

(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2017-538689

(P2017-538689A)

(43) 公表日 平成29年12月28日(2017.12.28)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 215/56</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 215/56	C S P	4 C 0 3 1
<b>A 6 1 P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00		4 C 0 6 3
<b>A 6 1 P 29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00		4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 3/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/00		
<b>A 6 1 P 3/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 63 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願2017-527664 (P2017-527664)	(71) 出願人	517173606
(86) (22) 出願日	平成27年11月17日 (2015.11.17)		ニーロジョン セラピューティクス イン
(85) 翻訳文提出日	平成29年7月14日 (2017.7.14)		コーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/061101		N i r o g y o n e T h e r a p e u t
(87) 国際公開番号	W02016/081464		i c s, I n c.
(87) 国際公開日	平成28年5月26日 (2016.5.26)		アメリカ合衆国, 01532 マサチュー
(31) 優先権主張番号	62/080,703		セッツ州, ノースバラ, ローレル アベニ
(32) 優先日	平成26年11月17日 (2014.11.17)		ュー 10
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100139594
			弁理士 山口 健次郎
		(74) 代理人	100185915
			弁理士 長山 弘典
		(74) 代理人	100090251
			弁理士 森田 憲一
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 モノカルボン酸輸送修飾薬およびその使用

## (57) 【要約】

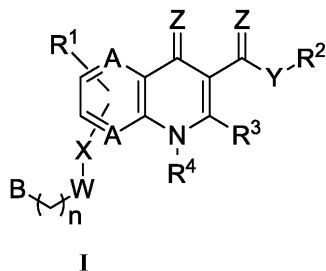
本発明は、一般に、モノカルボン酸輸送修飾薬、例えば、モノカルボン酸輸送阻害剤の分野、特に、例えば、がんおよび他の新生物障害、炎症疾患、心筋症を含む、異常組織増殖および繊維増多の障害、肥満、糖尿病、心血管疾患、組織および臓器移植拒絶ならびにマラリアの治療などの、モノカルボン酸輸送活性に関連する生理的条件の治療、修飾、予防および/または軽減における、新規の置換キノロン化合物、これらの化合物およびそれらの薬剤組成物の合成および使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



10

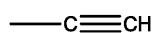
(式中、nは、0、1または2であり；

Wは、結合、C=OまたはSO<sub>2</sub>であり；

Zは、O、S、N-CNおよびNR'から選択され；

R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)R'、  
 -C(O)OR'、-SO<sub>2</sub>R'、-C(O)NR'<sub>2</sub>、-C(O)N(OR')R'および

## 【化 2】



20

からなる群から選択され；

R'は、水素、あるいは

(a) C<sub>1</sub>~6アルキルまたはC<sub>1</sub>~6シクロアルキル、

(b) 2個のR'から形成された3~8員飽和または部分的不飽和シクロアルキル環、

(c) 2個のR'から形成され、かつ窒素、酸素および硫黄から独立して選択される  
 1~2個のヘテロ原子を有する3~8員飽和または部分的不飽和ヘテロシクロアルキル環、

(d) フェニル、ならびに

(e) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5  
 ~6員ヘテロアリール環

30

からなる群から選択される任意に置換された基であり；

Xは、O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>およびNR'から選択され；Yは、O、SおよびNR<sup>2</sup>から選択され；R<sup>2</sup>は、

(a) 水素、-OH、-C(O)R'、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>R'、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>C(O)R'、  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>C(O)OR'、-NR'<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>C(O)NR'<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>S(O)R'、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>S(O)<sub>2</sub>R'  
 または-N(OR'')R''、ならびに

(b)

40

(1) C<sub>1</sub>~6アルキル、

(2) 3~8員飽和または部分的不飽和シクロアルキル環、

(3) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する3  
 ~8員飽和または部分的不飽和ヘテロシクロアルキル環、

(4) フェニル、ならびに

(5) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5  
 ~6員ヘテロアリール環

から選択される任意に置換された基

からなる群から選択され；

Aは、HまたはR'置換基によって任意に置換された窒素または炭素であり；

50

B は、

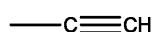
- (a) 3 ~ 8 員飽和または部分的な飽和単環式炭素環、
  - (b) フェニル、
  - (c) 8 ~ 10 員二環式アリール環、
  - (d) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員飽和または部分的な飽和単環式または二環式複素環、
  - (e) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環、ならびに
  - (f) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員二環式ヘテロアリール環
- から選択される環であり；

B は、1 個またはそれ以上の R' 置換基によって任意に置換され；

R' は、

- (a) 水素、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-SO_2R''$ 、 $-C(O)NR''_2$ 、 $-C(O)N(OR'')$  および

【化 3】



ならびに

- (b)
  - (1)  $C_{1-6}$  アルキル、
  - (2) 3 ~ 8 員飽和または部分的な飽和シクロアルキル環、
  - (3) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員飽和または部分的な飽和ヘテロシクロアルキル環、
  - (4) フェニル、ならびに
  - (5) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール環
- から選択される任意に置換された基から選択され；

R<sup>3</sup> は、

- (a) 水素、ハロゲン、 $-O(CH_2)_{0-4}R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R''$ 、ならびに

(b)

- (1)  $C_{1-6}$  アルキル、
  - (2) 3 ~ 8 員飽和または部分的な飽和シクロアルキル環、
  - (3) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員飽和または部分的な飽和ヘテロシクロアルキル環、
  - (4) フェニル、ならびに
  - (5) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール環
- から選択される任意に置換された基から選択され；

R<sup>4</sup> は、

- (a) 水素、 $-C(O)R''$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR''_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R''$ 、 $-N(OR'')R''$ 、ならびに

(b)

- (1)  $C_{1-6}$  アルキル、
- (2) 3 ~ 8 員飽和または部分的な飽和シクロアルキル環、

(3) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員飽和または部分的な飽和ヘテロシクロアルキル環、

(4) フェニル、ならびに

(5) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール環

から選択される任意に置換された基

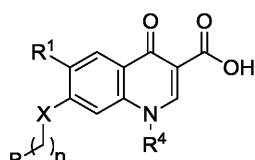
からなる群から選択される) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

式 I I :

【化 4】

10



II

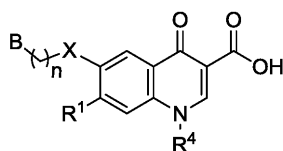
の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 I I I :

【化 5】

20



III

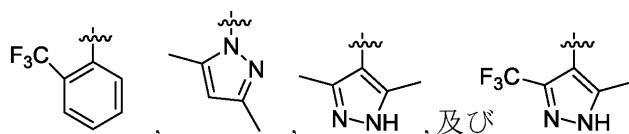
の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

n が 0 であり、X が CH<sub>2</sub> であり、かつ B が、

【化 6】

30



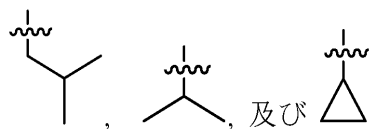
から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R<sup>4</sup> が、

【化 7】

40



から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R<sup>1</sup> が - F である、請求項 5 に記載の化合物。

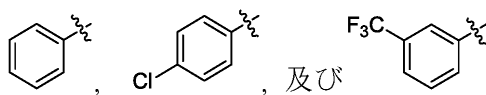
【請求項 7】

n が 0 であり、かつ X が、- NH または - NCH<sub>3</sub> である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

B が、

## 【化 8】

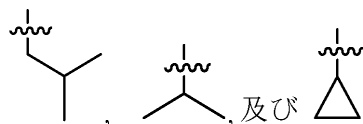


から選択される、請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

$R^4$  が、

## 【化 9】



10

から選択される、請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R^1$  が - F である、請求項 9 に記載の化合物。

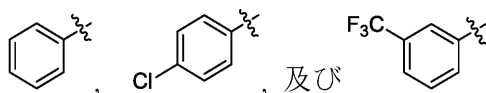
## 【請求項 11】

$n$  が 0 であり、かつ  $X$  が、- NH または - NCH<sub>3</sub> である、請求項 3 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

$B$  が、

## 【化 10】



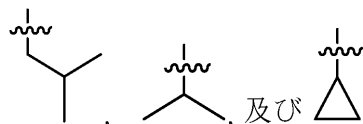
20

から選択される、請求項 11 に記載の化合物。

## 【請求項 13】

$R^4$  が、

## 【化 11】



30

から選択される、請求項 12 に記載の化合物。

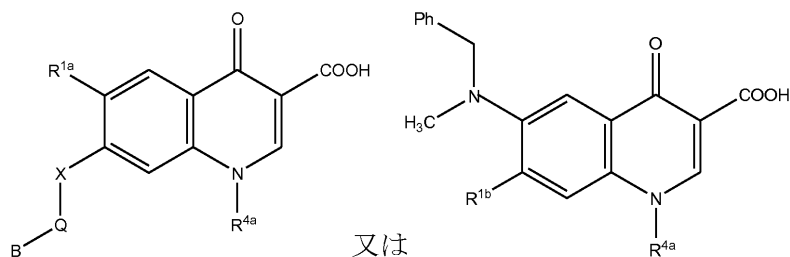
## 【請求項 14】

$R^1$  が - Cl である、請求項 13 に記載の化合物。

## 【請求項 15】

次式：

## 【化 12】

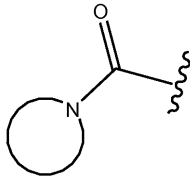


40

(式中、

$R^{1a}$  は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノおよび

## 【化 1 3】



から選択され、

## 【化 1 4】



10

は、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはアゼピンを表し；

$R^{1b}$  は、ハロゲンであり；

$R^{4a}$  は、 $C_1 \sim C_7$  炭化水素であり；

X は、 $-NR^5-$  および  $-CH_2-$  から選択され、 $R^5$  は、水素または  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり；

Q は、直接結合、 $-C(=O)-$  および  $-CH_2-$  から選択され；かつ

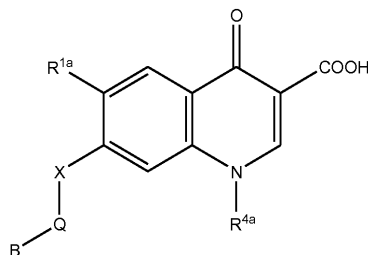
B は、フェニル；ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシおよびトリフルオロメチルによって置換されたフェニル；シクロヘキサン；チアゾール；オキサゾール；ジ( $C_1 \sim C_3$  アルキル)ピラゾール；チオフエン；テトラヒドロピラン；ピリジン；および N-( $C_1 \sim C_3$  アルキル)ピペリジンから選択される)で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

## 【請求項 1 6】

次式

## 【化 1 5】



30

(式中、

X は、NH、 $CH_2$  または  $N(CH_3)$  であり；

Q は、直接結合または  $-CH_2-$  であり；かつ

$R^{1a}$  は、ハロゲンである)で表される、請求項 1 5 に記載の化合物。

## 【請求項 1 7】

モノカルボン酸輸送体を、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物の有効量と接触させることを含んでなる、モノカルボン酸輸送の阻害方法。

## 【請求項 1 8】

40

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含んでなる、モノカルボン酸輸送と関連する障害の治療方法。

## 【請求項 1 9】

前記障害が、がんおよび他の新生物障害、炎症疾患、異常組織増殖の障害、代謝障害、糖尿病、肥満、マラリア、ならびに組織および臓器拒絶反応から選択される、請求項 1 8 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【関連出願の相互参照】

## 【0001】

本出願は、2014年11月17日に出願された米国仮特許出願第62/080,700

50

3号からの優先権を主張する。上記仮特許出願の全内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【技術分野】

【0002】

本発明は、モノカルボン酸輸送修飾薬として有用な化合物に関する。本発明は、本発明の化合物を含んでなる薬学的に許容される組成物および種々の障害の治療における上記組成物の使用方法も提供する。

【背景技術】

【0003】

腫瘍が細胞代謝の変化を示し、がん細胞が、高いグルコース消費率を示すことは実証されている。腫瘍は、十分に酸素化した（好気性）、および不完全に酸素化した（低酸素）領域を有する。正常細胞と比較して、がん細胞は、エネルギー（ATP）産生のために、好気性解糖（ワールブルク効果、1956年）または嫌気性解糖（低酸素領域において）に非常に依存する。このような高度に急増する低酸素がん細胞による解糖の転換は、がん細胞生存のためのエネルギーおよび生合成の必要性をもたらす。この代謝表現型を維持するために、がん細胞は、解糖酵素およびpH調節因子を含む一連のタンパク質；プロトンと共輸送された乳酸の流出を促進するであろうモノカルボン酸輸送体（MCT）を上方調節する。正常細胞およびがん細胞の間のこの基本的な差異は、がん診断のために応用されているが、がん治療のためには応用されていない。

10

【0004】

20

MCTは、細胞膜を横切る、乳酸、ピルビン酸、ケトン体（アセト酢酸およびベータ-ヒドロキシ酪酸）などのモノカルボン酸の流入および流出を調節する。これらのモノカルボン酸は、哺乳類細胞における炭水化物、アミノ酸および脂質代謝において不可欠な役割を果たし、そして細胞の原形質膜を横切って急速に輸送されなければならない。MCTは、プロトンの共輸送を必要とする促進性拡散メカニズムを経由して、これらの溶質の輸送を促進する。乳酸、ピルビン酸およびケトン体などのモノカルボン酸は、細胞代謝および組織の間での代謝伝達において中心的な役割を果たす。乳酸は、好気性解糖の最終生成物である。乳酸は、最近、がん発生、浸潤および転移の重要な調節因子となった。腫瘍乳酸濃度は、転移、腫瘍再発および不良な予後と十分に関連する（MCT Lactate Meta\_\_J Clin Invest\_\_2013）。

30

【0005】

MCTは、細胞質ドメインにおいてN-およびC末端を有する、12スパンの膜貫通タンパク質であって、そして溶質輸送体SLC16A遺伝子族の一員である。MCT族は、14員を含有し、これまでに、MCT1、MCT2、MCT3およびMCT4が十分に特徴づけられている[Biochemical Journal(1999), 343: 281-299]。

【0006】

MCT1およびMCT4の調節および機能は、単一の膜貫通ヘリックスを有するイムノグロブリン・スーパー・ファミリーの一員である、シャペロンCD147(basigin, EMMPRIN)などの他のタンパク質の相互作用に依存する。多くの研究によって、CD147およびMCT1およびMCT4の密接な関連が示された[Future Oncology(2010), (1), 127]。CD147は、原形質膜にMCT1およびMCT4を送り、そしてMCTの不可欠な機能に密接に関連し続ける。

40

【0007】

悪性腫瘍は、好気性および低酸素領域を含有し、そして低酸素状態は、がん浸潤および転移のリスクを増加させる。これらの低酸素細胞は、一般に、標準的な化学療法および放射線療法に対して耐性があるため、腫瘍低酸素状態は、治療不成功、再発および患者死亡を導く。低酸素状態の領域において、がん細胞は、グルコースを乳酸へと代謝するのに対し、付近の有酸素がん細胞は、酸化性リン酸化(OXPHOS)のために、MCT1を経由して、この乳酸を消費する。低酸素条件下、がん細胞は、グルコース輸送体を上方調節

50

し、そして大量のグルコースを消費する。がん細胞は、解糖酵素を上方調節し、そしてグルコースを乳酸に変換し、次いでこれは、MCT4を経由して細胞から流出される。付近の好気性がん細胞は、OXPHOSを通してのエネルギー生産のため、MCT1を経由してこの乳酸を消費する。したがって、腫瘍への限定的なグルコース利用可能性は、相乗的な代謝共存を経由して最も効率的に使用される。生存のためのエネルギー代替としての乳酸のこのような利用は、好気性細胞が大量のグルコースを消費するのを防ぐ。

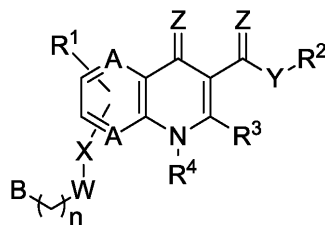
【発明の概要】

【0008】

一態様において、本発明は、モノカルボン酸輸送修飾薬として有効な化合物に関する。そのような化合物は、式I：

10

【化1】



I

(式中、nは、0、1または2であり；

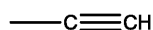
20

Wは、結合、C=OまたはSO<sub>2</sub>であり；

Zは、O、S、N-CNおよびNR'から選択され；

R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-SO<sub>2</sub>R'、-C(O)NR'<sub>2</sub>、-C(O)N(OR')R'および

【化2】



からなる群から選択され；

R'は、水素、あるいは

(a) C<sub>1</sub>~6アルキルまたはC<sub>1</sub>~6シクロアルキル、

30

(b) 2個のR'から形成された3~8員飽和または部分的不飽和シクロアルキル環、

(c) 2個のR'から形成され、かつ窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~8員飽和または部分的不飽和ヘテロシクロアルキル環、

(d) フェニル、ならびに

(e) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリール環

からなる群から選択される任意に置換された基であり；

Xは、O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>およびNR'から選択され；

40

Yは、O、SおよびNR<sup>2</sup>から選択され；

R<sup>2</sup>は、

(a) 水素、-OH、-C(O)R'、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>R'、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>C(O)R'、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>C(O)OR'、-NR'<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>C(O)NR'<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>S(O)R'、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>S(O)<sub>2</sub>R'または-N(OR'')R''、ならびに

(b)

(1) C<sub>1</sub>~6アルキル、

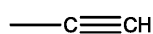
(2) 3~8員飽和または部分的不飽和シクロアルキル環、

(3) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する3

50



- ~ 8 員飽和または部分的な飽和ヘテロシクロアルキル環、  
 (4) フェニル、ならびに  
 (5) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5  
 ~ 6 員ヘテロアリール環  
 から選択される任意に置換された基  
 からなる群から選択され；  
 A は、H または R' 置換基によって任意に置換された窒素または炭素であり；  
 B は、  
 (a) 3 ~ 8 員飽和または部分的な飽和単環式炭素環、  
 (b) フェニル、  
 (c) 8 ~ 10 員二環式アリール環、  
 (d) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3  
 ~ 8 員飽和または部分的な飽和単環式または二環式複素環、  
 (e) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5  
 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環、ならびに  
 (f) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8  
 ~ 10 員二環式ヘテロアリール環  
 から選択される環であり；  
 B は、1 個またはそれ以上の R' 置換基によって任意に置換され；  
 R' は、  
 (a) 水素、ハロゲン、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-SO_2R''$ 、 $-C(O)NR''_2$ 、 $-C(O)N$   
 $(OR'')$   $R''$  および  
 【化 3】



- ならびに  
 (b)  
 (1)  $C_{1-6}$  アルキル、  
 (2) 3 ~ 8 員飽和または部分的な飽和シクロアルキル環、  
 (3) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3  
 ~ 8 員飽和または部分的な飽和ヘテロシクロアルキル環、  
 (4) フェニル、ならびに  
 (5) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5  
 ~ 6 員ヘテロアリール環  
 から選択される任意に置換された基  
 から選択され；  
 R<sup>3</sup> は、  
 (a) 水素、ハロゲン、 $-O(CH_2)_{0-4}R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R''$ 、  
 ならびに  
 (b)  
 (1)  $C_{1-6}$  アルキル、  
 (2) 3 ~ 8 員飽和または部分的な飽和シクロアルキル環、  
 (3) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3  
 ~ 8 員飽和または部分的な飽和ヘテロシクロアルキル環、  
 (4) フェニル、ならびに  
 (5) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5  
 ~ 6 員ヘテロアリール環  
 から選択される任意に置換された基  
 から選択され；  
 R<sup>4</sup> は、

(a) 水素、 $-C(O)R''$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim4}R''$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R''$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)NR''_2$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)R''$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2R''$ 、 $-N(OR'')R''$ 、ならびに

(b)

(1)  $C_{1\sim6}$  アルキル、

(2) 3～8員飽和または部分的不飽和シクロアルキル環、

(3) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～8員飽和または部分的不飽和ヘテロシクロアルキル環、

(4) フェニル、ならびに

(5) 窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアル環

から選択される任意に置換された基

からなる群から選択される)を有するか、またはその薬学的に許容される塩である。

#### 【0009】

別の態様において、本発明は、モノカルボン酸輸送を阻害する方法に関する。この方法は、モノカルボン酸輸送体を、本明細書に記載の化合物の有効量と接触させることを含んでなる。

#### 【0010】

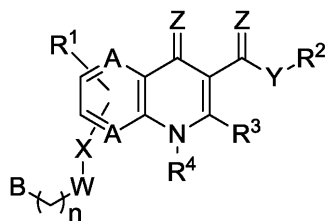
別の態様において、本発明は、本明細書に記載の化合物を投与することを含んでなる、モノカルボン酸輸送と関連する障害を治療する方法に関する。そのような障害には、がんおよび他の新生物障害、炎症疾患、異常組織増殖の障害、代謝障害、糖尿病、肥満、マラリアならびに組織および臓器拒絶反応が含まれる。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0011】

特定の実施形態において、本発明は、式I：

#### 【化4】



I

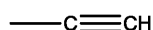
(式中、nは、0、1または2であり；

Wは、結合、 $C=O$ または $SO_2$ であり；

Zは、O、S、N-CNおよび $NR''$ から選択され；

$R^1$ は、水素、ハロゲン(Br、F、I、Cl)、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-SO_2R''$ 、 $-C(O)NR''_2$ 、 $-C(O)N(OR'')R''$ および

#### 【化5】



からなる群から独立して選択され；

$R''$ は、水素、あるいは $C_{1\sim6}$ アルキル、3～8員飽和または部分的不飽和シクロアルキル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～8員飽和または部分的不飽和ヘテロシクロアルキル環、フェニル、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアル環からなる群から選択される任意に置換された基であり；

Xは、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ または $NR''$ のいずれかであり；

Yは、O、Sまたは $NR^2$ のいずれかであり；

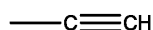
$R^2$  は、水素、 $-OH$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR''_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R''$ 、 $-N(OR'')R''$ 、あるいは $C_{1-6}$ アルキル、3～8員飽和または部分的な飽和シクロアルキル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～8員飽和または部分的な飽和ヘテロシクロアルキル環、フェニル、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環から選択される任意に置換された基の群から独立して選択され；

A は、H または  $R'$  置換基によって任意に置換された窒素 (N) または炭素 (C) であり；

B は、3～8員飽和または部分的な飽和単環式炭素環、フェニル、8～10員二環式アリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～8員飽和または部分的な飽和単環式または二環式複素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される環であり；B は、1個またはそれ以上の $R'$ 置換基によって任意に置換され；

$R'$  は、水素、ハロゲン (Br、F、I、Cl)、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-SO_2R''$ 、 $-C(O)NR''_2$  および  $-C(O)N(OR'')R''$ 、

【化6】



あるいは $C_{1-6}$ アルキル、3～8員飽和または部分的な飽和シクロアルキル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～8員飽和または部分的な飽和ヘテロシクロアルキル環、フェニル、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環から選択される任意に置換された基であり；

$R^3$  は、水素、ハロゲン (Br、F、I、Cl)、 $-O(CH_2)_{0-4}R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R''$ 、あるいは $C_{1-6}$ アルキル、3～8員飽和または部分的な飽和シクロアルキル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～8員飽和または部分的な飽和ヘテロシクロアルキル環、フェニル、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環から選択される任意に置換された基であり；

$R^4$  は、水素、 $-C(O)R''$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR''_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R''$ 、 $-N(OR'')R''$ 、あるいは $C_{1-6}$ アルキル、3～8員飽和または部分的な飽和シクロアルキル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～8員飽和または部分的な飽和ヘテロシクロアルキル環、フェニル、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環から選択される任意に置換された基からなる群から独立して選択される)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0012】

本明細書に記載の化合物および薬学的に許容されるそれらの組成物は、細胞代謝の変化によって引き起こされる異常細胞反応に関連した種々の疾患、障害または状態を治療するために有用である。そのような疾患、障害または状態としては、下記のものが含まれる。

【0013】

本発明によって提供される化合物は、生物学および病理学的現象におけるモノカルボン酸輸送修飾の研究、すなわち、乳酸および他のモノカルボン酸によって媒介された細胞

10

20

30

40

50

内および細胞間シグナル伝達経路の研究ならびに新規モノカルボン酸輸送修飾薬の比較評定のためにも有用である。本発明の新規特徴は、本発明の以下の詳細な説明の考察によって、当業者に明白になるであろう。しかしながら、提示された本発明の詳細な説明および具体的な実施例は、本発明の特定の実施例を示しているが、本発明の詳細な説明および添付の請求の範囲から、本発明の精神および範囲内の様々な変更および修正が当業者に明らかであるため、例示の目的のみのため提供されることは、理解されるべきである。

#### 【0014】

本明細書で使用される場合、他に明記されない限り、以下の定義が適用されるであろう。本発明の目的のため、化学元素は、Periodic Table of the Elements CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Edに従って識別される。加えて、有機化学の一般的原理は、「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999および「March's Advanced Organic Chemistry」, 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、それらの全内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

10

#### 【0015】

他に明記されない限り、本明細書において、使用される命名法は、一般に、Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979に記載の例および原則に従う。上記刊行物は、その例示的な化学構造名および化学構造命名の原則に関して、参照によって本明細書に組み込まれる。任意に、化合物の名称は、化学命名プログラム: ACD/ChemSketch, Version 5.09 / September 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadaを使用して生成されてもよい。

20

#### 【0016】

本発明の化合物は、(例えば、E.L. Eliel and S.H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119 - 1190に記載の通り) 不斉中心、キラル軸およびキラル面を有し得、かつ光学異性体を含む全ての可能な異性体およびそれらの混合物が、本発明に含まれる、ラセミ化合物、ラセミ混合物として、そして個々のジアステレオ異性体または鏡像異性体として生じ得る。

30

#### 【0017】

一般に、(適切である場合)、水素またはHなどの特定の元素の言及は、その元素の全ての同位元素、例えば、水素に関しては重水素および三重水素を含むように意味される。

#### 【0018】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、1~8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素を意味し、例えば、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチルなどが含まれる。置換アルキルとしては、例えば、限定されないが、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シアノアルキルなどが含まれる。これは、置換「アルケニル」、「アルキニル」、「アリール」などの本明細書に記載の基のいずれにも適用される。

40

#### 【0019】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個の二重結合を有する直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素を意味する。アルケンは、2~8個の炭素原子を有し、例えば、限定されないが、エテニル、1-プロペニル、1-ブテニルなどが含まれ得る。「アルケニル」という用語は、「cis」および「trans」配向、あるいは「E」および「Z」配向を有する基を包含する。

#### 【0020】

50

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも 1 個の三重結合を有する直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素を意味する。アルキンは、2 ～ 8 個の炭素原子を有し、例えば、限定されないが、1 - プロピニル（プロパルギル）、1 - ブチニルなどが含まれ得る。

【0021】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、そのような環が、ペンダント様式で一緒に付加され得るか、または縮合され得る、1 個またはそれ以上の環を含有する（不飽和であり得る）脂肪族炭素環式系を意味する。一態様において、環は、3 ～ 7 個の炭素原子を有し得、例えば、限定されないが、シクロプロピル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルなどが含まれ得る。

10

【0022】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、N、S および / または O から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を有し、かつそのような環が、ペンダント様式で一緒に付加され得るか、または縮合され得る、1 個またはそれ以上の環を含有する（不飽和であり得る）複素環式系を意味する。一態様において、環は、3 ～ 7 員環式基を有し得、例えば、限定されないが、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルなどが含まれ得る。

【0023】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素の 1 個またはそれ以上を意味する。

20

【0024】

「不飽和」という用語は、本明細書で使用される場合、一部分が、1 個またはそれ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【0025】

「アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、直鎖または分岐鎖酸素現有炭化水素を意味する。一態様において、これは、1 ～ 8 個の炭素原子を有し、例えば、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、t - ブトキシなどが含まれる。

【0026】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、例えば、限定されないが、放射性および非放射性の両形態のフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードが含まれる。

30

【0027】

「アルキレン」という用語は、本明細書で使用される場合、二官能性の分岐状または非分岐状飽和炭化水素を意味する。一態様において、これは、1 ～ 8 個の炭素原子を有し、例えば、限定されないが、メチレン、エチレン、n - プロピレン、n - ブチレンなどが含まれる。

【0028】

「アリール」という用語は、単独で、または組み合わされて、本明細書で使用される場合、1 個またはそれ以上の環を含有する炭素環式芳香族系を意味する。特定の実施形態において、アリールは、1 個、2 個または 3 個の環である。一態様において、アリールは、5 ～ 12 個の環原子を有する。「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ピフェニル、フェナントリル、アンスリルまたはアセナフチルなどの芳香族基を含む。「アリール」基は、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロ、ハルアルキル、ニトロ、シアノ、アルコキシ、低級アルキルアミノなどの 1 ～ 4 個の置換基を有し得る。

40

【0029】

「ヘテロアリール」という用語は、単独で、または組み合わされて、本明細書で使用される場合、N、S および / または O から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を有し、かつ 1 個またはそれ以上の環を含有する芳香族系を意味する。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、1 個、2 個または 3 個の環である。一態様において、ヘテロアリール

50

は、5～12個の環原子を有する。「ヘテロアリール」という用語は、トリアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、テトラゾリル、ピリジル、インドリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、キノリル、オキサゾリル、チアゾリルなどの複素芳香族基を包含する。「ヘテロアリール」基は、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロ、ハルアルキル、ニトロ、シアノ、アルコキシ、低級アルキルアミノなどの1～4個の置換基を有し得る。

#### 【0030】

本発明の化合物上の置換基および置換パターンが、化学的に安定であり、かつ当該技術において既知の技術、ならびに以下に明らかにされる方法によって容易に合成可能である化合物を提供するために、当業者によって選択され得ることは理解される。置換基が、1個またはそれ以上の基によってそれ自体置換される場合、安定した構造が得られる限り、これらの複数の基が、同じ炭素または異なる炭素上にあり得ることは理解される。

10

#### 【0031】

本明細書で記載されるように、本発明の化合物は、「任意に置換された」部分を含有し得る。一般に、「置換される」という用語は、「任意」という用語によって先行されるかどうかにかかわらず、指定された部分の1つまたはそれ以上の水素が、適切な置換基によって置き換えられることを意味する。他に明記されない限り、「任意に置換された」基は、基のそれぞれの置換可能な位置において、適切な置換基を有し得、そしていずれかの所与の構造における2個以上の位置が、指定された群から選択される2個以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、同一または異なる全ての位置のいずれでもあり得る。本発明によって構想された置換基の組み合わせは、好ましくは、安定しているか、または化学的に実行可能な化合物の形成をもたらすものである。「安定」という用語は、本明細書で用いられる場合、それらの製造、検出および特定の実施形態においては、それらの回収、精製、ならびに本明細書に開示された目的の1つまたはそれ以上のための使用を可能にする条件を受けた場合に、実質的に変化しない化合物を指す。

20

#### 【0032】

「任意に置換された」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価置換基は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_0-4R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_0-4R^\circ$ ； $-O-(CH_2)_0-4C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_0-4SR^\circ$ ； $R^\circ$ によって置換されていてもよい、 $-(CH_2)_0-4Ph$ ； $R^\circ$ によって置換されていてもよい、 $-(CH_2)_0-4O(CH_2)_0-1Ph$ ； $R^\circ$ によって置換されていてもよい、 $-CH=CHPh$ ； $R^\circ$ によって置換されていてもよい、 $-(CH_2)_0-4O(CH_2)_0-1$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_0-4N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_0-4OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_0-4SR-$ 、 $S$ ； $C(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_0-4OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_0-4S(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； $SiR^\circ_3$ ； $-(C_{1-4}$ 直鎖もしくは分岐鎖アルキレン) $O-N(R^\circ)_2$ ；または $-(C_{1-4}$ 直鎖もしくは分岐鎖アルキレン) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ 。

30

40

50

<sub>2</sub>であり、各 R<sup>○</sup>は、下記の通り置換されていてもよく、かつ独立して、水素、C<sub>1</sub>～6 脂肪族、-CH<sub>2</sub>Ph、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>1</sub>Ph、-CH<sub>2</sub>-(5～6員ヘテロアリール環)、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分的不飽和またはアリール環であるか、あるいは上記の定義にもかかわらず、R<sup>○</sup>の2つの独立した出現は、それらの介在原子と一緒にあって、下記の通り置換されていてもよい、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～12員飽和、部分的不飽和またはアリール単環もしくは二環式環を形成する。

#### 【0033】

R<sup>○</sup>(またはそれらの介在原子と一緒にあって、R<sup>○</sup>の2つの独立した出現によって形成される環)上の適切な一価置換基は、独立して、ハロゲン、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>2</sub>R、-(ハロR)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>2</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>2</sub>OR、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>2</sub>CH(OR)<sub>2</sub>; -O(ハロR)、-CN、-N<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>2</sub>C(O)R、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>2</sub>C(O)OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>2</sub>C(O)OR、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>2</sub>SR、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>2</sub>SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>2</sub>NHR、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SiR<sub>3</sub>、-OSiR<sub>3</sub>、-C(O)SR、-(C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>直鎖もしくは分岐鎖アルキレン)C(O)OR、または-SSRであり、各Rは、未置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1個またはそれ以上のハロゲンによってのみ置換され、かつ独立して、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>脂肪族、-CH<sub>2</sub>Ph、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>1</sub>Ph、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分的不飽和またはアリール環から選択される。R<sup>○</sup>の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、=Oおよび=Sが含まれる。

#### 【0034】

「任意に置換された」基の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、=O、=S、=NNR<sup>\*</sup><sub>2</sub>、=NNHC(O)R<sup>\*</sup>、=NNHC(O)OR<sup>\*</sup>、=NNHS(O)<sub>2</sub>R<sup>\*</sup>、=NR<sup>\*</sup>、=NOR<sup>\*</sup>、-O(C(R<sup>\*</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>～<sub>3</sub>O-または-S(C(R<sup>\*</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>～<sub>3</sub>S-が含まれ、R<sup>\*</sup>の各独立した出現は、水素、下記の通り置換されていてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分的不飽和またはアリール環から選択される。「任意に置換された」基の近接置換可能な炭素に結合した適切な二価置換基としては、-O(C(R<sup>\*</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>～<sub>3</sub>O-が含まれ、R<sup>\*</sup>の各独立した出現は、水素、下記の通り置換されていてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分的不飽和またはアリール環から選択される。

#### 【0035】

R<sup>\*</sup>の脂肪族基上の適切な置換基としては、ハロゲン、-R、(ハロR)、-OH、-OR、-O(ハロR)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR、-NH<sub>2</sub>、-NHR、-NR<sub>2</sub>、または-NO<sub>2</sub>が含まれ、各Rは、未置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1個またはそれ以上のハロゲンによってのみ置換され、かつ独立して、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>脂肪族、-CH<sub>2</sub>Ph、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>1</sub>Ph、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分的不飽和またはアリール環から選択である。

#### 【0036】

「任意に置換された」基の置換可能な窒素上の適切な置換基としては、-R<sup>+</sup>、-NR<sup>+</sup><sub>2</sub>、-C(O)R<sup>+</sup>、-C(O)OR<sup>+</sup>、-C(O)C(O)R<sup>+</sup>、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>+</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>+</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>+</sup><sub>2</sub>、-C(S)NR<sup>+</sup><sub>2</sub>、-C(NH)NR<sup>+</sup><sub>2</sub>、または-N(R<sup>+</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>+</sup>が含まれ、各R<sup>+</sup>は、独立して、水素、下記の通り置換されていてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族、未置換の-OPh、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、

10

20

30

40

50

部分的な飽和またはアリール環であるか、あるいは上記の定義にもかかわらず、 $R^+$ の2つの独立した出現は、それらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、未置換の3～12員飽和、部分的な飽和またはアリール単環もしくは二環を形成する。

#### 【0037】

$R^+$ の脂肪族基上の適切な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R$ 、 $(\text{ハロ}R)$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-O(\text{ハロ}R)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、または $-NO_2$ が含まれ、各 $R$ は、未置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1個またはそれ以上のハロゲンによってのみ置換され、かつ独立して、 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0-1Ph$ 、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分的な飽和またはアリール環から選択である。

10

#### 【0038】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、完全な医学的判断の範囲以内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、ヒトおよび下等動物の組織に接触する使用に適切であり、そして合理的利点/リスク比と対応するそれらの塩を意味する。薬学的に許容される塩は、当該技術において周知である。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、適切な無機および有機酸から誘導されるものを含む。薬学的に許容される無毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸によって、あるいは酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸などの有機酸によって、あるいはイオン交換などの当該技術において使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモン酸塩、ペクチネート、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、琥珀酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。

20

30

#### 【0039】

適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび $N^+(C_{1-4}\text{アルキル})_4$ 塩が含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらに薬学的に許容される塩としては、適切である場合、無毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、ならびにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されるアミンカチオンが含まれる。

40

#### 【0040】

他に記載されない限り、本明細書に記載される構造は、構造の全ての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体（または立体配置異性体））、例えば、それぞれの不斉中心に関するRおよびS配置、ZおよびE二重結合異性体、ならびにZおよびE立体配置異性体を含むように意図される。したがって、本化合物の単一の立体化学的異性体、ならびに鏡像異性、ジアステレオ異性および幾何異性（または立体配置異性）混合物が、本発明の範囲内にある。他に記載されない限り、本発明の化合物の全ての互変異性体は、本発明の範囲内にある。さらに、他に記載されない限り、本明細書に記載された構造は、1つまたはそれ以上の同位体的に豊富な原子の存在においてのみ異なる化合

50



物を含むようにも意図される。例えば、重水素または三重水素による水素の置換、あるいは $^{13}\text{C}$  - または $^{14}\text{C}$  - が豊富な炭素による炭素の置換を含む、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。そのような化合物は、例えば、分析的手段として、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または本発明による治療剤として有用である。

#### 【0041】

「薬学的に許容される塩」という用語は、患者の治療と共存できる酸付加塩または塩基付加塩を意味する。いくつかの実施形態において、適切な塩を形成する例示的な無機酸としては、限定されないが、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸、ならびにオルトリン酸水素ナトリウムおよび硫酸水素カリウムなどの酸塩が含まれる。適切な塩を形成する例示的な有機酸としては、モノ -、ジ - およびトリカルボン酸が含まれる。そのような酸の例は、例えば、酢酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、ケイ皮酸、サリチル酸、2 - フェノキシ安息香酸、p - トルエンスルホン酸ならびにメタンスルホン酸および2 - ヒドロキシエタンスルホン酸などの他のスルホン酸である。モノ - またはジ酸塩のいずれかが形成可能であり、そのような塩は、水和、溶媒和または実質的に無水の形態で存在することができる。一般に、これらの化合物の酸付加塩は、水および種々の親水性有機溶媒中により可溶性であり、そして一般に、それらの遊離塩基形態と比較して、より高い融点を示す。他の薬学的に許容されない塩、例えば、シュウ酸塩は、例えば、実験室使用のための式Iの化合物の単離において、または薬学的に許容される酸付加塩へのその後の変換のために使用され得る。

10

20

#### 【0042】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、式Iによって表される酸化合物のいずれかの無毒性有機または無機塩基付加塩、あるいはそのいずれかの中間体である。適切な塩を形成する例示的な無機塩基としては、限定されないが、水酸化リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムまたはバリウムが含まれる。適切な塩を形成する例示的な有機塩基としては、限定されないが、脂肪族、脂環式または芳香族有機アミン、例えば、メチルアミン、トリメチルアミンおよびピコリンまたはアンモニアが含まれる。適切な塩の選択は、存在する場合、分子の他の部分のエステル官能基が加水分解されないように、重要であり得る。適切な塩のための選択基準は、当業者に既知であろう。

30

#### 【0043】

式Iの化合物の酸付加塩は、薬学的に許容される酸から最も適切に形成され、かつ例えば、無機酸、例えば、塩酸、硫酸またはリン酸および有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸またはフマル酸によって形成されたものが含まれる。他の薬学的に許容されない塩、例えば、シュウ酸塩は、例えば、実験室使用のための式Iの化合物の単離において、または薬学的に許容される酸付加塩へのその後の変換のために使用され得る。(ナトリウム、カリウムおよびアンモニウム塩などの)塩基付加塩、本発明の化合物の溶媒和物および水和物も、本発明の範囲内に含まれる。所望の化合物塩への所与の化合物塩の変換は、当業者に周知の標準的な技術を適用することによって達成される。

#### 【0044】

「立体異性体」という用語は、空間において、それらの原子の配向のみが異なる個々の分子の全ての異性体のための一般用語である。それには、鏡像異性体(鏡像異性体)、幾何(cis/trans)異性体、および互いの鏡像ではない2個以上のキラル中心を有する化合物の異性体(ジアステレオ異性体)が含まれる。

40

#### 【0045】

「治療」または「治療する」という用語は、症状を軽減すること、一時的または恒常的基準のいずれかで症状の原因を排除すること、あるいは指名された障害または状態の症状の出現を抑制するか、または遅らせることを意味する。「治療有効量」という用語は、障害または状態の1つまたはそれ以上の症状の治療あるいは重症度の軽減に有効である化合物の量を意味する。

50

## 【0046】

「薬学的に許容される担体」という用語は、薬剤組成物、すなわち、患者への投与が可能である剤形の形成を可能にさせるために活性成分と混合される、無毒性溶媒、分散剤、付形剤、補助剤または他の材料を意味する。そのような担体の一例は、典型的に非経口投与のために使用される薬学的に許容される油である。

## 【0047】

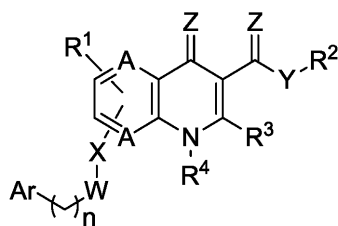
本明細書に開示される要素を導入する場合、冠詞「1つの(a、an)」、「この(the)」および「前記(said)」は、要素の1つまたはそれ以上があることを意味するように意図される。「含んでなる(comprising)」、「有する(having)」、「含む(including)」という用語は、限定されず、かつ記載された要素以外の追加的要素があり得ることを意味するように意図される。

10

## 【0048】

一態様によれば、本発明は、式 I I

## 【化7】

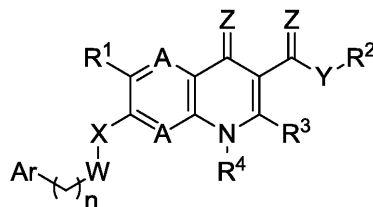


II

20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。いくつかの実施形態において、化合物は、次の構造：

## 【化8】



30

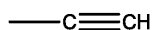
(式中、nは、0、1または2であり；

Wは、結合、C=OまたはSO<sub>2</sub>であり；

Zは、O、S、N-CNおよびNR'から選択され；

R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン(Br、F、I、Cl)、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)R'、-C(O)OR'、-SO<sub>2</sub>R'、-C(O)NR'<sub>2</sub>および-C(O)N(OR')R'、

## 【化9】



からなる群から独立して選択され；

40

R'は、水素、あるいはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、3~8員飽和または部分的不飽和シクロアルキル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~8員飽和または部分的不飽和ヘテロシクロアルキル環、フェニル、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリール環からなる群から選択される任意に置換された基であり；

Xは、O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>またはNR'のいずれかであり；

Yは、O、SまたはNR<sup>2</sup>のいずれかであり；

R<sup>2</sup>は、水素、-OH、-C(O)R'、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>R'、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>C(O)R'、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>C(O)OR'、-NR'<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>C(O)NR'<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~4</sub>S(O)R'、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>

50

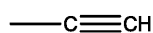
～<sub>4</sub> S(O)<sub>2</sub> R'、-N(OR'') R''、あるいはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル、3～8 員飽和または部分的な飽和シクロアルキル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2 個のヘテロ原子を有する3～8 員飽和または部分的な飽和ヘテロシクロアルキル環、フェニル、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4 個のヘテロ原子を有する5～6 員ヘテロアリール環から選択される任意に置換された基の群から独立して選択され；

A は、H または R' 置換基によって任意に置換された窒素 (N) または炭素 (C) であり；

B は、3～8 員飽和または部分的な飽和単環式炭素環、フェニル、8～10 員二環式アリール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2 個のヘテロ原子を有する3～8 員飽和または部分的な飽和単環式または二環式複素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4 個のヘテロ原子を有する5～6 員単環式ヘテロアリール環、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4 個のヘテロ原子を有する8～10 員二環式ヘテロアリール環から選択される環であり；B は、1 個またはそれ以上の R' 置換基によって任意に置換され；

R' は、水素、ハロゲン (Br、F、I、Cl)、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-C(O)R'、-C(O)OR'、-SO<sub>2</sub>R'、-C(O)NR'<sub>2</sub> および -C(O)N(OR')R'、

【化 10】



あるいはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル、3～8 員飽和または部分的な飽和シクロアルキル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2 個のヘテロ原子を有する3～8 員飽和または部分的な飽和ヘテロシクロアルキル環、フェニル、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4 個のヘテロ原子を有する5～6 員ヘテロアリール環から選択される任意に置換された基であり；

R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲン (Br、F、I、Cl)、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>4</sub> R'、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>4</sub> C(O)R'、あるいはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル、3～8 員飽和または部分的な飽和シクロアルキル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2 個のヘテロ原子を有する3～8 員飽和または部分的な飽和ヘテロシクロアルキル環、フェニル、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4 個のヘテロ原子を有する5～6 員ヘテロアリール環から選択される任意に置換された基であり；

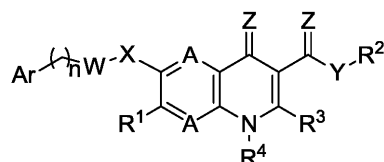
R<sup>4</sup> は、水素、-C(O)R''、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>4</sub> R''、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>4</sub> C(O)R''、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>4</sub> C(O)OR''、-NR''<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>4</sub> C(O)NR''<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>4</sub> S(O)R''、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>～<sub>4</sub> S(O)<sub>2</sub>R''、-N(OR'')R''、あるいはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル、3～8 員飽和または部分的な飽和シクロアルキル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2 個のヘテロ原子を有する3～8 員飽和または部分的な飽和ヘテロシクロアルキル環、フェニル、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4 個のヘテロ原子を有する5～6 員ヘテロアリール環から選択される任意に置換された基からなる群から独立して選択され；かつ

Ar は、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである)

【0049】

いくつかの実施形態において、化合物は、次の構造 III :

【化 11】



III

10

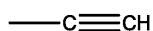
20

30

40

50

(式中、 $n$  は、0、1または2であり；  
 $W$  は、結合、 $C=O$ または $SO_2$ であり；  
 $Z$  は、O、S、N-CNおよび $NR''$ から選択され；  
 $R^1$  は、水素、ハロゲン(Br、F、I、Cl)、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、  
 $-CN$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-SO_2R''$ 、 $-C(O)NR''$ 、  
 $2$  および  $-C(O)N(OR'')R''$ 、  
 【化12】



からなる群から独立して選択され；

$R''$  は、水素、あるいは $C_1 \sim 6$ アルキル、3～8員飽和または部分的不飽和シクロ  
 アルキル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有  
 する3～8員飽和または部分的不飽和ヘテロシクロアルキル環、フェニル、あるいは窒素  
 、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテ  
 ロアリール環からなる群から選択される任意に置換された基であり；

$X$  は、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ または $NR''$ のいずれかであり；

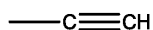
$Y$  は、O、Sまたは $NR^2$ のいずれかであり；

$R^2$  は、水素、 $-OH$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 4}R''$ 、 $20$   
 $(CH_2)_{0 \sim 4}C(O)R''$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 4}C(O)OR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 4}C(O)NR''_2$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 4}S(O)R''$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 4}S(O)_2R''$ 、 $-N(OR'')R''$ 、あるいは $C_1 \sim 6$ アルキル、3～8員飽和  
 または部分的不飽和シクロアルキル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される  
 1～2個のヘテロ原子を有する3～8員飽和または部分的不飽和ヘテロシクロアルキル環  
 、フェニル、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ  
 原子を有する5～6員ヘテロアリール環から選択される任意に置換された基の群から独立  
 して選択され；

$A$  は、Hまたは $R'$ 置換基によって任意に置換された窒素(N)または炭素(C)であ  
 り；

$B$  は、3～8員飽和または部分的不飽和単環式炭素環、フェニル、8～10員二環式ア  
 リール環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有す  
 る3～8員飽和または部分的不飽和単環式または二環式複素環、窒素、酸素もしくは硫黄  
 から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環  
 、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有す  
 る8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される環であり； $B$  は、1個またはそれ以  
 上の $R'$ 置換基によって任意に置換され；

$R'$  は、水素、ハロゲン(Br、F、I、Cl)、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、  
 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)R''$ 、 $-C(O)OR''$ 、 $-SO_2R''$ 、 $-C(O)NR''_2$  および  $-C(O)N(OR'')R''$ 、  
 【化13】



あるいは $C_1 \sim 6$ アルキル、3～8員飽和または部分的不飽和シクロアルキル環、窒素  
 、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～8員飽和  
 または部分的不飽和ヘテロシクロアルキル環、フェニル、あるいは窒素、酸素もしくは硫  
 黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環から  
 選択される任意に置換された基であり；

$R^3$  は、水素、ハロゲン(Br、F、I、Cl)、 $-O(CH_2)_{0 \sim 4}R''$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 4}C(O)R''$ 、あるいは $C_1 \sim 6$ アルキル、3～8員飽和または部分的  
 不飽和シクロアルキル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘ  
 テロ原子を有する3～8員飽和または部分的不飽和ヘテロシクロアルキル環、フェニル、  
 あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する  
 5～6員ヘテロアリール環から選択される任意に置換された基であり；

10

20

30

40

50

$R^4$  は、水素、 $-C(O)R''$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR''_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)R''$ 、 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R''$ 、 $-N(OR'')R''$ 、あるいは $C_{1-6}$ アルキル、3～8員飽和または部分的不飽和シクロアルキル環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～8員飽和または部分的不飽和ヘテロシクロアルキル環、フェニル、あるいは窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環から選択される任意に置換された基からなる群から独立して選択され；かつ  
Ar は、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである）を有するか、またはその薬学的に許容される塩である。

10

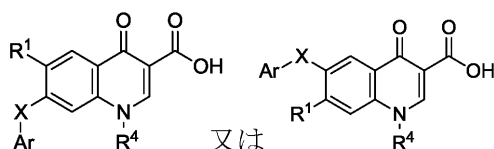
## 【0050】

構造 I、II および III の一実施形態において、Z は酸素である。別の実施形態において、A は炭素である。他の実施形態において、n は 0 に等しい。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は水素であり、Y は酸素であり、かつ  $R^2$  は水素である。さらなる実施形態において、塩基付加塩は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムから形成される。

## 【0051】

いくつかの実施形態において、化合物は、次の構造

## 【化14】



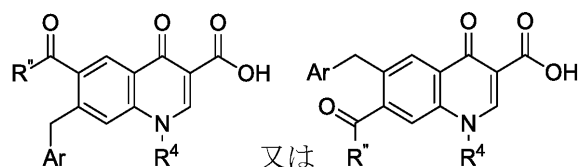
20

(式中、各  $R^1$ 、 $R^4$  および Ar は、上記で定義され、かつ本明細書に記載される通りである)を有するか、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、 $-C(O)R^0$  である。いくつかの実施形態において、X は、メチレンまたは置換メチレンである。

## 【0052】

いくつかの実施形態において、化合物は、次の構造

## 【化15】



30

(式中、各  $R'$ 、Ar および  $R^4$  は、上記で定義され、かつ本明細書に記載される通りである)を有する。

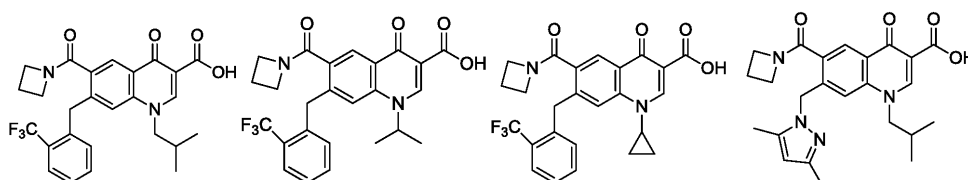
いくつかの実施形態において、 $R'$  は、アミン(例えば、アゼチジン)である。いくつかの実施形態において、Ar は、置換フェニル(例えば、トリフルオロメチルフェニル)であり、かつ他は、置換ピラゾール(例えば、ジメチルピラゾール)である。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は、置換または未置換アルキル(例えば、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピル)である。

40

## 【0053】

いくつかの実施形態において、化合物は、

## 【化16】



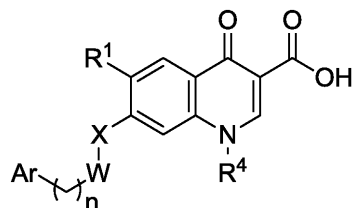
50

から選択される。

【0054】

いくつかの実施形態において、化合物は、次の構造

【化17】



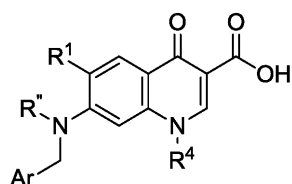
10

(式中、各  $R^1$ 、 $R^4$ 、 $X$ 、 $n$ 、 $W$  および  $Ar$  は、上記で定義され、かつ本明細書に記載される通りである)を有する。一実施形態において、 $X$  は窒素である。別の実施形態において、 $n$  は 1 に等しい。さらなる実施形態において、 $W$  は結合であり、かつ塩基付加塩は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウムから形成される。

【0055】

いくつかの実施形態において、化合物は、次の構造

【化18】



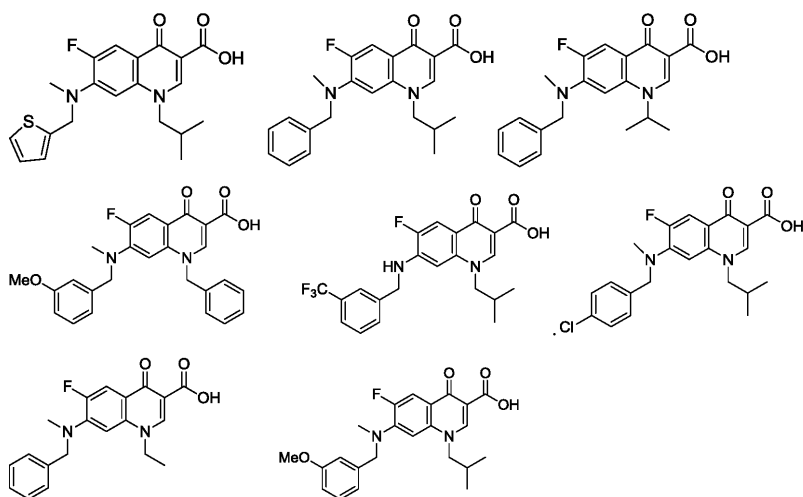
20

(式中、各  $R''$ 、 $R^1$ 、 $Ar$  および  $R^4$  は、上記で定義され、かつ本明細書に記載される通りである)を有する。いくつかの実施形態において、 $R''$  は、アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、ハロゲン(例えば、フルオロ)である。いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、アミド(例えば、アゼチジノアミド)である。いくつかの実施形態において、 $Ar$  は、未置換または置換フェニル(例えば、 $p$ -クロロフェニル)である。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は、置換または未置換アルキル(例えば、イソプロピル、イソブチル、エチル、ベンジル)である。

【0056】

いくつかの実施形態において、化合物は、

【化19】



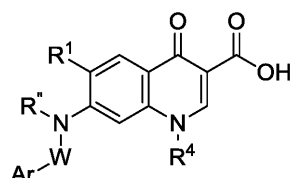
40

から選択される。

【0057】

いくつかの実施形態において、化合物は、次の構造

## 【化 2 0】



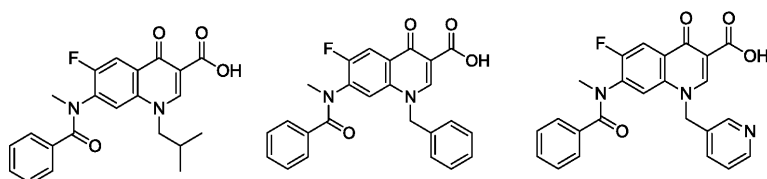
(式中、各 R<sup>''</sup>、R<sup>1</sup>、Ar、W および R<sup>4</sup> は、上記で定義され、かつ本明細書に記載される通りである)を有する。いくつかの実施形態において、R<sup>''</sup> は、アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は、ハロゲン(例えば、フルオロ)である。いくつかの実施形態において、W は、カルボキシ(例えば、カルボニル)である。いくつかの実施形態において、Ar は、未置換または置換フェニル(例えば、フェニル)である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup> は、置換または未置換アルキル(例えば、イソブチル、ベンジル)である。

10

## 【0058】

いくつかの実施形態において、化合物は、

## 【化 2 1】



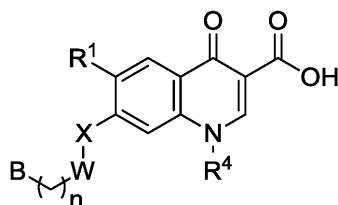
20

から選択される。

## 【0059】

いくつかの実施形態において、化合物は、次の構造

## 【化 2 2】



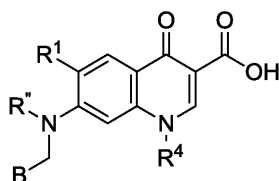
30

(式中、各 R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、X、n、W、B および Ar は、上記で定義され、かつ本明細書に記載される通りである)を有する。一実施形態において、X は窒素である。別の実施形態において、n は 1 に等しい。さらなる実施形態において、W は結合であり、かつ塩基付加塩は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウムから形成される。

## 【0060】

いくつかの実施形態において、化合物は、次の構造

## 【化 2 3】



40

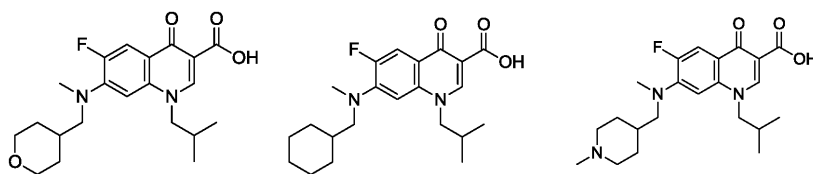
(式中、各 R<sup>''</sup>、R<sup>1</sup>、B および R<sup>4</sup> は、上記で定義され、かつ本明細書に記載される通りである)を有する。いくつかの実施形態において、R<sup>''</sup> は、アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は、ハロゲン(例えば、フルオロ)である。いくつかの実施形態において、B は、未置換または置換シクロアルキル(例えば、シクロヘキシル、ピペリジニル)である。いくつかの実施形態において、R<sup>4</sup> は、置換または未置換アルキル(例えば、イソプロピル、イソブチル、エチル、ベンジル)である。

## 【0061】

50

いくつかの実施形態において、化合物は、

【化 2 4】



から選択される。

【0062】

一態様において、本発明は、本明細書に記載される化合物または組成物の薬学的有効量を投与することを含んでなる、対象における新生物または炎症または代謝障害を治療する方法に関する。

10

【0063】

また、本明細書において、本明細書に記載の化合物の治療有効量を患者に投与することを含んでなる、対象における M C T 1、M C T 2、M C T 3、M C T 4、C D 1 4 7、N F k B、p 5 3 の発現または活性と関連する疾患を治療する方法も提供される。例えば、本明細書において、式 I によって表される化合物を投与することを含んでなる、血液悪性腫瘍（白血病、リンパ腫瘍、骨髄腫、骨髄異形成および骨髄増殖性症候群）ならびに固形腫瘍（前立腺、乳、肺、結腸、膵臓の、腎臓、脳、C N S、皮膚、頸部、卵巣、ならびに軟部組織および骨肉腫および間質腫瘍などのがん腫）、炎症障害、例えば、関節リウマチ、骨関節炎、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身紅はん性、全身性硬化症、脈管炎症候群（小、中および大血管）、アテロスクレロゼ、乾癬および他の皮膚病学的炎症性障害（例えば、天疱瘡、類天疱瘡、アレルギー皮膚炎）ならびにじんま疹症候群を含む、特に、ヒト、イヌ、ネコおよび家畜を含む哺乳類の種々のがんを治療する方法が提供される。

20

【0064】

また、対象における M C T 1、M C T 2、M C T 3、M C T 4、C D 1 4 7、N F k B、p 5 3 の発現または活性と関連する疾患の治療のための療法において使用するため、および / または医薬品の製造のための式 I で表される化合物も提供される。

【0065】

本明細書に記載の化合物および組成物は、静脈内、腹腔内または経口投与され得る。

30

【0066】

いくつかの実施形態において、本発明は、

7 - (ベンジル(メチル)アミノ) - 6 - フルオロ - 1 - イソブチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

7 - (ベンジル(メチル)アミノ) - 6 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

7 - (ベンジル(メチル)アミノ) - 1 - エチル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

1 - ベンジル - 6 - フルオロ - 7 - ((3 - メトキシベンジル)(メチル)アミノ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

40

6 - フルオロ - 1 - イソブチル - 7 - (メチル(チオフェン - 2 - イルメチル)アミノ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

6 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - イソブチル - 4 - オキソ - 7 - (2 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

6 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - (2 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

6 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 7 - (2 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

6 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 7 - ((3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾル - 1 - イル)メチル) - 1 - イソブチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カ

50



## ルボン酸

- 7 - ( ( 4 - クロロベンジル ) ( メチル ) アミノ ) - 6 - フルオロ - 1 - イソブチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
- 6 - フルオロ - 1 - イソブチル - 4 - オキソ - 7 - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ) アミノ ) - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
- 6 - フルオロ - 1 - イソブチル - 7 - ( ( 3 - メトキシベンジル ) ( メチル ) アミノ ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
- 6 - フルオロ - 1 - イソブチル - 7 - ( N - メチルベンズアミド ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
- 1 - ベンジル - 6 - フルオロ - 7 - ( N - メチルベンズアミド ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 10
- 6 - フルオロ - 1 - イソブチル - 7 - ( メチル ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
- 6 - フルオロ - 1 - イソブチル - 7 - ( メチル ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
- 7 - ( ( シクロヘキシルメチル ) ( メチル ) アミノ ) - 6 - フルオロ - 1 - イソブチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
- 6 - フルオロ - 7 - ( ( 3 - フルオロベンジル ) ( メチル ) アミノ ) - 1 - イソブチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
- 6 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 7 - ( メチル ( ピリジン - 3 - イルメチル ) アミノ ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 20
- 6 - フルオロ - 7 - ( ( 4 - フルオロベンジル ) ( メチル ) アミノ ) - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
- ビス ( トリフルオロメチル ) ベンジル ) ( メチル ) アミノ ) - 6 - フルオロ - 1 - イソブチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
- 6 - フルオロ - 1 - イソブチル - 7 - ( メチル ( チアゾル - 5 - イルメチル ) アミノ ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
- 6 - フルオロ - 1 - イソブチル - 7 - ( メチル ( オキサゾル - 5 - イルメチル ) アミノ ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
- 6 - フルオロ - 7 - ( N - メチルベンズアミド ) - 4 - オキソ - 1 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 30

から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩を供給する。

## 【 0 0 6 7 】

一態様において、本発明は、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される誘導体および薬学的に許容される担体、補助剤またはビヒクルを含む組成物に関する。組成物中の化合物の量は、通常、生物試料または患者において、モノカルボン酸輸送を測定可能に阻害するために有効な量であろう。しかしながら、少量の有効量を含む組成物が、複数回投与のために使用されてもよい。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、患者への経口投与、静脈内、皮下、腹腔内または皮膚適用のために配合される。

## 【 0 0 6 8 】

「患者」という用語は、本明細書で使用される場合、動物を意味する。いくつかの実施形態において、動物は、哺乳類である。特定の実施形態において、患者は、獣医の患者（すなわち、ヒト以外の哺乳類患者）である。いくつかの実施形態において、患者はイヌである。他の実施形態において、患者はヒトである。

## 【 0 0 6 9 】

本明細書に記載される化合物および組成物は、一般に、モノカルボン酸輸送の阻害に役立つ。化合物の活性は、生体外で、生体内で、または細胞株において分析され得る。モノカルボン酸輸送の阻害剤として利用される化合物を分析するための詳細な条件は、以下の実施例に明らかにされる。本明細書に記載される化合物および組成物は、培養中の細胞に、例えば、生体内または生体外で、あるいは対象に、例えば、生体外で、本明細書におい

10

20

30

40

50

て以下に記載されるものを含む、種々の障害を治療および／または診断するために投与することが可能である。

【0070】

本明細書で使用される場合、「治療」または「治療」という用語は、対象、例えば、患者への、単独での、または第2の化合物と組み合わせた化合物の適用または投与、あるいは障害（例えば、本明細書に記載の障害）、障害の症状または障害への傾向を有する対象、例えば、患者からの単離組織または細胞、例えば、細胞株への、化合物の適用または投与であって、（例えば、障害の少なくとも1つの症状を軽減するか、または障害の少なくとも1つの症状の開始を遅らせるために）障害、障害の1つまたはそれ以上の症状あるいは障害への傾向を治療、癒し、軽減、緩和、変化、修復、改善、向上するか、またはそれに影響を与えることを目的とするものとして定義される。

10

【0071】

本明細書で使用される場合、障害を治療するために有効な化合物の量または「治療有効量」は、細胞の治療における、あるいはそのような治療がない場合に期待されるものよりも高い障害を有する対象の治療、軽減、緩和または改善における、対象への単一または複数回投与時に有効な化合物の量を意味する。

【0072】

本明細書で使用される場合、化合物の「予防的有効量」は、障害の発症または再発あるいは障害の症状の出現を減少させるか、あるいは遅らせることにおける、対象への単一または複数回投与時に有効な量を意味する。

20

【0073】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、ヒトおよびヒト以外の動物を含むように意図される。例示的なヒト対象には、障害、例えば、本明細書に記載される障害を有するヒト患者または標準的対象が含まれる。本発明の「ヒト以外の動物」という用語には、全ての脊椎動物、例えば、非哺乳類（例えば、ニワトリ、両生類、は虫類など）ならびに哺乳類、例えば、ヒト以外の霊長類、家畜化された、および／または農業的に有用な動物、例えば、ヒツジ、ウシ、ブタなど、ならびに伴侶動物（イヌ、ネコ、ウマなど）が含まれる。

【0074】

提供される化合物は、モノカルボン酸輸送の阻害剤であり、したがって、モノカルボン酸輸送の活性と関連する1つまたはそれ以上の障害の治療のために有用である。したがって、特定の実施形態において、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される組成物を、それを必要としている患者に投与するステップを含んでなる、モノカルボン酸輸送媒介障害を治療するために方法を提供する。

30

【0075】

「モノカルボン酸輸送媒介」障害または状態という用語は、本明細書で使用される場合、モノカルボン酸輸送が役割を果たすことが知られているいずれかの疾患または他の有害な状態を意味する。したがって、本発明の別の実施形態は、モノカルボン酸輸送が役割を果たすことが知られている1つまたはそれ以上の疾患を治療するか、またはその重症度を減少させることに関する。特に、本発明は、増殖性障害を治療するか、またはその重症度を減少させる方法に関する。障害は、以下に詳細に記載される。

40

【0076】

新生物障害

本明細書に記載される化合物または組成物は、新生物障害を治療するために使用することができる。「新生物障害」は、自律的増殖または複製の能力を有する細胞によって特徴づけられる疾患または障害、例えば、増殖性細胞成長によって特徴づけられる状態異常または異常状態である。例示的な新生物障害としては、がん腫、肉腫、転移性障害（例えば、前立腺、結腸、肺、乳、頸部、卵巣、肝臓、黒色腫、脳、CNS、頭頸部、骨肉腫、胃腸、脾臓、造血器新生物障害、例えば、白血病、リンパ腫、骨髄腫および他の悪性形質細胞障害および転移性腫瘍から生じる腫瘍）が含まれる。一般的ながんとしては、乳、前立

50

腺、結腸、肺、肝臓および膵臓がんが挙げられる。化合物による治療は、新生物障害の少なくとも1つの症状、例えば、減少した細胞増殖、減少した腫瘍体積を改善するために有効な量であり得る。

# 【0077】

開示された方法は、例えば、固形腫瘍、軟部組織腫瘍およびその転移、リーフラウメニ症候群、家族性乳・卵巣がん（BRCA1またはBRCA2突然変異）症候群などの家族性がん症候群を含む、がんの治療において有用である。開示された方法は、非固形腫瘍の治療においても有用である。例示的な固形腫瘍としては、肺、乳、リンパ、胃腸（例えば、結腸）および泌尿生殖器（例えば、腎臓、尿路上皮または睾丸腫瘍）管、いん頭、前立腺および卵巣のものなどの種々の臓器系の悪性腫瘍（例えば、肉腫、腺がんおよびがん腫）が含まれる。例示的な腺がんとしては、大腸がん、腎細胞がん腫、肝臓がん、肺の非小細胞がん腫および小腸のがんが含まれる。国立癌研究所によって記載される例示的ながんには、急性リンパ芽球性白血病、成人；急性リンパ芽球性白血病、小児；成人の急性骨髄性白血病、成人；副腎皮質がん；副腎皮質がん、小児；AIDS関連のリンパ腫；AIDS関連の悪性腫瘍；肛門癌；星状細胞腫、小児小脳；星状細胞腫、小児大脳；胆管がん、肝外；膀胱がん；膀胱がん、小児；骨がん、骨肉腫／悪性繊維性組織球腫；脳幹膠腫、小児；脳腫瘍、成人；脳腫瘍、脳幹膠腫、小児；脳腫瘍、小脳星状細胞腫、小児；脳腫瘍、大脳星状細胞腫／悪性神経膠腫、小児；脳腫瘍、上衣腫、小児；脳腫瘍、髄芽細胞腫、小児；脳腫瘍、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、小児；脳腫瘍、視経路および視床下部膠腫、小児；脳腫瘍、小児（他）；乳がん；乳がんおよび妊娠；乳がん、小児；乳がん、男性；気管支腺腫／カルチノイド、小児；カルチノイド腫瘍、小児；カルチノイド腫瘍、胃腸；がん腫、副腎皮質；がん腫、小島細胞；原発不明がん腫；中枢神経系リンパ腫、原発性；小脳星状細胞腫、小児；大脳星状細胞腫／悪性神経膠腫、小児；子宮頸管がん；小児がん；慢性リンパ性白血病；慢性骨髄性白血病；慢性骨髄増殖性障害；腱鞘の明細胞肉腫；大腸がん；大腸がん、小児；皮膚T細胞性リンパ腫；子宮体がん；上衣腫、小児；上皮がん、卵巣；食道がん；食道がん、小児；ユーイング腫瘍；頭蓋外胚細胞腫瘍、小児；性腺外胚細胞腫瘍；肝外胆管がん；眼がん、眼内黒色腫；眼がん、網膜胚種細胞腫；胆嚢がん；胃がん；胃がん、小児；胃腸カルチノイド腫瘍；胚細胞腫瘍、頭蓋外、小児；胚細胞腫瘍、性腺外；胚細胞腫瘍、卵巣；妊娠性絨毛腫瘍；膠腫、小児脳幹；膠腫、小児視経路および視床下部；毛様細胞白血病；頭頸部がん；肝細胞（肝臓）がん、成人（原発性）；肝細胞（肝臓）がん、小児（原発性）；ホジキンリンパ腫、成人；ホジキンリンパ腫、小児；ホジキンリンパ腫、妊娠期間；下咽頭がん；視床下部および視経路膠腫、小児；眼内黒色腫；小島細胞がん腫（内分泌膵臓）；カボジ肉腫；腎臓がん；喉頭がん；喉頭がん、小児；白血病、急性リンパ芽球性、成人；白血病、急性リンパ芽球性、小児；白血病、急性骨髄性、成人；白血病、急性骨髄性、小児；白血病、慢性リンパ性；白血病、慢性骨髄性；白血病、毛様細胞；口唇および口腔がん；肝臓がん、成人（原発性）；肝臓がん、小児（原発性）；肺がん、非小細胞；肺がん、小細胞；リンパ芽球性白血病、成人、急性；リンパ芽球性白血病、小児、急性；リンパ性白血病、慢性；リンパ腫、AIDS関連；リンパ腫、中枢神経系（原発性）；リンパ腫、皮膚T細胞；リンパ腫、ホジキン、成人；リンパ腫、ホジキン、小児；リンパ腫、ホジキン、妊娠期間；リンパ腫、非ホジキン、成人；リンパ腫、非ホジキン、小児；リンパ腫、非ホジキン、妊娠期間；リンパ腫、原発性中枢神経系；マクログロブリン血症、ヴァルデンストレーム；男性の乳がん；悪性中皮腫、成人；悪性中皮腫、小児；悪性胸腺腫；髄芽細胞腫、小児；黒色腫；黒色腫、眼内；メルケル細胞がん腫；悪性中皮腫；原発不明の転移性頸部扁平上皮がん；多発性内分泌腫瘍症候群、小児；多発性骨髄腫／原形質細胞新生物；菌状息肉腫；骨髄異形成症候群；骨髄性白血病、慢性；骨髄性白血病、小児急性；骨髄腫、多発性；骨髄増殖性障害、慢性；鼻腔および副鼻腔がん；鼻咽頭がん；鼻咽頭がん、小児；神経芽細胞腫；非ホジキンリンパ腫、成人；非ホジキンリンパ腫、小児；非ホジキンのリンパ腫、妊娠期間；非小細胞肺がん；口頭がん、小児；口腔および口唇がん；口咽頭がん；骨肉腫／骨の悪性繊維性組織球腫；卵巣がん、小児；卵巣上皮がん；卵巣胚細胞腫瘍；卵巣低悪性度腫瘍；膵臓がん；膵臓が

10

20

30

40

50

ん、小児；膀胱がん、小島細胞；副鼻腔および鼻腔がん；副甲状腺がん；陰茎がん；褐色細胞腫；松果体およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍、小児；脳下垂体腫瘍；原形質細胞新生物／多発性骨髄腫；胸膜肺芽腫；妊娠および乳がん；妊娠およびホジキンリンパ腫；妊娠および非ホジキンリンパ腫；原発性中枢神経系リンパ腫；原発性肝臓がん、成人；原発性肝臓がん、小児；前立腺がん；直腸がん；腎細胞（腎臓）がん；腎細胞がん、小児；じん盤および尿管、移行細胞がん；網膜胚種細胞腫；横紋筋肉腫、小児；だ液腺がん；だ液腺がん、小児；肉腫、ユーイング腫瘍；肉腫、カボジ；肉腫（骨肉腫）／骨の悪性繊維性組織球腫；肉腫、横紋筋肉腫、小児；肉腫、軟部組織、成人；肉腫、軟部組織、小児；セザリー症候群；皮膚がん；皮膚がん、小児；表皮層がん（黒色腫）；皮膚がん腫、メルケル細胞；小細胞肺がん；小腸がん；軟部組織肉腫、成人；軟部組織肉腫、小児；原発不明の頸部扁平上皮がん、転移性；胃がん；胃がん、小児；テント上原始神経外胚葉性腫瘍、小児；皮膚のＴ細胞リンパ腫；睾丸がん；胸腺腫、小児；悪性胸腺腫；甲状腺がん；甲状腺がん、小児；じん盤および尿管の移行細胞がん；絨毛腫瘍、妊娠性；原発部位不明のがん、小児；小児の異常がん；尿管およびじん盤、移行細胞がん；尿道がん；子宮肉腫；膣がん；視経路および視床下部膠腫、小児；外陰がん；ヴァルデンストレームマクログロブリン血症；ならびにウィルムス腫瘍が含まれる。上記がんの転移も、本明細書に記載される方法に従って治療することができる。

10

#### 【 0 0 7 8 】

##### がん併用療法

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、追加的ながん治療と一緒に投与される。例示的ながん治療には、例えば、化学療法、抗体療法、キナーゼ阻害剤、免疫療法、がん物質代謝療法、ホルモン療法および抗血管形成療法などの標的療法が含まれる。

20

#### 【 0 0 7 9 】

##### 抗血管形成療法

本明細書に記載される化合物および方法は、血管形成と関連する疾患または障害を治療するために使用され得る。血管形成と関連する疾患には、がん、心臓血管疾患および黄斑変性が含まれる。血管形成は、前から存在する血管からの新しい管の成長が関与する生理学的プロセスである。血管形成は、創傷治癒および顆粒状組織と同様に、成長および発達における通常かつ肝要なプロセスである。しかしながら、それは、休眠状態から悪性状態までの腫瘍の転移においても基本的なステップである。血管形成は、低い血管分布または異常血管のいずれかを特徴とする疾患を治療することを目標とし得る。体内で新しい血管の形成を阻害し得る特定の化合物の適用が、そのような疾患の治療を補助し得る。組織の標準的特性に影響を与え得るものがない血管の存在は、不良の可能性を増加させる。修復または新陳代謝的に活性な組織における血管の欠如は、修復または他の不可欠な機能を阻害し得る。局所貧血性慢性創傷などのいくつかの疾患は、不良または不十分な血管形成の結果であって、そして血管の局所展開によって治療され得、それによって、新しい栄養が部位にもたらされ、修復が促進される。老化関連黄斑変性などの他の疾患は、血管の局所展開によって形成され得、通常の生理学的プロセスを妨害する。

30

血管内皮増殖因子（VEGF）は血管形成に非常に貢献することが実証され、これは、所与の網目模様において毛細血管の数を増加させる。VEGFの上方制御は、運動に対する生理学的反応の主要素であり、血管形成におけるその役割は、血管傷害の可能な治療であると考えられる。生体外研究において、この増殖因子の存在下、プレート化内皮細胞が急増し、そして移行して、最終的に、毛細血管に似た管構造を形成するであろうため、VEGFが血管新生の効力がある刺激因子であることが明らかに実証された。

40

#### 【 0 0 8 0 】

腫瘍は、種々の増殖因子（例えばVEGF）を分泌することによって、血管増殖を誘発する。bFGFおよびVEGFなどの増殖因子は、腫瘍中に毛細血管増殖を誘発する可能性があり、これは、腫瘍展開を可能にする必要とされる栄養を供給し得る。したがって、血管形成は、がんおよび心臓血管疾患の治療に関して魅力的な標的を表す。それは、われ

50

われの体が、重要臓器への血液供給の減少に対して応答する自然の様式、すなわち、局所貧血損傷を克服する新しい側副血管の生成に基づく、効力がある生理学的プロセスである。VEGFの過剰発現は、血管形成の刺激に加えて、血管中の透湿度の増加の原因となる。滲出型黄斑変性において、VEGFは網膜中への毛細血管の増殖を引き起こす。血管形成の増加が浮腫も引き起こすため、血液および他の網膜流体が網膜に漏れて、視力喪失を引き起こす。抗血管新生療法は、スチニブ、ソラフェニブまたはモノクローナル抗体などの血管内皮増殖因子(VEGF)を標的とするキナーゼ阻害剤、あるいはVEGFへの受容体「デコイ」またはVEGF-トラップあるいはサリドマイドまたはその類似体(レナリドミド、ボマリドマイド)、あるいは、例えば、線維芽細胞増殖因子(FGF)、アンジオポエチン、またはアンジオスタチン、またはエンソスタチンなどの非VEGF血管形成標的を標的とする薬剤を含むことができる。

10

## 【0081】

## 免疫抑制

身体の免疫系は、細菌、ウイルスおよび他の病原体などの異物および有機体を検出して、それらの有害物質を除去することによって身体を保護する。時々、異物の病原体または組織に対してのそれらの免疫系の反応は、宿主に対して有害になり、例えば、食物および花粉などの外因性抗原に対するアレルギー、ならびにぜんそくなどの呼吸器系疾患がもたらされる。加えて、移植組織または器官に対しての強い反応が引き起こされ、それらの拒絶反応が導かれる。そのような場合、それらの合併症を回避するために、免疫抑制剤が必要とされる。さらに、身体の免疫系は、通常の下で自己組織または自己抗原に対して反応しない。しかしながら、ある場合には、身体が自己組織に対して強い免疫反応を示し、関節リウマチ、多発性硬化症、タイプI糖尿病などの種々の自己免疫疾患が攻撃的に導かれる。多くの免疫反応は、抗原に反応するTヘルパーリンパ球によって開始および制御される。

20

免疫反応を抑制する療法の多くは、過去数十年にわたって開発されてきた。これらには、TOR(ラパマイシンの標的)機能を妨害することによって、IL-2によって引き起こされたT-細胞増殖などのサイトカインを破壊するラパマイシンが含まれる。しかしながら、ラパマイシンが高脂血症を含む有意な副作用を引き起こすということが知られている(Hong et al, Semin. Nephrol., 10(2); 108-125, 2000)。

30

## 【0082】

MCTはバイオマーカーとして機能し得、そして本明細書に記載される化合物および組成物も、MCT1またはMCT4または両方を表す患者の部分母集団を選択的に治療するために使用され得る。薬剤への患者の反応が、患者の遺伝子プロファイルおよび/または疾患のタイプ次第であり得ることが知られている。MCT4が、攻撃的なトリプル・ネガティブ乳がん患者の低い全生存率を予測するバイオマーカーであることは実証されている。

## 略語:

a t m	気圧
a q .	水性
B I N A P	2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル
B o c	t e r t - ブトキシカルボニル
C D I	N, N' - カルボニルジイミダゾール
D C C	N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド
D C M	ジクロロメタン
D B U	ジアザ(1, 3)ピシクロ[5.4.0]ウンデカン
D E A	N, N - ジイソプロピルエチルアミン
D I B A L - H	ジイソブチルアルミニウムヒドريد
D I C	N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド
D M A P	N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジン

40

50

DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DPPF	ジフェニルホスフィノフェロセン	
EA	酢酸エチル	
EDCI	N - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル ] - N ' - エチルカルボジイミド	
ヒドロクロリド		
EDC	1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド	
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	10
EtI	ヨウ化エチル	
Et	エチル	
Fmoc	9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル	
h	時間	
HetAr	ヘテロアリール	
HOBT	N - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HBTU	O - ( ベンゾトリアゾル - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチル	
ルウロニウムヘキサフルオロホスフェート		
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	20
LCMS	HPLC 質量分析	
MCPBA	m - クロロ安息香酸	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
min	分	
MeI	ヨウ化メチル	
MeMgCl	メチルマグネシウムクロリド	
Me	メチル	
MTS	3 - ( 4 , 5 - ジメチルチアゾル - 2 - イル ) - 5 - ( 3 - カルボキシメト	
キシフェニル ) - 2 - ( 4 - スルホフェニル ) - 2 H - テトラゾリウム		30
MTT	3 - ( 4 , 5 - ジメチルチアゾル - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジフェニルテトラ	
ゾリウムブロミド		
n - BuLi	1 - ブチルリチウム	
NaOAc	酢酸ナトリウム	
NMR	モノカルボン酸磁気共鳴	
NMP	N - メチルピロリジノン	
nBuLi	1 - ブチルリチウム	
o . n .	一晩	
Ph	フェニル	
RT、rt、r . t .	室温	40
TEA	トリエチルアミン	
THF	テトラヒドロフラン	
nBu	ノルマルブチル	
OM	メシレートまたはメタンスルホネートエステル	
OT	トシレート、トルエンスルホネートまたは 4 - メチルベンゼンスルホネートエ	
ステル		
PCC	ピリジニウムクロロクロメート	
PPTS	ピリジニウム p - トルエンスルホネート	
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド	
pTsoH	p - トルエンスルホン酸	50

S P E 固相抽出（通常、ミニクロマトグラフィー用シリカゲルを含有する）  
s a t . 飽和  
P G 保護基  
m i n 分

#### 【0083】

そのようなプロセスの以下の説明によって、適切であれば、有機合成の技術の当業者に容易に理解されるであろう様式で、種々の反応物および中間体に適切な保護基が添加され、その後、除去されることは理解されるべきである。そのような保護基を使用するための従来の手順、ならびに適切な保護基の例は、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」, T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999) に記載される。化学的操作による、別の基または置換基への基または置換基の変換は、最終生成物への合成経路において、いずれの中間体または最終生成物において実行可能であり、可能な変換の種類は、変換に利用される条件または試薬に対する、その段階において分子が有する他の官能性の固有の不適合性によってのみ限定されることも理解されるべきである。そのような固有の不適合、ならびに適切な順序で適切な変換および合成ステップを実行することによって、それらを除く様式は、有機合成の技術における当業者に容易に理解されるであろう。変換の例は以下に示され、そして記載された変換が、変換が例示される一般的な基または置換基によってのみ限定されないことは理解されるべきである。他の適切な変換に関する参照および説明は、「Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations」R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989) に示される。他の適切な反応に関する参照および説明は、有機化学の教科書、例えば、「Advanced Organic Chemistry」, March, 4th ed. McGraw Hill (1992) または「Organic Synthesis」, Smith, McGraw Hill, (1994) に示される。中間体および最終生成物の精製のための技術としては、例えば、カラムまたは回転板上でのストレートおよび逆相クロマトグラフィー、再結晶、蒸留および液体-液体または固体-液体抽出が含まれる。これらは、当業者に容易に理解されるであろう。置換基および基の定義は、異なるように定義される場合を除き、式 I における場合と同様である。「室温」および「周囲温度」という用語は、他に明記されない限り、16 ~ 25 の温度を意味する。「還流」という用語は、他に明記されない限り、利用された溶媒に関して、指定された溶媒の沸点以上の温度を意味する。

#### 【0084】

一般的な合成方法

式 I の化合物を調製するためのいくつかの一般的方法が、以下のスキームおよび実施例に例示される。出発材料および必要な中間体は、いくつかの場合、商業的に入手可能であるか、または文献手順 (Bioorg. Med. Chem. 16, 2008, 9487-9497; Bioorg. Med. Chem. 16, 2008, 10031-100310; Synthetic Comm. 35, 2005, 761-764) に従って、もしくは本明細書に例示される通りに調製可能である。生成物が異性体の混合物として得られるステップにおいて、純粋な異性体は、文献のクロマトグラフ法を使用することによって容易に分離可能である。

#### 【0085】

以下のスキーム中に記載される化合物に存在する官能基は、適切である場合、本発明に記載の所望の化合物を得るために、当業者に利用可能である標準的な官能基変換技術を使用して、さらに操作されることが可能である。当業者に明らかであろう他の変法および修正は、本発明の範囲および教示の範囲内である。

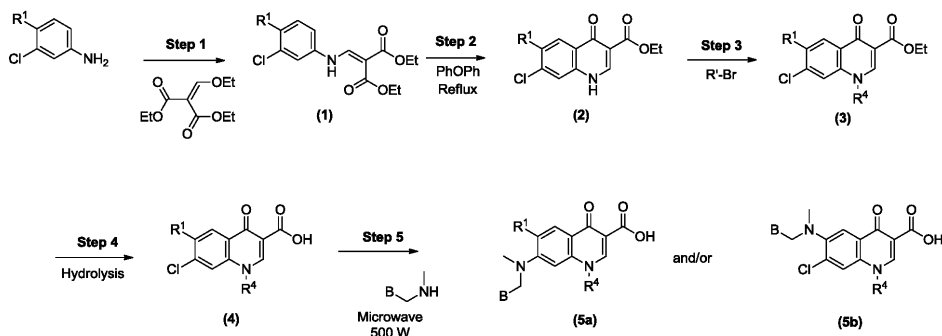
#### 【0086】

R<sup>4</sup> 基がアルキルであり、B がアリールまたはヘテロアリール基であり、かつ R<sup>1</sup> 基が

、水素、フッ素または任意に置換されたカルボン酸、カルボン酸エステル、カルボキシアミド、シアノなどである式 I の特定のキノロンカルボン酸化合物は、一般的なスキーム 1 に従って調製可能である。

スキーム 1

【化 2 5】



10

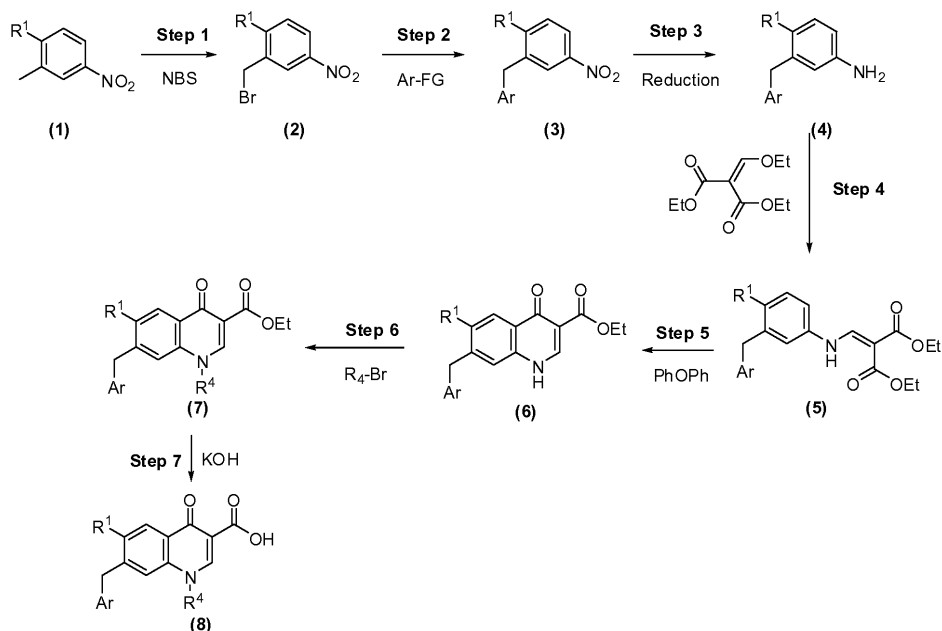
【0087】

スキーム 2 において、基 Ar は、1 個またはそれ以上の置換基によって任意に置換されたアリールおよびヘテロアリールから選択され、かつ X はアルキル基であり、かつ R<sup>4</sup> 基は、アルキルであり、かつ R<sup>1</sup> 基は、水素、フッ素、または任意に置換されたアミン、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボキシアミド、シアノなどであるものは、一般的なスキーム 2 に従って調製可能である。

20

スキーム 2

【化 2 6】



30

【0088】

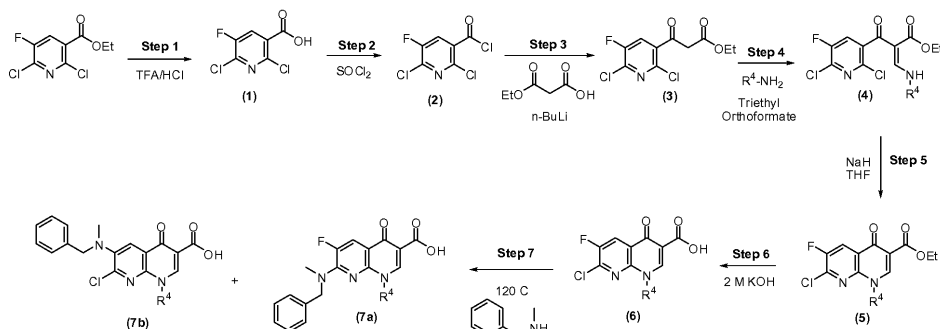
スキーム 3 およびスキーム 5 において、R<sup>4</sup> 基がアルキルである式 1 の特定のナフチリドン化合物の調製のための一般的な方法が記載される。

40

スキーム 3



## 【化 2 7】



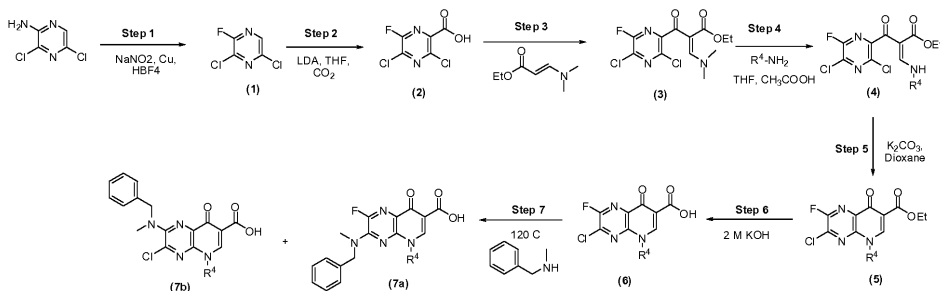
10

## 【0089】

スキーム 4 において、 $R^4$  基がアルキルであり、かつ  $R^1$  基が、水素、フッ素、または任意に置換されたカルボン酸、カルボン酸エステル、カルボキシアミド、シアノなどである式 I の特定のピラゾピリドン化合物の調製のための一般的な方法が記載される。

スキーム 4

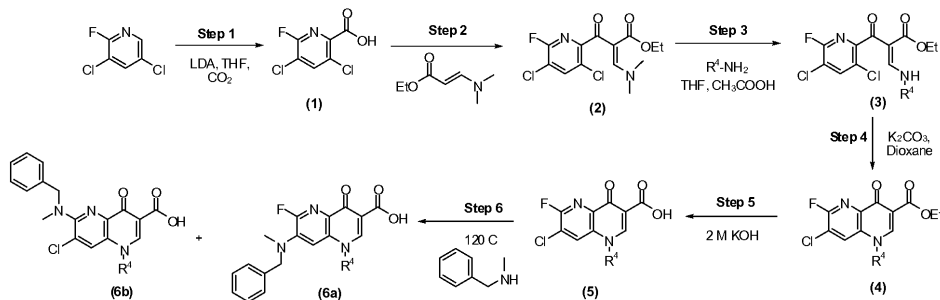
## 【化 2 8】



20

スキーム 5

## 【化 2 9】



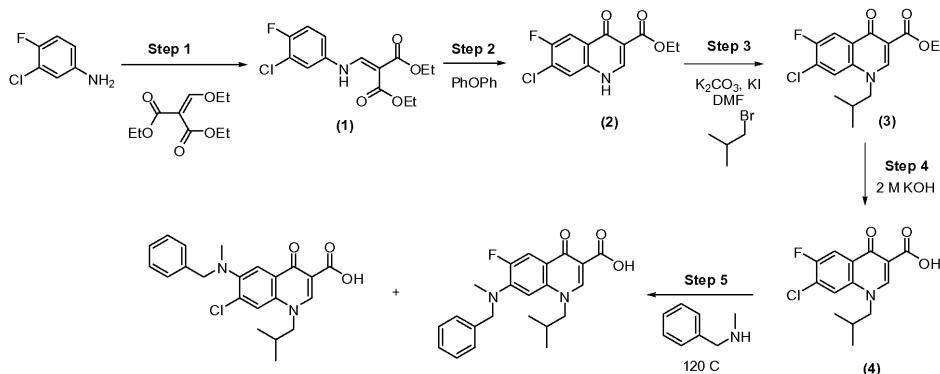
30

## 【0090】

同様の様式で、以下の化合物が合成された。

実施例 1

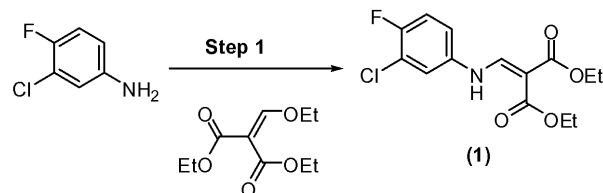
## 【化 3 0】



40

ステップ 1

## 【化 3 1】



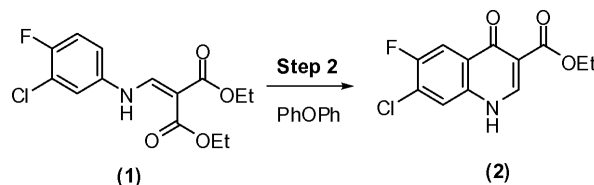
## 【0091】

## 手順

250 mL、三ツ口丸底フラスコ中、3-クロロ-4-フルオロアニリン(20 g、137.4 mmol)をトルエン(100 mL)と一緒に添加した。この反応混合物に、ジエチル-2-(エトキシメチレン)マロネート(29.7 g、137.4 mmol)を25において添加した。反応混合物を1時間、還流下で加熱し、30℃まで冷却させ、そして水(150 mL)を添加した。混合物をEtOAc(30 mL、3回)で抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、40 gの粗製生成物を得た、これを最小量のヘキサンで倍散し、ジエチル-2-((3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)メチレン)マロネート(1)36 gが得られた。収率(50.1%)；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：10.61(d, J = 12.8, 1H), 8.29(d, J = 13.6, 1H), 7.72-7.74(m, 1H), 7.4-7.42(m, 2H), 4.12-4.2(m, 4H), 1.24-1.26(m, 6H)；MS(ESI)：316.1(M+H)。

## ステップ 2

## 【化 3 2】



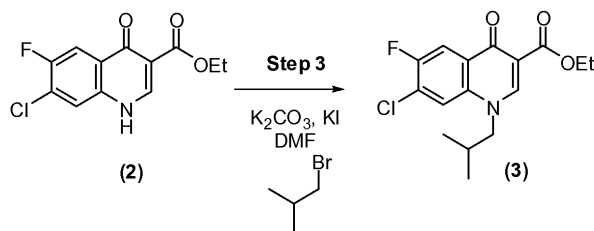
## 【0092】

## 手順

500 mL、三ツ口丸底フラスコ中、ジフェニルエーテル(200 mL)を150℃まで加熱した。このフラスコに、ジエチル2-((3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)メチレン)マロネート(1)(36 g、114.1 mmol)を添加した。この反応混合物を4~5時間、その温度で攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、そしてヘキサン(1 L)を添加し、化合物を沈殿させた。得られた固体をろ過し、16 gの粗製化合物が得られた。粗製生成物は、環化の間に形成された微量の位置異性体を含んでいた。さらなる精製をせずに、この生成物を次のステップに使用した。

## ステップ 3

## 【化 3 3】



## 【0093】

## 手順

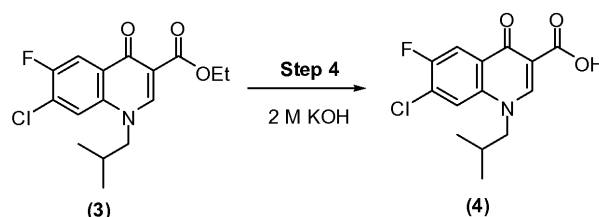
100 mL、三ツ口丸底フラスコ中、エチル7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート(2)(3.8 g、14.09 mmol)

1) および  $K_2CO_3$  (9.7 g、70.45 mmol) を DMF (30 mL) 中で懸濁させ、そして反応混合物を室温で15分間攪拌した。この混合物に、1-ブロモ-2-メチルプロパン (11.6 g、84.55 mmol) およびヨウ化カリウム (0.25 g、1.409 mmol) を添加し、そして得られた混合物を24時間、80 で加熱した。反応混合物を冷却し、そしてろ過し、そしてろ液を減圧下でエバポレーションして、5.3 g の粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、3.3 g のエチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-イソブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (3) が得られた。収率 (71.9%) ;  $^1H$  NMR : (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.66 (s, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 6, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 9.2, 1H), 4.21 - 4.27 (m, 4H), 2.10 - 2.13 (m, 1H), 1.27 - 1.31 (m, 3H), 0.88 - 0.90 (m, 6H) ; MS (ESI) : 326.2 (M + H)。

10

#### ステップ 4

#### 【化34】



20

#### 【0094】

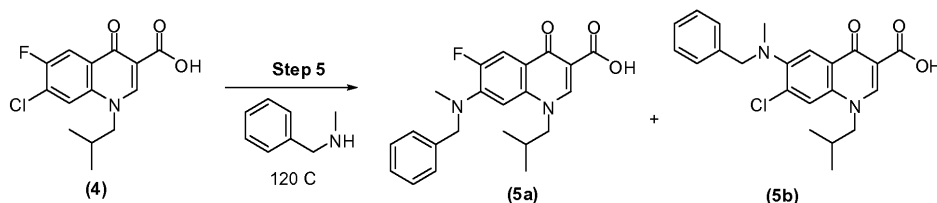
#### 手順

100 mL、三ツ口丸底フラスコ中、中間体 (3) (3.3 g、10.13 mmol) を THF : 水 (1 : 1) (10 mL) と一緒に添加した。この混合物に、2 M KOH 溶液 (20 mL) を 0 の温度を維持しながら、滴下して添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、そして反応完了を TLC によって監視した。混合物を 0 まで冷却し、そして 4 N HCl によって pH 3 ~ 4 まで酸性化した。得られた固体化合物をろ過し、2.1 g の粗製生成物を得た。生成物を EtOAc (50 mL、3回) で抽出し、そして組み合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、最小量のヘキサンで倍散した後、2 g の 7-クロロ-6-フルオロ-1-イソブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸が得られた。収率 (66.6%) ;  $^1H$  NMR : (400 MHz,  $CDCl_3$ ) : 14.45 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 5.2, 1H), 4.07 - 4.09 (m, 2H), 2.25 - 2.32 (m, 1H), 1.02 - 1.05 (m, 6H) ; MS (ESI) : 299.2 (M + H)。

30

#### ステップ 5

#### 【化35】



40

#### 【0095】

#### 手順

25 mL の一ツ口フラスコ中、ステップ 4 からの生成物 (3.2 g、10.77 mmol) および N-ベンジルメチルアミン (6.5 g、53.87 mmol) を添加し、そして24時間、120 で加熱した。反応完了は TLC によって監視し、続いて水性仕上げを行った。得られた混合物を EtOAc (50 mL、3回) で抽出し、そして 5 N HCl 溶液 (15 mL、2回) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、そして真空下での

50

溶媒エバポレーション後、粗製生成物が得られた。生成物をEtOAc(10vol)から再結晶化し、1.5gの純粋な7-(ベンジル(メチル)アミノ)-6-フルオロ-1-イソブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(5a)が得られた。収率(36%);  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 15.45(d, 1H), 6.84-7.90(m, 8H), 4.70(s, 2H), 4.25-4.26(d, 2H), 3.17(s, 3H), 1.85-1.88(m, 1H), 0.76-0.78(d, 6H); MS(ESI): 383.2(M+H); HPLC: 95.2%。

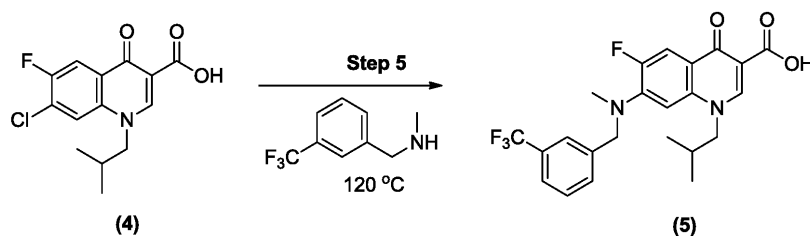
#### 【0096】

##### 実施例2

実施例1の合成から残った母液を減圧下で濃縮し、粗製5bが得られた。この生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によって精製し、10mgの純粋な6-(ベンジル(メチル)アミノ)-7-クロロ-1-イソブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(5b)が得られた。収率、5%;  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 15.16(d, 1H), 8.95(s, 1H), 7.28-8.27(m, 7H), 4.41-4.43(d, 2H), 4.3(s, 2H), 2.74(s, 3H), 2.1-2.2(m, 1H), 0.88-0.90(d, 6H); MS(ESI): 399(M+H); HPLC: 93.57%。

##### 実施例3

#### 【化36】



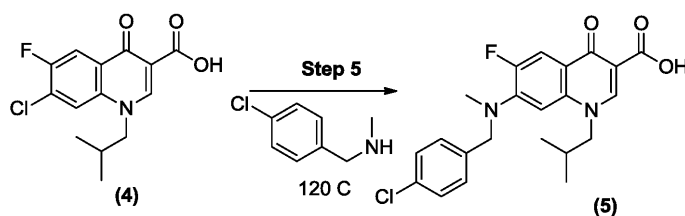
#### 【0097】

##### 手順

25mLの一口丸底フラスコ中、実施例1からの中間体4(0.5g、1.679mmol)およびN-メチル-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミン(1.5g、8.39mmol)を添加し、そして24時間、120℃まで加熱した。反応完了はTLCによって監視し、続いて水性仕上げを行い、1N HClを用いて、pH 3~4まで酸性化した。水層をEtOAcで抽出し、そして有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。減圧下で溶媒をエバポレーションし、粗製生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋な6-フルオロ-1-イソブチル-7-(メチル(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(5)(25mg)が得られた。収率3.3%;  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 15.5(s, 1H), 6.83-8.71(m, 7H), 4.75(s, 2H), 4.20(d, 2H), 3.13(s, 3H), 1.83-1.86(m, 1H), 0.74-0.76(d, 6H); MS(ESI): 451.1(M+H); HPLC: 92.07%。

##### 実施例4

#### 【化37】



## 【 0 0 9 8 】

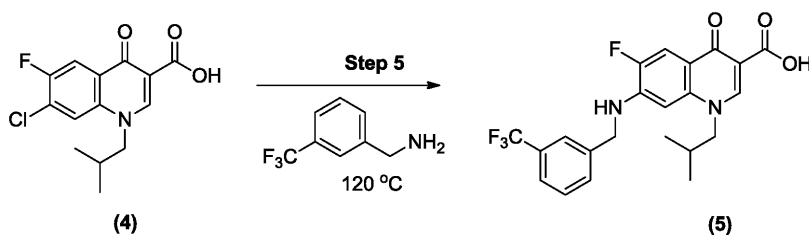
## 手順

25 mL の一口丸底フラスコ中、実施例 1 からの中間体 4 (1 g、3.35 mmol) および N - (4 - クロロベンジル) - N - メチルアミン (2.6 g、16.7 mmol) を添加し、そして 24 時間、120 °C まで加熱した。反応は TLC によって完了まで監視され、10 mL の水を添加し、続いて希釈 HCl を用いて、pH 3 ~ 4 まで酸性化した。混合物を EtOAc (50 mL、3 回) で抽出し、そして組み合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。減圧下で溶媒をエバポレーションし、粗製生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製し、所望の生成物、7 - ((4 - クロロベンジル) (メチル) アミノ) - 6 - フルオロ - 1 - イソブチル - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (5)、50 mg が得られた。収率 (3.5 %) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 15.44 (s, 1H), 6.84 - 8.70 (m, 7H), 4.66 (s, 2H), 4.24 - 4.25 (d, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.81 - 1.87 (m, 1H), 0.75 - 0.77 (d, 6H) ; MS (ESI) : 417.2 (M + H) ; HPLC : 96.35 %。

10

## 実施例 5

## 【 化 3 8 】



20

## 【 0 0 9 9 】

## 手順

25 mL の一口丸底フラスコ中、実施例 1 からの中間体 4 (0.5 g、1.683 mmol) および 3 - (トリフルオロメチル) - N - ベンジルアミン (1.47 g、1.42 mmol) を添加し、そして 24 時間、120 °C まで加熱した。反応完了は TLC によって監視し、そして混合物を 15 mL の水を用いてクエンチし、そして 4 N HCl を用いて、pH 3 ~ 4 まで酸性化した。水層を EtOAc (25 mL、3 回) で抽出し、そして組み合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。減圧下で溶媒をエバポレーションし、粗製生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製し、所望の生成物、6 - フルオロ - 1 - イソブチル - 4 - オキシ - 7 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジルアミノ) - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (5)、25 mg が得られた。収率、4.0 % ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 15.68 (s, 1H), 7.58 - 7.87 (m, 7H), 6.51 - 6.53 (d, 1H), 4.71 - 4.73 (d, 2H), 4.15 - 4.17 (d, 2H), 1.49 (m, 1H), 0.61 - 0.63 (d, 6H) ; MS (ESI) : 437.1 (M + H) ; HPLC : 97.48 %。

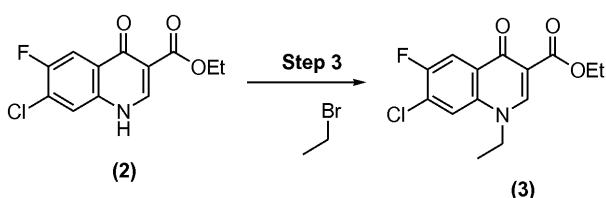
30

40

## 実施例 6

## ステップ 3

## 【 化 3 9 】



## 【 0 1 0 0 】

50

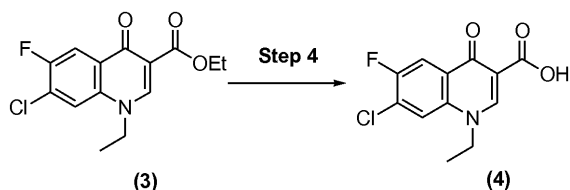
## 手順

密閉系において、実施例 1 からのエチル 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレート ( 2 ) ( 1 . 4 g 、 5 . 1 9 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 3 . 5 8 g 、 2 5 . 9 2 m m o l ) を DMF ( 1 4 m L ) 中で懸濁させ、そして反応混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。この反応混合物に、プロモエタン ( 3 . 3 9 g 、 3 1 . 1 5 m m o l ) および KI ( 0 . 0 9 g 、 0 . 5 2 m m o l ) を添加し、そして反応混合物を 2 4 時間、8 0 ° で加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、そしてろ過した。ろ液を酢酸エチルおよびブライン溶液の間で分割させ、そして有機相を分離し、そしてブライン溶液で洗浄し、そして溶媒を真空下で除去して、粗製生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル ) によって精製した。所望の化合物を含有するフラクションを一緒に回収し、そして減圧下で濃縮して、エチル 7 - クロロ - 1 - エチル - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレート ( 1 . 2 g ) が得られた。収率 : 7 7 . 5 7 % ;  $^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  ) : 8 . 4 8 ( s , 1 H ) , 8 . 2 6 ( d ,  $J = 9 . 2$  , 1 H ) , 7 . 5 4 ( d ,  $J = 5 . 6$  , 1 H ) , 4 . 3 8 - 4 . 4 3 ( m , 2 H ) , 4 . 2 1 - 4 . 2 6 ( m , 2 H ) , 1 . 5 5 - 1 . 5 9 ( m , 3 H ) , 1 . 2 8 - 1 . 4 3 ( m , 3 H ) 。

10

## ステップ 4

## 【化 4 0】



20

## 【 0 1 0 1】

## 手順

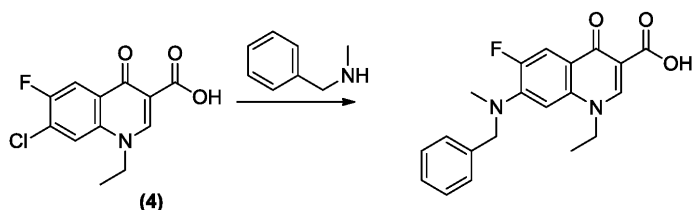
1 0 0 m L 、三ツ口丸底フラスコ中、実施例 6 からの中間体 ( 3 ) ( 1 . 0 g 、 3 . 3 6 m m o l ) を THF : 水 ( 4 : 1 ) ( 2 0 m L ) と一緒に添加した。この反応混合物に、2 M NaOH 溶液 ( 6 m L ) を、室温を維持しながら、滴下して添加した。反応混合物を 8 0 ° で 2 時間攪拌し、次いで 0 ° まで冷却し、そして 4 N HCl によって pH 3 ~ 4 まで酸性化した。得られた固体をろ過し、粗製生成物を得た。粗製生成物を酢酸エチル ( 5 0 m L 、 3 回 ) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた生成物を最小量のヘキサンで倍散し、所望の生成物、7 - クロロ - 1 - エチル 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 ( 0 . 6 5 g ) が得られた。収率 : 7 1 . 8 7 % ;  $^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $DMSO-d_6$  ) : 1 4 . 7 9 ( s , 1 H ) , 9 . 0 8 ( s , 1 H ) , 8 . 4 5 ( d ,  $J = 6 . 4$  , 1 H ) , 8 . 2 2 ( d ,  $J = 8 . 8$  , 1 H ) , 4 . 6 0 - 4 . 6 5 ( m , 2 H ) , 1 . 3 8 - 1 . 4 2 ( m , 3 H ) 。

30

## 方法

## ステップ 5

## 【化 4 1】



40

## 【 0 1 0 2】

## 手順

2 5 m L の一ツ口フラスコ中、ステップ 4 からの中間体 4 ( 0 . 5 g 、 1 . 8 5 m m o l ) 、 N - メチル ( フェニル ) メタンアミン ( 1 . 3 4 g 、 1 1 . 1 1 m m o l ) 、 Cu

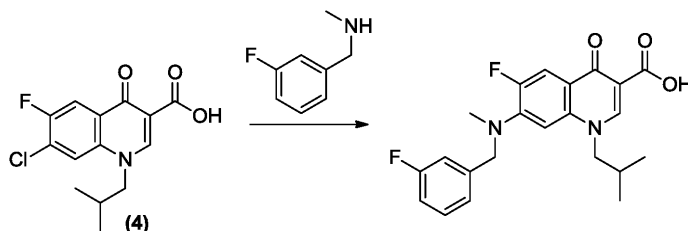
50

I (0.04 g、0.19 mmol) および 1-メチルピロリジン-2-オン (3 mL) を添加し、そして 12 時間、150 °C まで加熱し、そして仕上げを行った。反応混合物をジクロロメタン/水中で分割し、そして有機層を分離した。有機相を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を prep-HPLC によって精製し、純粋な 7-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (23 mg) が得られた。収率: 5.48%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15.24 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 14$ , 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 6.61 (d,  $J = 6.8$ , 1H), 4.64 (s, 2H), 4.16-4.18 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.38-1.41 (t, 3H); MS (ESI): 355.0 (M+H); HPLC: 96.7%。

10

#### 実施例 7

##### 【化 4 2】



20

##### 【0103】

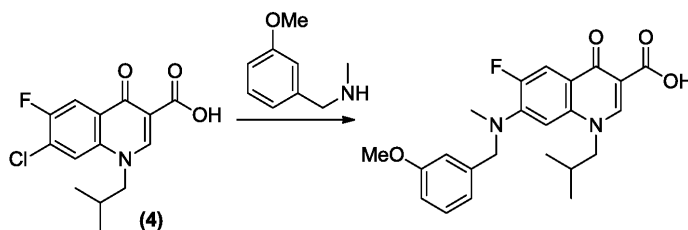
#### 手順

25 mL の一口フラスコ中、実施例 1 からの中間体 4 (0.55 g、1.85 mmol)、(3-フルオロフェニル)-N-メチルメタンアミン (1.54 g、11.11 mmol)、CuI (0.04 g、0.19 mmol) および 1-メチルピロリジン-2-オン (3 mL) を添加し、そして得られた混合物を 12 時間、150 °C まで加熱し、そして仕上げを行った。反応混合物をジクロロメタン/水中で分割し、そして有機層を分離した。有機相を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を prep-HPLC によって精製し、純粋な 7-(N-(3-フルオロベンジル)-N-メチルアミノ)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-1-イソブチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (25 mg) が得られた。収率: 3.38%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15.0 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 14$ , 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 6.61 (d,  $J = 7.2$ , 1H), 4.64 (s, 2H), 3.90-3.92 (m, 2H), 3.18-3.19 (m, 3H), 2.05-2.07 (m, 1H), 0.93-0.94 (m, 6H); MS (ESI): 401.0 (M+H); HPLC: 95.2%。

30

#### 実施例 8

##### 【化 4 3】



40

##### 【0104】

#### 手順

25 mL の一口フラスコ中、実施例 1 からの中間体 4 (0.55 g、1.85 mmol)、(3-メトキシフェニル)-N-メチルメタンアミン (1.67 g、11.11 mmol)、CuI (0.04 g、0.19 mmol) および 1-メチルピロリジン-2-

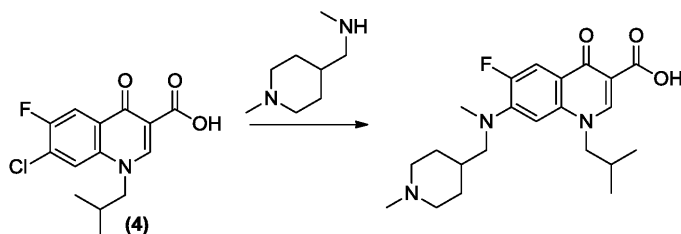
50

オン ( 3 m L ) を添加し、そして得られた混合物を 1 2 時間、1 5 0 まで加熱し、そして仕上げを行った。反応混合物をジクロロメタン / 水中で分割し、そして有機層を分離した。有機相を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を p r e p - H P L C によって精製し、純粋な 7 - ( N - ( 3 - メトキシベンジル ) - N - メチルアミノ ) - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 - イソブチル - 4 - オキシキノリン - 3 - カルボン酸 ( 2 5 m g ) が得られた。収率 : 3 . 2 9 % ;  $^1\text{H}$  N M R ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 8 . 5 2 ( s , 1 H ) , 8 . 0 7 ( d ,  $J = 1 4$  , 6 H ) , 7 . 2 8 - 7 . 3 2 ( t , 1 H ) , 6 . 8 4 - 6 . 8 7 ( t , 3 H ) , 6 . 5 8 ( d ,  $J = 7 . 2$  , 1 H ) , 4 . 6 2 ( s , 2 H ) , 3 . 8 6 ( d ,  $J = 7 . 6$  , 2 H ) , 3 . 8 1 ( s , 3 H ) , 3 . 2 2 - 3 . 2 3 ( m , 3 H ) , 1 . 9 9 - 2 . 0 6 ( m , 1 H ) , 0 . 8 9 - 0 . 9 1 ( m , 6 H ) ; M S ( E S I ) : 4 1 3 . 0 ( M + H ) ; H P L C : 9 6 . 5 % 。

10

#### 実施例 9

#### 【化 4 4】



20

#### 【 0 1 0 5 】

#### 手順

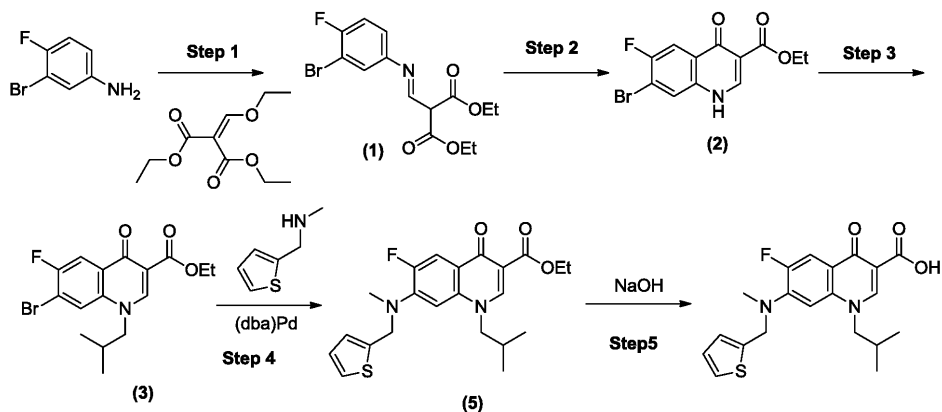
2 5 m L の一ツ口フラスコ中、実施例 1 からの中間体 4 ( 0 . 4 5 g 、 1 . 5 1 m m o l ) 、 N - メチル ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メタンアミン ( 1 . 2 9 g 、 9 . 0 6 m m o l ) 、  $\text{CuI}$  ( 0 . 0 3 g 、 0 . 1 5 m m o l ) および 1 - メチルピロリジン - 2 - オン ( 3 m L ) を添加し、そして得られた混合物を 1 2 時間、1 5 0 まで加熱し、そして仕上げを行った。反応混合物をジクロロメタン / 水中で分割し、そして有機層を分離した。有機相を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を p r e p - H P L C によって精製し、純粋な 7 - ( N - メチル - N - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メチル ) アミノ ) - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 - イソブチル - 4 - オキシキノリン - 3 - カルボン酸 ( 2 5 m g ) が得られた。収率 : 4 . 1 1 % ;  $^1\text{H}$  N M R ( 4 0 0 M H z ,  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 9 . 0 2 ( b r s , 1 H ) , 8 . 8 5 ( s , 1 H ) , 7 . 8 7 ( d ,  $J = 1 4 . 4$  , 1 H ) , 6 . 9 2 ( d ,  $J = 7 . 6$  , 1 H ) , 4 . 3 8 - 4 . 4 0 ( m , 2 H ) , 3 . 4 0 - 3 . 4 2 ( m , 4 H ) , 3 . 1 2 ( s , 3 H ) , 2 . 8 8 - 2 . 9 0 ( m , 2 H ) , 2 . 7 3 ( s , 3 H ) , 2 . 1 8 - 2 . 2 0 ( m , 1 H ) , 1 . 9 8 ( s , 1 H ) , 1 . 8 2 - 1 . 8 5 ( m , 2 H ) , 1 . 4 1 - 1 . 3 8 ( m , 2 H ) , 0 . 9 1 - 0 . 9 2 ( m , 6 H ) ; M S ( E S I ) : 4 0 4 . 0 ( M + H ) ; H P L C : 9 9 . 3 % 。

30

#### 実施例 1 0



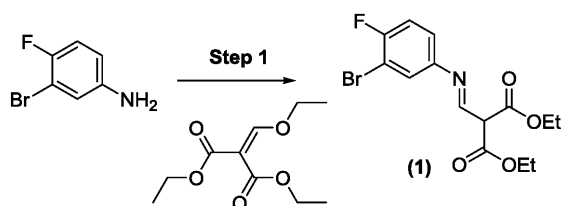
## 【化 4 5】



10

## ステップ 1

## 【化 4 6】



20

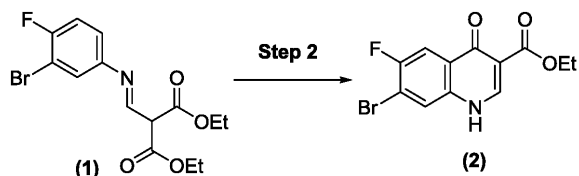
## 【0106】

## 手順

3-クロロ-4-フルオロアニリン (20.8 g、109.5 mmol) およびジエチルエトキシメチレンマロネート (23.67 g、109.5 mmol) の混合物を 120 ~ 130 で加熱した。2 時間後、得られた EtOH をエバポレーションで除去した。粗製マロネートは、連続する反応において、さらなる精製をせずに使用された。残渣を n-ヘキサンから再結晶化し、エチルジエチル 2-((E)-(3-ブromo-4-フルオロフェニルイミノ)メチル)マロネート (35 g) が得られた。収率: 88.76%。

## ステップ 2

## 【化 4 7】



30

## 【0107】

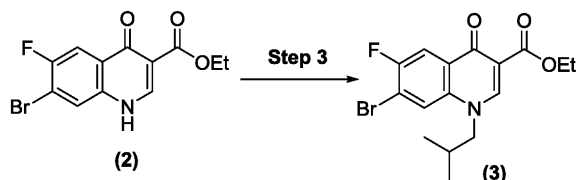
## 手順

500 mL、三ツ口丸底フラスコ中、中間体 (1) (18 g、49.975 mmol) およびジフェニルエーテル (180 mL) を添加し、そして得られた混合物を 1 時間、310 で加熱した。溶液を冷却後、得られた沈殿物をろ去し、ベンゼンで洗浄し、そして乾燥させた。固体を DMF から再結晶化し、所望の生成物、エチル 7-ブromo-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート (9 g) が得られた。収率: 57.33%。

40

## ステップ 3

## 【化 4 8】



50

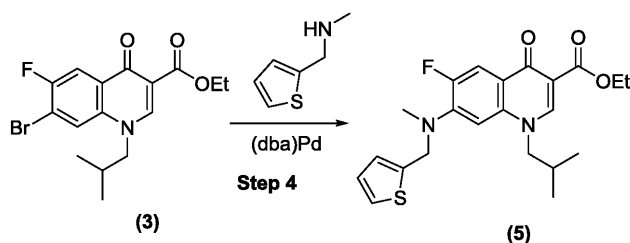
## 【 0 1 0 8 】

## 手順

密閉系において、エチル 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキシキノリン - 3 - カルボキシレート ( 2 ) ( 5 . 0 g 、 1 5 . 9 1 8 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 1 0 . 9 9 g 、 7 9 . 5 9 m m o l ) を DMF ( 5 0 m L ) 中で懸濁させ、そして反応混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。この反応混合物に、1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン ( 1 3 . 0 9 g 、 9 5 . 5 0 8 m m o l ) および KI ( 0 . 2 6 g 、 1 . 5 9 2 m m o l ) を添加し、そして反応混合物を 2 4 時間、8 0 ° で加熱した。反応混合物を冷却し、そしてろ過した。ろ液を酢酸エチルおよびブライン溶液の間で分割させ、そして有機相を分離し、そしてブライン溶液で洗浄し、そして無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、粗製生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル ) によって精製した。所望の化合物を含有するフラクションを一緒に回収し、そして減圧下で濃縮して、エチル 7 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 - イソブチル - 4 - オキシキノリン - 3 - カルボキシレート ( 4 . 9 g ) が得られた。収率 : 8 3 . 1 7 % ;  $^1H$  - NMR ( 4 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  ) : 8 . 3 9 ( s , 1 H ) , 8 . 2 2 ( d ,  $J = 8 . 8$  , 1 H ) , 7 . 6 4 ( d ,  $J = 5 . 6$  , 1 H ) , 4 . 3 7 - 4 . 4 3 ( m , 2 H ) , 3 . 9 3 - 3 . 9 6 ( m , 2 H ) , 2 . 2 3 - 2 . 2 8 ( m , 1 H ) , 1 . 3 9 - 1 . 4 3 ( m , 3 H ) , 1 . 0 0 - 1 . 0 4 ( m , 6 H ) 。

## ステップ 4

## 【 化 4 9 】



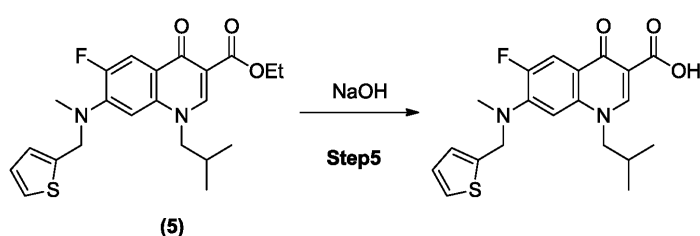
## 【 0 1 0 9 】

## 手順

1 0 0 m L 、三ツ口丸底フラスコ中、 $N_2$  下で、中間体 ( 3 ) ( 0 . 5 5 g 、 1 . 4 8 6 m m o l ) 、N - メチル ( チオフェン - 2 - イル ) メタンアミン ( 1 . 1 3 g 、 8 . 9 1 6 m m o l ) 、( d b a ) P d ( 0 . 0 6 g ) 、 $K_2CO_3$  ( 0 . 6 2 g 、 4 . 4 5 8 m m o l ) および 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) を添加した。この反応混合物を 8 0 ° で 8 時間攪拌し、そして反応完了を TLC によって監視した。この混合物に  $H_2O$  ( 5 0 0 m L ) を添加し、そして EtOAc ( 5 0 0 m L 、 2 回 ) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、真空下で濃縮し、茶色固体を得た。これを次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物、エチル 7 - ( N - メチル - N - ( ( チオフェン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 - イソブチル - 4 - オキシキノリン - 3 - カルボキシレート ( 2 3 0 m g ) が得られた。収率 : 3 7 . 1 6 % ; MS ( ESI ) : 4 1 7 ( M + H ) 。

## ステップ 5

## 【 化 5 0 】



## 【 0 1 1 0 】

10

20

30

40

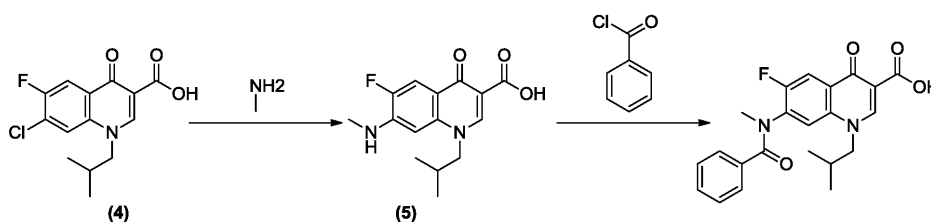
50

## 手順

100 mL、三ツ口丸底フラスコ中、中間体(5)(0.23 g、0.552 mmol)をTHF:水(2:1)(10 mL)と一緒に添加した。この反応混合物に、2 M NaOH溶液(4.4 mL)を0 の温度を維持しながら、滴下して添加した。反応混合物を80 で2時間攪拌し、そして反応完了をTLCによって監視した。混合物を0 まで冷却し、そして4 N HClによってpH 3~4まで酸性化した。得られた固体をろ過し、粗製生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、7-(N-メチル-N-((チオフェン-2-イル)メチル)アミノ)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-1-イソブチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(25 mg)が得られた。収率: 8.25%;  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.03(s, 1H), 8.21(d, J = 6.4, 1H), 8.14-8.17(m, 2H), 7.84(d, J = 3.6, 2H), 7.21(d, J = 3.2, 1H), 4.55-4.56(m, 2H), 4.02(s, 2H), 2.39(s, 3H), 2.12-2.18(m, 1H), 0.94(m, 6H); MS(ESI): 389.0(M+H); HPLC: 96.9%。

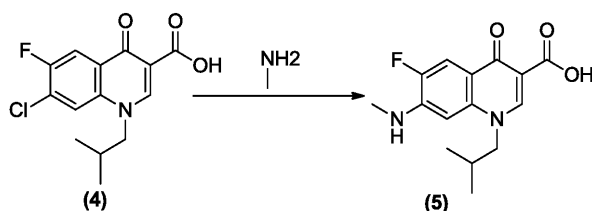
## 実施例 11

## 【化51】



## ステップ 1

## 【化52】



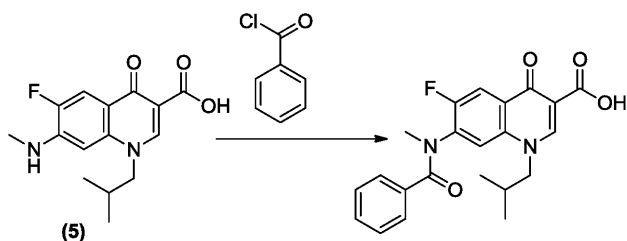
## 【0111】

## 手順

25 mLの二ツ口フラスコ中、実施例1からの中間体4(1.36 g、4.568 mmol)、メタンアミン(0.85 g、27.41 mmol)、CuI(0.087 g、0.46 mmol)および1-メチルピロリジン-2-オン(5 mL)を添加し、そして得られた混合物を12時間、150 で加熱し、そして仕上げを行った。反応混合物をジクロロメタン/水中で分割し、そして有機層を分離した。有機相を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をprep-HPLCによって精製し、純粋な6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-1-イソブチル-7-(メチルアミノ)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(70 mg)が得られた。収率: 5.25%;  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 15.39(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.02(d, J = 11.6, 1H), 6.42-5.43(t, 1H), 4.88-4.90(t, 1H), 4.01-4.03(m, 2H), 3.03-3.04(m, 3H), 2.30-2.35(m, 1H), 1.00-1.04(m, 6H)。

## ステップ 2

## 【化 5 3】



## 【 0 1 1 2 】

## 手順

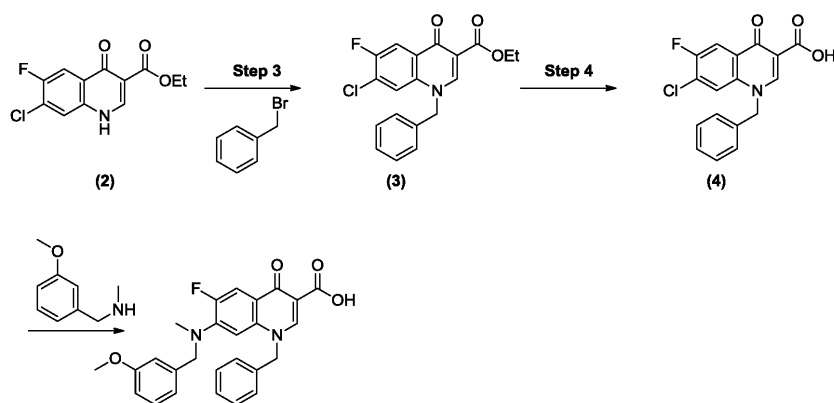
10

25 mL のオートフラスコ中、中間体 5 (93 mg、0.32 mmol)、塩化ベンゼン (1.67 g、11.11 mmol)、トルエン (10 mL) を添加し、そして得られた混合物を 12 時間、120 で加熱し、そして仕上げを行った。反応混合物をジクロロメタン / 水中で分割し、そして有機層を分離した。有機相を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を prep-HPLC によって精製し、純粋な 7-(メチルベンズアミド)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-1-イソブチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (25 mg) が得られた。収率: 19.73%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 15.0 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (d,  $J = 8.0$ , 2H), 7.32 (s, 3H), 7.24 - 7.27 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.26 (s, 1H), 0.75 - 0.76 (m, 6H); MS (ESI): 397.0 ( $M + H$ ); HPLC: 95.2%。

20

## 実施例 12

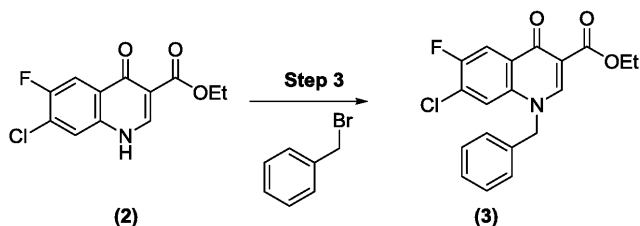
## 【化 5 4】



30

## ステップ 3

## 【化 5 5】



40

## 【 0 1 1 3 】

## 手順

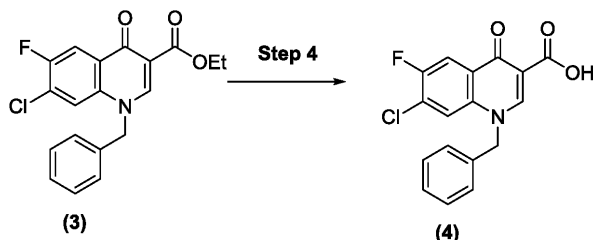
密閉系において、エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート (2) (1.5 g、5.562 mmol) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.843 g、27.809 mmol) を DMF (15 mL) 中で懸濁させ、そして反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。この反応混合物に、1-(プロモメチル)ベンゼン (5.707 g、33.37 mmol) および KI (0.092 g、0.556 mmol)

50

1) を添加し、そして反応混合物を 24 時間、80 で加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、そしてろ過した。ろ液を酢酸エチルおよびブライン溶液の間で分割させ、そして有機相を分離し、そしてブライン溶液で洗浄し、そして溶媒を減圧下で除去して、粗製生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）によって精製した。所望の化合物を含有するフラクションを一緒に回収し、そして真空下で濃縮して、1 - ベンジル - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレート (1.1 g) が得られた。収率：54.94%。

#### ステップ 4

#### 【化 5 6】



10

#### 【0114】

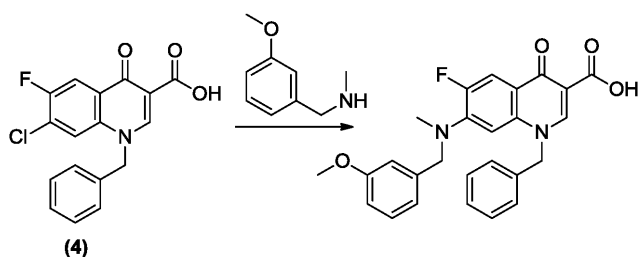
#### 手順

100 mL、三ツ口丸底フラスコ中、中間体 (3) (1.1 g、3.06 mmol) を THF : 水 (2 : 1) (8 mL) と一緒に添加した。この反応混合物に、2 M NaOH 溶液 (6.12 mL) を、0 の温度を維持しながら、滴下して添加した。反応混合物を 80 で 2 時間攪拌し、0 まで冷却し、そして 4 N HCl によって pH 3 ~ 4 まで酸性化した。得られた固体をろ過し、粗製生成物、1 - ベンジル - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 (0.9 g) が得られた。収率：88.86%；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 14.68 (s, 1H), 9.27 (d, J = 3.2, 1H), 8.21 - 8.24 (t, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 5H), 5.88 - 5.90 (m, 2H)。

20

#### ステップ 5

#### 【化 5 7】



30

#### 【0115】

25 mL の一ツ口フラスコ中、中間体 4 (0.4 g、1.21 mmol)、(3 - メトキシフェニル) - N - メチルメタンアミン (1.09 g、7.23 mmol)、CuI (0.023 g、0.12 mmol) および 1 - メチルピロリジン - 2 - オン (3 mL) を添加し、そして得られた混合物を 12 時間、150 まで加熱し、そして仕上げを行った。反応混合物をジクロロメタン / 水中で分割し、そして有機層を分離した。有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を prep-HPLC によって精製し、純粋な 7 - (N - (3 - メトキシベンジル) - N - メチルアミノ) - 1 - ベンジル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 (25 mg) が得られた。収率：4.63%；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 15.0 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.01 (d, J = 14, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.22 - 7.26 (t, 1H), 7.04 (d, J = 18.4, 2H), 6.82 (d, J = 7.2, 1H), 6.70 - 6.74 (m, 2H), 6.52 (d, J = 5.6, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.71 - 7.7

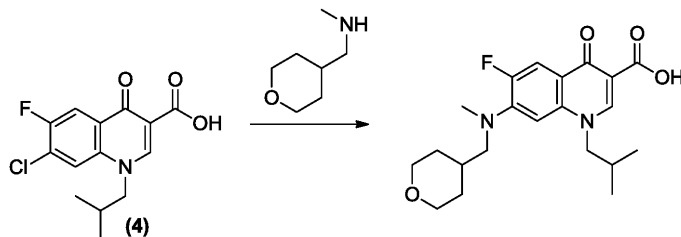
40

50

6 (m, 3H), 2.92 (s, 3H); MS (ESI): 447.0 (M+H); HPLC: 98.0%。

### 実施例 13

#### 【化 58】



10

#### 【0116】

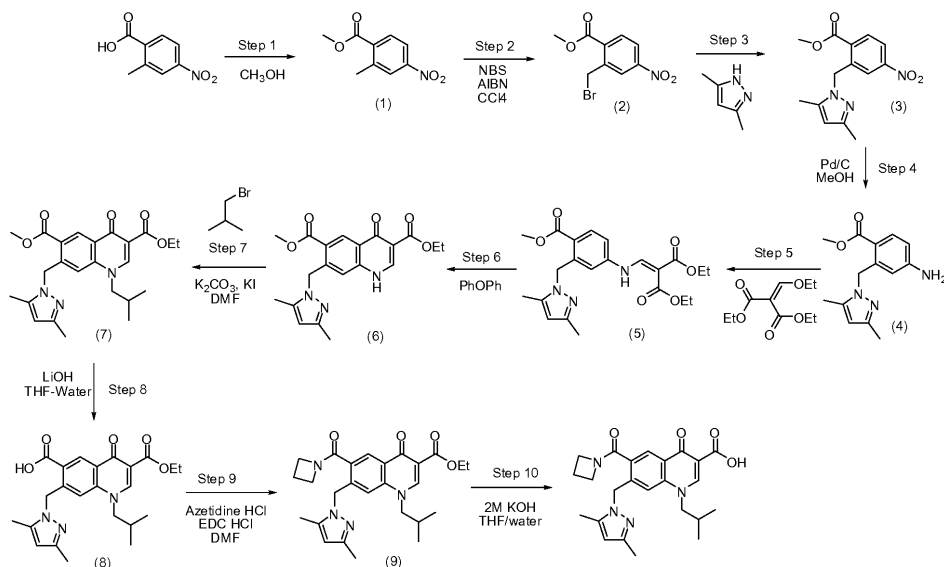
##### 手順

25 mL のオートクレーブ中、実施例 1 からの中間体 4 (0.45 g、1.51 mmol)、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルメタンアミン (1.17 g、9.06 mmol)、CuI (0.03 g、0.15 mmol) および 1-メチルピロリジン-2-オン (3 mL) を添加し、そして得られた混合物を 12 時間、150 °C まで加熱し、そして仕上げを行った。反応混合物をジクロロメタン/水中で分割し、そして有機層を分離した。有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を prep-HPLC によって精製し、純粋な 7-(N-((4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-N-メチルアミノ)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-1-イソブチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (28 mg) が得られた。収率: 4.74%; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 15.0 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.01 (d, J = 14.4, 1H), 6.59 (d, J = 7.2, 1H), 3.97-4.01 (m, 4H), 3.34-3.41 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.27-2.30 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.59-1.62 (m, 2H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.03-1.04 (m, 6H); MS (ESI): 391.0 (M+H); HPLC: 98.8%。

20

### 実施例 15

#### 【化 59】

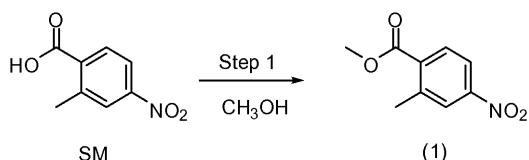


30

40

#### ステップ 1

## 【化 6 0】



## 【 0 1 1 7】

S M の 除 去

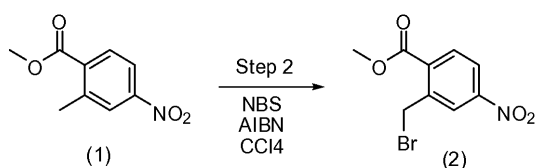
手 順

250 mL、三ツ口丸底フラスコ中、2 - メチル - 4 - ニトロ安息香酸 (20 g、93.8 mmol) をメタノール (100 mL) および硫酸 (4 mL) と一緒に添加した。反応混合物を15時間還流させた。完了後、反応混合物を濃縮し、粗製生成物を得、これに水 (200 mL) を添加し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液によってpH 7 ~ 8まで塩基性化した。水溶液をジクロロメタン (250 mL、3回) で抽出し、有機層を飽和ブライン溶液で洗浄し、続いて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、メチル 2 - メチル - 4 - ニトロベンゾエート (1)、20 g が得られた。収率：94.65%。

10

ステップ 2

## 【化 6 1】



20

## 【 0 1 1 8】

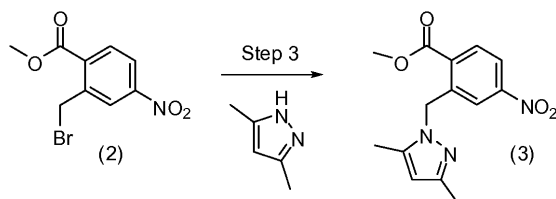
手 順

500 mL、三ツ口丸底フラスコ中、中間体 (1) (20 g、88.01 mmol) を  $\text{CCl}_4$  (100 mL) と一緒に添加した。N - プロモスクシンイミド (39.16 g、220.03 mmol) および AIBN (2.16 g、13.20 mmol) を添加し、そして得られた混合物を20時間還流した。反応混合物を水 (500 mL) を用いてクエンチし、ジクロロメタン (200 mL、3回) で抽出し、そして組み合わせた有機層を飽和ブライン溶液で洗浄し、続いて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を減圧下でエバポレーションし、そして得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋なメチル 2 - (プロモメチル) - 4 - ニトロベンゾエート (2)、19 g が得られた。収率：78.7%； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )：8.52 (s, 1H), 8.27 - 8.3 (dd, 1H), 8.07 - 8.1 (d, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.94 (s, 1H)。

30

ステップ 3

## 【化 6 2】



40

## 【 0 1 1 9】

手 順

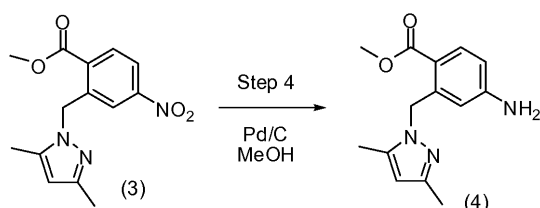
100 mL、三ツ口丸底フラスコ中、2,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール (5.26 g、54.73 mmol) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7.97 g、54.73 mmol) を DMF (100 mL) 中で懸濁させ、そして反応混合物を室温で15分間攪拌した。この反応混合物に、中間体 (2) (10 g、36.48 mmol) を添加し、そして得られた混合

50

物を6時間、60℃で加熱した。反応混合物を冷却し、ろ過し、そしてろ液を減圧下でエバポレーションした。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、メチル2-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾル-1-イル)メチル)-4-ニトロベンゾエート(3)、6gが得られた。収率：56.78%；MS(ESI)：290.4(M+H)。

#### ステップ4

##### 【化63】



10

#### 【0120】

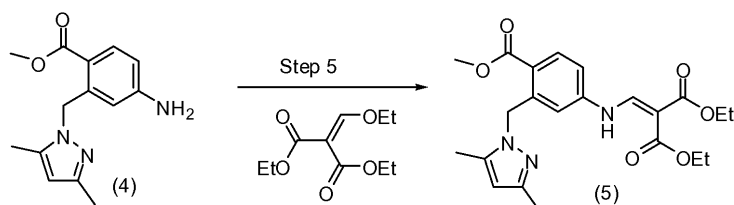
##### 手順

中間体(3)(10g、20.74mmol)、炭素上パラジウム(5%)(1.2g)およびメタノール(60mL)を水添器に添加した。反応混合物を室温で6時間、10バールの水素圧力で攪拌した。完了後、反応混合物をセライト床を通してろ過し、そしてろ液を減圧下でエバポレーションした。得られた粗製生成物を、ヘキサンで倍散させることによって精製し、メチル4-アミノ-2-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾル-1-イル)メチル)ベンゾエート(4)、5gが得られた。収率：93.17%；MS(ESI)：260.3(M+1)。

20

#### ステップ5

##### 【化64】



30

#### 【0121】

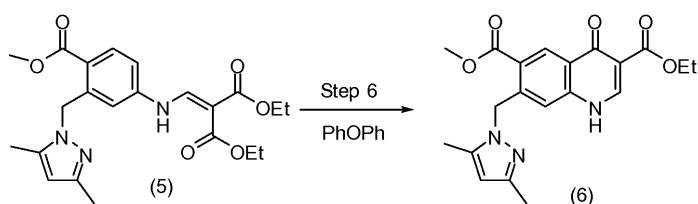
##### 手順

250mLの三ツ口丸底フラスコ中、中間体(4)(5g、19.28mmol)を、25℃においてトルエン(100mL)およびジエチル-2-((エトキシメチレン)マロネート(4.16g、19.28mmol)と一緒に添加した。反応混合物を1時間還流させた。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、ヘキサンを添加し、化合物を沈殿させた。そのようにして得られた固体をろ過し、ジエチル-2-((3-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾル-1-イル)メチル)-4-((メトキシカルボニル)フェニルアミノ)メチレン)マロネート(5)、5gが得られた。収率：60.97%；MS(ESI)：430.1(M+1)。

40

#### ステップ6

##### 【化65】



#### 【0122】

##### 手順

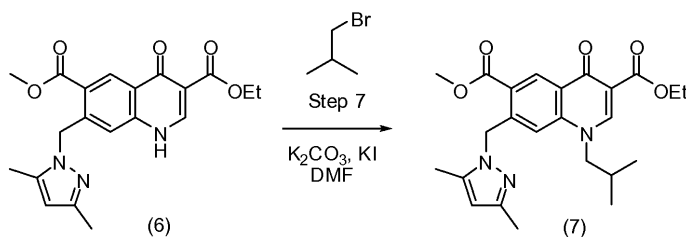
50



100 mL、三ツ口丸底フラスコ中、ジフェニルエーテル(200 mL)を150 mLまで加熱した。中間体(5)(5 g、11.87 mmol)を反応混合物に添加し、そしてこの温度で4時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、そしてヘキサン(300 mL)を添加して、化合物を沈殿させた。得られた固体をろ過し、0.7 gの3-エチル6-メチル7-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾル-1-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3,6-ジカルボン酸(6)を得た。収率:15.69%。粗製生成物は、環化の間に形成された微量の位置異性体を含んでいた。さらなる精製をせずに、この生成物を次のステップに使用した。

#### ステップ7

#### 【化66】



10

#### 【0123】

#### 手順

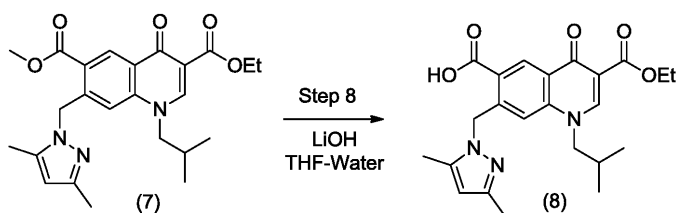
100 mL、三ツ口丸底フラスコ中、中間体(6)(0.7 g、1.82 mmol)および $K_2CO_3$ (1.2 g、9.1 mmol)をDMF(10 mL)中で懸濁させ、そして反応混合物を室温で15分間攪拌した。この反応混合物に、1-ブロモ-2-メチルプロパン(1.5 g、10.95 mmol)およびKI(0.030 g、0.18 mmol)を添加し、そして得られた混合物を6時間、80°Cで加熱した。反応混合物を冷却し、そして水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下でエバポレーションし、粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、3-エチル-6-メチル7-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾル-1-イル)メチル)-1-イソブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3,6-ジカルボキシレート(7)、0.34 gが得られた。収率:42.5%; MS(ESI):440.2(M+1)。

20

30

#### ステップ8

#### 【化67】



#### 【0124】

#### 手順

25 mLの三ツ口丸底フラスコ中、中間体(7)(0.3 g、0.682 mmol)を0°CにおいてTHF/水(1:1)(5 mL)と一緒に添加し、そしてこの混合物にLiOH(0.028 g、0.681 mmol)を添加した。得られた混合物を0°Cで30~50分間攪拌した。反応は、質量分析法およびTLCによって選択的モノ加水分解に関してしっかりと監視された。完了後、混合物を4N HClによってpH2まで酸性化させ、そして生成物をジクロロメタン(50 mL、3回)で抽出した。組み合わせた有機層を飽和ブライン溶液で洗浄し、続いて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、7-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾル-1-イル)メチル)-3-(エトキシカルボニル)-1-イソブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸(8)、0.2 g

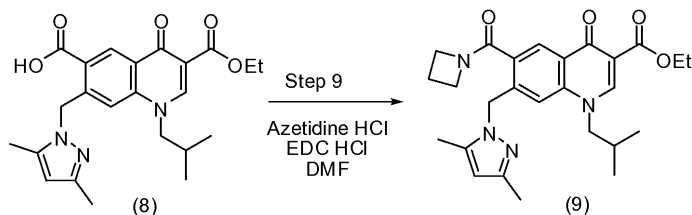
40

50

が得られた。収率：69.96%；MS (ESI)：425.8 (M+H)，440.2 (M+15)。

#### ステップ 9

##### 【化 6 8】



10

##### 【0125】

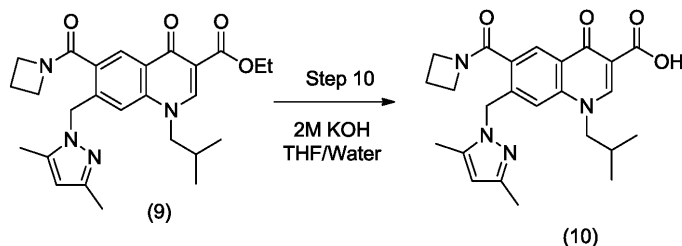
#### 手順

25 mL の一口丸底フラスコ中、中間体 (8) (0.2 g、0.47 mmol) を、DMF (2 mL) と一緒に添加した。この反応混合物に、アゼチジン HCl (0.043 g、0.47 mmol)、EDC・HCl (0.094 g、0.611 mmol) および DMA P (5 mg、0.047 mmol) を添加し、そして得られた混合物を室温で2時間攪拌した。完了後、反応物を水でクエンチし、そして EtOAc (50 mL、3回) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下でエバポレーションし、粗製生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、エチル 6 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 7 - ((3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)メチル) - 1 - イソブチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート (9)、0.14 g が得られた。収率：58.33%；MS (ESI)：465.1 (M+H)。

20

#### ステップ 10

##### 【化 6 9】



30

##### 【0126】

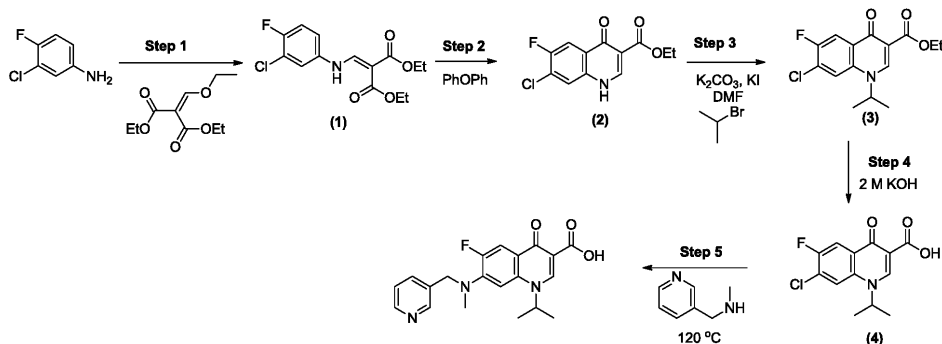
#### 手順

100 mL、三口丸底フラスコ中、中間体 (9) (0.14 g) を THF：水 (1：1) (3 mL) と一緒に添加した。この反応混合物に、2 M KOH 溶液 (1 mL) を 0 で滴下して添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を 0 まで冷却し、そして 4 N HCl によって pH 3 ~ 4 まで酸性化した。粗製生成物を EtOAc (30 mL、3回) で抽出し、そして組み合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮させ、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、6 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 7 - ((3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)メチル) - 1 - イソブチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (10)、40 mg が得られた。収率：30.7%；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)：14.92 (s, 1H), 7.27 - 8.21 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.83 - 4.2 (m, 2H X 3), 2.1 - 2.2 (m, 3H X 2), 2.2 (m, 2H), 0.83 - 0.85 (d, 6H)；MS (ESI)：437.3 (M+H)；HPLC：97.24%。

40

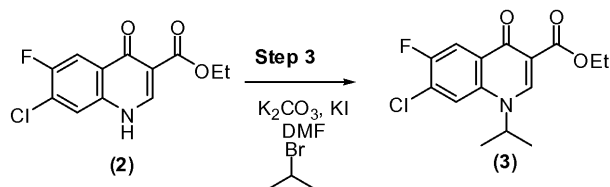
#### 実施例 16

## 【化 7 0】



## ステップ 3

## 【化 7 1】



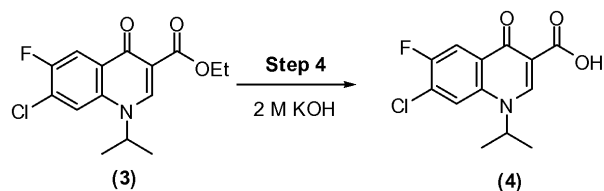
## 【 0 1 2 7】

## 手順

密閉系において、エチル 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート ( 2 ) ( 2 g 、 0 . 7 4 3 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 0 . 5 1 g 、 3 . 7 1 5 m m o l ) を DMF ( 2 0 m L ) 中で懸濁させ、そして反応混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。この反応混合物に、臭化イソプロピル ( 0 . 5 4 g 、 4 . 4 6 m m o l ) および KI ( 0 . 0 1 2 g 、 0 . 0 7 4 m m o l ) を添加し、そして反応物を 2 4 時間、8 0 ° で加熱した。反応混合物を冷却し、そしてろ過した。得られたろ液を EtOAc およびブライン溶液の間で分割させ、そして有機相を分離し、そしてブライン溶液で洗浄し、粗製エチル 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレートが得られた。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル ) によって精製し、真空下で溶媒を除去し、エチル 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート ( 3 ) 、 0 . 5 g が得られた。収率 : 2 1 . 7 4 % 。

## ステップ 4

## 【化 7 2】



## 【 0 1 2 8】

## 手順

1 0 0 m L 、三口丸底フラスコ中、中間体 ( 3 ) ( 0 . 4 g 、 1 . 2 8 m m o l ) を THF : 水 ( 1 : 1 ) ( 5 m L ) と一緒に添加した。この反応混合物に、2 M KOH 溶液 ( 5 m L ) を 0 ° の温度で滴下して添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、0 ° まで冷却し、そして 4 N HCl によって pH 3 ~ 4 まで酸性化した。得られた固体をろ過し、粗製 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸が得られ、これを EtOAc ( 5 0 m L 、 3 回 ) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、真空下で濃縮し、最小量のヘキサンで倍散し、7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( 0 . 3 g ) が得られた。収率 8 3 . 3 3 % 。

10

20

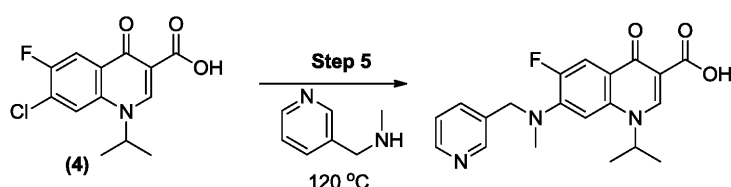
30

40

50

## ステップ 5

## 【化 7 3】



## 【 0 1 2 9 】

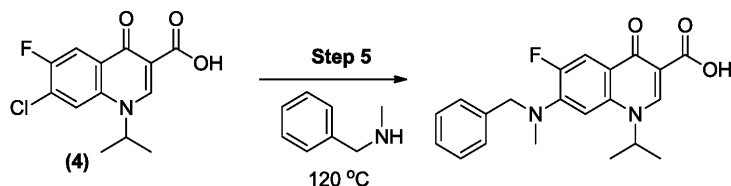
## 手順

25 mL のオートフラスコ中、中間体 (4) (0.2 g、0.70 mmol) および N - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) メタンアミン (0.43 g、3.42 mmol) を添加し、そして反応混合物を 24 時間、120 で加熱し、そして仕上げを行った。反応混合物をジクロロメタン / 水中で分割し、そして有機層を分離した。有機層を 30 % HCl 溶液で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、そして溶媒を真空下で除去し、粗製生成物を得た。粗製生成物を EtOAc : ヘキサン (50 : 50) (10 vol) によって処理し、そして 15 分間、60 で加熱した。次いで、反応物を室温に戻し、そして固体をろ過した。ろ液を濃縮し、粗製固体を得、これをエーテルで倍散して、純粋な 6 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 7 - (メチル (ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (30 mg) が得られた。収率 : 11.5 % ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 1.54 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.14 - 8.55 (m, 6H), 5.18 - 5.22 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.48 - 1.56 (d, J = 6.4, 6H) ; MS (ESI) : 370 (M + H) ; HPLC : 96.4 %。

## 実施例 17

## ステップ 5

## 【化 7 4】



## 【 0 1 3 0 】

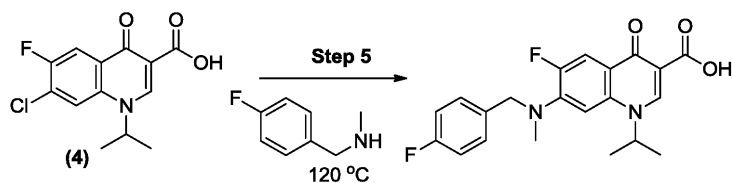
## 手順

25 mL のオートフラスコ中、実施例 16 からの中間体 (4) (1.4 g、4.94 mmol) および N - ベンジルメチルアミン (2.9 g、24.7 mmol) を添加し、そして反応混合物を 24 時間、120 で加熱し、そして仕上げを行った。反応混合物をジクロロメタン / 水中で分割し、そして有機層を分離した。有機層を 4 N HCl 水溶液で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、そして溶媒を真空下で除去し、粗製生成物を得た。粗製生成物を EtOAc : ヘキサン (50 : 50) (10 vol) によって処理し、そして 15 分間、60 で加熱した。次いで、反応物を室温に戻し、そして固体をろ過した。ろ液を濃縮し、粗製固体を得、これをエーテルで倍散して、純粋な 6 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 7 - (メチル (ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (20 mg) が得られた。収率 : 1.1 % ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 1.50 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.10 - 7.93 (m, 6H), 5.16 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.46 - 1.48 (d, 6H) ; MS (ESI) : 368.6 (M + H) ; HPLC : 94.6 %。

## 実施例 18

## ステップ 5

## 【化 7 5】



## 【 0 1 3 1 】

## 手順

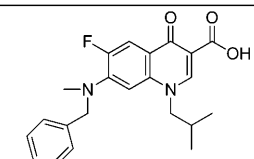
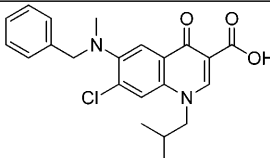
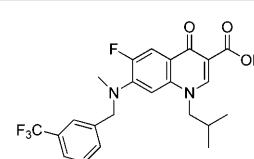
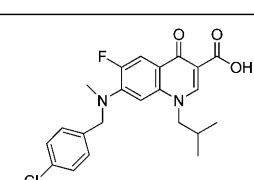
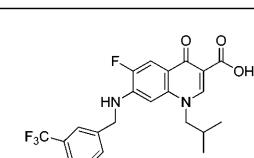
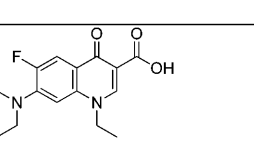
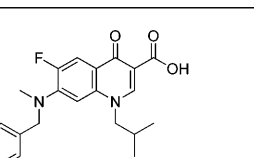
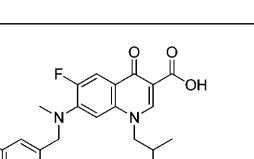
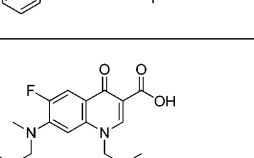
25 mL の一ツ口フラスコ中、実施例 16 からの中間体 4 (1.4 g、4.94 mmol) および 1-(4-フルオロフェニル)-N-メチルメタンアミン (3.4 g、24.73 mmol) を添加し、そして 24 時間、120 で加熱し、そして仕上げを行った。反応混合物をジクロロメタン / 水中で分割し、そして有機層を分離した。有機相を 4 N HCl 水溶液で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、そして溶媒を真空下で除去し、粗製生成物を得た。粗製生成物を EtOAc : ヘキサン (50 : 50) (10 vol) によって処理し、そして 15 分間、60 で加熱した。得られた固体をエーテルで洗浄して、0.2 g の純粋な 6-フルオロ-7-(4-フルオロベンジル)-(メチル)アミノ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸が得られた。収率：10.52%；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：15.47 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.93 - 7.10 (m, 6H), 5.19 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.49 - 1.47 (d, 6H), MS (ESI)：386.9 (M+H)；HPLC：98.48%。

10

20

【表 1】

A = &lt; 1 uM ; B = 1 ~ 10 uM ; C = &gt; 10 uM ; NT = 試験せず

実施例	構造	名称	乳酸阻害細胞毒性 [EC50]
1		7- (ベンジル (メチル) アミノ) - 6-フルオロ-1-イソブチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A
2		6- (ベンジル (メチル) アミノ) - 7-クロロ-1-イソブチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	C
3		6-フルオロ-1-イソブチル-7- (メチル (3- (トリフルオロメチル) ベンジル) アミノ) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A
4		7- ( (4-クロロベンジル) (メチル) アミノ) - 6-フルオロ-1-イソブチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A
5		6-フルオロ-1-イソブチル-4-オキソ-7- ( (3- (トリフルオロメチル) ベンジル) アミノ) - 1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A
6		7- (ベンジル (メチル) アミノ) - 1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A
7		6-フルオロ-7- ( (3-フルオロベンジル) (メチル) アミノ) - 1-イソブチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A
8		6-フルオロ-1-イソブチル-7- ( (3-メトキシベンジル) (メチル) アミノ) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A
9		6-フルオロ-1-イソブチル-7- (メチル (1-メチルピペリジン-4-イル) メチル) アミノ) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A

10

20

30

40

10		6-フルオロ-1-イソブチル-7-(メチル(チオフェン-2-イルメチル)アミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A
11		6-フルオロ-1-イソブチル-7-(N-メチルベンズアミド)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A
12		1-ベンジル-6-フルオロ-7-((3-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A
13		6-フルオロ-1-イソブチル-7-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
15		6-(アゼチジン-1-カルボニル)-7-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾル-1-イル)メチル)-1-イソブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A
16		6-フルオロ-1-イソプロピル-7-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A
17		7-(ベンジル(メチル)アミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A
18		6-フルオロ-7-((4-フルオロベンジル)(メチル)アミノ)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	A
19		ビス(トリフルオロメチル)ベンジル(メチル)アミノ)-6-フルオロ-1-イソブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
20		7-((シクロヘキシルメチル)(メチル)アミノ)-6-フルオロ-1-イソブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT

10

20

30

40

21		6-フルオロ-1-イソブチル-7-(メチル(チアゾル-5-イルメチル)アミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
22		6-フルオロ-1-イソブチル-7-(メチル(オキサゾル-5-イルメチル)アミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
23		1-ベンジル-6-フルオロ-7-(N-メチルベンズアミド)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
24		6-フルオロ-7-(N-メチルベンズアミド)-4-オキソ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
25		6-(アゼチジン-1-カルボニル)-7-(ベンジル(メチル)アミノ)-1-イソブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
26		7-(ベンジル(メチル)アミノ)-1-イソブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
27		6-(アゼチジン-1-カルボニル)-7-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾル-4-イルメチル)-1-イソブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
28		7-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾル-4-イルメチル)-6-フルオロ-1-イソブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
29		7-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾル-4-イルメチル)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
30		6-シアノ-7-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾル-4-イルメチル)-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT

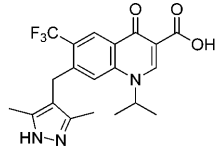
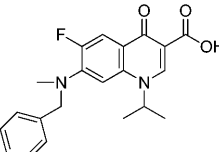
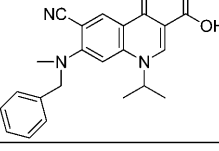
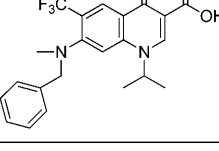
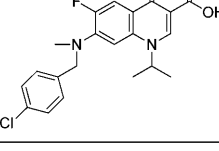
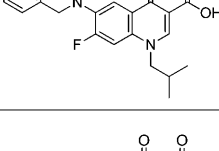
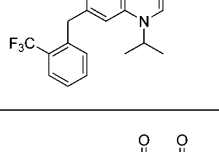
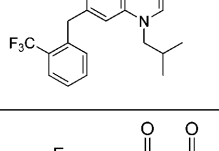
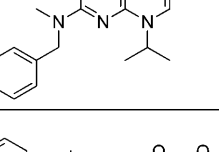
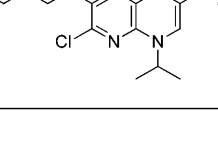
10

20

30

40



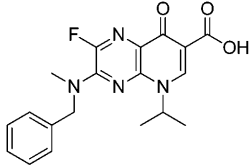
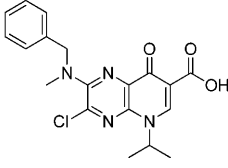
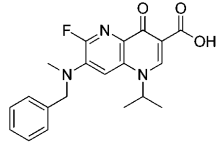
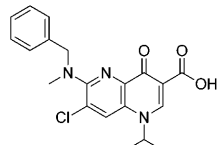
31		7-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾル-4-イル)メチル)-1-イソプロピル-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
32		7-(ベンジル(メチル)アミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
33		7-(ベンジル(メチル)アミノ)-6-シアノ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
34		7-(ベンジル(メチル)アミノ)-1-イソプロピル-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
35		7-((4-クロロベンジル)(メチル)アミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
36		6-(ベンジル(メチル)アミノ)-7-フルオロ-1-イソブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
37		6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-7-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
38		6-フルオロ-1-イソブチル-4-オキソ-7-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	NT
39		7-(ベンジル(メチル)アミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	NT
40		6-(ベンジル(メチル)アミノ)-7-クロロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	NT

10

20

30

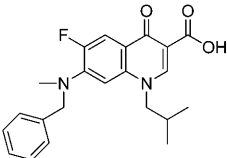
40

41		3-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-イソプロピル-8-オキソ-5,8-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボン酸	NT
42		2-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-クロロ-5-イソプロピル-8-オキソ-5,8-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-7-カルボン酸	NT
43		7-(ベンジル(メチル)アミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸	NT
44		6-(ベンジル(メチル)アミノ)-7-クロロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸	NT

10

20

【表 I I】

実施例	構造	乳酸消費 (%) / [IC50] [14C標識化]	乳酸消費 [Lactate Kit] (%) / [IC50]
1		A	86%

30

## 【0132】

MTSまたはMTT細胞増殖アッセイ

本発明のモノカルボン酸輸送体の阻害の細胞毒性を決定し、これを表1に示す。MCT阻害の抗増殖効果は、固形および血液腫瘍細胞株のパネルにわたって調査された。細胞を、それらの適切な増殖培地において、規定通りに培養した。1日目、5,000~10,000の細胞/ウェルが96ウェルプレート中にプレートされた。培地の蒸発を防ぐため、リン酸緩衝食塩水溶液100μLを外部ウェルに添加した。プレートを、5%のCO<sub>2</sub>の存在下、37℃において一晩、インキュベーションした。2日目、乾燥重量化合物ストックを、100%のDMSO中20mMの濃度で溶解した。化合物を増殖培地または10mM乳酸培地(SiHa細胞株に関して;基礎DMEM、10%FBS、10mM乳酸ナトリウム、2.2g/L NaHCO<sub>3</sub>、グルタミンなし)のいずれかでさらに希釈し、10nM~100μMの最終の適用量範囲を作成した。次いで、プレートを、5%のCO<sub>2</sub>の存在下、37℃において、適用量後のさらに72時間インキュベーションした。5日目、20μLのCell Titer 96 Aq MTS試薬またはMTTを各ウェルに添加し、そしてプレートを2~4時間、インキュベーターに戻した。乳酸培地の場合、培地を100μLの増殖培地および20μLのCell Titer 96 Aq MTS試薬に置き換えるか、または細胞の培地を、10%MTT溶液を含有する100μLの増殖培地と置き換えた。MTSまたはMTTは、代謝活性細胞中のデヒドロゲナーゼ酵素によって生成されるNADPHまたはNADHによって、組織培養培地中で可溶性である着色ホルマザン生成物へとバイオ還元される。着色ホルマザン生成物の量は、培地の生細胞の数

40

50

に直接比例する。MTTの場合、4時間のインキュベーション後、培地をプレートから除去し、そしてプレートを風乾させた。次いで、100  $\mu$ LのDMSOを各ウェルに添加し、そして穏やかな振盪とともに室温で30分間インキュベーションした。プレートの吸光度を、490 nmまたは540 nmの測定波長を使用して、Synergy H4プレートリーダー上で読み取った。適用量応答曲線をプロットし、そしてPrismを使用して、IC<sub>50</sub>値を計算した。IC<sub>50</sub>値は、化合物処理シグナル対ビヒクル処理シグナルから計算された増殖の50%阻害を引き起こす化合物の濃度と等しい。

#### 【0133】

##### 腫瘍細胞株の乳酸消費アッセイ

本発明のモノカルボン酸輸送体の阻害を決定し、データを表IIに示す。細胞を、それらの適切な増殖培地(4.5 g/L グルコース、10% FBSおよびP/Sが補足された4 mM L-グルタミンを有するDMEM培地(増殖培地))で維持する。細胞(500,000の細胞/ウェル)を、6時間、培養培地中の24ウェルプレートに播種した。増殖培地を一晚、1 mL 乳酸培地(ピルビン酸ナトリウムを含まない基礎DMEM中の10 mM 乳酸)に置き換えた。細胞を24時間、1 mL 乳酸培地中で化合物によって処理した。培地を回収し、そしていずれの壊死組織片も除去するために、4において5分間、12,000 rpmで遠心分離機にかけた。上清の0.5 mLのアリコートを開タンパク質カラムに装填し、4において15分間、12,000 rpmで遠心分離機にかけた。フロースルーを回収し、そしてさらなる分析のために、-80で貯蔵した。上清中の乳酸の量は、酵素的L-Lactate Kit II(Eton Bioscience Inc.)によって分析した。短時間で、50  $\mu$ Lの10倍希釈試料を50  $\mu$ Lの反応混合物と混合した。乳酸を酵素反応によって酸化し、着色生成物が得られ、これは、2重モードで、比色定量アッセイのために570 nmにおいて、またはEx 530-560 / Em 570-595 nm蛍光アッセイのいずれかにおいて測定することが可能である。そして色または蛍光強度は乳酸濃度に比例しており、したがって、乳酸標準に基づいて、試料乳酸濃度を正確に計算することができる。570 nm測定波長を使用して、Synergy H4プレートリーダー上でシグナルを読み取り、そして最終点を差し引いた開始点における培地乳酸濃度(10 mM)によって乳酸消費を計算した。

#### 【0134】

##### <sup>14</sup>C-乳酸標識化アッセイによる乳酸取込みの測定

本発明のモノカルボン酸輸送体の阻害を、<sup>14</sup>C 乳酸を使用して決定し、そしてデータを表IIに示す。細胞を、それらの適切な増殖培地(4.5 g/L グルコース、10% FBSおよびP/Sが補足された4 mM L-グルタミンを有するDMEM培地(増殖培地))で維持する。細胞および培地を導入する前、24ウェル細胞培養プレート(BD Bioscience)の細胞培養表面を無菌状態で5分間、80  $\mu$ Lのポリ-リジン(1 mg/mL、Sigma)で被覆し、次いで、殺菌した細胞培養グレード水ですすぎ、少なくとも2時間、風乾した。SiHa細胞を、6時間、増殖培地中500,000の細胞/ウェルで、ポリ-リジン被覆24ウェルプレートに播種した。増殖培地を一晚、1 mL 乳酸培地(ピルビン酸ナトリウムを含まない基礎DMEM中の10 mM 乳酸)に置き換えた。細胞を、変性Kreb溶液(グルコースを含まず、10  $\mu$ M L-乳酸を含有する)ですすぎ、次いで、1時間、ビヒクルまたは1 mL 変性Kreb溶液(10  $\mu$ M L-乳酸、0.25% BSAを含有する)中の増加濃度の化合物(0.1、1、10、100  $\mu$ M)によって37において処理した。細胞を、12分間、変性Kreb溶液中2  $\mu$ M <sup>14</sup>C-乳酸で標識化し、氷冷D-乳酸含有Kreb溶液(10  $\mu$ M D-乳酸、グルコースを含まない)ですすぎ、そして0.1 M NaOHによって溶解させた。試料のアリコートを採取し、Bradford試薬によってタンパク質濃度を測定し、そして残りの試料を液体シンチレーション溶液とインキュベーションした。1時間の攪拌後、放射能をMicrobeta TriLuxを使用して測定した。CPM値を記録し、そしてタンパク質濃度に標準化した。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/61101

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - C07D 215/56; A61K 31/435; C07D 401/06 (2016.01) CPC - C07D215/56; C07D215/33; C07D401/06 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) IPC(8): C07D 215/56; A61K 31/435; C07D 401/06 (2016.01) CPC: C07D215/56; C07D215/33; C07D401/06 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/312; 514/314; 546/153 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Scholar, PubWEST, PubChem 4-Quinolone-3-carboxylic acid, 3-carboxy-quinolin-4-one, 4-oxoquinolin-3-carboxylic acid, cyclopropoxy, cyclopropyloxy, cycloalkyloxy, monocarboxylate transport, modulator		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PUBCHEM-CID 11550914 Create Date: 26 October 2006 (26.10.2006) pg 3, Fig	1-2
Y	US 2006/0148808 A1 (WATANUKI et al.) 06 July 2006 (06.07.2006) para [0018], [0034], [0087], [0159], compound (4b); para [0228], Table 6, Example 40; Example 44	1-2
A	US 2010/0267768 A1 (DEMATTEI et al.) 21 October 2010 (21.10.2010) para [0097], Formula 2; [0101]-[0102], [0232], Scheme 1	1-2
A	PUBCHEM-CID 82244440 Create Date: 20 October 2014 (20.10.2014) pg 3, Fig	1-2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 application or patent 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 04 March 2016		Date of mailing of the international search report <b>17 MAR 2016</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISAVUS, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/61101

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
-Please see attached sheet-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-2

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/61101

Continuation of Box.No.III:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: Claims 1-16, directed to compounds of formula I, further represented by formula II or formula III, wherein the variables, W, X, Y, Z, R1, R2, R3 and R4 are as defined in claim 1.

The compound of formula I will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by formula II, wherein W is a bond; Z is O; Y is O;

n is 0; R1, R2, R3 and R4 are each hydrogen; X is O; and wherein B is a 3-membered saturated monocyclic carbocyclic ring.

It is believed that claims 1-2 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1, represented by formula II.

Applicant is invited to elect additional compounds of the formula of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched.

Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, represented by formula II, wherein n is 0; X is CH<sub>2</sub>; B is substituted phenyl; R1 is halogen and R4 is C3-alkyl (i.e., claims 1-2, 4-6 and 15-16).

Group II: Claims 17-19, directed to a method of inhibiting monocarboxylate transport and to a method for treating a disorder associated with monocarboxylate transport comprising administering an effective amount of a compound of formula I.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of formula I of claim 1, which is not required by any other invention of Group I+.

Group II includes the technical feature of a method of inhibiting monocarboxylate transporter and treating a disorder associated with the same, not required by Group I+.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound having the core structure of formula I of claim 1.

Groups I+ and II also share the technical feature of a compound of formula I.

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by Pubchem-CID-11550914, (Create Date: 26 October 2006) which discloses a compound of formula I, further represented by formula II, wherein R1 and R4 are each H; n is 0; X is O and B is phenyl (pg 3, Fig).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature, which would otherwise unify the inventions of Groups I+ and II.

The inventions of Group I+ and II thus lack unity under PCT Rule 13.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	

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

(72)発明者 サンダナヤカ , ヴィンセント  
アメリカ合衆国 , 0 1 5 3 2 マサチューセッツ州 , ノースバラ , ローレル アベニュー 1 0

(72)発明者 ウー , チオン  
アメリカ合衆国 , 0 1 5 4 5 マサチューセッツ州 , シュルーズベリー , シュルーズベリー グリーン ドライブ 6 6 , ユニット J

F ターム(参考) 4C031 PA02

4C063 AA01 AA03 BB03 BB09 CC14 CC28 CC78 CC92 DD10 DD12  
DD14 EE01  
4C086 BC29 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA70  
ZB08 ZB11 ZB26 ZB38 ZC21 ZC35 ZC41