 H); 方法 1, 保持時間: 5.262 分. HRMS: m/z (M+) = 399.1620 (計算値: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S = 399.1617).

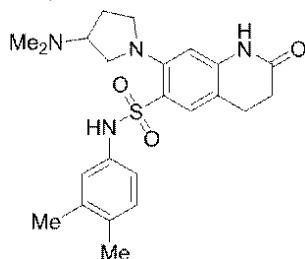
【 0 2 7 0 】

40

化合物63. 7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 7 1 】

## 【化 6 6】



## 【 0 2 7 2】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm: 10.27 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 6.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.79 (s, 2 H), 6.72 (dd,  $J = 8.1, 1.9$  Hz, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 3.09 - 3.18 (m, 1 H), 3.03 (m, 1 H), 2.70 - 2.88 (m, 6 H), 2.46 (s, 6H), 2.39 (m, 2 H), 2.06 (m, 9 H);

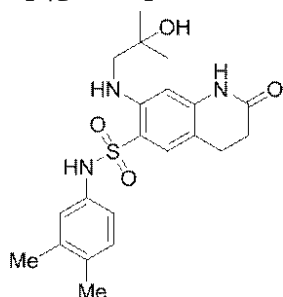
方法 1, 保持時間: 4.092 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 442.2040 (計算値:  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} = 442.2039$ ).

## 【 0 2 7 3】

化合物64. N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

## 【 0 2 7 4】

## 【化 6 7】



## 【 0 2 7 5】

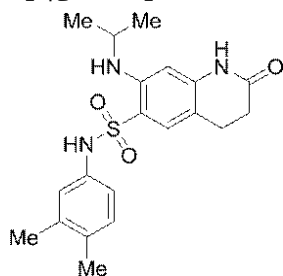
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm: 10.03 (s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.79 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 6.72 (dd,  $J = 8.0, 2.2$  Hz, 1 H), 6.05 - 6.23 (m, 2 H), 2.87 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2 H), 2.68 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.50 (s, 1 H), 2.36 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.05 (m, 6 H), 1.12 (s, 6 H); 方法 1, 保持時間: 5.052 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 417.1723 (計算値:  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} = 417.1722$ ).

## 【 0 2 7 6】

化合物65. N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

## 【 0 2 7 7】

## 【化 6 8】



## 【 0 2 7 8】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm: 10.03 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.71 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1 H), 6.17 (s

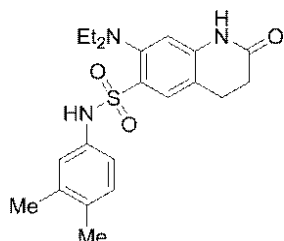
, 1 H), 5.52 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 3.37 - 3.50 (m, 1 H), 2.68 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H), 2.36 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.07 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6 H); 方法 1, 保持時間: 5.596 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 387.1614 (計算値:  $C_{20}H_{25}N_3O_3S = 387.1617$ ).

【 0 2 7 9 】

化合物66. 7-(ジエチルアミノ)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 8 0 】

【 化 6 9 】



10

【 0 2 8 1 】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm: 10.15 (s, 1 H), 9.42 (br. s., 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.79 (d,  $J = 2.9$  Hz, 2 H), 6.71 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1 H), 2.78 - 2.97 (m, 6 H), 2.40 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 0.88 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6 H); 方法 1, 保持時間: 4.328 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 401.1775 (計算値:  $C_{21}H_{27}N_3O_3S = 401.1773$ ).

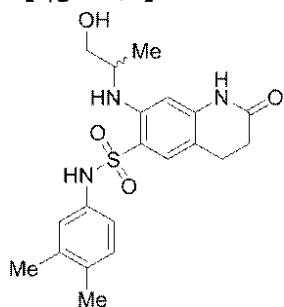
20

【 0 2 8 2 】

化合物67. N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 8 3 】

【 化 7 0 】



30

【 0 2 8 4 】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm: 10.04 (s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 5.77 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1 H), 4.82 (br. s., 1 H), 3.40 - 3.34 (m, 3 H), 2.67 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.03 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3 H); 方法 1, 保持時間: 4.943 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 403.1564 (計算値:  $C_{20}H_{25}N_3O_3S = 403.1566$ ).

40

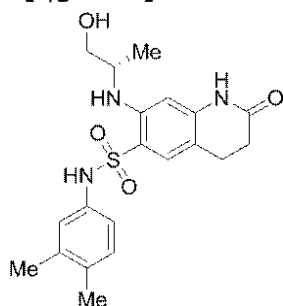
【 0 2 8 5 】

化合物68. (S)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 8 6 】



## 【化 7 1】



## 【 0 2 8 7】

10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.04 (s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 5.77 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1 H), 4.82 (br. s., 1 H), 3.40 - 3.34 (m, 3 H), 2.67 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.03 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3 H);  $[\alpha]_D = -53$  ( $c = 1.0$ , MeOH). 方法 1, 保持時間: 4.943 分. H RMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 403.1562 (計算値:  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} = 403.1566$ ).

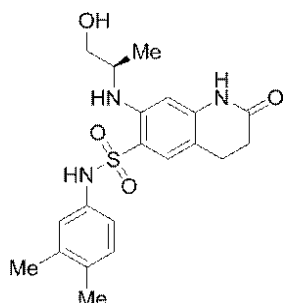
## 【 0 2 8 8】

化合物69. (R)-N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

## 【 0 2 8 9】

20

## 【化 7 2】



## 【 0 2 9 0】

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.04 (s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 5.77 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1 H), 4.82 (br. s., 1 H), 3.40 - 3.34 (m, 3 H), 2.67 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.03 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3 H);  $[\alpha]_D = 53$  ( $c = 1.0$ , MeOH). 方法 1, 保持時間: 4.943 分. HR MS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 403.1565 (計算値:  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} = 403.1566$ ).

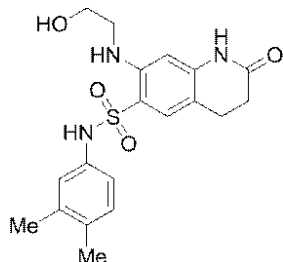
## 【 0 2 9 1】

化合物70. N-(3,4-ジメチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

## 【 0 2 9 2】

40

## 【化 7 3】



## 【 0 2 9 3】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.06 (br. s., 1 H), 9.85 (br. s., 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 5.77 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1 H), 4.82 (br. s., 1 H), 3.40 - 3.34 (m, 3 H), 2.67 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.03 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3 H);  $[\alpha]_D = 53$  ( $c = 1.0$ , MeOH). 方法 1, 保持時間: 4.943 分. HR MS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 403.1565 (計算値:  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} = 403.1566$ ).

50

, 1 H), 6.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 6.67 - 6.82 (m, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 5.95 (br. s., 1 H), 4.78 (br. s., 1 H), 3.55 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2 H), 3.06 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2 H), 2.67 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H), 2.35 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H); 方法 1, 保持時間: 4.752 分;

HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 389.1404 (計算値:  $C_{19}H_{23}N_3O_4S = 389.1409$ ).

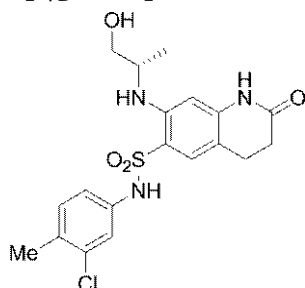
【 0 2 9 4 】

化合物71. (S)-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 9 5 】

【 化 7 4 】

10



【 0 2 9 6 】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm: 10.22 (s, 1 H) 10.08 (s, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.17 (d,  $J = 8.22$  Hz, 1 H) 7.02 (d,  $J = 1.56$  Hz, 1 H) 6.89 (dd,  $J = 8.12, 1.66$  Hz, 1 H) 6.25 (s, 1 H) 5.79 (d,  $J = 5.87$  Hz, 1 H) 4.85 (br. s., 1 H) 3.36 (m, 3 H) 2.70 (t,  $J = 7.34$  Hz, 2 H) 2.38 (t,  $J = 7.43$  Hz, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 1.05 (d,  $J = 5.48$  Hz, 3 H). 方法 1, 保持時間: 4.996 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 423.1018 (計算値:  $C_{19}H_{22}ClN_3O_4S = 423.1020$ ).

20

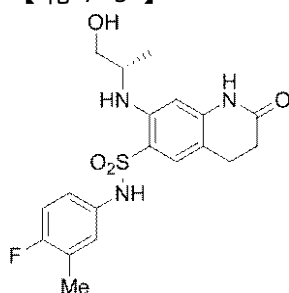
【 0 2 9 7 】

化合物72. (S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 2 9 8 】

【 化 7 5 】

30



【 0 2 9 9 】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm: 10.06 (br. s., 1 H) 9.94 (s, 1 H) 7.33 (d,  $J = 9.00$  Hz, 1 H) 6.73 - 7.04 (m, 3 H) 6.24 (d,  $J = 9.19$  Hz, 1 H) 5.79 (br. s., 1 H) 4.85 (br. s., 1 H) 3.33 (m, 3 H) 2.69 (t,  $J = 7.41$  Hz, 2 H) 2.38 (t,  $J = 7.43$  Hz, 2 H) 2.11 (s, 3 H) 1.03 (d,  $J = 5.51$  Hz, 3 H). 方法 1, 保持時間: 4.709 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 407.1319 (計算値:  $C_{19}H_{22}FN_3O_4S = 407.1315$ ).

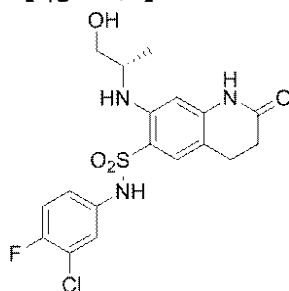
40

【 0 3 0 0 】

化合物73. (S)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド

【 0 3 0 1 】

## 【化 7 6】



## 【 0 3 0 2】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 10.28 (br. s., 1 H) 10.10 (s, 1 H) 7.35 - 7.28 (m, 3 H) 7.12 - 7.00 (m, 2 H) 6.25 (m, 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 3.20 (m, 3 H) 2.70 (t,  $J$  = 7.41 Hz, 2 H) 2.38 (t,  $J$  = 7.43 Hz, 2 H) 1.04 (d,  $J$  = 5.51 Hz, 3 H). 方法 1, 保持時間: 4.881 分. HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 427.0773 (計算値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_4\text{S}$  = 427.0769).

10

## 【 0 3 0 3】

(化合物 40 の合成のための基本手順)

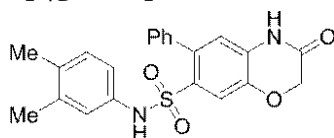
## 【 0 3 0 4】

化合物 40. N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-オキソ-6-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミド

20

## 【 0 3 0 5】

## 【化 7 7】



## 【 0 3 0 6】

マイクロウェーブバイアルに、6-ブromo-N-(3,4-ジメチルフェニル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-スルホンアミド (.03 g, 0.073 mmol)、フェニルボロン酸 (0.018 g, 0.146 mmol)、テトラキス (2.53 mg, 2.188  $\mu\text{mol}$ )、炭酸ナトリウム (2.0 M 水溶液) (0.109 ml, 0.219 mmol) 及び 1,2-DME (.5 ml) を加えた。反応容器を密封し、マイクロウェーブ照射下 120 で 20 分間加熱した。反応を室温に冷却し、チオール-SPE カラム (Stratospheres) に通してろ過した。そして、カラムをメタノール (~2 mL) で洗い流した。こうして得られた溶液を精製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 11.01 (br. s., 1 H), 9.57 (br. s., 1 H), 7.46 - 7.58 (m, 1 H), 7.32 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 3 H), 7.09 - 7.25 (m, 2 H), 6.91 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.48 - 6.68 (m, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 1.94 - 2.14 (m, 6 H). LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.946 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 408.1141 (計算値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  = 408.1144).

30

## 【 0 3 0 7】

(化合物 42 の合成のための基本手順)

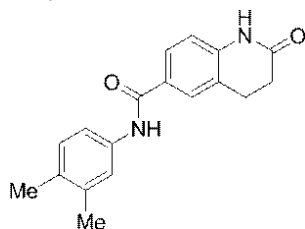
40

## 【 0 3 0 8】

化合物 42. N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキサミド

## 【 0 3 0 9】

## 【化 7 8】



## 【 0 3 1 0】

2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸 (0.075 g, 0.392 mmol) 及び3,4-ジメチルアニリン (0.052 g, 0.432 mmol) をDMF (1 ml) に溶解し、EDC (0.083 g, 0.432 mmol) を加えた。反応を4時間室温で撹拌し、次にWaters (登録商標) 逆相精製システムに直接注入し精製した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm: 10.29 (s, 1 H), 9.86 (s, 1 H), 7.67 - 7.80 (m, 2 H), 7.38 - 7.53 (m, 2 H), 7.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 2.92 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 2.45 (t,  $J = 7.65$  Hz, 2 H), 2.16 (m, 6 H). 方法1, 保持時間: 5.009 分; HRMS:  $m/z$  ( $M^+$ ) = 294.1361 (計算値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 = 294.1368$ ).

## 【 0 3 1 1】

## 〔実施例2〕

本実施例では、本発明の典型的な化合物の性質の一部を説明する。

## 【 0 3 1 2】

構造活性相関(SAR)探索を、コアである3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン複素環(上記スキーム1を参照(C6に結合したものを示す))に、スルホンアミド結合を、環の6及び7位にて修飾させた2-オキソ-N-アリール-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド類にて行った。また、関連する2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン、インドリン-2-オン、並びにF、Cl及びBrで置換された各3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの類似体についても探索した。また、さらなるSAR探索を3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン複素環の7位でも行った。当該位置でのアリール類似体を探索するために、7-ブromo-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン部位と特定のアリール-ボロン酸類との鈴木-宮浦カップリング(上記スキーム1参照)を行った。7位でのSAR探索のための第2の方法は、アリールフルオライドである7-フルオロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン部位の多様なアミン類との置換(上記スキーム1参照)を対象とした。

## 【 0 3 1 3】

$\text{AC}_{50}$  値は発光性ピルビン酸キナーゼ-ルシフェラーゼ共役アッセイにより決定した(Inglese, J. et al, Quantitative high-throughput screening: a titration-based approach that efficiently identifies biological activities in large chemical libraries. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006, 103, 11473-11478)。

## 【 0 3 1 4】

## (試薬)

Kinase-Gloはプロメガ(Promega, 米国ウィスコンシン州マディソン)から入手した。ATP、PEP、LDH及びNADHはシグマ(Sigma, 米国ミズーリ州セントルイス)から入手した。試薬及び溶媒は、シグマ、アルファエイサー(Sigma, Alfa Aesar, 米国マサチューセッツ州ウォードヒル)、アクロス(Across, 米国ニュージャージー州モリスブレンズ)、エナミン(Enamine, 米国ニュージャージー州モンマスジャンクション)、オークウッドプロダクツ(Oakwood Products, 米国サウスカロライナ州ウェストコロンビア)、マトリクスサイエンティフィック(Matrix Scientific, 米国サウスカロライナ州コロンビア)又はケムインペックスインターナショナル(Chem-Impex International, 米国イリノイ州ウッドデール)から購入した。

## 【 0 3 1 5】

## (発光性ピルビン酸キナーゼ-ルシフェラーゼ共役アッセイ)

ピルビン酸キナーゼによるATPの生成に基づく発光シグナルの生成は、ATP依存性酵素ホタルルシフェラーゼを用いることにより測定した。アッセイバッファー（50 mM イミダゾール pH 7.2, 50 mM KCl, 7 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.01% tween 20, 0.05% BSA）中の基質混合物（室温）3 μlを、ボトル-パルプソレノイドベースのディスペンサー（カリプシス（Kalypsys））を用いて、カリプシス（Kalypsys, 米国カリフォルニア州サンディエゴ）製白色ソリッドボトム、1,536ウェルマイクロタイタープレートに分注した。アッセイにおける基質の最終濃度は、0.1 mM ADP及び0.5 mM PEPであった。DMSO中の化合物 2 3 nLを1,536ピンのアレイツールを用いて供給し、アッセイバッファー中の酵素ミックス（最終濃度、0.1 nM ピルビン酸キナーゼ, 50 mM イミダゾール pH 7.2, 0.05% BSA, 4 μl）1 μLを加えた。マイクロタイタープレートを室温で1時間インキュベートし、2 μLのルシフェラーゼ検出ミックス（プロメガ（Promega, 米国ウイスコンシン州マディソン）製のKinase-Glo（4 で光から保護されているもの））を加え、プレートあたり2秒の照射を用いてViewLux（パーキンエルマー（Perkin Elmer）, 米国マサチューセッツ州ウォルサム）で蛍光を読み取った。DMSOの最終濃度は0.5%であり、アッセイシグナルの影響は観察されなかった。

10

20

30

40

#### 【0316】

データは、非阻害の酵素を含有するコントロールカラム（n）及びAC<sub>100</sub>阻害（i）に対するAC<sub>50</sub>値について、以下の等式：活性化（%）= [(c - n) / (n - i)] \* 100（式中、c = 化合物、n = DMSO中性、i = 酵素無しのコントロールである）に従って正規化した。100%の%活性は、ベースとなるアッセイシグナルに対しておおよそ2倍の増加である（FBPによる活性化%は変動したが、平均で100%であった）。活性化のモニタリングは、3 x 最終濃度で酵素を用いて達成した。

#### 【0317】

全ての化合物に対して濃度-反応曲線を作るために少なくとも7濃度の化合物を用いてアッセイする、qHTSアプローチを用いて全ての化合物をスクリーニングした。簡潔に、qHTSは中間プレート希釈法（inter-plate dilution method）（第一プレートに最高濃度の一連のDMSO中の化合物が含まれ、一方でそれに続くプレートでは同じウェルの位置で同じ化合物が含まれるが連続的により低い濃度となっている）を利用するものである。上記で説明したプロトコルを用い、ロボットシステムにおいて7ポイントCRCが毎秒得られるということを意味するカリプシス（Kalypsys）ロボットシステムにおける18プレート/時間又はおおよそ7サンプル/秒のプレート処理量として割合を計算した。

#### 【0318】

2-オキソ-N-アリール-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミド分子の3つの重要な構造の特徴（すなわち、3,4-ジメチルアニリン及び3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンの2つの部位並びにスルホンアミド結合）を追求した。第一のSAR試験では2つの芳香族部位の間の結合（化合物41及び42）の周囲を探索した。化合物4のN-メチルスルホンアミド（化合物 41）パーセントは23.09 μMのAC<sub>50</sub>及び36.00%のMax. Res.を有していた。化合物 4のアミド（化合物 42）パーセントは40 μMのAC<sub>50</sub>及び5%のMax. Res.を有していた。

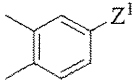
#### 【0319】

第二の試験ではコア3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン複素環の修飾体を対象とした。第一の選抜からの手掛りとの一様性を維持するために、多数の類似のヘテロ環スルホニルクロリドを3,4-ジメチルアニリンに結合させた後に試験した。表1で示される結果は、3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン複素環が有効性と最大反応の最良のコンビネーションを保持することを示している。他の複素環には類似の4-メチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン並びにわずかに相違する1,3-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン及び1-(インドリン-1-イル)エタノン複素環が含まれていた。

#### 【0320】

【表 1】

表 1. 特定の *N*-(3,4-ジメチルフェニル)アリルスルホンアミドの SAR

#	<i>Z</i> <sup>1</sup>	<i>hPK</i> , <i>M2</i>	<i>hPK</i> , <i>M2</i>	
		<i>AC</i> <sub>50</sub> (μ <i>M</i> )	<i>Max. Res.</i> <sup>a</sup>	
 4-12	4	3,4-ジヒドロキノリン-2(1 <i>H</i> )-オン-6-スルホンアミド	0.65	104%
	5	インドリン-2-オン-6-スルホンアミド	14.5	130%
	6	4,5-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[ <i>b</i> ]アゼピン-2(3 <i>H</i> )-オン-7-スルホンアミド	18.0	66%
	7	2 <i>H</i> -ベンゾ[ <i>b</i> ][1,4]オキサジン-3(4 <i>H</i> )-オン-6-スルホンアミド	20.0	93%
	8	4-メチル-2 <i>H</i> -ベンゾ[ <i>b</i> ][1,4]オキサジン-3(4 <i>H</i> )-オン-6-スルホンアミド	0.92	120%
	9	1 <i>H</i> -ベンゾ[ <i>d</i> ]イミダゾール-2(3 <i>H</i> )-オン-5-スルホンアミド	21.0	59%
	10	1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ベンゾ[ <i>d</i> ]イミダゾール-2(3 <i>H</i> )-オン-5-スルホンアミド	1.8	100%
	11	1-(インドイン-1-イル)エタノン-5-スルホンアミド	1.8	65%
	12	1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-スルホンアミド	20.0	40%

<sup>a</sup>Max. Res. 値は57 μ*M*の化合物の%活性を示す。各値は3回の反復試験の標準偏差を意味する。

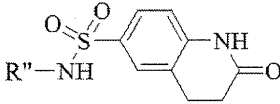
## 【0321】

次の試験では3,4-ジメチルアニリン部位の変化体を対象とし、表2に詳細を示す。3,4-ジメチルアニリン部位が最も有効な類似体で共通している一方で、3-クロロフェニル誘導体(化合物13)で有効性と最大反応が同程度であった。特定のSAR傾向として、オルト位及びパラ位に対してメタ位置換体でプラス効果を示す系統が見いだせた(例えば、化合物16、23及び26のフルオロ置換体の値を参照)。

## 【0322】

【表 2】

表 2. 特定の2-オキソ-*N*-アリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-スルホンアミドの SAR

	#	R"	<i>hPK</i> , <i>M2</i> <i>AC</i> <sub>50</sub> (μ <i>M</i> )	<i>hPK</i> , <i>M2</i> <i>Max. Res.</i> <sup><i>a</i></sup>
<div></div> <p><b>4, 13-30</b></p>	4	3,4-ジメチルフェニル	0.65	104%
	13	3-クロロフェニル	0.65	100%
	14	メタ-トリル	1.2	99%
	15	3-メトキシフェニル	3.2	91%
	16	3-フルオロフェニル	1.8	93%
	17	3-トリフルオロメチルフェニル	13	96%
	18	ピフェニル-3-イル	14	13%
	19	ピリジン-3-イル	23	36%
	20	4-クロロフェニル	3.2	94
	21	パラ-トリル	4.1	110
	22	4-メトキシフェニル	36	47%
	23	4-フルオロフェニル	10	99%
	24	オルト-トリル	3.9	96%
	25	2-メトキシフェニル	21	60%
	26	2-フルオロフェニル	7.3	85%
	27	ナフタレン-2-イル	2.9	87%
	28	ナフタレン-1-イル	10	101%
	29	2,3-ジヒドロベンゾ[ <i>b</i> ][1,4]ジオキシン-6-イル	16	86%
	30	ベンジル	14	25%

<sup>a</sup>Max. Res. 値は57 μ*M*の化合物の%活性を示す。各値は3回の反復試験の標準偏差を意味する。

## 【0323】

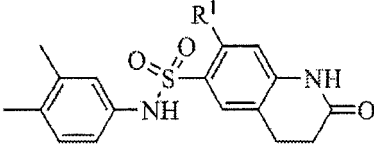
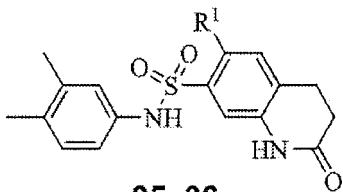
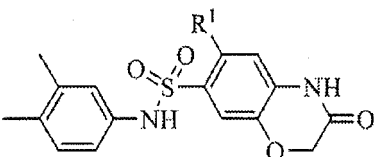
2*H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-3(4*H*)-オン複素環の6位(IUPAC命名法に基づく)を検討した(化合物37~40)。一般的に、この位置に関して、良好な有効性と最大反応の値を伴う類似体を示す結果となった(表3参照)。しかしながら、ピペリジン類似体34及びアリールで置換された類似体40から明らかなようにサイズが増加すると効果が減少した。アミン置換体からはNHMe-を含む誘導体の化合物33を含めて良好な有効性を伴ういくつかの類似体が見出された。N(Me)<sub>2</sub>-を含む化合物32及び36は共に有効であり完全に酵素を活性

化した。

【 0 3 2 4 】

【 表 3 】

表3.特定の*N*-(3,4-ジメチルフェニル)アリルスルホンアミドのSAR

	#	R <sup>1</sup>	<i>hPK, M2</i> <i>AC</i> <sub>50</sub> (μ <i>M</i> )	<i>hPK, M2</i> <i>Max. Res.</i> <sup>a</sup>
 <p><b>4, 31-34</b></p>	4	H	0.65	104%
	31	F	0.92	115%
	32	N(Me) <sub>2</sub>	0.52	106%
	33	NHMe	0.16	53%
 <p><b>35, 36</b></p>	34	1-ピペリジン	15	57%
	35	Cl	0.26	104%
	36	N(Me) <sub>2</sub>	0.46	110%
	37	Cl	0.58	95%
 <p><b>37-40</b></p>	38	Br	18	103%
	39	Me	1.2	106%
	40	フェニル	20.6	36%

10

20

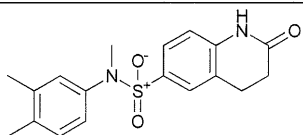
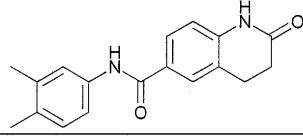
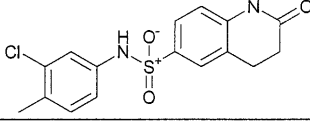
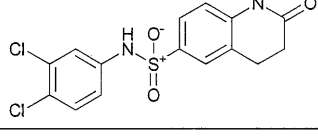
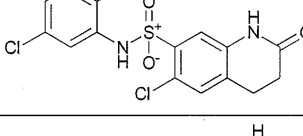
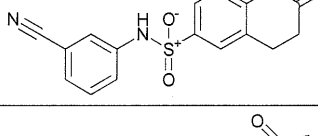
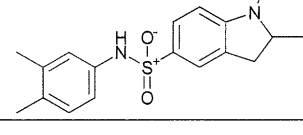
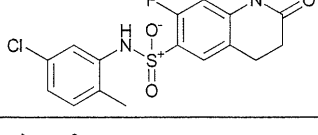
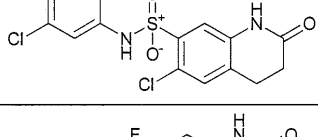
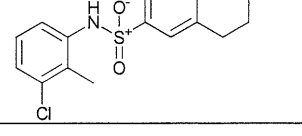
<sup>a</sup>Max. Res. 値は57 μ*M*の化合物の%活性を示す。各値は3回の反復試験の標準偏差を意味する。

【 0 3 2 5 】

化合物41～73も試験した。結果を表4（本書表4 - A～D）に示す。

【 0 3 2 6 】

【表 4 - A】

化合物	構造	AC <sub>50</sub> (μM)	Max. Res.
41		23.09	36.00
42		40	5
43		0.26	122.38
44		2.59	126.17
45		2.91	108.88
46		9.19	97.00
47		18.34	111.76
48		4.61	94.62
49		0.65	111.72
50		2.59	117.55

10

20

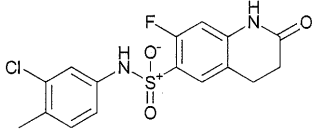
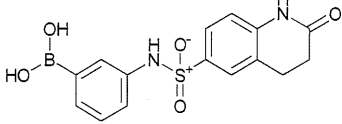
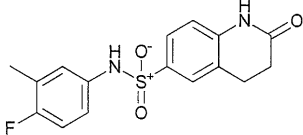
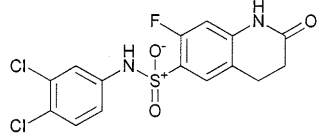
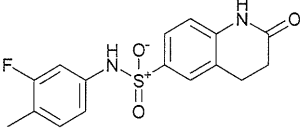
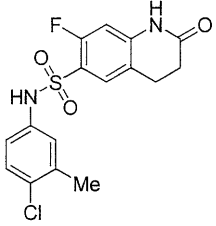
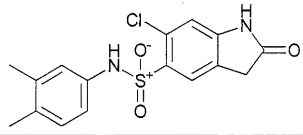
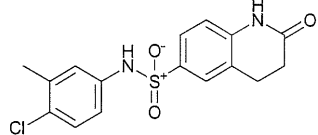
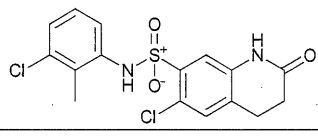
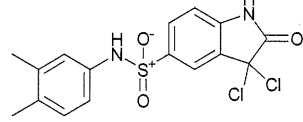
30

40

【 0 3 2 7 】



【表 4 - B】

化合物	構造	AC <sub>50</sub> (μM)	Max. Res.
51		0.12	102.49
52		0.82	99.32
53		0.37	121.19
54		3.66	108.94
55		0.46	131.37
56		0.82	94.23
57		0.92	107.73
58		0.41	96.45
59		1.16	109.46
60		10.31	117.30

【 0 3 2 8 】

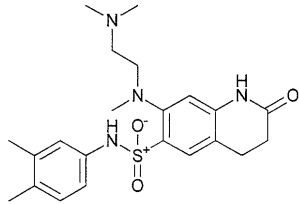
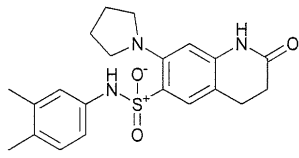
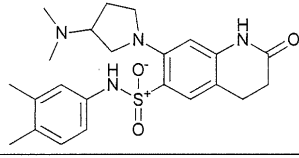
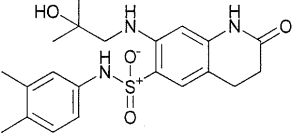
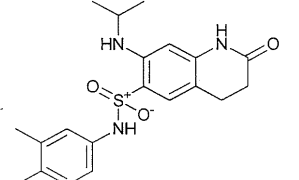
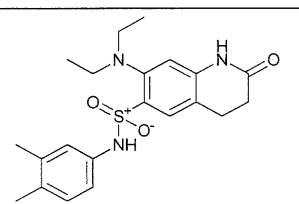
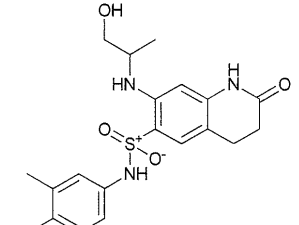
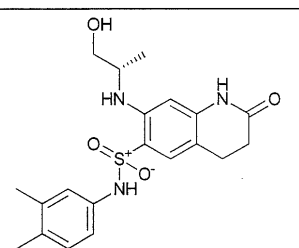
10

20

30

40

【表 4 - C】

化合物	構造	AC <sub>50</sub> (μM)	Max. Res.
61		5.84	70.48
62		0.46	124.25
63		8.19	102.12
64		1.83	100.38
65		0.32	105.86
66		7.24	110.76
67		0.11	110.43
68		0.09	131.05

10

20

30

40

【 0 3 2 9 】

【表 4 - D】

化合物	構造	AC <sub>50</sub> (μM)	Max. Res.
69		0.37	87.70
70		0.09	110.67
71		0.08	124
72		0.27	99
73		0.14	95

10

20

30

40

## 【0330】

同様なアッセイシステムをPKL、PKM1及びPKRビルビン酸キナーゼアイソフォームに対する化合物4及び関連するすべての類似体の活性試験で利用した。いずれの化合物もPKL、PKM1及びPKRに対する活性が見られなかった。

## 【0331】

出版物、特許出願及び特許を含む本明細書に挙げた全ての参考文献を、各参考文献を参照することにより援用することが個々に具体的に述べられ且つその全体が本明細書に示さ

50

れているのと同程度まで、参照することにより本明細書に援用する。

【0332】

本発明を説明する文脈（特には、添付の特許請求の範囲の文脈）における用語「a」及び「an」及び「the」並びに同様の指示語の使用は、本明細書に別段の記載がない限り、あるいは文脈に明らかに矛盾しない限り、単数及び複数の両方を含むものと解釈される。用語「含む」、「有する」、「含有する」及び「としては～挙げられる」（「comprising」、「having」、「including」及び「containing」）は、別段の記載がなければ、オープンエンドターム（すなわち、「～含むが限定されない」を意味する）として解釈される。本明細書における数値範囲の具陳は、別段の記載がない限り、単にその範囲内に該当する各値を個々に言及するための略記法としての役割を果たすことだけを意図しており、各値は、本明細書中で個々に列挙されるかのように、明細書に組み込まれる。本明細書に記載した全ての方法は、別段の記載がないか、あるいは文脈に明らかに矛盾していなければ、任意の好適な順序で実施することができる。本明細書で与えた任意の及び全ての例又は例示的な表現（例えば、「のように」）の使用は、単に本発明をより明確にすることを意図し、別段の主張がなければ、本発明の範囲に限定を与えるものではない。本明細書中の如何なる言い回しも、本発明の実施に不可欠である、請求項に記載されていない要素を示すものとは解釈されない。

10

【0333】

本明細書中では、発明を実施するため本発明者が知っている最良の形態を含め、本発明の好ましい実施形態について説明している。当業者にとっては、上記説明を読んだ上で、これらの好ましい実施形態の変形が明らかとなり得る。本発明者らは、熟練者が適宜このような変形を適用することを期待しており、本明細書中で具体的に説明される以外の方法で発明が実施されることを予定している。従って本発明は、準拠法で許されているように、本明細書に添付された特許請求に範囲に記載の主題の修正及び均等物をすべて含む。さらに、本明細書中で特に指摘したり、明らかに文脈と矛盾したりしない限り、考えられるすべての変形における上記要素のいずれの組合せも本発明に包含される。

20

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2011/033852

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D209/30 C07D215/36 C07D223/16 C07D265/36 A61K31/404 A61K31/4704 A61K31/538 A61K31/55 A61P35/00 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EP0-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/042867 A2 (US HEALTH [US]; THOMAS CRAIG J [US]; AULD DOUGLAS S [US]; INGLESE JAME) 15 April 2010 (2010-04-15) cited in the application page 21 - page 22 page 78; table 8; compound 150 claims 39-43 -----	1-32
X	Matthew Boxer ET AL: "Identification of activators for the M2 isoform of human pyruvate kinase", 1 September 2009 (2009-09-01), XP55003711, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56225/pdf/m1170.pdf">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56225/pdf/m1170.pdf</a> [retrieved on 2011-07-27] compounds CID-4547230 ----- -/--	1-32
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> 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 27 July 2011		Date of mailing of the international search report 03/08/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Megido, Benigno

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2011/033852

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>MATTHEW B. BOXER ET AL: "Evaluation of Substituted N , N '-Diarylsulfonamides as Activators of the Tumor Cell Specific M2 Isoform of Pyruvate Kinase", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 53, no. 3, 17 December 2009 (2009-12-17), pages 1048-1055, XP55003691, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm901577g the whole document</p> <p>-----</p>	1-32

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/033852

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010042867 A2	15-04-2010	AU 2009303335 A1	15-04-2010
		CA 2740148 A1	15-04-2010
		EP 2344453 A2	20-07-2011
-----			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
C 0 7 D 265/36 (2006.01)	C 0 7 D 265/36	
C 0 7 D 235/26 (2006.01)	C 0 7 D 235/26	B
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 215/38 (2006.01)	C 0 7 D 215/38	
C 0 7 D 215/16 (2006.01)	C 0 7 D 215/16	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 215/48 (2006.01)	C 0 7 D 215/48	
C 0 7 D 223/16 (2006.01)	C 0 7 D 223/16	A

(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, T M), 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, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, I D, 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 100121212

弁理士 田村 弥栄子

(74)代理人 100122688

弁理士 山本 健二

(74)代理人 100117743

弁理士 村田 美由紀

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 富麻 博文

(72)発明者 ボクサー、マシュウ、ビー .

アメリカ合衆国、メリーランド州 2 1 7 7 7、ポイント オブ ロックス、レッド リーフ コ  
ート 3 9 1 2

(72)発明者 シェン、ミン

アメリカ合衆国、メリーランド州 2 0 8 5 2、ロックヴィル、アパートメント 1 0 7、コング  
レッションナル レーン 2 5 9

(72)発明者 オールド、ダグラス、エス .

アメリカ合衆国、メリーランド州 2 0 8 5 9、ポトマック、ポスト ハウス コート 1 1 1 2  
0

(72)発明者 トーマス、クレイグ、ジェイ .

アメリカ合衆国、メリーランド州 2 0 8 7 8、ゲイザースバーグ、リンズレード ストリート  
7 1 1



(72)発明者 ウォルシュ、マーティン、ジェイ、

アメリカ合衆国、メリーランド州 2 0 8 3 2、オルニー、オーハラ サークル 1 8 0 5 2

F ターム(参考) 4C031 HA07 JA11 JA15 MA05

4C056 AA02 AB01 AC03 AD03 AE02 AF05 EB03 EC01 EC03 ED07

4C063 AA01 BB02 BB07 CC06 CC82 DD03 DD06 DD10 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC28 BC32 BC39 BC74 GA02 GA07

GA08 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC19

4C204 BB01 BB09 CB03 DB01 DB03 DB28 DB30 EB01 EB02 EB03

FB01 FB03 FB20 GB31