

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5632379号
(P5632379)

(45) 発行日 平成26年11月26日(2014.11.26)

(24) 登録日 平成26年10月17日(2014.10.17)

(51) Int.Cl.

F I

C07D 495/14	(2006.01)	C07D 495/14	D
A61K 31/5025	(2006.01)	C07D 495/14	CSP
A61P 43/00	(2006.01)	A61K 31/5025	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 43/00	111
A61P 7/06	(2006.01)	A61P 35/00	

請求項の数 8 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-531221 (P2011-531221)
 (86) (22) 出願日 平成21年10月9日 (2009.10.9)
 (65) 公表番号 特表2012-505247 (P2012-505247A)
 (43) 公表日 平成24年3月1日 (2012.3.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/060237
 (87) 国際公開番号 W02010/042867
 (87) 国際公開日 平成22年4月15日 (2010.4.15)
 審査請求日 平成24年8月17日 (2012.8.17)
 (31) 優先権主張番号 61/104,091
 (32) 優先日 平成20年10月9日 (2008.10.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

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

最終頁に続く

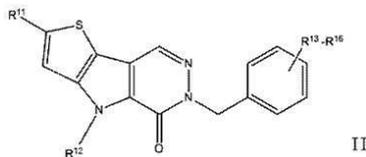
(54) 【発明の名称】 ヒトピルビン酸キナーゼ活性化剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式II:

【化1】



(式中、

R^{11} は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NCOR^{17}$ 、 $SCOR^{17}$ 、 COR^{17} 、 $OCOR^{17}$ 、 $B(OH)_2$ 、 NO_2 、 $NHCOR^{17}$ 、CN、CHO、ヒドロキシ $C_1 - C_{10}$ アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^{12} は、H、メチル、 $NCOR^{14}$ 、および SO_2R^{14} からなる群から選択され、

$R^{13} \sim R^{16}$ は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ハロ $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、ヘテロアリール、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NCOR^{17}$ 、 $OCOR^{17}$ 、 $SCOR^{17}$ 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、

$\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 CF_3 、およびハロゲンからなる群から選択され、かつ、 R^{17} および R^{18} は、 H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルケニル、および $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリアルからなる群から独立して選択される。

但し、 R^{11} がメチルであり、 R^{12} がメチルまたはアリルであり、かつ $\text{R}^{14} \sim \text{R}^{16}$ が H である場合、 R^{13} はメトキシおよびフルオロではない。)

の化合物、または医薬的に許容されるその塩。

【請求項2】

R^{11} が、 H 、メチル、エチル、イソプロピル、 OCH_3 、 SCH_3 、 $\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 NO_2 、 NHCOCH_3 、 CN 、 COOCH_3 、 CHO 、 CH_2OH 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、および $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ からなる群から選択され、

R^{12} がメチルであり、 R^{13} が2-フルオロまたはクロロであり、かつ $\text{R}^{14} \sim \text{R}^{16}$ が H である、

請求項1記載の化合物または塩。

【請求項3】

R^{11} および R^{12} がメチルであり、 R^{13} が H 、2-フルオロ、3-フルオロ、4-フルオロ、2-クロロ、3-クロロ、4-クロロ、4- CF_3 、4-メチル、または4-メトキシであり、かつ $\text{R}^{14} \sim \text{R}^{16}$ が H である、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項4】

R^{11} および R^{12} がメチルであり、 R^{13} および R^{14} が、2-フルオロおよび4-フルオロ、2-フルオロおよび6-フルオロ、2-フルオロおよび3-フルオロ、2-クロロ(choro)および6-フルオロ、2-フルオロおよび3-メチル、2-フルオロおよび4-メチル、2-フルオロおよび4- CF_3 、ならびに2-フルオロおよび4-メトキシであり、かつ R^{15} および R^{16} が H である、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項5】

R^{11} および R^{12} がメチルであり、 $\text{R}^{13} \sim \text{R}^{15}$ が2-フルオロ、3-フルオロ、および4-フルオロであり、かつ R^{16} が H である、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項6】

R^{11} および R^{12} がメチルであり、 $\text{R}^{13} \sim \text{R}^{16}$ が2-フルオロ、3-フルオロ、5-フルオロ、および6-フルオロである、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか1項記載の化合物または塩および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項8】

ヒトPKM2の活性化に反応する疾患を治療するための、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物を含む医薬製剤であって、該疾患が癌または貧血であり、該癌が、腎癌、卵巣癌、乳癌、 CNS 癌、白血病、前立腺癌、非小細胞肺癌、結腸癌および黒色腫からなる群より選ばれる、医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、米国仮特許出願第61/104,091号(出願日:2008年10月9日)の利益を主張し、該仮特許出願の開示は、参照することにより組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

ピルビン酸キナーゼ(PK)は、解糖の最終段階で働く重要な代謝酵素である。解糖の最終段階において、PKは、ホスホエノールピルビン酸からアデノシン二リン酸(adenosine diphosphate; ADP)へのリン酸基の転移を触媒し、1分子のピルビン酸および1分子のアデノシン三リン酸(ATP)を生成させる。ヒトでは、2つ

10

20

30

40

50

のピルビン酸キナーゼ遺伝子が存在し、各々が、選択的スプライシングにより2つの異なる遺伝子産物を生成する。L遺伝子は2つの異なるmRNAを生成し、それらは第1エクソンのみで異なって、L (liver specific; 肝臓特異的) 特異的アイソザイム、およびR (red blood cell; 赤血球) 特異的アイソザイムを生成する。M遺伝子内の単一エクソンのスプライシングにより、たいていの成人組織に見られるM1アイソザイム、および、胎児組織に存在し、かつ腫瘍で再発現することが見出されているM2アイソザイムが生成される。したがって、胚発生後に、成人組織は、PK-M1アイソザイム、または組織特異的なLもしくはRアイソザイムのいずれかを発現するように転換する。しかしながら、全ての腫瘍または癌系列の細胞株(LまたはRアイソザイムのいずれかを典型的には発現するものを含む)において、PK遺伝子の発現は、完全にM2アイソフォームに戻っている。

10

【0003】

PKは4つの同一の単量体から構成される四量体酵素であり、その単量体は、最終の四量体構造において二量体の二量体を形成する。ヒトでは、M2、L、およびRアイソザイムは、フルクトース-1,6-ビスリン酸(fructose-1,6-bisphosphate;FBP)によって活性化される。FBPは、2つの二量体の接点にあるフレキシブルループ領域に結合する。PKの活性化は、ホスホエノールピルビン酸(phosphoenolpyruvate;PEP)に対する高い親和性を示す状態に該酵素をシフトさせる。一方、M1アイソフォームはFBPによっては調節されず、PKの活性化状態に類似する高い親和性のPEPへの結合のみを示す。

20

【0004】

腫瘍細胞が遂げる代謝的変換は、細胞の迅速な成長および増殖のために必要な生化学的前駆物質を供給するために必要である。

【0005】

様々なホスホチロシンペプチドが活性化ループの近くでPK-M2に結合することができ、その結果として該酵素からのFBPの除去が生じ、それによりPK-M2の活性が効率的にダウンレギュレートされる。PK-M2が活性化されているときには、グルコースはピルビン酸に変換される。しかしながら、PK-M2が不活性化されているときには、解糖中間体の蓄積が生じ、該中間体は、細胞の成長および増殖のために必要とされるヌクレオチドおよび脂質の生合成に充てられ得る。

30

【0006】

また、PK不全はG6PD不全に次いで、酵素不全による溶血性貧血の二番目に多い原因である。PK不全を伴う患者では、該酵素の不全レベルにおいて、経路中に代謝障害が生じる。該代謝障害の近位の中間的な副生成物および様々な解糖系代謝産物が赤血球内に蓄積すると共に、そのような細胞では、乳酸やATPなどの経路中の遠位の生成物が枯渇する。ATPの不足は、赤血球膜における陽イオン勾配を乱してカリウムおよび水の損失をもたらす。そしてそれが細胞の脱水、収縮、および鋸歯状化(crenation)を引き起こし、赤血球の早まった破壊に繋がる。重度のPK不全を伴う患者の生存は、PK-M2アイソザイムの代償性発現に依存する。PK-M2アイソザイムは赤血球(赤血球では、PK-M2はRアイソザイムである)を含む様々な組織に広く分布している。

40

【0007】

したがって、PK-M2の新規活性化剤が望まれる。

【発明の概要】

【0008】

本発明は、ヒトピルビン酸キナーゼのM2アイソフォームの活性化剤となる化合物を提供する。加えて、本発明は、それらの化合物を含む組成物、および、癌の治療または予防における治療剤としてそれらの化合物を使用する方法を提供する。

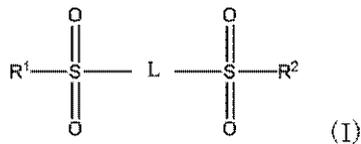
【0009】

本発明は、式(I):

【0010】

50

【化1】



【0011】

(式中、 R^1 および R^2 は、アリールまたはヘテロアリールであり、該アリールまたはヘテロアリールは、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルキレン、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ ジハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ トリハロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシド、アルキレンジオキシ、 OR^4 、 SR^4 、 NR^4R^5 、 NCOR^4 、 OCOR^4 、 SCOR^4 、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 NO_2 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 CN 、およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、かつ、

10

L は、アミノ基を含むリンカーである。)

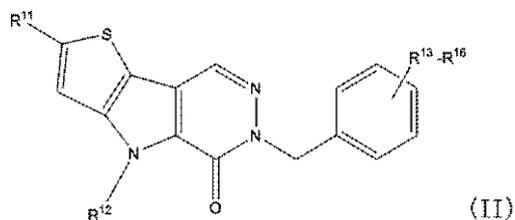
の化合物、または医薬的に許容されるその塩を提供する。

【0012】

本発明は、式(II)：

【0013】

【化2】



20

【0014】

(式中、

R^{11} は、 H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 NCOR^{17} 、 SCOR^{17} 、 COR^{17} 、 OCOR^{17} 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 NO_2 、 NHCOR^{17} 、 CN 、 CHO 、ヒドロキシ $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、

30

R^{12} は、 H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 NCOR^{14} 、および SO_2R^{14} からなる群から選択され、

$\text{R}^{13} \sim \text{R}^{16}$ は、 H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、ハロ $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、ヘテロアリール、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 NCOR^{17} 、 OCOR^{17} 、 SCOR^{17} 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 CF_3 、およびハロゲンからなる群から選択され、かつ、

40

R^{17} および R^{18} は、 H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルケニル、および $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールからなる群から独立して選択される。)

の化合物、または医薬的に許容されるその塩を提供する。

【0015】

本発明はまた、本発明の化合物または塩、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0016】

50

本発明はさらに、癌に罹患している哺乳動物に対して、それを必要とする患者に、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む癌の治療方法を提供する。

【0017】

本発明はさらに、R型ピルビン酸キナーゼのダウンレギュレーションと関連するある種の貧血の治療方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1A】図1Aは、本発明の一つの実施形態によって、化合物1がPKM2のPEPに対する親和性を上昇させたことを示している。

【図1B】図1Bは、ADPのキネティクスに対する化合物1の影響の減小を示している。

10

【図2】図2は、本発明の別の実施形態によった、化合物1のPKM1への選択性を示している。

【図3】図3は、qHTSのデータ、および、本出願におけるそのクラス分けスキームのランク付けの基準を示している。

【図4A】図4Aは、本発明の別の実施形態によって、化合物66がPKM2のPEPに対する親和性 (the affinity) を上昇させたことを示している。

【図4B】図4Bは、ADPのキネティクスに対する化合物66の影響の減小を示している。

【図5】図5は、本発明の一つの実施形態によった、化合物66のPKM2への選択性を示している。

20

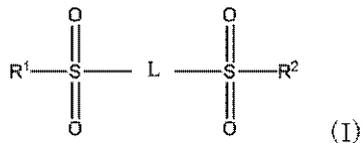
【発明を実施するための形態】

【0019】

一つの実施形態では、本発明は、式I:

【0020】

【化3】



30

【0021】

(式中、R¹およびR²は、アリアルまたはヘテロアリアルであり、該アリアルまたはヘテロアリアルは、C₁-C₁₀アルキル、C₃-C₆アルキレン、C₂-C₁₀アルケニル、C₂-C₁₀アルキニル、C₁-C₁₀ハロアルキル、C₁-C₁₀ジハロアルキル、C₁-C₁₀トリハロアルキル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₃-C₁₀シクロアルケニル、C₆-C₁₀アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシド、アルキレンジオキシ、OR⁴、SR⁴、NR⁴R⁵、NCOR⁴、OCOR⁴、SCOR⁴、SOR⁴、SO₂R⁴、SO₂NR⁴R⁵、NO₂、B(OH)₂、CN、およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、かつ、

40

Lは、アミノ基を含むリンカーである。)

の化合物(但し、R¹およびR²はジメトキシフェニルではなく、かつ、R¹およびR²は、両方が同時に4-メチルフェニルではない。)、または医薬的に許容されるその塩を提供する。

【0022】

一つの実施形態では、Lは直鎖状アミノ基、環状アミノ基、またはそれらの組み合わせである。

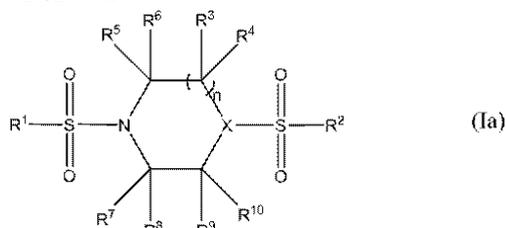
【0023】

特定の実施形態では、式Iの化合物は式(Ia):

【0024】

50

【化4】



【0025】

(式中、 $n = 1 \sim 3$ であり、 R^1 および R^2 は、アリールまたはヘテロアリールであり、該アリールまたはヘテロアリールは、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ ジハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ トリハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシド、アルキレンジオキシ、 OR^4 、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $NCOR^4$ 、 $OCOR^4$ 、 $SCOR^4$ 、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 NO_2 、 $B(OH)_2$ 、 CN 、およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

10

R^3 および R^4 は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 COR^6 、 F 、および CF_3 からなる群から独立して選択されるか、あるいは R^3 および R^4 は一緒になって $C=O$ を形成し、

20

R^5 および $R^7 \sim R^{10}$ は、独立して H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、または F であり、

R^6 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、あるいは、

R^7 および R^8 の各々は、ならびに R^9 および R^{10} の各々は、一緒になって $C=O$ を形成し、かつ、

X は CH または N である。))

の化合物、または医薬的に許容されるその塩である。

【0026】

具体的な実施形態では、上述の実施形態の化合物または塩は、

R^1 および R^2 はフェニルであり、該フェニルは、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ トリハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキレンジオキシ、 OR^4 、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $NCOR^4$ 、 $OCOR^4$ 、 $SCOR^4$ 、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 CN 、およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、

30

R^3 および R^4 は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、および F からなる群から独立して選択されるか、あるいは、一緒になって $C=O$ を形成し、かつ、

R^5 および $R^7 \sim R^{10}$ は、独立して H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、または F である、化合物である。

【0027】

上記実施形態のいずれかにおいて、 R^1 および R^2 はフェニルであり、該フェニルは、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ トリハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキレンジオキシ、 CN 、およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、かつ、 $R^3 \sim R^{10}$ は H である。

40

【0028】

上述の化合物の特定の実施形態では、 X は N である。

【0029】

上述の化合物の好ましい実施形態では、 n は1である。

【0030】

上述の化合物の具体例としては、 R^1 がフェニル、4-メチルフェニル、2-メチルフェニル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4,2-

50

ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 4, 5 - トリフルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、2, 6 - ジフルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル、2, 5 - ジフルオロ - 4 - プロピルフェニル、2, 6 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - シアノフェニル、2 - ニトロフェニル、2 - ピリジル、2 - ピリジル - 1 - オキシド、2 - (ボロン酸)フェニル、3 - (ボロン酸)フェニル、および4 - (ボロン酸)フェニルからなる群から選択される化合物が挙げられ、好ましくは、 R^1 が2, 6 - ジフルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル、2, 6 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシフェニル、および4 - メトキシフェニルからなる群から選択される化合物が挙げられる。

10

【0031】

一つの実施形態では、式I aの化合物の具体例は、 R^1 がヘテロシクリルまたはヘテロアリアルである、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルが、2 - ピリジル、2 - ピリジル - N - オキシド、3 - ピリジル、3 - ピリジル - N - オキシド、4 - ピリジル、4 - ピリジル - N - オキシド、2 - プリミジニル、2 - プリミジニル - N - オキシド、4 - プリミジニル、4 - プリミジニル - N - オキシド、5 - プリミジニル、5 - プリミジニル - N - オキシド、2 - ピラジニル、および2 - ピラジニル - N - オキシドからなる群から選択されるものである。

20

【0032】

上記実施形態のいずれかにおいて、 R^2 は6 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル)、7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1, 4]ジオキサピニル(dioxepiny))、5 - ベンゾ[d][1, 4]ジオキシニル、7 - (4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド[3, 2 - b][1, 4]オキサジニル)、2 - ナフタレニル、6 - (2, 2 - ジメチルクロマニル)、5 - (1 - メチル - 1H - インドリル)、6 - (2 - メチルベンゾ[d]チアゾリル)、または4 - メトキシフェニルであり、好ましくは6 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル)である。

30

【0033】

上述の実施形態にしたがって、化合物の具体例としては、式(I a)の化合物であって、式中、XがNであり、 $n = 1$ であり、かつ $R^3 \sim R^{10}$ がHであり、かつ、 R^1 および R^2 が以下の通りであるものが挙げられる。

R^1 が4 - メトキシフェニルであり、 R^2 が6 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル)である；

R^1 および R^2 が6 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル)である；

R^1 および R^2 が4 - メトキシフェニルである；

R^1 が4 - シアノフェニルであり、 R^2 が6 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル)である；

40

R^1 が4 - クロロフェニルであり、 R^2 が6 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル)である；

R^1 が4 - フルオロフェニルであり、 R^2 が6 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル)である；

R^1 が3 - フルオロフェニルであり、 R^2 が6 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル)である；

R^1 が2 - フルオロフェニルであり、 R^2 が6 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル)である；

R^1 が2, 6 - ジフルオロフェニルであり、 R^2 が6 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ

50

- [b] [1 , 4] ジオキシニル) である ;
 R^1 が 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルであり、 R^2 が 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシニル) である ;
 R^1 が 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニルであり、 R^2 が 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシニル) である ;
 R^1 が 2 , 5 - ジフルオロ - 3 - プロピルフェニルであり、 R^2 が 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシニル) である ;
 R^1 が 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシフェニルであり、 R^2 が 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシニル) である ;
 R^1 が 2 , 4 - ジフルオロフェニルであり、 R^2 が 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシニル) である ;
 R^1 がフェニルであり、 R^2 が 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシニル) である ;
 R^1 が 3 - (トリフルオロメチルフェニル) であり、 R^2 が 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシニル) である ;
 R^1 が 3 - メトキシフェニルであり、 R^2 が 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシニル) である ;
 R^1 が 4 - メトキシフェニルであり、 R^2 が 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシニル) である ;
 R^1 が 2 - ピリジルであり、 R^2 が 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシニル) である ;
 R^1 が 2 - ピリジル - 1 - オキシドであり、 R^2 が 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシニル) である ;
 R^1 が 2 , 6 - ジフルオロフェニルであり、 R^2 が 2 , 6 - ジフルオロフェニルである ;
 R^1 が 2 , 6 - ジフルオロフェニルであり、 R^2 が 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキセピニル) である ;
 R^1 が 2 , 6 - ジフルオロフェニルであり、 R^2 が 5 - ベンゾ [d] [1 , 4] ジオキシニルである ;
 R^1 が 2 , 6 - ジフルオロフェニルであり、 R^2 が 7 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジニル) である ;
 R^1 が 2 , 6 - ジフルオロフェニルであり、 R^2 が 2 - ナフタレニルである ;
 R^1 が 2 , 6 - ジフルオロフェニルであり、 R^2 が 6 - (2 , 2 - ジメチルクロマンル) である ;
 R^1 が 2 , 6 - ジフルオロフェニルであり、 R^2 が 5 - (1 - メチル - 1 H - インドリル) である ;
 R^1 が 2 , 6 - ジフルオロフェニルであり、 R^2 が 6 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾリル) である ; あるいは、
 R^1 が 2 , 6 - ジフルオロフェニルであり、 R^2 が 6 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシニル) である。

【 0 0 3 4 】

式 I a の化合物の別の実施形態では、X は CH である。好ましい実施形態では、n は 1 である。これらの実施形態のいずれにおいても、 R^3 、 R^4 、および R^5 は H であることが好ましい。そのような化合物の例としては、 R^1 が 4 - メチルフェニル、2 - メチルフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 , 2 - ジフルオロフェニル、2 , 6 - ジフルオロフェニル、2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル、2 , 6 - ジフルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロ、3 - クロロ - 2 - フルオロ、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - プロモ - 2 - フルオロフェニル、4 - メトキシフェニル、および 2 - ニトロフェニルからなる群から選択される化合物が挙げられ、特に、 R^1 が 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、2 , 6 - ジフルオ

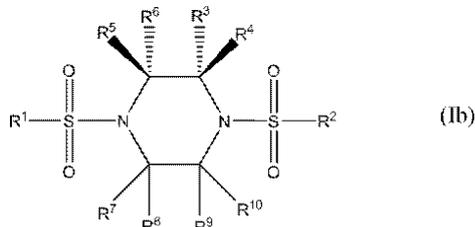
ロフェニル、および 4 - メトキシフェニルからなる群から選択される化合物が挙げられる。これらの化合物の一つの実施形態では、 R^2 は 3, 4 - エチレンジオキシフェニルである。

【0035】

式 I a の化合物の別の実施形態は、式 (I b) :

【0036】

【化 5】



10

【0037】

の化合物である。

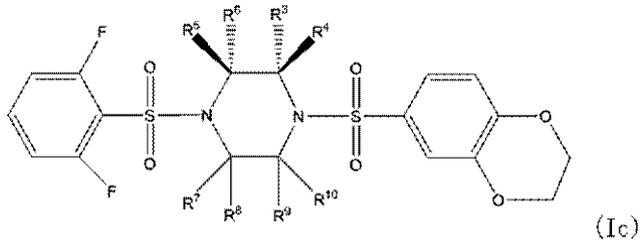
【0038】

さらなる実施形態および請求項 12 の化合物または塩において、化合物は、式 (I c)

:

【0039】

【化 6】



20

【0040】

(式中、 $R^3 \sim R^{10}$ は H またはメチルであるか、 $R^3 \sim R^6$ ならびに R^9 および R^{10} は H またはメチルであり、かつ R^7 は C=O を形成するか、あるいは、 $R^3 \sim R^8$ は H またはメチルであり、かつ R^9 および R^{10} は C=O を形成する。) の化合物である。

30

【0041】

式 (I c) の化合物の一つの実施形態では、(i) R^5 はメチルであり、かつ R^3 、 R^4 、および $R^6 \sim R^{10}$ は H であるか；(ii) R^6 はメチルであり、かつ $R^3 \sim R^5$ および $R^7 \sim R^{10}$ は H であるか；(iii) R^3 はメチルであり、かつ $R^4 \sim R^{10}$ は H であるか；(iv) R^4 はメチルであり、かつ R^3 および $R^5 \sim R^{10}$ は H であるか；(v) $R^3 \sim R^8$ は H であり、かつ R^9 および R^{10} は C=O を形成するか；あるいは、(vi) $R^3 \sim R^6$ ならびに R^7 および R^8 は H であり、かつ R^7 および R^8 は C=O を形成する。

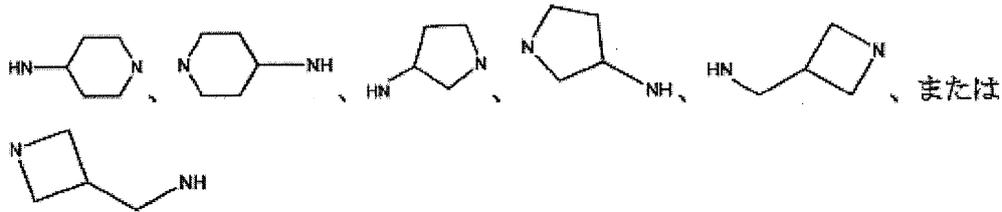
【0042】

式 I の化合物の一つの実施形態では、L はアルキレンジアミノ基、シクロアルキルアミノアミノ、またはシクロアルキルアミノアルキルアミノである。この実施形態の化合物の例としては、L が N, N' - (エタン - 1, 2 - ジイル)、N, N' - (プロパン - 1, 3 - ジイル)、N, N' - (ブタン - 1, 4 - ジイル)、N, N' - (ペンタン - 1, 5 - ジイル)、N, N' - (ヘキサン - 1, 6 - ジイル)、N, N' - ((trans) - シクロヘキサン - 1, 4 - ジイル)、N, N' - ((cis) - シクロヘキサン - 1, 4 - ジイル)、

40

【0043】

【化7】



【0044】

である化合物が挙げられる。上記化合物の具体的な実施形態では、 R^1 は 2, 6 - ジフルオロフェニルであり、かつ R^2 は 6 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ[*b*][1, 4]ジオキシニル)である。

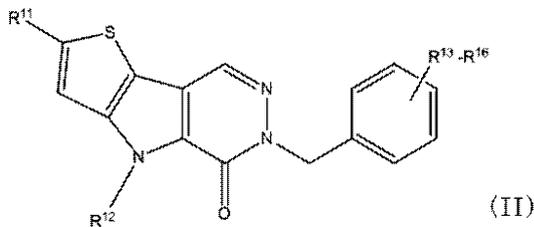
10

【0045】

別の実施形態では、本発明は式 II :

【0046】

【化8】



(II)

20

【0047】

(式中、

R^{11} は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NCOR^{17}$ 、 $SCOR^{17}$ 、 COR^{17} 、 $OCOR^{17}$ 、 $B(OH)_2$ 、 NO_2 、 $NHCOR^{17}$ 、 CN 、 CHO 、ヒドロキシ $C_1 - C_{10}$ アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、

30

R^{12} は、H、 $C_1 - C_2$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $NCOR^{14}$ 、および SO_2R^{14} からなる群から選択され、

$R^{13} \sim R^{16}$ は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ハロ $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、ヘテロアリール、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NCOR^{17}$ 、 $OCOR^{17}$ 、 $SCOR^{17}$ 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 CF_3 、およびハロゲンからなる群から選択され、かつ、

R^{17} および R^{18} は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、および $C_6 - C_{10}$ アリールからなる群から独立して選択される。))

40

の化合物(但し、 R^{11} がメチルであり、 R^{12} がメチルまたはアリルであり、かつ $R^{14} \sim R^{16}$ が H である場合、 R^{13} はメトキシおよびフルオロではない。)、または医薬的に許容されるその塩を提供する。

【0048】

式 II の化合物の一つの実施形態では、 R^{11} は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NCOR^{17}$ 、 $SCOR^{17}$ 、 COR^{17} 、 $OCOR^{17}$ 、 $B(OH)_2$ 、 NO_2 、 $NHCOR^{17}$ 、 CN 、 CHO 、ヒドロキシ $C_1 - C_{10}$ アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^{12} は、H、メチル、 $NCOR^{14}$ 、および SO_2R^{14} からなる群から選択され、

$R^{13} \sim R^{16}$ は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $NR^{17}R^{18}$

50

、 NCOR^{17} 、 OCOR^{17} 、 SCOR^{17} 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{17}$ 、 R^{18} 、 CF_3 、およびハロゲンからなる群から選択され、かつ、

R^{17} および R^{18} は、H および $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキルからなる群から独立して選択される。

【0049】

式 I I の化合物の特定の実施形態では、 R^{11} は、H、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 SOR^{17} 、 COR^{17} 、 OCOR^{17} 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 NO_2 、 NHCOR^{17} 、 CN 、 CHO 、ヒドロキシ $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^{12} は H または $\text{C}_1 - \text{C}_2$ アルキルであり、かつ、

$\text{R}^{13} \sim \text{R}^{16}$ は、H、メチル、 CF_3 、メトキシ、およびハロゲンからなる群から選択される。

【0050】

ここで、式 I または I I の化合物のために本明細書で一般に使用されている専門用語について述べる。用語「アルキル」が意味するのは、直鎖または分岐鎖のアルキル置換基であって、例えば 1 個から約 6 個の炭素原子、好ましくは 1 個から約 4 個の炭素原子、より好ましくは 1 個から 2 個の炭素原子を含むものである。そのような置換基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシルなどが挙げられる。

【0051】

本明細書で使用される場合、用語「アルキレン」が意味するのは、それが結合するフェニル基に融合している環状アルキレン基であって、例えば約 3 個から約 5 個の炭素原子 (*carbon atoms*)、好ましくは約 3 個から約 4 個の炭素原子を含有するものである。そのような置換基の例としては、フェニルと一緒にした、ジヒドロインデンおよび 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルが挙げられる。

【0052】

本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」が意味するのは、直鎖状アルケニル置換基であって、少なくとも 1 つの炭素-炭素二重結合を含有し、かつ、例えば約 2 個から約 6 個の炭素原子 (分岐鎖アルケニルは約 3 個から約 6 個の炭素原子である)、好ましくは約 2 個から約 5 個の炭素原子 (分岐鎖アルケニルは約 3 個から約 5 個の炭素原子であることが好ましい)、より好ましくは約 3 個から約 4 個の炭素原子を含有するものである。そのような置換基の例としては、プロペニル、イソプロペニル、*n*-ブテニル、*sec*-ブテニル、イソブテニル、*tert*-ブテニル、ペンテニル、イソペンテニル、ヘキセニルなどが挙げられる。

【0053】

本明細書で使用される場合、用語「アルキニル」が意味するのは、直鎖状アルキニル置換基であって、少なくとも 1 つの炭素-炭素三重結合を含有し、かつ、例えば 2 個から約 6 個の炭素原子 (分岐鎖アルキニルは約 3 個から約 6 個の炭素原子である)、好ましくは 2 個から約 5 個の炭素原子 (分岐鎖アルキニルは約 3 個から約 5 個の炭素原子であることが好ましい)、より好ましくは約 3 個から約 4 個の炭素原子を含有するものである。そのような置換基の例としては、プロピニル、イソプロピニル、*n*-ブチニル、*sec*-ブチニル、イソブチニル、*tert*-ブチニル、ペンチニル、イソペンチニル、ヘキシニルなどが挙げられる。

【0054】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルキル」が意味するのは、環状アルキル置換基であって、例えば約 3 個から約 8 個の炭素原子、好ましくは約 4 個から約 7 個の炭素原子、より好ましくは約 4 個から約 6 個の炭素原子を含有するものである。そのような置換基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。本明細書で使用される場合、用語「シクロアルケニル」は、用語「シクロアルキル」と同様の意味であるが、1 つ以上の二重結合が存在している。そのような置換基の例としては、シクロペンテニルおよびシクロヘ

10

20

30

40

50

キセニルが挙げられる。環状アルキル基は置換されていなくてもよいし、あるいはメチル基、エチル基などのアルキル基でさらに置換されていてもよい。

【0055】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリール」とは、単環または二環の5員または6員芳香環系であって、O、N、S、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有するものをいう。好適な単環のヘテロアリール基の例としては、以下に限定されないが、フラニル、チオフェニル(thiophenyl)、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルが挙げられる。ヘテロアリール基は、ヘテロアリール基における任意の可能な位置においてスルホンアミド基に結合できる。例えば、チオフェニル(thiophenyl)基は、チオフェニル(thiophenyl)基の2位または3位において結合できる。ピリジニル基は、ピリジニル基の2位、3位、または4位において結合できる。好適な二環のヘテロシクロアリール基としては、単環のヘテロシクロアリール環がC₆-C₁₀アリール環に融合したものが挙げられる。二環のヘテロシクロアリール基の非限定的な例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、キノリン、およびイソキノリンが挙げられる。ヘテロアリール基は、本明細書で挙げているような1つ、2つ、3つ、4つ、または5つの置換基で置換されていてもよく、ここで該任意の置換基は、ヘテロアリール基における任意の開いた位置において存在し得る。

10

【0056】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリールオキシド」とは、酸化されたヘテロアリール基(該用語は、本明細書で定義される通りである)であって、ヘテロアリール基を構成するヘテロ原子のうち1つ以上が酸化されているものをいう。ヘテロアリールオキシド基の非限定的な例としては、ピリジンN-オキシド、ピリミジンN-オキシド、およびピラジンN-オキシドが挙げられる。

20

【0057】

用語「ヘテロシクリル」とは、環状の基であって、芳香族であっても非芳香族であってもよく、あるいは飽和または非飽和であってもよく、O、N、またはSなどの1つ以上のヘテロ原子を有するものをいう。ヘテロシクリル基の例としては、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラジニル、ピロリル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピロリジニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、チオフェニル、テトラヒドロチオフェニル、プリニル、ピリミジニル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、テトラジニル、ベンゾキサゾリル、モルホリニル、チオホルホリニル、キノリニル、およびイソキノリニルが挙げられる。

30

【0058】

本明細書で使用される場合、用語「ハロ」または「ハロゲン」が意味するのは、例えばフッ素、臭素、塩素、およびヨウ素などのV I I A族から選択される置換基である。

【0059】

用語「アリール」とは、当該技術分野において通常理解されているような、非置換または置換の芳香族炭素環式の置換基のことをいい、用語「C₆-C₁₀アリール」としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。用語「アリール」は、平面的であって、かつヒュッケル則にしたがって4n+2個の電子を含む環状の置換基に適用されることが理解される。

40

【0060】

式I Iの化合物の特定の実施形態では、R^{1 1}は、H、メチル、エチル、イソプロピル、OCH₃、SCH₃、S(O)CH₃、NO₂、NHCOCH₃、CN、COOCH₃、CHO、CH₂OH、B(OH)₂、およびCH(OH)CH₃からなる群から選択され、R^{1 2}はメチルであり、R^{1 3}は2-フルオロまたはクロロであり、かつR^{1 4}~R^{1 6}はHである。

50

【0061】

式 I I の化合物の実施形態のいずれかにおいて、 R^{11} および R^{12} はメチルであり、 R^{13} は H、2 - フルオロ、3 - フルオロ、4 - フルオロ、2 - クロロ、3 - クロロ、4 - クロロ、4 - CF_3 、4 - メチル、または 4 - メトキシであり、かつ $R^{14} \sim R^{16}$ は H である。 R^{11} および R^{12} の例はメチルであり、 R^{13} および R^{14} の例は、2 - フルオロおよび 4 - フルオロ、2 - フルオロおよび 6 - フルオロ、2 - フルオロおよび 3 - フルオロ、2 - クロロ (chloro) および 6 - フルオロ、2 - フルオロおよび 3 - メチル、2 - フルオロおよび 4 - メチル、2 - フルオロおよび 4 - CF_3 、ならびに 2 - フルオロおよび 4 - メトキシであり、かつ R^{15} および R^{16} の例は H である。

【0062】

式 I I の化合物の具体的な実施形態では、 R^{11} および R^{12} はメチルであり、 $R^{13} \sim R^{15}$ は 2 - フルオロ、3 - フルオロ、および 4 - フルオロであり、かつ R^{16} は H である。式 I I の化合物の別の具体的な実施形態では、 R^{11} および R^{12} はメチルであり、 $R^{13} \sim R^{16}$ は 2 - フルオロ、3 - フルオロ、5 - フルオロ、および 6 - フルオロである。

【0063】

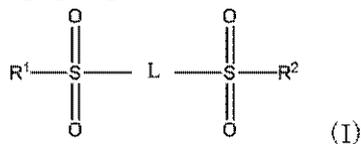
本発明はまた、上述の実施形態のいずれかの化合物または塩、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0064】

本発明はさらに、ヒト PK - M2 の活性化に反応する疾患の治療方法であって、それを必要とする患者に治療有効量の式 I :

【0065】

【化9】



【0066】

(式中、 R^1 および R^2 はアリーールまたはヘテロアリーールであり、該アリーールまたはヘテロアリーールは、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ ジハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ トリハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールオキシド、アルキレンジオキシ、 OR^4 、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $NCOR^4$ 、 $OCOR^4$ 、 $SCOR^4$ 、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 NO_2 、 $B(OH)_2$ 、 CN 、およびハロゲンからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく、かつ

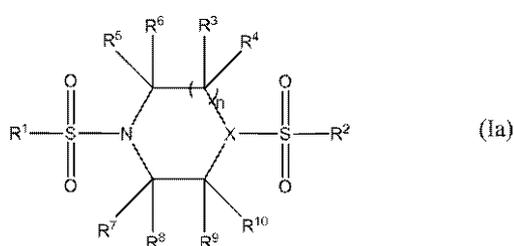
L は、アミノ基を含むリンカーである。) の化合物、または医薬的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

【0067】

該方法の一つの実施形態では、該化合物は、式 I a :

【0068】

【化10】



10

20

30

40

50

【0069】

(式中、 $n = 1 \sim 3$ であり、 R^1 および R^2 はアリール、フェニル、またはヘテロアリールであり、該アリール、フェニル、またはヘテロアリールは、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ ジハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ トリハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシド、アルキレンジオキシ、 OR^4 、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $NCOR^4$ 、 $OCOR^4$ 、 $SCOR^4$ 、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 NO_2 、 $B(OH)_2$ 、 CN 、およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

10

R^3 および R^4 は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 COR^6 、 F 、および CF_3 からなる群から独立して選択されるか、あるいは、 R^3 および R^4 は一緒になって $C=O$ を形成し、

R^5 および $R^7 \sim R^{10}$ は、独立して H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、または F であり、 R^6 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、あるいは R^7 および R^8 の各々は、ならびに R^9 および R^{10} の各々は、一緒になって $C=O$ を形成し、かつ、

X は CH または N である。)

の化合物である。

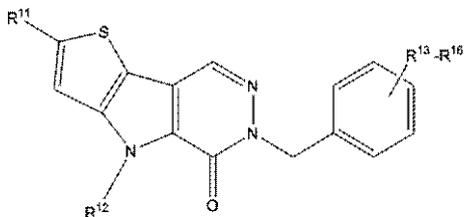
20

【0070】

本発明はさらに、ヒトPK-M2の活性化に反応する疾患の治療方法であって、それを必要とする患者に治療有効量の式II:

【0071】

【化11】



(II)

30

【0072】

(式中、

R^{11} は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NCOR^{17}$ 、 $SCOR^{17}$ 、 COR^{17} 、 $OCOR^{17}$ 、 $B(OH)_2$ 、 NO_2 、 $NHCOR^{17}$ 、 CN 、 CHO 、ヒドロキシ $C_1 - C_{10}$ アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^{12} は、 H 、 $C_1 - C_2$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $NCOR^{14}$ 、および SO_2R^{14} からなる群から選択され、

40

$R^{13} \sim R^{16}$ は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ハロ $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、ヘテロアリール、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NCOR^{17}$ 、 $OCOR^{17}$ 、 $SCOR^{17}$ 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 CF_3 、およびハロゲンからなる群から選択され、かつ、

R^{17} および R^{18} は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、および $C_6 - C_{10}$ アリールからなる群から独立して選択される。)

の化合物、または医薬的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

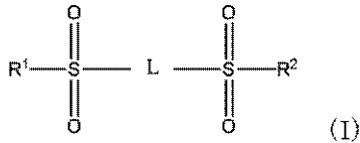
50

【0073】

本発明はさらに、患者におけるヒトPK-M2の活性化に反応する疾患を治療するための医薬の製造における化合物または医薬的に許容されるその塩の使用であって、該化合物は、式I：

【0074】

【化12】



10

【0075】

(式中、 R^1 および R^2 はアリールまたはヘテロアリールであり、該アリールまたはヘテロアリールは、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルキレン、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ ジハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ トリハロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシド、アルキレンジオキシ、 OR^4 、 SR^4 、 NR^4R^5 、 NCOR^4 、 OCOR^4 、 SCOR^4 、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 NO_2 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 CN 、およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、かつ、

20

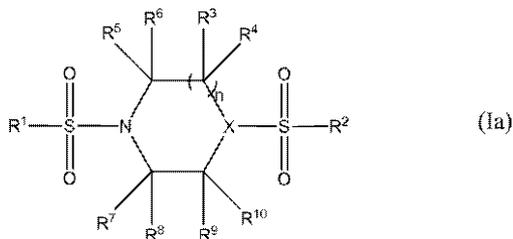
Lはアミノ基を含むリンカーである。)

の化合物であるか、

式Ia：

【0076】

【化13】



30

【0077】

(式中、 $n = 1 \sim 3$ であり、 R^1 および R^2 はアリール、フェニル、またはヘテロアリールであり、該アリール、フェニル、またはヘテロアリールは、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルキレン、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ ジハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ トリハロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシド、アルキレンジオキシ、 OR^4 、 SR^4 、 NR^4R^5 、 NCOR^4 、 OCOR^4 、 SCOR^4 、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 NO_2 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 CN 、およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

40

R^3 および R^4 は、 H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルケニル、 COR^6 、 F 、および CF_3 からなる群から独立して選択されるか、あるいは R^3 および R^4 は一緒になって $\text{C}=\text{O}$ を形成し、

R^5 および $\text{R}^7 \sim \text{R}^{10}$ は、独立して H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、または F であり、

R^6 は $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキルまたは $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキルであり、あるいは、

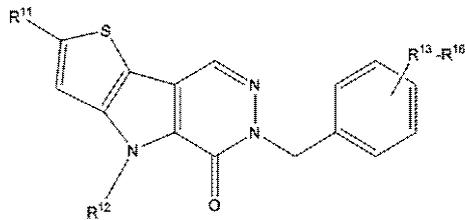
R^7 および R^8 の各々は、ならびに R^9 および R^{10} の各々は、一緒になって $\text{C}=\text{O}$ を形成し、かつ、

50

XはCHまたはNである。)の化合物であるか、あるいは、
式II:

【0078】

【化14】



10

【0079】

(式中、 R^{11} は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NCOR^{17}$ 、 $SCOR^{17}$ 、 COR^{17} 、 $OCOR^{17}$ 、 $B(OH)_2$ 、 NO_2 、 $NHCOR^{17}$ 、 CN 、 CHO 、ヒドロキシ $C_1 - C_{10}$ アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^{12} は、H、 $C_1 - C_2$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $NCOR^{14}$ 、および SO_2R^{14} からなる群から選択され、

20

$R^{13} \sim R^{16}$ は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ハロ $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、ヘテロアリール、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NCOR^{17}$ 、 $OCOR^{17}$ 、 $SCOR^{17}$ 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 CF_3 、およびハロゲンからなる群から選択され、かつ、

R^{17} および R^{18} は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、および $C_6 - C_{10}$ アリールからなる群から独立して選択される。)

の化合物である、
使用を提供する。

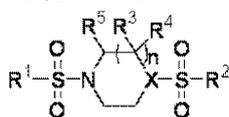
30

【0080】

さらなる実施形態では、本発明は、式Id:

【0081】

【化15】



【0082】

(式中、 $n = 1 \sim 3$ であり、 R^1 および R^2 はフェニルであり、該フェニルは、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ ジハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ トリハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシド、アルキレンジオキシ、 OR^4 、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $NCOR^4$ 、 $OCOR^4$ 、 $SCOR^4$ 、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、ニトロ、ボロン酸、およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、

40

R^3 および R^4 は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 COR^6 、F、および CF_3 からなる群から独立して選択されるか、あるいは一緒になって $C=O$

50

を形成し、

R^5 は H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、または F であり、

R^6 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、かつ、

X は CH または N である。)

によって表される化合物 (但し、(1) X が N であり、 $n = 1$ であり、かつ R^3 、 R^4 、および R^5 が H である場合、または、X が N であり、 $n = 1$ であり、かつ R^3 、 R^4 、および R^5 のうちの 하나가 アルキルである場合、 R^1 はジメトキシフェニルではなく、かつ、(2) R^1 および R^2 の両方が 4 - メチルフェニルではない。)、または医薬的に許容されるその塩を提供する。

【0083】

式 (Id) のある実施形態では、 R^1 および R^2 はフェニルであり、該フェニルは、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ トリハロアルキル、アルキレンジオキシ、 OR^4 、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $NCOR^4$ 、 $OCOR^4$ 、 $SCOR^4$ 、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、およびハロゲンからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されており、 R^3 および R^4 は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、および F からなる群から独立して選択されるか、あるいは、一緒になって $C=O$ を形成し、かつ、 R^5 は H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、または F である。

【0084】

式 (Id) の実施形態のいずれかにおいて、 R^1 および R^2 はフェニルであり、該フェニルは、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ トリハロアルキル、アルキレンジオキシ、およびハロゲンからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され、かつ、 R^3 、 R^4 、および R^5 は H である。

【0085】

式 (Id) のある実施形態では、X は N であり、かつ n は 1 ~ 3 である。好ましい実施形態では、 n は 1 である。好ましい実施形態では、 R^1 は、4 - メチルフェニル、2 - メチルフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4, 2 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 4, 5 - トリフルオロフェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、2, 6 - ジフルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル、4 - メトキシフェニル、2 - ニトロフェニル、2 - (ボロン酸)フェニル、3 - (ボロン酸)フェニル、および 4 - (ボロン酸)フェニルからなる群から選択される。より好ましくは、 R^1 は、2, 6 - ジフルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、および 4 - メトキシフェニルからなる群から選択される。

【0086】

式 (Id) の好ましい実施形態では、 R^2 は 3, 4 - エチレンジオキシフェニルである。

【0087】

式 (Id) の化合物のある好ましい実施形態において、本発明は、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) - 4 - (4 - メチルフェニルフェニルスルホニル) ピペラジン、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) - 4 - (2 - メチルフェニルスルホニル) ピペラジン、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) - 4 - (2 - フルオロフェニルスルホニル) ピペラジン、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) - 4 - (3 - フルオロフェニルスルホニル) ピペラジン、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) - 4 - (2, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル) ピペラジン、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニルスルホニル) ピペラジン、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ

10

20

30

40

50

- 6 - イルスルホニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルスルホニル) ピペラジン、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルスルホニル) ピペラジン、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニルスルホニル) ピペラジン、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - トリフルオロメチル (m e t h l) フェニルスルホニル) ピペラジン、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルスルホニル) ピペラジン、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) ピペラジン、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (2 - ニトロフェニルスルホニル) ピペラジン、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (2 - (ボロン酸) フェニルスルホニル) ピペラジン、1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (3 - (ボロン酸) フェニルスルホニル) ピペラジン、および 1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (4 - (ボロン酸) フェニルスルホニル) ピペラジンからなる群から選択される化合物を提供する。

10

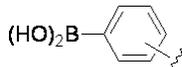
【 0 0 8 8 】

2 - (ボロン酸) フェニル、3 - (ボロン酸) フェニル、および 4 - (ボロン酸) フェニルなる用語は、式：

20

【 0 0 8 9 】

【 化 1 6 】



【 0 0 9 0 】

(式中、フェニル基は、フェニル環の2位、3位、または4位においてスルホニル基に結合している。)の基を示すことが理解されるであろう。

【 0 0 9 1 】

式 (I d) のある実施形態では、 R^3 、 R^4 、または R^5 のうちのの一つは、 $C_1 - C_{10}$ アルキルであり、かつ R^3 、 R^4 、および R^5 のうちの二つはHである。ある好ましい実施形態では、本発明は、1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 2 - メチルピペラジン、または 1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 3 - メチルピペラジンからなる群から選択される化合物を提供する。 R^3 、 R^4 、または R^5 のうちのの一つが $C_1 - C_{10}$ アルキルである場合、 $C_1 - C_{10}$ アルキルである R^3 、 R^4 、または R^5 が結合している炭素が不斉炭素中心であることが理解されるであろう。

30

【 0 0 9 2 】

本発明は、不斉中心を有する化合物が、実質的に純粋なそのエナンチオマー、そのラセミ混合物、または任意の比率でその2つのエナンチオマーを含有する混合物である実施形態を企図している。

40

【 0 0 9 3 】

式 (I d) のある実施形態では、 R^3 、 R^4 、または R^5 のうちのの一つはFである。それらの実施形態では、 R^3 、 R^4 、または R^5 のうちの二つは独立してHまたは $C_1 - C_{10}$ アルキルであるか、あるいは、 R^5 がFである場合、 R^3 および R^4 は、一緒になってC=Oであり得る。

【 0 0 9 4 】

式 (I d) のある実施形態では、 R^3 および R^4 は、一緒になってC=Oであり得る。それらの実施形態では、 R^5 は、H、F、または $C_1 - C_{10}$ アルキルである。具体的な

50

実施形態では、本発明は、1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) - 3 - オキソピペラジンである化合物を提供する。

【0095】

式 (I d) のある実施形態では、 R^1 は、2 - ピリジル、2 - ピリジル - N - オキシド、3 - ピリジル、3 - ピリジル - N - オキシド、4 - ピリジル、4 - ピリジル - N - オキシド、2 - ピリミジニル、2 - ピリミジニル - N - オキシド、4 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル - N - オキシド、5 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル - N - オキシド、2 - ピラジニル、および 2 - ピラジニル - N - オキシドからなる群から選択される。好ましい実施形態では、 R^1 は、2 - ピリジル、3 - ピリジル、および 4 - ピリジルからなる群から選択される。より好ましい実施形態では、 R^1 は、2 - ピリジル - N - オキシド、3 - ピリジル - N - オキシド、および 4 - ピリジル - N - オキシドからなる群から選択される。それらの実施形態では、 R^2 は 3, 4 - エチレンジオキシフェニルであることが好ましい。

10

【0096】

式 (I d) のある実施形態では、X は CH であり、かつ n は 1 ~ 3 である。好ましい実施形態では、n は 1 である。それらの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は本明細書において以前に定義した通りである。具体的な実施形態では、本発明は、1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) - ピペリジンである化合物を提供する。

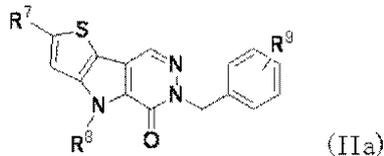
20

【0097】

別の実施形態では、本発明は、式 I I a :

【0098】

【化17】



(IIa)

【0099】

(式中、

R^7 は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 SOR^{10} 、 SO_2R^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NCOR^{10}$ 、 $SCOR^{10}$ 、 $OCOR^{10}$ 、 $B(OH)_2$ 、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^8 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $NCOR^{10}$ 、および SO_2R^{10} からなる群から選択され、

R^9 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、ヘテロアリール、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NCOR^{10}$ 、 $OCOR^{10}$ 、 $SCOR^{10}$ 、 SOR^{10} 、 SO_2R^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 CF_3 、およびハロゲンからなる群から選択され、かつ、

30

40

R^{10} および R^{11} は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、および $C_6 - C_{10}$ アリールからなる群から独立して選択される。))

により表される化合物 (但し、 R^7 がメチルであり、かつ R^8 がメチルまたはアリールである場合、 R^9 はメトキシまたはフルオロではない。))、または医薬的に許容されるその塩を提供する。

【0100】

式 (I I a) のある実施形態では、 R^7 は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 SOR^{10} 、 SO_2R^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NCOR^{10}$ 、 $SCOR^{10}$ 、O

50

COR^{10} 、 $B(OH)_2$ 、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^8 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $NCOR^{10}$ 、および SO_2R^{10} からなる群から選択され、 R^9 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NCOR^{10}$ 、 $OCOR^{10}$ 、 $SCOR^{10}$ 、 SOR^{10} 、 SO_2R^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 CF_3 、およびハロゲンからなる群から選択され、かつ、 R^{10} および R^{11} は、Hおよび $C_1 - C_{10}$ アルキルからなる群から独立して選択される。好ましい実施形態では、 R^7 は、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、またはハロゲンからなる群から選択され、 R^8 は $C_1 - C_{10}$ アルキルであり、かつ、 R^9 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 CF_3 、およびハロゲンからなる群から選択される。

【0101】

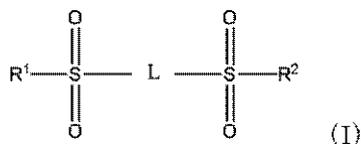
式(I Ia)のある実施形態では、 R^9 は2-フルオロである。それらの実施形態では、 R^7 は、H、Br、エチニル、エチル、プロペニル、およびプロピルからなる群から選択され、かつ R^8 はメチルである。具体的な実施形態では、本発明は、4-メチル-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-2-(2-フルオロベンジル)ピリダジン-3(2H)オン、2-ブromo-4-メチル-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-2-(2-フルオロベンジル)ピリダジン-3(2H)オン、4-メチル-2-ビニル-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-2-(2-フルオロベンジル)ピリダジン-3(2H)オン、2-エチル-4-メチル-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-2-(2-フルオロベンジル)ピリダジン-3(2H)オン、4-メチル-(2-(プロパ-1-エン-2-イル))-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-2-(2-フルオロベンジル)ピリダジン-3(2H)オン、および2-イソプロピル-4-メチル-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール-2-(2-フルオロベンジル)ピリダジン-3(2H)オンからなる群から選択される化合物を提供する。

【0102】

本発明はさらに、患者におけるヒトPK-M2の活性化に反応する疾患を治療するための医薬の製造における化合物またはその医薬的に許容される塩であって、該化合物は、式I:

【0103】

【化18】



【0104】

(式中、 R^1 および R^2 は、アリーールまたはヘテロアリーールであり、該アリーールまたはヘテロアリーールは、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ ジハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ トリハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールオキシド、アルキレンジオキシ、 OR^4 、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $NCOR^4$ 、 $OCOR^4$ 、 $SCOR^4$ 、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 NO_2 、 $B(OH)_2$ 、CN、およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、かつ、

Lはアミノ基を含むリンカーである。)の化合物であるか、

式I a:

【0105】

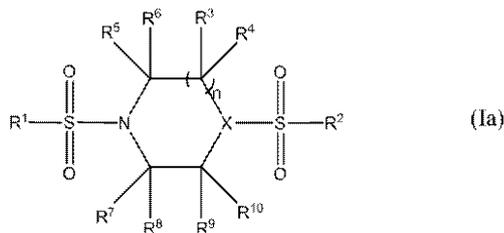
10

20

30

40

【化19】



【0106】

(式中、 $n = 1 \sim 3$ であり、 R^1 および R^2 はアリール、フェニルまたはヘテロアリールであり、該アリール、フェニルまたはヘテロアリールは、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ ジハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ トリハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシド、アルキレンジオキシ、 OR^4 、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $NCOR^4$ 、 $OCOR^4$ 、 $SCOR^4$ 、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 NO_2 、 $B(OH)_2$ 、 CN 、およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

R^3 および R^4 は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 COR^6 、 F 、および CF_3 からなる群から独立して選択されるか、あるいは、 R^3 および R^4 は一緒になって $C=O$ を形成し、

R^5 および $R^7 \sim R^{10}$ は、独立して H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、または F であり、

R^6 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、あるいは、

R^7 および R^8 の各々は、ならびに R^9 および R^{10} の各々は、一緒になって $C=O$ を形成し、かつ、

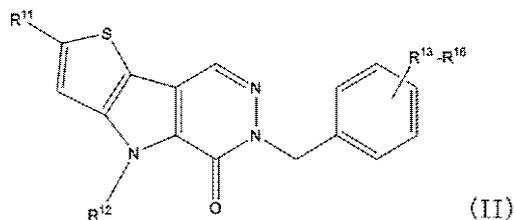
X は CH または N である。))

の化合物であるか、あるいは、

式II:

【0107】

【化20】



【0108】

(式中、

R^{11} は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NCOR^{17}$ 、 $SCOR^{17}$ 、 COR^{17} 、 $OCOR^{17}$ 、 $B(OH)_2$ 、 NO_2 、 $NHCOR^{17}$ 、 CN 、 CHO 、ヒドロキシ $C_1 - C_{10}$ アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^{12} は、 H 、 $C_1 - C_2$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $NCOR^{14}$ 、および SO_2R^{14} からなる群から選択され、

$R^{13} \sim R^{16}$ は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ハロ $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、ヘテロアリール、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NCOR^{17}$ 、 $OCOR^{17}$ 、 $SCOR^{17}$ 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、

SO₂NR¹⁷R¹⁸、CF₃、およびハロゲンからなる群から選択され、かつ、
 R¹⁷およびR¹⁸は、H、C₁-C₁₀アルキル、C₂-C₁₀アルケニル、C₂-
 C₁₀アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₃-C₁₀シクロアルケニル、およ
 びC₆-C₁₀アリールからなる群から独立して選択される。))
 の化合物である、

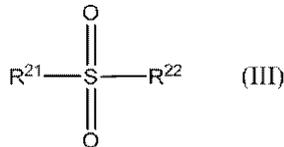
該化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0109】

本発明はさらに、式III:

【0110】

【化21】



10

【0111】

(式中、R²¹およびR²²はアリールであり、該アリールは、C₁-C₁₀アルキル、
 C₃-C₆アルキレン、C₂-C₁₀アルケニル、C₂-C₁₀アルキニル、C₁-C₁₀
 ハロアルキル、C₁-C₁₀ジハロアルキル、C₁-C₁₀トリハロアルキル、C₃-
 C₁₀シクロアルキル、C₃-C₁₀シクロアルケニル、C₆-C₁₀アリール、ヘテロ
 シクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシド、アルキレンジオキシ、OR²³、
 SR²³、NR²³R²⁴、NCOR²³、OCOR²³、SCOR²³、SO₂R²³
 、SO₂NR²³R²⁴、NO₂、B(OH)₂、CNおよびハロゲンからなる群から選
 択される1つ以上の置換基で置換されており、

20

R²³およびR²⁴は、独立してH、C₁-C₁₀アルキル、F、C₂-C₁₀アルケ
 ニル、C₂-C₁₀アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₃-C₁₀シクロアル
 ケニル、COR⁶、およびCF₃である。)

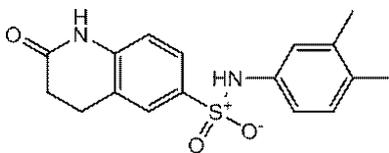
の化合物、または医薬的に許容されるその塩を提供する。

【0112】

式IIIの一つの実施形態では、本発明は以下の化合物:

【0113】

【化22】



【0114】

またはその塩を提供する。

【0115】

本発明はさらに、医薬的に許容される担体、および上記の化合物または塩を含む医薬組
 成物を提供する。

40

【0116】

本発明はさらに、ヒトPKM2の活性化に反応する疾患の治療方法であって、それを必
 要とする患者に、治療有効量の上記の化合物または塩を投与することを含む方法を提供す
 る。

【0117】

本発明はさらに、ヒトPKM2の活性化に反応する疾患を治療するための医薬の製造に
 おける、上記の化合物または塩の使用を提供する。

【0118】

語句「医薬的に許容される塩」は、塩基性または酸性の部分を含む親化合物から、
 従来の化学的方法によって合成される非毒性の塩を包含することを意図する。一般に、そ

50

のような塩は、遊離の酸または塩基の形態のそれらの化合物を、水中もしくは有機溶媒中、またはそれら2つの混合物中の化学量論量の適当な塩基または酸と反応させることにより製造することができる。一般に、エーテル、エチルアセテート、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。好適な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445、および、Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977)に見られる。

【0119】

好適な塩基としては、アルカリ金属塩基およびアルカリ土類金属塩基などの無機塩基（例：ナトリウム、カリウム、マグネシウム、およびカルシウムなどの金属陽イオンを含む塩基）が挙げられる。好適な塩基の非限定的な例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸カリウムが挙げられる。好適な酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、ならびに、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シュウ酸、p-プロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸、脂肪酸、長鎖脂肪酸などの有機酸が挙げられる。酸性部分を有する本発明の化合物の好ましい医薬的に許容される塩としては、ナトリウム塩およびカリウム塩が挙げられる。塩基性部分（例：ピリジル基）を有する本発明の化合物の好ましい医薬的に許容される塩としては、塩酸塩および臭化水素塩が挙げられる。酸性または塩基性の部分を含有する本発明の化合物は、遊離の塩基または酸の形態、あるいは医薬的に許容されるその塩の形態において有用である。

10

20

【0120】

塩が全体として医薬的に許容されるものである限り、および、対イオンが全体としての塩に望ましくない性質を寄与しない限り、本発明の任意の塩の一部を形成する特定の対イオンは通常、重要なものではないことを理解すべきである。

【0121】

上記の化合物および塩は、溶媒和物を形成してもよく、あるいは、無水形態などの実質的に錯体化していない形態で存在してもよいことをさらに理解されたい。本明細書で使用される場合、用語「溶媒和物」とは、分子複合体であって、結晶化溶媒などの溶媒分子が結晶格子に組み込まれているものをいう。溶媒和物に組み込まれている溶媒が水である場合、その分子複合体は水和物と呼ばれる。医薬的に許容される溶媒和物としては、水和物、アルコール付加物（メタノール付加物およびエタノール付加物など）、アセトニトリル付加物などが挙げられる。これらの化合物はまた、多形の形態で存在することもできる。

30

【0122】

本発明はさらに、医薬的に許容される担体、および本明細書に記載した少なくとも一つの化合物または塩を含む医薬組成物に関する。

【0123】

医薬的に許容される担体は、活性化合物に対して化学的に不活性のもの、および、使用条件下において、有害な副作用または毒性を有しないものであることが好ましい。

40

【0124】

担体の選択は、選択された特定の本発明の化合物によって、および、組成物を投与するために使用される特定の方法によって部分的には決定されるであろう。したがって、本発明の医薬組成物について多様な好適な製剤が存在する。経口投与用、エアロゾル投与用、非経口投与用、皮下投与用、静脈投与用、筋肉内投与用、腹腔内投与用、くも膜下腔内投与用、直腸投与用、および腔内投与用の以下の製剤は単に例示であり、何ら限定的なものではない。

【0125】

医薬組成物は非経口的に投与（例：静脈内投与、皮下投与、皮内投与、または筋肉内投

50

与)することができる。したがって、本発明は、非経口投与用の組成物であって、非経口投与のために好適な許容される担体(水性および非水性の等張無菌注射液が挙げられる)中に溶解または懸濁した本発明の化合物または塩の溶液を含むものを提供する。

【0126】

非経口用組成物のための有効な医薬担体のために必要とされるものは、全体的に見て、当業者によく知られている。例えば、BankerおよびChalmers編, *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, pp. 238 - 250 (1982)、および、Toissel, *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, 第4版, pp. 622 - 630 (1986)を参照。そのような溶液は抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および、対象とするレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質、ならびに、水性および非水性の無菌懸濁液(懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤、および保存剤が挙げられる)を含有してもよい。本発明の化合物または塩は、医薬担体中の生理的に許容される希釈剤(無菌の液体または液体混合物)中で投与されてもよい。該液体としては、水、生理食塩水、含水デキストロスおよび関連する糖溶液、アルコール(エタノール、イソプロパノール、またはヘキサデシルアルコールなど)、グリコール類(プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなど)、ジメチルスルホキシド、グリセロールケタール類(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - メタノールなど)、エーテル類(ポリエチレングリコール400など)、油、脂肪酸、脂肪酸エステルもしくはグリセリド、あるいはアセチル化脂肪酸グリセリドであって、医薬的に許容される界面活性剤(石鹼またはデタージェントなど)、懸濁化剤(ペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはカルボキシメチルセルロースなど)、または乳化剤および他の医薬アジュバントを付加したものと付加していないものが挙げられる。

【0127】

非経口用製剤において有用な油としては、石油、動物油、植物油、または合成油が挙げられる。そのような製剤において有用な油の具体例としては、ピーナッツ油、大豆油、ごま油、綿実油、コーン油、オリーブ油、ワセリン、およびミネラル油が挙げられる。非経口用製剤における使用のために好適な脂肪酸としては、オレイン酸、ステアリン酸、およびイソステアリン酸が挙げられる。オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルは、好適な脂肪酸エステルの例である。

【0128】

非経口用製剤における使用のために好適な石鹼としては、脂肪族アルカリ金属塩、アンモニウム塩、およびトリエタノールアミン塩が挙げられる。好適なデタージェントとしては、(a)例えばハロゲン化ジメチルジアルキルアンモニウムおよびハロゲン化アルキルピリジニウムなどの陽イオン性デタージェント、(b)例えばアルキル、アリール、およびオレフィンのスルホン酸塩、アルキル、オレフィン、エーテル、およびモノグリセリドの硫酸塩、ならびにスルホコハク酸塩などの陰イオン性デタージェント、(c)例えば脂肪族アミノオキシド類、脂肪酸アルカノールアミド類、およびポリオキシエチレンポリプロピレンコポリマー類などの非イオン性デタージェント、(d)例えばアルキル - アミノプロピオン酸塩、および2 - アルキル - イミダゾリンの第四級アンモニウム塩などの両性デタージェント、ならびに(e)それらの混合物が挙げられる。

【0129】

非経口製剤は、保存剤および緩衝剤を含有し得る。投与部位における刺激を最小化または除去するために、そのような組成物は、約12 ~ 約17の親水性 - 親油性バランス(HLB)を有する1つ以上の非イオン性界面活性剤を含有してもよい。そのような製剤における界面活性剤の量は、典型的には、約5 ~ 約15重量%の範囲であろう。好適な界面活性剤としてはポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルが挙げられ、これは例えば、ソルビタンモノオレートや、プロピレンオキシドとプロピレングリコールとの縮合により形成される、疎水性塩基とのエチレンオキシドの高分子量付加物などである。非経口製剤は、

アンプルおよびバイアルなどの単回投与量または複数回投与量を封入した容器として提供されてもよく、また、注射のために、使用直前に無菌の液体賦形剤（例えば、水）の添加のみを必要とする凍結乾燥状態で保存されてもよい。即時的な注射用の溶液および懸濁液は、上述した種類の無菌の粉末、顆粒、および錠剤から調製することができる。

【0130】

局所製剤は、経皮的な薬剤放出のために有用な局所製剤を含めて、当業者によく知られており、本発明の文脈において皮膚への適用のために好適である。

【0131】

経口投与のために好適な製剤は、(a)希釈剤（水、生理食塩水、またはオレンジジュースなど）に溶解した治療有効量の本発明の化合物などの溶液、(b)固体または顆粒として所定量の活性成分をそれぞれ含有する、カプセル剤、サシェ剤、錠剤、ロゼンジ、およびトローチ剤、(c)粉末、(d)適当な液体中の懸濁剤、および(e)好適なエマルションから構成され得る。液体製剤は、医薬的に許容される界面活性剤、懸濁化剤、または乳化剤を添加したまたは添加していない、水およびアルコール（例えば、エタノール、ベンジルアルコール、およびポリエチレンアルコール）などの希釈剤を含んでもよい。カプセル形態は、例えば界面活性剤、滑剤、および不活性充填剤（ラクトース、ショ糖、リン酸カルシウム、およびコーンスターチなど）を含有する通常のハードシェルまたはソフトシェルのゼラチンタイプのものであり得る。錠剤形態は、ラクトース、ショ糖、マンニトール、コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸、微結晶セルロース、アカシア、ゼラチン、グアーガム、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、および他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、崩壊剤、湿潤剤、保存剤、着香剤、および医薬的に適合性のある賦形剤のうちの1つ以上を含み得る。ロゼンジ形態は、香料（通常、ショ糖およびアカシアまたはトラガカント）中の活性成分、ならびに、活性成分に加えて、不活性基剤（ゼラチンおよびグリセリン、またはショ糖およびアカシアなど）中に活性成分を含む芳香錠、エマルション、およびゲルなどを含み得、このような賦形剤は当該技術分野で公知である。

【0132】

本発明の化合物または塩は、単独で、または他の好適な成分との組み合わせで、吸入を通じて投与されるエアロゾル製剤に調製され得る。該化合物は、界面活性剤および推進剤と共に、微細に分割された形態で供給されることが好ましい。活性化合物の典型的な割合としては、0.01重量%~20重量%、好ましくは1重量%~10重量%である。界面活性剤は当然ながら非毒性であるべきであり、また、推進剤中で可溶性であることが好ましい。そのような界面活性剤のうちの代表的なものとしては、6個~22個の炭素原子を含有する脂肪酸（カプロン酸、オクタン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リノール酸、リノレン酸、オレステリン酸、オレイン酸など）と脂肪族多価アルコールまたはその環状無水物とのエステルまたは部分エステルである。混合または天然グリセリドなどの混合エステルを用いてもよい。界面活性剤は、組成物の0.1重量%~20重量%、好ましくは0.25重量%~5重量%を構成してもよい。組成物の残りの部分は一般には推進剤である。例えば経鼻送達用のレシチンといった担体を所望により含めることもできる。これらのエアロゾル製剤は、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などの許容される加圧された推進剤中に入れることができる。それらはまた、ネプライザー中またはアトマイザー中など、非加圧式の製剤用の医薬として製剤化されてもよい。そのような噴霧製剤は、粘膜に噴霧するように使用され得る。

【0133】

付加的には、本発明の化合物または塩は、乳化性基剤または水溶性基剤などの様々な基剤と混合することにより、坐剤として製され得る。腔投与のために好適な製剤は、活性成分に加えて、当該技術分野において適切であることが知られているような担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレーの処方として提供され得る。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 4 】

上述した医薬組成物に加えて、本発明の化合物または塩は、シクロデキストリン包接錯体などの包接錯体、またはリポソームとして製剤化され得ることが当業者には理解されるであろう。リポソームは、該化合物を特定の組織（リンパ組織、または癌性の肝細胞など）にターゲティングするのに役立つ。リポソームはまた、本発明の化合物の半減期を増加させるためにも使用され得る。本発明において有用なリポソームとしては、エマルション、フォーム、ミセル、不溶性単分子層、液体結晶、リン脂質分散体、ラメラ層などが挙げられる。それらの製剤において、送達されるべき活性剤は、単独で、または、好適な化学療法剤との組み合わせで、リポソームの部分として組み込まれている。したがって、所望の本発明の化合物またはその塩で充たされたリポソームを、具体的な組織タイプ、例えば肝細胞の部位に向かわせることができ、そこへリポソームは選択された組成物を送達する。本発明において使用するためのリポソームは、ベシクルを形成する標準的な脂質から形成される。該脂質としては、一般には、中性および負の電荷のリン脂質およびステロール（コレステロールなど）が挙げられる。脂質の選択は一般には、例えば、リポソームのサイズ、および血流中でのリポソームの安定性の考慮に左右される。例えば Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980)、ならびに米国特許第4,235,871号、第4,501,728号、第4,837,028号、および第5,019,369号に記載されているような、リポソームを調製するための様々な方法が利用できる。特定の組織タイプの細胞へのターゲティングのために、リポソームに組み込まれるリガンドは、例えば、標的とする組織タイプの細胞表面決定因子に特異的な抗体またはその断片を含み得る。本発明の化合物または塩を含有するリポソーム懸濁液は、投与の様式、送達されている剤、および治療されている疾患のステージに応じて変動する投与量で、静脈内投与、局部（locally）投与、局所（topically）投与などをされ得る。

10

20

【 0 1 3 5 】

好適な投与量および投与レジメンは、当業者に公知の従来の範囲検出技術（range-finding techniques）によって決定することができる。一般に、治療は化合物の最適な投与量未満の少ない用量で開始される。その後、その環境のもとでの最適な効果に達するまで、少量の増分で用量は増加される。本発明の方法は典型的には、個人の体重1kg当たり、約0.1～約300mgの1つ以上の上述の化合物を投与することを伴う。

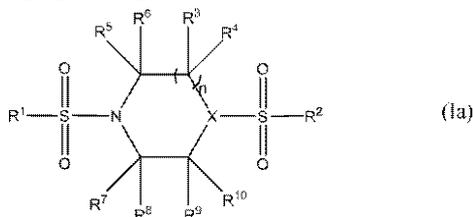
30

【 0 1 3 6 】

本発明はさらに、哺乳動物におけるPK-M2の活性化に反応する疾患の治療方法であって、該疾患に罹患している哺乳動物に対して有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法を提供する。一つの実施形態では、本発明は、PK-M2の活性化に反応する疾患の治療方法であって、それを必要とする患者に治療有効量の式Ia：

【 0 1 3 7 】

【 化 2 3 】



40

【 0 1 3 8 】

（式中、 $n = 1 \sim 3$ であり、 R^1 および R^2 は、アリール、フェニル、またはヘテロアリールであり、該アリール、フェニル、またはヘテロアリールは、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ ジハロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ トリハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、ヘテロ

50

アリール、ヘテロアリールオキシド、アルキレンジオキシ、 OR^4 、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $NCOR^4$ 、 $OCOR^4$ 、 $SCOR^4$ 、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、ニトロ、ボロン酸、およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されており、

R^3 および R^4 は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 COR^6 、 F 、および CF_3 からなる群から独立して選択されるか、あるいは、一緒になって $C=O$ を形成し、

R^5 は H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、または F であり、

$R^6 \sim R^{10}$ は H であり、かつ、

X は CH または N である。) 10

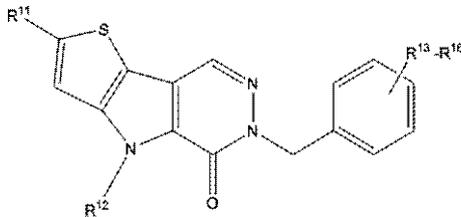
によって表される化合物、または医薬的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

【0139】

別の実施形態では、本発明は、PK-M2の活性化に反応する疾患の治療方法であって、それを必要とする患者に治療有効量の式II:

【0140】

【化24】



20

【0141】

(式中、

R^{11} は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NCOR^{17}$ 、 $SCOR^{17}$ 、 $OCOR^{17}$ 、 $B(OH)_2$ 、およびハロゲンからなる群から選択され、

30

R^{12} は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $NCOR^{17}$ 、および SO_2R^{17} からなる群から選択され、

R^{13} は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、ヘテロアリール、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $NCOR^{17}$ 、 $OCOR^{17}$ 、 $SCOR^{17}$ 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 CF_3 、およびハロゲンからなる群から選択され、かつ、

R^{17} および R^{18} は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、および $C_6 - C_{10}$ アリールからなる群から独立して選択される。) 40

によって表される化合物、または医薬的に許容されるその塩を投与することを含む方法を提供する。

【0142】

PK-M2の活性化に反応する疾患は、癌または貧血であり得る。癌は任意の適切な癌であってよく、例えば、腎癌、卵巣癌、乳癌、CNS癌、白血病、前立腺癌、非小細胞肺癌、結腸癌、または黒色腫であり、特に、腎癌、CNS癌、乳癌、および卵巣癌である。貧血は任意の適切な貧血であってよく、例えば、ヒト赤血球のR型ピルビン酸キナーゼ不全などの溶血性貧血である。

【0143】

50

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

【0144】

疾患状態、特にPK-M2の活性化に反応する疾患の治療のために、本発明の方法において有用であろう化合物を用い、それをヒトに投与する、好適な方法が利用できることを当業者は理解するであろう。一つよりも多くの経路を特定の化合物を投与するために使用することができるが、特定の経路が別の経路よりも即効的かつ有効な反応を提供することがあり得る。したがって、説明した方法は単に例示であり、何ら限定的なものではない。

10

【0145】

本発明にしたがってヒトに投与される投与量は、所望の反応を生じさせるのに十分なものであるべきである。そのような反応としては、治療が所望されるPK-M2の活性化に反応する疾患の悪影響の好転または予防、あるいは、所望の効果の惹起が挙げられる。用量は、ヒトの年齢、状態、および体重、ならびにそのヒトにおける癌の由来、具体的な種類、および癌の程度を含む様々な要因に依存するであろうことを当業者は認識するであろう。投与量の大きさは、投与の経路、タイミング、および頻度、ならびに、特定の化合物の投与に付随する可能性がある何らかの有害な副作用の存在、性質、および程度、そして所望の生理的な効果によっても決定されるであろう。様々な状態または疾患状態は、複数回の投与を伴う長期的な治療を必要とし得ることを当業者は理解するであろう。

20

【0146】

本発明の化合物は任意の好適な方法によって作製することができる。例えば、N,N'-ジアリールスルホンアミド類は、スキーム1に詳述されるような一連のカップリング反応、脱保護、および第二のカップリング反応によって製造された。具体的には、トリエチルアミンの存在下、0で、塩化メチレン中のモノboc保護されたピペラジンを多くのアリールスルホニルクロリドにカップリングして、必要とされるboc保護されたN-アリールスルホンアミドを得た。これらの中間体を塩化メチレン中のTFAを用いて0で脱保護し、続いて第二のアリールスルホニルクロリドにカップリングして、N,N'-ジアリールスルホンアミドアナログを得た。全ての最終化合物を分取スケールのHPLCによって精製した。これらの手順の収率は典型的には高いものであった。同様の手順を用いて、異なる環の大きさの環状ジアミン(アナログ31)、直鎖状ジアミン(アナログ32~36)、内部の第二級アミンおよび環外アミンを有する環系(アナログ37~44)、ならびに様々な置換されたピペラジンを有するアナログ(アナログ45~47)を含む各々のアリールスルホンアミド部分の間の代替的な連結反応を調べた(スキームは示していない)。リード構造と類似する関連するスルホン誘導体のいくつかは、スキーム2にしたがって作った。それらの誘導体を合成するために、N-boc-4-プロモピペリジンを塩基性のDMF中の様々なアリールスルフィドで処理し、適当に置換されたチオールエテルを得た。スルホンへの酸化は、0での塩化メチレン中のmCPBAとの反応により達成した。boc脱保護の後、第二級アミンを様々なアリールスルホニルクロリドにカップリングし、4-(アリールスルホニル)-1-(アリールスルホニル)ピペリジンアナログ(アナログ20および30で表す)を得た。ピペラジン-2-オンのコアを有するN,N'-ジアリールスルホンアミドアナログをスキーム3にしたがって作製した。これらの誘導体は、ピペラジン-2-オンを、遊離のアミン部分に選択的にカップリングする1当量の様々なアリールスルホニルクロリドで処理することを通じて取得した。得られた中間体を、-78でTHF中のLHMDSを用いてアミドを脱プロトン化し、続いて様々なアリールスルホニルクロリドを添加することにより、1,4-ビス(アリールスルホニル)ピペラジン-2-オンに変換し、所望の生成物を良好な収率で生成した(アナログ49および50で表す)。

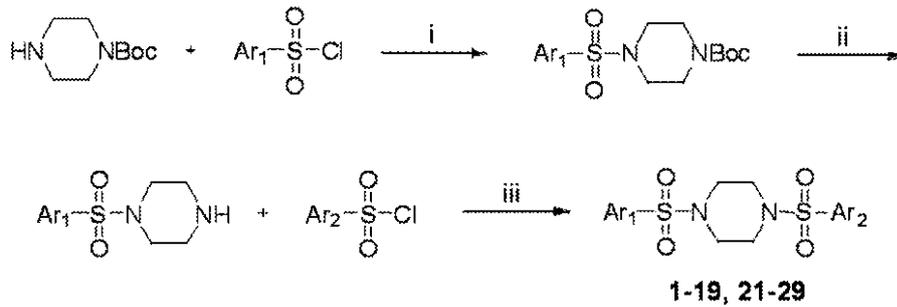
30

40

【0147】

【化25】

スキーム1



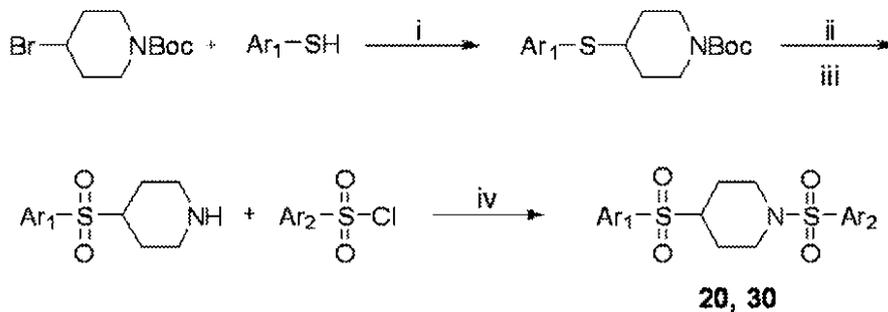
10

条件および試薬: (i) TEA, CH₂Cl₂, 0°C; (ii) TFA, CH₂Cl₂, 0°C;
(iii) TEA, CH₂Cl₂, 0°C.

【0148】

【化26】

スキーム2



20

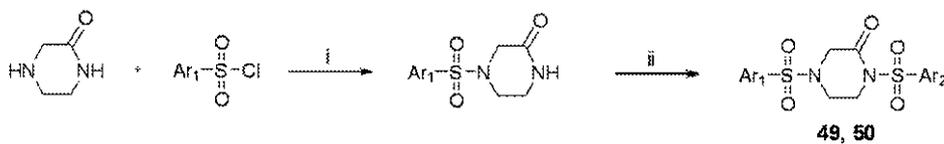
条件および試薬: (i) K₂CO₃, DMF; (ii) MCPBA, CH₂Cl₂, 0°C;
(iii) TFA, CH₂Cl₂, 0°C; (iv) TEA, CH₂Cl₂, 0°C.

30

【0149】

【化27】

スキーム3



条件および試薬: (i) TEA, CH₂Cl₂, 0°C; (ii) LHMDS, THF, -78°C、次いでAr₂SO₂Cl.

40

【0150】

式 I I の化合物、すなわちチエノ [3 , 2 - b] ピロール [3 , 2 - d] ピリダジノンおよびアナログは、以下の通りに製造した。NCGC00031955 66の化学合成に必要な反応順序 (sequence) はスキーム4に従った。いくつかの市販のチオフエン - 2 - カルバルデヒドを 0 でナトリウムエトキシド中のエチル 2 - アジドアセテートと反応させ、対応する 2 - アジド - 3 - (チオフエン - 2 - イル) アクリレートを得た。この中間体を o - キシレン中で還流することにより、良好な収率でコアとなるチエノピロールを得た。ヴィルスマイヤー・ハック反応を用いて、置換されたエチル 6 - ホルミル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 5 - カルボキシレートを形成した。代替的な位

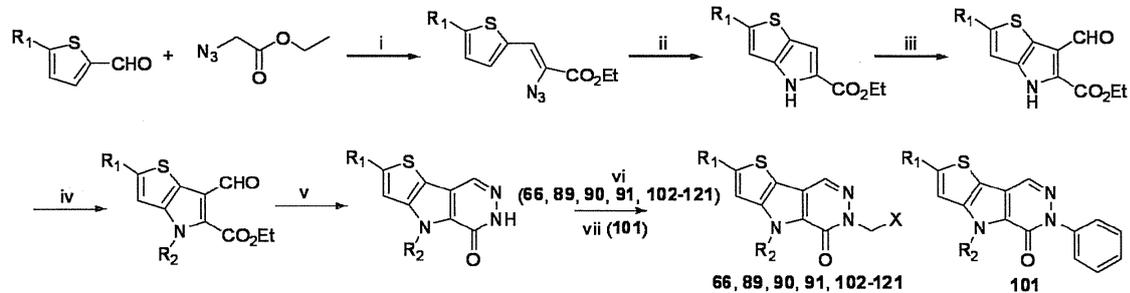
50

置化学的なアシルの挿入の示唆はなかった。一連の実験を通じて、合成を始める前に、ピロール窒素のアルキル化が必要であった。これは、塩基性のDMF中でのヨウ化アルキルでの処理を通じて達成した。合成の残り部分は、還流した2-エトキシエタノール中におけるヒドラジンでの処理を通じたピリダジノンの形成、ならびに、塩基性DMF中における様々なアルキルおよびベンジルブロミドを用いたアミド窒素のアルキル化を伴っていた。アミド窒素のアリール化についても、Buchwaldおよび共同研究者によって開発された銅触媒下での処理(J. Am. Chem. Soc., 123, 7727-7729)を通じて調べられた。

【0151】

【化28】

スキーム4



条件および試薬: (i) Na, EtOH, 0°C; (ii) o-キシレン, 還流; (iii) POCl₃, DMF, 60°C; (iv) R₂I, K₂CO₃, DMF, r. t.; (v) 2-エトキシエタノール, ヒドラジン, 還流; (vi) ベンジルブロミドまたはアルキルブロミド, KO^{tert}-Bu, DMF, r. t.; (vii) ヨードベンゼン, CuI, trans-シクロヘキサン-1, 2-ジオアミン, 1, 4-ジオキサン, 還流

【0152】

この反応順序において5-プロモチオフェン-2-カルバルデヒドを開始試薬として利用することが、多くのアナログの合成の精緻化における要点であった(スキーム5)。2-プロモの最終生成物から、我々は多くの変換を行った。ヨウ化銅存在下、1, 4-ジオキサンを還流しながらナトリウムメトキシドで処理することにより、良好な収率で2-メトキシ誘導体71が得られた。アセトアミドの挿入のために銅触媒を再び用いて、NHAc誘導体84を直接取得した。ニトリルアナログ82は、上昇した温度において該ブロミドをDMF中のCuCNで処理することにより達成した。パラジウム(0)触媒、一酸化炭素、およびトリエチルアミンのMeOH/DMSO溶液は、83のメチルエステル部分を挿入するための良好な戦略であることが立証された。最終生成物中のチオフェンの5位に様々な置換基を有する化合物を得るために、ビニルまたはイソプロペニルのいずれかのボロン酸ピナコールエステルを従来の鈴木・宮浦カップリングに導入して、還元下でエチルまたはイソプロピル誘導体68および69を生じる誘導体を得た。開始ブロミドと同一の還元条件を用いて、試験用のアナログ70を得た。グリニャール試薬の生成は、金属-ハロゲン交換を通じて達成し、この中間体を0でホウ酸トリメチルに曝露し、続いて0.1N水性HCl中で処理することによりボロン酸アナログ86を得た。代替的には、ホルムアルデヒドでグリニャール試薬をクエンチすることにより第二級アルコール88を得、これをDMSO中のIBXでさらに酸化してケトン87とした。DMF中、140において該ブロミドを銅(I)ブロミドを伴うナトリウムメタンチオレートで処理することによりチオールエーテル72を得、mCPBA酸化によりスルホキシド73およびスルホン74を生じさせた。これらはクロマトグラフ法により分離可能であった。

【0153】

10

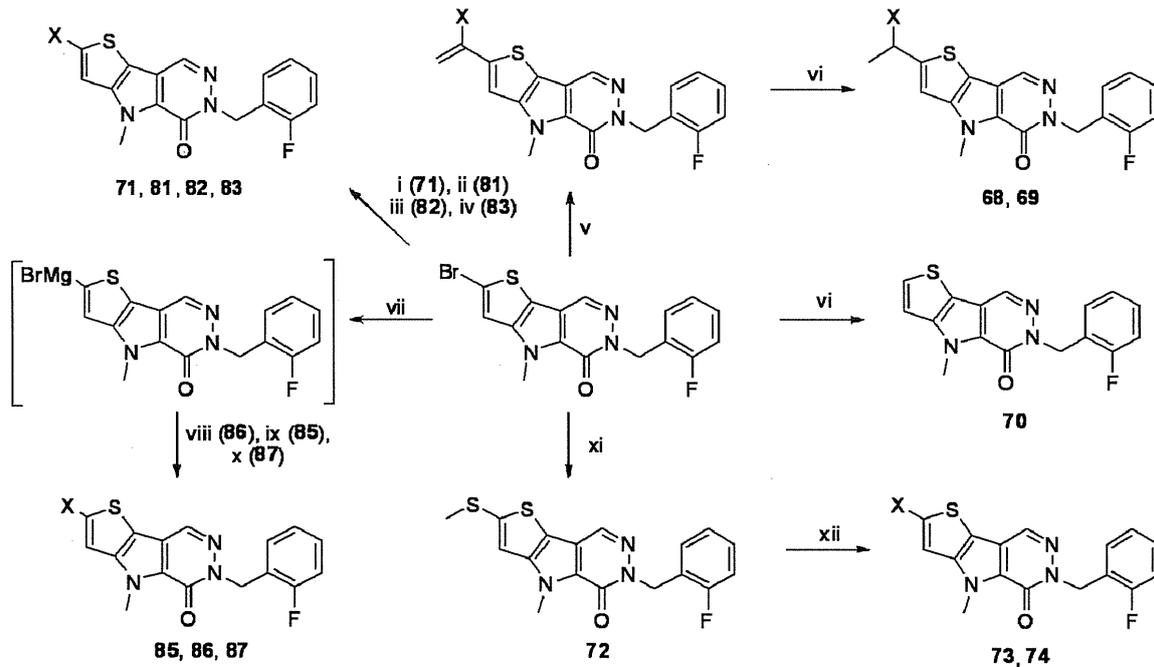
20

30

40

【化29】

スキーム5



条件および試薬: (i) Na, MeOH, CuI, 1, 4-ジオキサン, 還流; (ii) アセトアミド, CuI, trans-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン, ジオキサン, 還流; (iii) CuCN, DMF, 140°C; (iv) CO (1 atm), Pd(OAc)₂, 1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン, Et₃N, MeOH, DMSO, 65°C; (v) ビニルまたはイソプロペニル(isopropenyl)ポロン酸ピナコールエステル, Pd(PPh₃)₂Cl₂, 1M Na₂CO₃/CH₃CN, 120°C, マイクロ波; (vi) Pd/C, H₂ (1 atm), MeOH, r. t.; (vii) iPrMgBr, テトラメチルエチレンジアミン, THF, 15°C, 20分, 次いで開始物質, r. t., 25分; (viii) B(OMe)₃, 0°C, 次いで 0.1N HCl; (ix) CH₃CHO, 0°C; (x) 手順ixに続いて, IBX, DMSO, r. t.; (xi) NaSMc, CuBr, DMF, 140°C; (xii) mCPBA (1.5当量), CH₂Cl₂, r. t.;

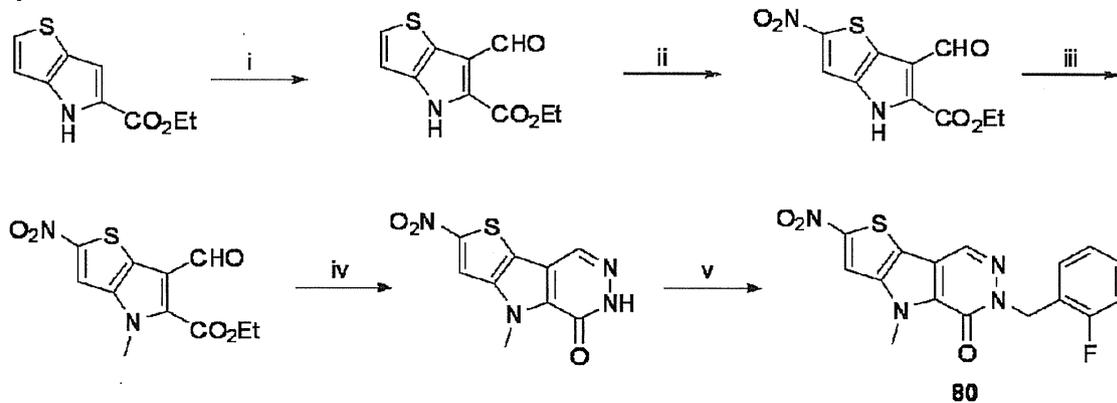
【0154】

6位におけるアルデヒド部分の挿入後、適切なヘテロ環2位に対してニトロ化した(スキーム6)。室温において、エタノール中で進行させることでピリダジノン環の形成がより容易となった。

【0155】

【化30】

スキーム6



条件および試薬: (i) POCl₃, DMF, 60°C; (ii) Cu(NO₃)₂, Ac₂O, 0°Cからr. t.へ; (iii) MeI, K₂CO₃, DMF; (iv) ヒドラジン, EtOH, r. t.; (v) 2-フルオロロベンジルブロミド, K₂CO₃, DMF, r. t.

【0156】

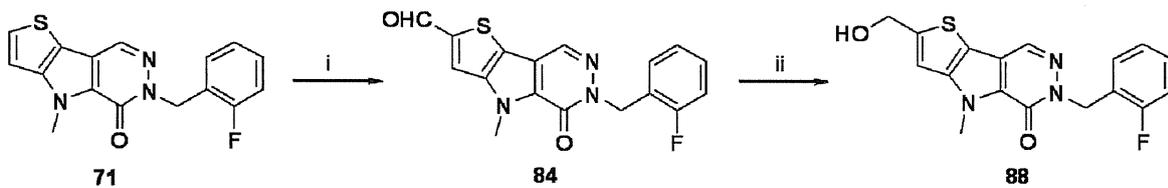
水素結合供与体をコア構造に挿入するために、非置換の誘導体71をチオフェン環の2位で第二のヴィルスマイヤー-ハック反応に導入し(enered)、アルデヒド84を得た(スキーム7)。メタノール中の水素化ホウ素ナトリウムを用いてこの物質を還元す

ることにより、試験用のアルコール 88 を得た。

【 0 1 5 7 】

【 化 3 1 】

スキーム7



条件および試薬: (i) POCl_3 , DMF, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 還流; (ii) NaBH_4 , MeOH.

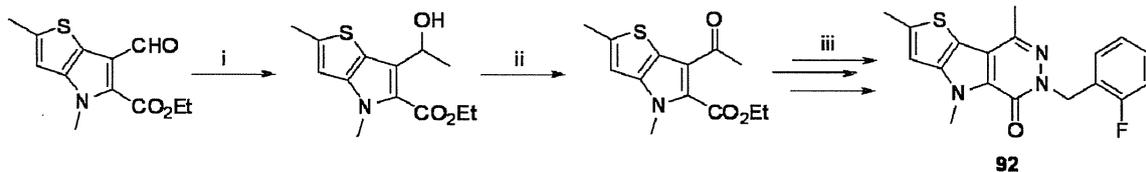
【 0 1 5 8 】

また、ピリダジノン環上において、またはピリダジノン環に対して、直接的に改変を行った。この環系の6つの位置は、修飾を受け入れる唯一の位置であった。孤立した非置換炭素において置換基を付加できるかどうかを調べるために、メチルグリニャール試薬の添加および生じた第二級アルコールのIBX酸化により、アルデヒドをメチルケトンに変換した(スキーム8)。この中間体から、スキーム1のステップivからviを用いて、我々のリード化合物の6メチルバージョンを得た。二つ目の考察は、ピリダジノンからピリミジノンの環系への変更である(スキーム9)。これを達成するために、エチル4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキシレート中間体のニトロ化は、ピロール環の6位で生じるといふ我々の観察を活かした。ニトロ基の還元は、酸性EtOH/H₂O中の塩化スズ(II)での処理により達成し、上昇した温度におけるギ酸アンモニウム(ammonia formate)およびホルムアミドとの縮合によりピリミジノン環を形成した。アミド窒素のベンジル化は、同様の条件下で生じた。

【 0 1 5 9 】

【 化 3 2 】

スキーム8

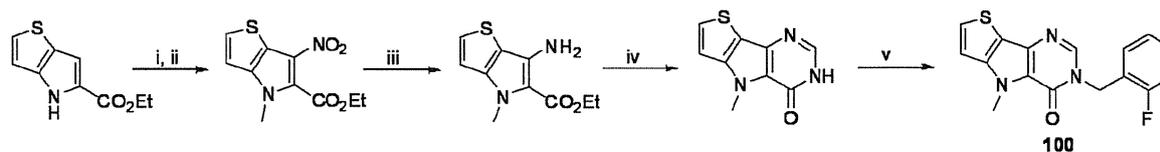


条件および試薬: (i) MeMgCl , THF, -78°C ; (ii) IBX, DMSO, r. t.; (iii) ステップivからvi(スキーム1).

【 0 1 6 0 】

【 化 3 3 】

スキーム9



条件および試薬: (i) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, Ac_2O , 0°C からr. t.へ; (ii) MeI, K_2CO_3 , DMF; (iii) SnCl_2 , HCl, EtOH/H₂O, 35°C ; (iv) NH_2CHO , ギ酸アンモニウム, 120°C ; (v) 2-フルオロベンジルプロミド, K_2CO_3 , EtOH, 還流

【 0 1 6 1 】

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

【 実施例 】

【 0 1 6 2 】

10

20

30

40

50

別段の記載がない限り、全ての反応は、乾燥ガラス器具内の乾燥アルゴンまたは窒素の雰囲気下で行った。示した反応温度は反応槽の温度のことをいい、室温(RT)は25である。全ての溶媒は、Aldrich Chemical Co.から(form)購入した無水のクオリティのものであり、そのまま使用した。市販の開始物質および試薬はAldrich、TCI、およびAcrosから(form)購入し、そのまま使用した。

【0163】

実施例1

【0164】

本実施例は、一つの実施形態に従った本発明の化合物の一般的な製造方法を示す。

10

【0165】

空気または水分に敏感な全ての反応は、オープン乾燥したガラス製品を用いて、窒素の陽圧下で行った。テトラヒドロフラン(THF)、トルエン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルミド(formamide)(DMF)、アセトニトリル、メタノールおよびトリエチルアミンなどの無水溶媒は、Sigma-Aldrichから購入することにより入手した。予備的な精製は、Watersの半分取HPLC上で行った。用いたカラムはPhenomenex Luna C18(5ミクロン、30x75mm)であり、流量は45mL/分であった。移動相はアセトニトリルおよび水(それぞれ、0.1%トリフルオロ酢酸を含有する)から構成されていた。8分間にわたる10%から50%のアセトニトリルの勾配を精製の間を用いた。画分の取得は、UV検出(220nm)によって誘発した。解析的な分析をAgilent LC/MS(Agilent Technologies, Santa Clara, CA)上で行った。方法1:1mL/分の流量、8分のランタイムで、水(0.05%トリフルオロ酢酸を含有する)中の4%から100%のアセトニトリル(0.025%トリフルオロ酢酸を含有する)の7分間の勾配を用いた。Phenomenex Luna C18カラム(3ミクロン、3x75mm)を50の温度で用いた。方法2:1mL/分の流量、4.5分のランタイムで、水(0.05%トリフルオロ酢酸を含有する)中の4%から100%のアセトニトリル(0.025%トリフルオロ酢酸を含有する)の3分間の勾配を用いた。Phenomenex Gemini Phenylカラム(3ミクロン、3x100mm)を50の温度で用いた。純度の決定は、Agilent Diode Array Detectorを用いて行った。質量の決定は、ポジティブモードで、エレクトロスプレーイオン化を伴うAgilent 6130質量分析計を用いて行った。¹H NMRスペクトルをVarian 400MHz分光計で記録した。化学シフトは、CDCl₃溶液についてはテトラメチルシラン(TMS)を内部標準(0ppm)として、あるいはDMSO-d₆溶液については非重水素化溶媒(DMSO-h₆, 2.49ppm)を用いて、ppmで報告される。アッセイのための全てのアナログは、両分析方法に基づいて95%を上回る純度を有していた。高分解能質量分析計は、Agilent 6210飛行時間型LC/MSシステム上で記録した。分子式の確認は、Agilent Masshunterソフトウェア(バージョンB.02)と共にポジティブモードでエレクトロスプレーイオン化を用いて達成した。

20

30

40

【0166】

ほとんどのビス-スルホンアミドは、スキーム1~3に示した1の合成によって例示される、3ステップ、ツーポットの手順(方法Aおよび方法B)で合成した。

【0167】

方法A:

【0168】

1-Boc-ピペラジン(250mg、1.34mmol、1当量)をジクロロメタン(2.5mL)に溶解し、窒素雰囲気下、氷浴中で冷却した。トリエチルアミン(375μL、2.68mmol、2.0当量)を添加し、続いて2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-スルホニルクロリド(346mg、1.48mmol、1.

50

1 当量) を少しずつ添加した。反応液を氷浴中で 1 時間攪拌した後、飽和した水性塩化アンモニウム (~ 3 mL) で反応を停止させた。有機層を飽和した塩化アンモニウムで 2 回、ブラインで 1 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。次いで 95 / 5 ~ 5 / 95 のヘキサン / EtOAc (v / v) 勾配を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、1 - boc - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) ピペラジンを白色粉末として得た (516 mg、収率 89%)。

【0169】

方法 B :

【0170】

1 - Boc - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - スルホニル) ピペラジン (400 mg、1.04 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、氷浴中で冷却した。次いでトリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、溶液を氷浴中で攪拌した。反応は TLC によりモニタリングし、1 時間後に完了した。溶液を氷浴から取り出し、溶媒を真空中で除去して 1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) ピペラジンの TFA 塩を得、これを精製せずに次のステップに用いた。油性の残渣をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、氷浴中で冷却した。トリエチルアミン (580 μ l、4.16 mmol、4 当量) を添加し、続いて 4 - メトキシベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (236 mg、1.14 mmol、1.1 当量) を少しずつ添加した。進行は TLC によりモニタリングし、1 時間後に完了を示した。飽和した水性塩化アンモニウム (~ 3 mL) を用いて反応を停止させた。有機層を飽和した塩化アンモニウムで 2 度、ブラインで 1 度洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。次いで DMSO に溶解し、逆相 HPLC により精製した。

【0171】

スルホン 30 の合成

【0172】

4 - プロモ - 1 - boc ピペリジン (500 mg、1.89 mmol、1 当量) および 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - チオール (318 mg、1.89 mmol、1 当量) を DMF (4 mL) に溶解した。次いで炭酸カリウム (392 mg、2.84 mmol、1.5 当量) を添加し、溶液を 80 °C で 5 時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、エチルアセテート (~ 10 mL) および水 (~ 10 mL) で希釈した。有機層を飽和した水性重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を除去した。粗硫化物をジクロロメタン (6 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。次いで固体の m - CPBA (720 mg、4.16 mmol、最初のチオールに基づいて 2.2 当量) を添加し、懸濁液を 0 °C で 2 時間攪拌した。次いで懸濁液をろ過し、ろ液を 10% 含水ナトリウムチオ硫酸塩、含水重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を除去し、95 / 5 ~ 5 / 95 のヘキサン / EtOAc (v / v) の勾配を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製することにより、所望のスルホンを得た。次いで方法 B (上記を参照) を用いて boc 基を切断し、(2, 6 - ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドを用いることによって) スルホンアミド部分を導入することにより生成物 30 を得、これを DMSO に溶解し、逆相 HPLC によって精製した。

【0173】

1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) ピペラジン (1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.19 - 7.08 (m, 4H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 4.45 - 4.23 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.94 (m, 8H)。LC / MS : 方法 1, 保持時間 : 5.744 分 ; 方法 2, 保持時間 : 3.889 分。HRMS : m / z (M+) = 454.0872 (C₁₉H₂₂N₂O₇S₂ に対する計算値 = 454.0868)。

10

20

30

40

50

【0174】

1, 4 - ビス(2, 3 - ジヒドロベンゾ[*b*][1, 4]ジオキシン - 6 - イルスルホニル)ピペラジン(2)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 4.35 (m, 8H), 3.44 - 3.36 (m, 4H), 3.00 - 2.88 (m, 4H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.114分; 方法2, 保持時間: 3.961分。HRMS: m/z (M+) = 482.0816 (C₂₀H₂₂N₂O₈S₂ に対する計算値 482.0818)。

【0175】

1, 4 - ビス(4 - メトキシフェニルスルホニル)ピペラジン(3)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : 7.58 (d, 4H, J = 6.9 Hz), 7.08 (d, 4H, J = 8.4 Hz), 3.82 (s, 6H), 2.91 (s, 8H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.828分; 方法2, 保持時間: 3.895分。

10

【0176】

4 - (4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ[*b*][1, 4]ジオキシン - 6 - イルスルホニル)ピペラジン - 1 - イルスルホニル)ベンゾニトリル(4)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : 8.07 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.84 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.10 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.31 (m, 4H), 3.03 - 2.91 (m, 8H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.671分; 方法2, 保持時間: 3.879分。HRMS: m/z (M+) = 449.0716 (C₁₉H₁₉N₃O₆S₂ に対する計算値 = 449.0715)。

20

【0177】

1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ[*b*][1, 4]ジオキシン - 6 - イルスルホニル)ピペラジン(5)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : 7.67 (b, 4H), 7.12 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 4.32 (m, 4H), 2.95 (m, 8H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.114分; 方法2, 保持時間: 3.959分。HRMS: m/z (M+) = 458.0380 (C₁₈H₁₉ClN₂O₆S₂ に対する計算値 = 458.0373)。

【0178】

1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ[*b*][1, 4]ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (4 - フルオロフェニルスルホニル)ピペラジン(6)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : 7.72 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 4.32 (m, 4H), 2.93 (m, 8H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.813分; 方法2, 保持時間: 3.893分。HRMS: m/z (M+) = 442.0677 (C₁₈H₁₉FN₂O₆S₂ に対する計算値 = 442.0669)。

30

【0179】

1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ[*b*][1, 4]ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (3 - フルオロフェニルスルホニル)ピペラジン(7)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 4.43 - 4.25 (m, 4H), 3.12 - 3.00 (m, 4H), 2.99 - 2.82 (m, 4H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.853分; 方法2, 保持時間: 3.911分。HRMS: m/z (M+) = 442.0662 (C₁₈H₁₉FN₂O₆S₂ に対する計算値 = 442.0669)。

40

【0180】

1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ[*b*][1, 4]ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (2 - フルオロフェニルスルホニル)ピペラジン(8)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) : 7.84 - 7.68 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 4.44

50

- 4.25 (m, 4H), 3.23 - 3.07 (m, 4H), 3.04 - 2.87 (m, 4H), LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.775分; 方法2, 保持時間: 3.891分。HRMS; m/z (M^+) = 442.0664 ($C_{18}H_{19}FN_2O_6S_2$ に対する計算値 = 442.0669)。

【0181】

1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) ピペラジン (9)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 7.55 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.00 (m, 3H), 4.33 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.13 (m, 4H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.781分; 方法2, 保持時間: 3.889分。HRMS: m/z (M^+) = 460.0570 ($C_{18}H_{18}F_2N_2O_6S_2$ に対する計算値 = 460.0574)。

10

【0182】

1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニルスルホニル) ピペラジン (10)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) : 8.00 - 7.76 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 4.34 (dd, 4H, $J = 12.13, 5.09$ Hz), 3.24 - 3.14 (m, 4H), 3.04 - 2.87 (m, 4H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.076分; 方法2, 保持時間: 3.936分。HRMS; m/z (M^+) = 478.0495 ($C_{18}H_{17}F_3N_2O_6S_2$ に対する計算値 = 478.0480)。

20

【0183】

1 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニルスルホニル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) ピペラジン (11)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 7.22 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.53 (d, 2H, $J = 10.56$ Hz), 4.26 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.31 (m, 4H), 3.11 (m, 4H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.922分; 方法2, 保持時間: 3.911分。HRMS; m/z (M^+) = 490.0698 ($C_{19}H_{20}F_2N_2O_7S_2$ に対する計算値 = 490.0680)。

【0184】

1 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - プロピルフェニルスルホニル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) ピペラジン (12)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 7.44 (dd, 1H, $J = 8.41, 5.67$ Hz), 7.23 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H, $J = 10.17, 5.48$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 8.22$ Hz), 4.32 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 2.66 (t, 2H, $J = 7.43$ Hz), 1.66 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, $J = 7.43$ Hz)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.737分; 方法2, 保持時間: 4.055分。HRMS: m/z (M^+) = 502.1057 ($C_{21}H_{24}F_2N_2O_6S_2$ に対する計算値 = 502.1044)。

30

40

【0185】

3 - (4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) ピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2, 4 - ジフルオロフェノール (13)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 7.25 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 4.33 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 1.84 (b, 1H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.783分; 方法2, 保持時間: 3.888分。HRMS: m/z (M^+) = 476.0542 ($C_{18}H_{18}F_2N_2O_7S_2$ に対する計算値 = 476.0523)。

【0186】

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b

50

】 [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) ピペラジン (1 4) 。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) : 7 . 8 1 (m , 1 H) , 7 . 5 7 (d d d , 1 H , J = 1 0 . 9 6 , 9 . 0 0 , 2 . 3 5 Hz) 7 . 3 2 (t d , 1 H , J = 8 . 5 1 , 2 . 1 5 Hz) , 7 . 2 3 - 7 . 1 1 (m , 2 H) , 7 . 1 1 - 7 . 0 1 (m , 1 H) , 4 . 4 0 - 4 . 2 7 (m , 4 H) , 3 . 2 2 - 3 . 0 8 (m , 4 H) , 3 . 0 3 - 2 . 8 0 (m , 4 H) , LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 5 . 9 1 0 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 9 1 0 分。HRMS : m/z ($M+$) = 4 6 0 . 0 5 8 5 ($C_{18}H_{18}F_2N_2O_6S_2$ に対する計算値 = 4 6 0 . 0 5 7 4) 。

【 0 1 8 7 】

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (フェニルスルホニル) ピペラジン (1 5) 。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) : 7 . 7 3 - 7 . 6 4 (m , 3 H) , 7 . 5 9 (m , 2 H) , 7 . 1 3 - 7 . 0 7 (m , 2 H) , 7 . 0 1 (m , 1 H) 4 . 3 0 (m , 4 H) , 2 . 9 8 - 2 . 8 8 (m , 8 H) 。 LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 5 . 7 0 6 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 8 8 3 分。HRMS : m/z ($M+$) = 4 2 4 . 0 7 6 9 ($C_{18}H_{20}N_2O_6S_2$ に対する計算値 = 4 2 4 . 0 7 6 3) 。

【 0 1 8 8 】

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル) ピペラジン (1 6) 。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , $CDCl_3$) : 7 . 9 6 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (m , 2 H) , 7 . 7 0 (m , 1 H) , 7 . 2 0 (m , 2 H) , 6 . 9 6 (d , 1 H , J = 8 . 6 1 Hz) , 4 . 3 1 (m , 4 H) , 3 . 1 1 (m , 8 H) 。 LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 6 . 2 4 9 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 9 2 0 分。HRMS : m/z ($M+$) = 4 9 2 . 0 6 5 4 ($C_{19}H_{19}F_3N_2O_6S_2$ に対する計算値 = 4 9 2 . 0 6 3 7) 。

【 0 1 8 9 】

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (3 - メトキシフェニルスルホニル) ピペラジン (1 7) 。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) : 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 2 4 (m , 2 H) , 7 . 0 9 (m , 3 H) , 7 . 0 1 (m , 1 H) 4 . 3 1 (m , 4 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H) , 2 . 9 9 (m , 4 H) , 2 . 8 9 (m , 4 H) 。 LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 5 . 8 1 9 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 9 0 2 分。HRMS : m/z ($M+$) = 4 5 4 . 0 8 7 8 ($C_{19}H_{22}N_2O_7S_2$ に対する計算値 = 4 5 4 . 0 8 6 8) 。

【 0 1 9 0 】

1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 4 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ピペラジン (1 8) 。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , $CDCl_3$) : 8 . 6 8 (d , 1 H , J = 4 . 7 Hz) , 7 . 9 2 (m , 2 H) , 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 2 4 (m , 2 H) , 6 . 9 9 (d , 1 H , J = 8 . 6 1 Hz) , 4 . 3 3 (m , 4 H) , 3 . 4 4 (m , 4 H) , 3 . 0 9 (m , 4 H) 。 LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 5 . 2 0 5 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 7 7 2 分。HRMS : m/z ($M+$) = 4 2 5 . 0 7 2 0 ($C_{17}H_{19}N_3O_6S_2$ に対する計算値 = 4 2 5 . 0 7 1 5) 。

【 0 1 9 1 】

2 - (4 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) ピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン 1 - オキシド (1 9) 。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) : 8 . 2 7 (m , 1 H) , 7 . 9 0 (m , 1 H) , 7 . 5 7 (m , 1 H) , 7 . 4 1 (m , 1 H) , 7 . 0 6 (m , 3 H) , 4 . 3 0 (m , 4 H) , 3 . 4 0 (m , 4 H) , 2 . 8 7 (m , 4 H) 。 LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 4 . 6 1 8 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 6 3 0 分。HRMS : m/z ($M+$) = 4 4 1 . 0 6 6 9 ($C_{17}H_{19}N_3O_7S_2$ に対する計算値 = 4 4 1 . 0 6 6 4) 。

【 0 1 9 2 】

10

20

30

40

50

4 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) ピペリジン (20)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.63 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.06 (t, 2H, J = 8.61 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 8.61 Hz), 4.31 (m, 4H), 3.88 (d, 2H, J = 12.1 Hz), 3.08 (m, 1H), 2.40 (td, 2H, J = 11.93, 2.35 Hz), 2.14 (m, 2H), 1.96 (m, 2H)。LC/MS : 方法1, 保持時間 : 5.561分 ; 方法2, 保持時間 : 3.847分。HRMS : m/z (M+) = 459.0634 (C₁₉H₁₉F₂NO₆S₂ に対する計算値 = 459.0622)。

【0193】

1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) ピペラジン (21)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.66 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 3.09 (m, 4H)。LC/MS : 方法1, 保持時間 : 5.829分 ; 方法2, 保持時間 : 3.904分。HRMS : m/z (M+) = 432.0633 (C₁₇H₁₈F₂N₂O₅S₂ に対する計算値 = 432.0625)。

【0194】

1, 4 - ビス (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) ピペラジン (22)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.54 (m, 2H), 7.04 (t, 4H, J = 12 Hz), 3.40 (s, 8H)。LC/MS : 方法1, 保持時間 : 5.851分 ; 方法2, 保持時間 : 3.911分。HRMS : m/z (M+) = 438.0331 (C₁₆H₁₄F₄N₂O₄S₂ に対する計算値 = 438.034)。

【0195】

1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピン - 7 - イルスルホニル) ピペラジン (23)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.72 (m, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 4H), 7.11 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.22 (dt, J = 17.8 Hz, 4 Hz), 3.18 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.14 (m, 2H)。LC/MS : 方法1, 保持時間 : 5.973分 ; 方法2, 保持時間 : 3.925分。HRMS : m/z (M+) = 474.0747 (C₁₉H₂₀F₂N₂O₆S₂ に対する計算値 = 474.0731)。

【0196】

1 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イルスルホニル) - 4 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) ピペラジン (24)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.75 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.17 (s, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.99 (m, 4H)。LC/MS : 方法1, 保持時間 : 5.741分 ; 方法2, 保持時間 : 3.879分。HRMS : m/z (M+) = 446.0427 (C₁₇H₁₆F₂N₂O₆S₂ に対する計算値 = 446.0418)。

【0197】

6 - (4 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) ピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン (25)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.74 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.89 - 6.76 (m, 3H), 4.27 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 2.84 (s, 3H)。LC/MS : 方法1, 保持時間 : 5.514分 ; 方法2, 保持時間 : 3.813分。HRMS : m/z (M+) = 473.0897 (C₁₉H₂₁F₂N₃O₅S₂ に対する計算値 = 473.0891)。

【0198】

1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルホ

10

20

30

40

50

ニル) ピペラジン (26)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.39 (s, 1H), 8.18 - 8.03 (m, 3H), 7.76 - 7.56 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 3.20 - 3.17 (m, 8H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.532分; 方法2, 保持時間: 3.814分。HRMS: m/z (M+) = 452.0673 (C₂₀H₁₈F₂N₂O₄S₂に対する計算値 = 452.0676)。

【0199】

1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (2, 2 - ジメチルクロマン - 6 - イルスルホニル) ピペラジン (27)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.54 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.5 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.36 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.36 (s, 6H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.514分; 方法2, 保持時間: 3.811分。HRMS: m/z (M+) = 486.1100 (C₂₁H₂₄F₂N₂O₅S₂に対する計算値 = 486.1095)。

10

【0200】

5 - (4 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) ピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 1 - メチル - 1H - インドール (28)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.94 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.42 (m, 1H), 7.19 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 2.95 (m, 4H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.893分; 方法2, 保持時間: 3.914分。HRMS: m/z (M+) = 455.0793 (C₁₉H₁₉F₂N₃O₄S₂に対する計算値 = 455.0785)。

20

【0201】

5 - (4 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) ピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - メチルベンゾ [d] チアゾール (29)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.51 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 3.09 (m, 8H), 2.86 (s, 3H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.729分; 方法2, 保持時間: 3.882分; HRMS: m/z (M+) = 473.0353 (C₁₈H₁₇F₂N₃O₄S₃に対する計算値 = 473.0349)。

30

【0202】

1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) ピペリジン (30)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.52 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.07 - 6.97 (m, 3H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.66 (t, 2H, J = 11.93 Hz), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 2H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.584分; 方法2, 保持時間: 3.853分; HRMS: m/z (M+) = 459.0631 (C₁₉H₁₉F₂NO₆S₂に対する計算値 = 459.0622)。

40

【0203】

1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) - 1, 4 - ジアゼパン (31)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.50 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.32 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 2.05 (m, 2H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.812分; 方法2, 保持時間: 3.891分。HRMS: m/z (M+) = 474.0731 (C₁₉H₂₀F₂N₂O₆S₂に対する計算値 = 474.0731)。

【0204】

50

N - (2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニルスルホンアミド) エチル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - スルホンアミド (3 2) 。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : 7 . 5 4 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (m , 2 H) , 7 . 0 6 (m , 2 H) , 6 . 9 6 (d , 1 H , J = 8 . 2 \text{ Hz}) , 5 . 3 7 (b , 1 H) , 4 . 7 3 (b , 1 H) , 4 . 3 1 (m , 4 H) , 3 . 2 5 (m , 2 H) , 3 . 1 4 (m , 2 H) 。 LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 4 . 9 8 6 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 7 1 1 分 。 HRMS : m/z (M^+) = 4 3 4 . 0 4 3 4 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ に対する計算値 = 4 3 4 . 0 4 1 8) 。

【 0 2 0 5 】

N - (3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニルスルホンアミド) プロピル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - スルホンアミド (3 3) 。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 3 4 (m , 2 H) , 7 . 0 4 (m , 2 H) , 6 . 9 6 (d , 1 H , J = 8 . 2 2 \text{ Hz}) , 5 . 4 3 (t , 1 H , J = 6 . 4 6 \text{ Hz}) , 4 . 8 5 (b , 1 H) , 4 . 3 1 (m , 4 H) , 3 . 2 1 (q , 2 H , J = 6 . 2 6 \text{ Hz}) , 3 . 0 5 (t , 2 H , J = 6 . 0 6 \text{ Hz}) , 1 . 7 4 (m , 2 H) 。 LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 5 . 1 1 5 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 7 3 0 分 。 HRMS : m/z (M^+) = 4 4 8 . 0 5 7 1 ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ に対する計算値 = 4 4 8 . 0 5 7 4) 。

【 0 2 0 6 】

N - (4 - (2 , 6 - ジフルオロフェニルスルホンアミド) ブチル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - スルホンアミド (3 4) 。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 0 2 (m , 2 H) , 6 . 9 1 (d , 1 H , J = 8 . 2 2 \text{ Hz}) , 5 . 0 3 (m , 1 H) , 4 . 4 7 (m , 1 H) , 4 . 2 8 (m , 4 H) , 3 . 0 6 (m , 2 H) , 2 . 8 9 (m , 2 H) , 1 . 5 4 (m , 4 H) 。 LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 5 . 2 3 8 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 7 5 7 分 。 HRMS : m/z (M^+) = 4 6 2 . 0 7 3 9 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ に対する計算値 = 4 6 2 . 0 7 3 1) 。

【 0 2 0 7 】

N - (5 - (2 , 6 - ジフルオロフェニルスルホンアミド) ペンチル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - スルホンアミド (3 5) 。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 3 5 (m , 2 H) , 7 . 0 4 (m , 2 H) , 6 . 9 6 (d , 1 H , J = 8 . 6 1 \text{ Hz}) , 5 . 0 0 (b , 1 H) , 4 . 3 2 (m , 4 H) , 3 . 0 7 (q , 1 H , J = 6 . 6 5 \text{ Hz}) , 2 . 9 1 (t , 1 H , J = 6 . 8 5 \text{ Hz}) , 2 . 7 0 (b , 1 H) , 1 . 5 0 (m , 4 H) , 1 . 3 2 (m , 2 H) 。 LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 5 . 4 5 0 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 7 9 8 分 。 HRMS : m/z (M^+) = 4 7 6 . 0 8 9 9 ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ に対する計算値 = 4 7 6 . 0 8 7 7) 。

【 0 2 0 8 】

N - (6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニルスルホンアミド) ヘキシル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - スルホンアミド (3 6) 。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 3 6 (m , 2 H) , 7 . 0 4 (m , 2 H) , 6 . 9 6 (d , 1 H , J = 8 . 6 1 \text{ Hz}) , 4 . 9 9 (b , 1 H) , 4 . 3 2 (m , 4 H) , 3 . 0 8 (m , 2 H) , 2 . 9 1 (m , 2 H) , 1 . 7 2 (b , 1 H) , 1 . 4 7 (m , 4 H) , 1 . 2 7 (m , 4 H) 。 LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 5 . 6 2 9 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 8 3 6 分 。 HRMS : m/z (M^+) = 4 9 0 . 1 0 5 6 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ に対する計算値 = 4 9 0 . 1 0 4 4) 。

【 0 2 0 9 】

N - ((t r a n s) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロフェニルスルホンアミド) シクロヘキシル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - スルホンアミド (3 7) 。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 3

10

20

30

40

50

0 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.91 (d, 1H, J = 8.61 Hz), 4.95 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.28 (m, 4H), 3.25 (b, 1H), 3.00 (b, 1H), 1.84 (m, 4H), 1.24 (m, 4H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.290分; 方法2, 保持時間: 3.760分。HRMS: m/z (M+) = 488.0895 (C₂₀H₂₂F₂N₂O₆S₂ に対する計算値 = 488.0887)。

【0210】

N - (cis) - 4 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホンアミド) シクロヘキシル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - スルホンアミド (38)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.49 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.90 (d, 1H, J = 8.61 Hz), 5.21 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.29 (m, 4H), 3.42 (b, 1H), 3.20 (b, 1H), 1.45 - 1.65 (m, 8H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.507分; 方法2, 保持時間: 3.803分。HRMS: m/z (M+) = 488.0885 (C₂₀H₂₂F₂N₂O₆S₂ に対する計算値 = 488.0887)。

10

【0211】

N - (1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - スルホンアミド (39)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.50 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, J = 8.61 Hz), 4.86 (d, 1H, J = 6.65 Hz), 4.30 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.83 (t, 2H, J = 10.37 Hz), 1.86 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.514分; 方法2, 保持時間: 3.825分。HRMS: m/z (M+) = 474.0744 (C₁₉H₂₀F₂N₂O₆S₂ に対する計算値 = 474.0731)。

20

【0212】

N - (1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド (40)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.50 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.96 (d, 1H, J = 6.65 Hz), 4.37 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.80 (t, 2H, J = 10.4 Hz), 1.89 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.511分; 方法2, 保持時間: 3.825分。HRMS: m/z (M+) = 474.0733 (C₁₉H₂₀F₂N₂O₆S₂ に対する計算値 = 474.0731)。

30

【0213】

N - (1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - スルホンアミド (41)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.52 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.85 (b, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.19 (q, 1H, J = 4.7 Hz), 2.11 (m, 1H), 1.87 (m, 1H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.339分; 方法2, 保持時間: 3.789分。HRMS: m/z (M+) = 460.0578 (C₁₈H₁₈F₂N₂O₆S₂ に対する計算値 = 460.0574)。

40

【0214】

N - (1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド (42)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.51 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.95 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.02 (b, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.19 (q, 1H, J = 4.7 Hz), 2.11 (m, 1H), 1.87 (m, 1H)。

50

1 H), 4.31 (m, 4 H), 3.88 (m, 1 H), 3.59 (m, 2 H), 3.44 (m, 1 H), 3.16 (q, 1 H, J = 4.7 Hz), 2.08 (m, 1 H), 1.88 (m, 1 H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.339分; 方法2, 保持時間: 3.792分。HRMS: m/z (M+) = 460.0587 (C₁₈H₁₈F₂N₂O₆S₂ に対する計算値 = 460.0574)。

【0215】

N - ((1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - スルホンアミド (43)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.53 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.05 (m, 2 H), 6.94 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 4.40 (m, 1 H) 4.30 (m, 4 H), 4.04 (t, 2 H, J = 8.2 Hz), 3.66 (dd, 2 H, J = 8.4, 5.65 Hz), 3.08 (t, 2 H, J = 6.7 Hz), 2.69 (m, 1 H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.295分; 方法2, 保持時間: 3.780分。HRMS: m/z (M+) = 460.0582 (C₁₈H₁₈F₂N₂O₆S₂ に対する計算値 = 460.0574)。

10

【0216】

N - ((1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) - 2, 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド (44)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.51 (m, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.00 (m, 3 H), 5.23 (t, 1 H, J = 6.06 Hz), 4.31 (m, 4 H), 3.78 (t, 2 H, J = 8.2 Hz), 3.47 (dd, 2 H, J = 8.41, 5.67 Hz), 3.10 (t, 2 H, J = 6.7 Hz), 2.62 (m, 1 H)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.234分; 方法2, 保持時間: 3.767分。HRMS: m/z (M+) = 460.0583 (C₁₈H₁₈F₂N₂O₆S₂ に対する計算値 = 460.0574)。

20

【0217】

(S) - 4 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) - 2 - メチルピペラジン (45)。 ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) : 7.55 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.04 (m, 2 H), 6.92 (m, 1 H), 4.30 (m, 4 H), 4.21 (m, 1 H), 3.84 (d, 1 H, J = 12.1 Hz), 3.72 (d, 1 H, J = 12.9 Hz), 3.61 (d, 1 H, J = 12.1 Hz), 3.24 (td, J = 12.5, 3.13 Hz), 2.86 (dd, 1 H, J = 12.1, 2.74 Hz), 2.72 (td, 1 H, J = 11.9, 3.1 Hz), 1.13 (d, 3 H, J = 6.7 Hz)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.873分; 方法2, 保持時間: 3.905分。HRMS: m/z (M+) = 474.0736 (C₁₉H₂₀F₂N₂O₆S₂ に対する計算値 = 474.0731)。

30

【0218】

(R) - 4 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ - 6 - イルスルホニル) - 2 - メチルピペラジン (46)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.55 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.04 (m, 2 H), 6.92 (m, 1 H), 4.30 (m, 4 H), 4.21 (m, 1 H), 3.84 (d, 1 H, J = 12.1 Hz), 3.72 (d, 1 H, J = 12.9 Hz), 3.61 (d, 1 H, J = 12.1 Hz), 3.24 (td, 1 H, J = 12.5, 3.1 Hz), 2.86 (dd, 1 H, J₁ = 12.1, 2.7 Hz), 2.72 (td, 1 H, J = 11.9, 13.0 Hz), 1.13 (d, 3 H, J = 6.7 Hz)。LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.872分; 方法2, 保持時間: 3.905分。HRMS: m/z (M+) = 474.0736 (C₁₉H₂₀F₂N₂O₆S₂ に対する計算値 = 474.0731)。

40

【0219】

50

(S) - 1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 2 - メチルピペラジン (4 8)。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , CDCl_3) : 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 2 2 (m , 2 H) , 7 . 0 0 (m , 3 H) , 4 . 3 3 (m , 5 H) , 3 . 9 2 (d , 1 H , J = 1 3 . 7 \text{ Hz}) , 3 . 7 0 (d , 1 H , J = 1 1 . 4 \text{ Hz}) , 3 . 5 0 (d , 1 H , J = 1 1 . 4 \text{ Hz}) , 3 . 3 8 (m , 1 H) , 2 . 5 3 (dd , 1 H , J = 1 1 . 4 , 3 . 5 \text{ Hz}) , 2 . 3 9 (td , J = 1 1 . 8 , 3 . 3 \text{ Hz}) , 1 . 2 2 (d , 3 H , J = 7 . 0 \text{ Hz}) 。 LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 5 . 9 1 2 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 9 1 0 分。 HRMS : m/z (M^+) = 4 7 4 . 0 7 2 6 ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ に対する計算値 = 4 7 4 . 0 7 3 1) 。

10

【 0 2 2 0 】

(R) - 1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) - 2 - メチルピペラジン (4 7)。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , CDCl_3) : 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 2 2 (m , 2 H) , 7 . 0 0 (m , 3 H) , 4 . 3 3 (m , 5 H) , 3 . 9 2 (d , 1 H , J = 1 3 . 7 \text{ Hz}) , 3 . 7 0 (d , 1 H , J = 1 1 . 4 \text{ Hz}) , 3 . 5 0 (d , 1 H , J = 1 1 . 4 \text{ Hz}) , 3 . 3 8 (m , 1 H) , 2 . 5 3 (dd , 1 H , J = 1 1 . 4 , 3 . 5 \text{ Hz}) , 2 . 3 9 (td , 1 H , J = 1 1 . 8 , 3 . 3 \text{ Hz}) , 1 . 2 2 (d , 3 H , J = 7 . 0 \text{ Hz}) 。 LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 5 . 9 1 0 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 9 1 2 分。 HRMS : m/z (M^+) = 4 7 4 . 0 7 2 7 ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ に対する計算値 = 4 7 4 . 0 7 3 1) 。

20

【 0 2 2 1 】

オキソ - ピペラジン誘導体 4 9 および 5 0 の合成

4 9 による例示

【 0 2 2 2 】

方法 A を用いて 2 , 6 - ジフルオロスルホニル基を導入した。

【 0 2 2 3 】

4 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) ピペラジン - 2 - オン (5 0 0 mg 、 1 . 8 1 mmol 、 1 当量) を THF (5 mL) に溶解し、 - 7 8 に冷却した。次いで LHMDS (1 . 0 M THF 溶液 1 . 8 5 mL 、 1 . 9 mmol 、 1 . 0 5 当量) を滴下で加え、溶液を - 7 8 で 1 時間攪拌した。次いで 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - スルホニルクロリド (5 1 0 mg 、 2 . 1 7 mmol 、 1 . 2 当量) の THF (2 mL) 溶液を冷却された溶液に滴下で加えた。反応液を - 7 8 で 1 5 分間攪拌した後、室温まで温め、さらに 1 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水 (~ 5 mL) で慎重にクエンチし、エチルアセテート (~ 1 5 mL) で希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水で 2 回、ブラインで 1 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残渣を DMSO に溶解し、逆相 HPLC によって精製した。

30

【 0 2 2 4 】

4 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 1 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) ピペラジン - 2 - オン (4 9)。 ^1H NMR (4 0 0 Hz , CDCl_3) : 7 . 5 8 (m , 1 H) , 7 . 2 9 (m , 3 H) , 7 . 0 3 (m , 2 H) , 4 . 3 1 (m , 4 H) , 4 . 0 7 (m , 2 H) , 3 . 8 1 (s , 2 H) , 3 . 4 7 (m , 2 H) 。 LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 5 . 6 3 1 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 8 5 8 分。 HRMS : m/z (M^+) = 4 7 4 . 0 3 7 2 ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ に対する計算値 = 4 7 4 . 0 3 6 7) 。

40

【 0 2 2 5 】

1 - (2, 6 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルスルホニル) ピペラジン - 2 - オン (5 0)。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , CDCl_3) : 7 . 5 8 (m , 1 H) , 7 . 2 9 (m , 3 H) , 7 . 0 3 (m , 2 H) , 4 . 3 3 (m , 4 H) , 4 . 0 7 (m , 2 H) , 3 . 7 8 (s

50

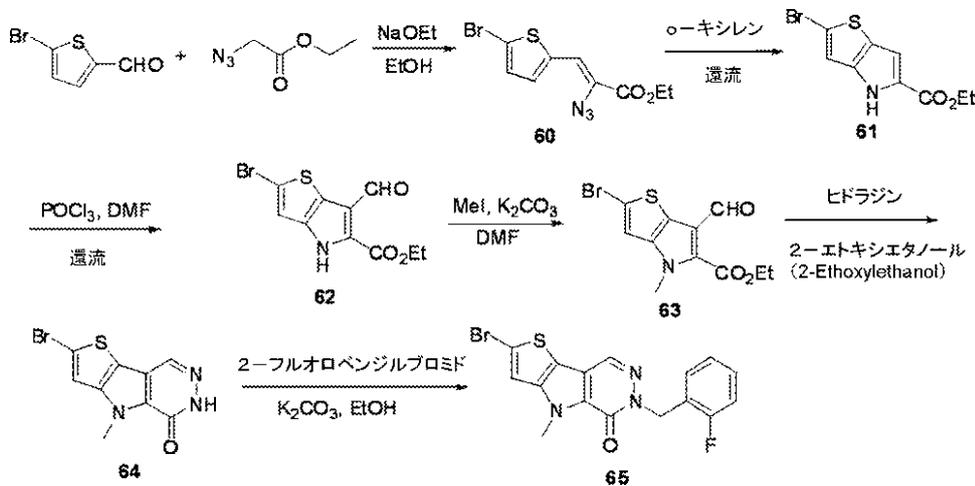
, 2 H), 3.44 (m, 2 H)。LC/MS: 方法 1, 保持時間: 5.612 分; 方法 2, 保持時間: 3.849 分。HRMS: m/z (M^+) = 474.0366 ($C_{18}H_{16}F_2N_2O_7S_2$ に対する計算値 = 474.0367)。

【0226】

式 I I の化合物は以下の通りに作製した。

【0227】

【化34】



10

20

【0228】

エチル 2 - アジド - 3 - (5 - プロモチオフェン - 2 - イル) アクリレート (6 0) 。ナトリウム (2 . 7 6 g 、 1 2 0 m m o l) の無水 E t O H (1 2 0 m L) 溶液を氷浴中で冷却し、5 - プロモ - 2 - ホルミルチオフェン (5 . 7 3 g 、 3 0 m m o l) およびエチルアジドアセテート (1 5 . 4 9 g 、 1 2 0 m m o l) の混合物を 3 0 分間滴下して加えた。浴槽を除去し、反応混合物を室温でさらに別途 3 0 分間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液の冷却溶液 (1 0 0 m L) を添加し、得られた溶液をジエチルエーテル (3 x 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 0 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。還元条件下でジエチルエーテルを除去した後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン : 1 / 5 0) で精製することにより、淡黄色固体としてアクリレート 6 0 (3 . 8 1 g 、 4 2 %) を得た。

30

【0229】

エチル 2 - プロモ - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 5 - カルボキシレート (6 1) 。 o - キシレン中のアクリレート 6 0 (3 . 8 1 g 、 1 2 . 6 m m o l) を 2 0 分間還流した。o - キシレンを除去した後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン : 1 / 1 0) で精製することにより、カルボキシレート 6 1 (2 . 8 3 g 、 8 2 %) を白色固体として得た。

【0230】

エチル 2 - プロモ - 6 - ホルミル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 5 - カルボキシレート (6 2) 。氷 / 水で冷却した DMF (2 . 0 5 m L) に $POCl_3$ を滴下して加え、混合物を 3 0 分間攪拌した。カルボキシレート 6 1 (1 . 9 6 g 、 7 . 1 5 m m o l) の DMF (2 . 5 m L) 溶液をこの温度で加え、混合物を室温まで温めた後、6 0 に加熱した。1 6 時間後、反応混合物を室温に冷却し、氷 / 水に注いだ。混合物を E t O A c (3 x 2 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を飽和 $NaHCO_3$ 水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。有機溶媒を除去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン : 1 / 4) で精製することにより、所望のアルデヒド 6 2 (1 . 6 2 g 、 7 5 %) を白色固体として得た。

40

【0231】

エチル 2 - プロモ - 6 - ホルミル - 4 - メチル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 5 - カルボキシレート (6 3) 。アルデヒド 6 2 (5 1 5 m g 、 1 . 7 0 m m o l) の

50

DMF (5 mL) 溶液に炭酸カリウム (707 mg、5.12 mmol) およびヨードメタン (0.27 mL、3.40 mmol) を加え、得られた混合物を室温で2時間撹拌した。混合物にH₂O (30 mL) およびEtOAc (50 mL) を加え、有機層を分離し、ブラインで乾燥し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。減圧下で有機溶媒を除去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン : 1 / 8) で精製することにより、所望のN-メチル化生成物63 (440 mg、82%) を白色固体として得た。

【0232】

2-プロモ-4-メチル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(64)。N-メチル化生成物63 (420 mg、1.33 mmol) を温かい2-エトキシエタノール (26 mL) に溶解した。還流したヒドラジーン-水和物 (1 mL、31.9 mmol) および2-エトキシエタノール (5 mL) の溶液に、窒素下、製造したN-メチル化生成物62溶液を滴下して2時間にわたって加え、溶液の還流をさらに1時間続けた。室温へ冷却した後、2-エトキシエタノールの約半分を減圧下で除去し、残りの溶液を-20℃で終夜冷凍した。沈殿をろ過し、2-エトキシエタノールで洗浄することにより、所望のピリダジノン64 (354 mg、94%) を白色固体として得た。

10

【0233】

2-プロモ-4-メチル-6-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(65)。ピリダジノン63 (354 mg、1.25 mmol) のEtOH (5 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.02 g、7.35 mmol) および2-フルオロベンジルブロミド (0.94、4.98) を加え、得られた混合物を60℃で2時間加熱した。室温に冷却した後、混合物にH₂O (20 mL) およびEtOAc (50 mL) を加え、有機層を分離してブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。減圧下で溶媒を除去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン : 1 / 4) で精製することにより、所望のピリダジノン65 (371 mg、76%) を白色固体として得た。この化合物を後述する様々な変換を受ける汎用の中間体として用いた。

20

【0234】

このリード化合物の合成のための手順はピリダジノン65と同じである。我々は、ピリダジノン64を2-フルオロベンジルブロミドにカップリングする最終ステップのためのより効率的で一般的な手順も開発した。この手順は、アナログ89~92、102および103~121の合成のために適していた。

30

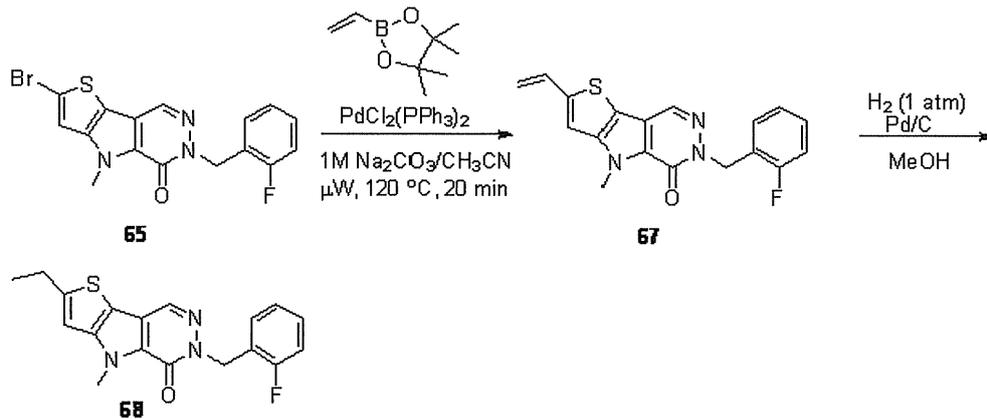
【0235】

2,4-メチル-6-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン (NCGC00031955) (66)。2,4-ジメチル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン (20 mg、0.086 mmol) のDMF (0.5 mL) 溶液にカリウムtert-ブトキシド (1.5当量) および2-フルオロベンジルブロミド (2当量) を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。混合物をシリンジに連結されたフリットによりろ過し、DMFで洗浄した。ろ液の総量は2 mLであった。該DMF溶液を分取HPLCによる精製に直接供することにより所望の生成物を白色固体として得た。この方法で作製した他のアナログについて、収率の範囲は35%から90%である。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.92 (q, 1H, J = 1.2 Hz), 5.53 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 2.64 (d, 3H, J = 1.2 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.313分; 方法2, 保持時間: 3.992分; HRMS: m/z (M+H⁺) = 328.0925 (C₁₇H₁₅FN₃OSに対する計算値 = 328.0920)。

40

【0236】

【化35】



10

【0237】

2 - ビニル - 4 - メチル - 6 - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール [3 , 2 - d] ピリダジノン (6 7) 。マイクロ波容器にプロミド 6 5 (2 4 m g 、 0 . 0 6 m m o l) 、 ビニルボロン酸ピナコールエステル (2 8 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 . 4 m g 、 0 . 0 1 2 m m o l 、 2 0 m o l %) 、 $1\text{M Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液 (0 . 1 6 m L) および CH_3CN (0 . 1 6 m L) を加えた。混合物を窒素で 1 分間パージし、容器に蓋をした。容器を 1 2 0 で 2 0 20 分間マイクロ波に供した。冷却後、蓋を取り除き、混合物を EtOAc (1 0 m L) 中および H_2O (5 m L) 中に分けた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。減圧下で EtOAc を除去した後、粗生成物を分取 TLC (EtOAc / ヘキサン : 1 / 4) により直接精製することにより、アルケン 6 7 (1 6 m g 、 7 5 %) を白色固体として得た。

【0238】

2 - エチル - 4 - メチル - 6 - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール [3 , 2 - d] ピリダジノン (6 8) 。化合物 6 7 (1 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l) の MeOH (1 m L) 溶液に 1 0 w t % Pd/C (5 m g) を加え、 H_2 下 (1 a t m) で 2 時間攪拌した。触媒をろ過し、 MeOH を減圧下で除去することにより 30 残渣を得、それをカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン : 1 / 4) で精製して所望の生成物 6 8 (8 m g 、 8 0 %) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) 8 . 1 9 (s , 1 H) , 7 . 2 4 - 7 . 1 7 (m , 2 H) , 7 . 0 7 - 7 . 0 0 (m , 2 H) , 6 . 8 0 (t , 1 H , $J = 1 . 0 \text{ Hz}$) , 5 . 5 1 (s , 2 H) , 4 . 2 6 (s , 3 H) , 2 . 9 5 (q d , 2 H , $J = 7 . 8 , 1 . 0 \text{ Hz}$) , 1 . 3 7 (t , 3 H , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$) ; LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 6 . 6 5 8 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 4 . 0 5 2 分 ; HRMS : m/z ($\text{M} + \text{H}^+$) = 3 4 2 . 1 0 7 3 ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{OS}$ に対する計算値 = 3 4 2 . 1 0 7 6) 。

【0239】

2 - イソプロピル - 4 - メチル - 6 - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール [3 , 2 - d] ピリダジノン (6 9) 。アナログ 6 9 はアナログ 6 8 と同様の手順で製造した。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) 8 . 1 9 (s , 1 H) , 7 . 2 8 - 7 . 1 7 (m , 2 H) , 7 . 0 7 - 7 . 0 0 (m , 2 H) , 6 . 8 1 (d , 1 H , $J = 0 . 8 \text{ Hz}$) , 5 . 5 1 (s , 2 H) , 4 . 2 6 (s , 3 H) , 3 . 2 8 - 3 . 2 0 (m , 1 H) , 1 . 3 9 (d , 6 H , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$) ; LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 6 . 9 4 2 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 4 . 1 0 6 分 ; HRMS : m/z ($\text{M} + \text{H}^+$) = 3 5 6 . 1 2 3 0 ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{OS}$ に対する計算値 = 3 5 6 . 1 2 3 3) 。

【0240】

4 - メチル - 6 - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b]

50

ピロール[3, 2-d]ピリダジノン(70)。65(20 mg、0.051 mmol)のMeOH(5 mL)溶液に10 wt% Pd/C(10 mg)を加え、H₂下(1 atm)で1時間攪拌した。触媒をCeliteTMのパッドを通じてろ過し、MeOHを減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン:1/4)で精製することにより、脱臭素化生成物70(13 mg、81%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.27(s, 1H), 7.55(d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.27-7.21(m, 2H), 7.10(d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.09-7.04(m, 2H), 5.54(s, 2H), 4.34(s, 3H); LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.995分; 方法2, 保持時間: 3.925分; HRMS: m/z(M+H⁺) = 314.0760(C₁₆H₁₃FN₃O₅に対する計算値 = 314.0763)。

10

【0241】

2-メトキシ-4-メチル-6-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール[3, 2-d]ピリダジノン(71)。無水MeOH(0.27 mL)にナトリウム片(16 mg、0.69 mmol)をゆっくり加えた。H₂の生成が終わった後、過剰なMeOHを減圧下で除去した。新たに製造したナトリウムメトキシドに65(34 mg、0.087 mmol)、CuI(3.3 mg、0.017 mmol)、およびジオキサン(0.3 mL)を加え、混合物を16時間還流した。室温へ冷却した後、混合物を水中およびEtOAc中に分け、水層をEtOAcでさらに抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。有機溶媒の除去後、残渣を分取HPLCで直接精製することにより、所望のメトキシ置換されたアナログ71(7 mg、回収された出発物質に基づいて44%)および回収された出発物質(16 mg)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.14(s, 1H), 7.26-7.20(m, 2H), 7.09-7.03(m, 2H), 6.27(s, 1H), 5.53(s, 2H), 4.25(s, 3H), 4.01(s, 3H); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.169分; 方法2, 保持時間: 3.939分; HRMS: m/z(M+H⁺) = 344.0868(C₁₇H₁₅FN₃O₂Sに対する計算値 = 344.0869)。

20

【0242】

2-メチルチオ-4-メチル-6-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール[3, 2-d]ピリダジノン(72)。65(50 mg、0.13 mmol)のDMF(0.5 mL)溶液に銅(I)ブロミド(18 mg、0.13 mmol)およびナトリウムチオメトキシド(27 mg、0.38 mmol)を加え、混合物を140℃で2時間加熱した。室温へ冷却した後、混合物をEtOAc(10 mL)および水(10 mL)中に分けた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。有機溶媒の除去後、残渣を分取HPLCで精製することにより、所望のチオメチルアナログ71(16 mg、35%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.18(s, 1H), 7.25-7.19(m, 2H), 7.09(s, 1H), 7.07-7.02(m, 2H), 5.51(s, 2H), 4.26(s, 3H), 2.58(s, 3H); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.570分; 方法2, 保持時間: 4.063分; HRMS: m/z(M+H⁺) = 360.0637(C₁₇H₁₅FN₃O₂S₂に対する計算値 = 360.0641)。

30

40

【0243】

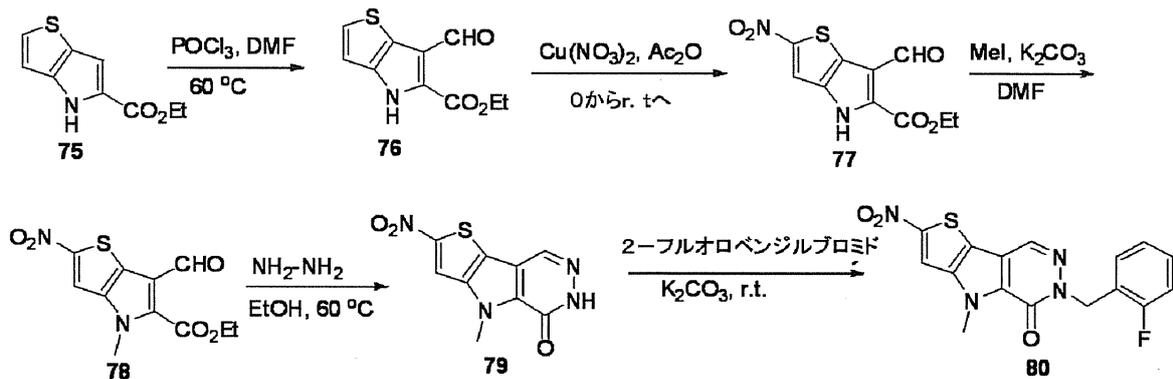
2-メチルスルフィニル-4-メチル-6-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール[3, 2-d]ピリダジノン(73)および2-メチルスルホニル-4-メチル-6-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール[3, 2-d]ピリダジノン(74)。7(25 mg、0.069 mmol)のDCM(2 mL)溶液にmCPBA(1.5当量)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をDCM(10 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒の除去後、粗生成物を分取HPLCで精製することにより、スルホキシド73(10 mg、40%)およびスルホン74(9 mg、36%)を得

50

た。73: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.28 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.34 (s, 3H), 3.01 (s, 3H); LC/MS: 方法1, 保持時間, 4.967分; 方法2, 保持時間, 3.683分; HRMS: m/z ($M+H^+$) = 376.0587 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ に対する計算値 = 376.0590)。74: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.28 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.36 (s, 3H), 3.26 (s, 3H); LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.621分; 方法2, 保持時間: 3.830分; HRMS: m/z ($M+H^+$) 392.0537 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2^+$ に対する計算値) 392.0539。

【0244】

【化36】



【0245】

エチル6-ホルミル-2-ニトロ-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキシレート(77)。カルボキシレート76は62と同様の手順で作製した。無水酢酸(2 mL)中に溶解した粉碎 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 水和物(234 mg, 0.97 mmol)を、氷/水浴で冷却した無水酢酸(5 mL)中に溶解した76(240 mg, 1.08 mmol)溶液に、滴下しながら加えた。1.5時間で添加を完了し、混合物を室温で2時間攪拌した。塩をろ過し、ろ液を氷/水中に導入した。混合物をジエチルエーテル(3 x 10 mL)で抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥した。有機溶媒を除去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン: 1/2)で精製することにより、カルボキシレート77(236 mg、82%)を淡黄色固体として得た。

【0246】

2-ニトロ-4-メチル-6-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(80)。メチル化中間体78を化合物63として作製した。77(150 mg, 0.53 mmol)のEtOH(15 mL)溶液にヒドラジン(0.4 mL, 12.72 mmol)を加え、該溶液を30分間攪拌した。EtOHおよび過剰のヒドラジンを除去することにより所望のピリダジノン79を得た。79(133 mg, 0.53 mmol)のDMF(5 mL)溶液に炭酸カリウム(439 mg, 3.18 mmol)および2-フルオロベンジルブロミド(501 mg, 2.65 mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をEtOAc(30 mL)および水(30 mL)中に分けた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。有機溶媒の除去後、残渣を分取HPLCで直接精製することにより、ニトロ置換アナログ80(70 mg、37%)を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.37 (s, 3H); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.185分; 方法2, 保持時間:

10

20

30

40

50

3.978分; HRMS: m/z ($M+H^+$) = 359.0607 ($C_{16}H_{12}FN_4O_3S$ に対する計算値 = 359.0614)。

【0247】

2-アセチルアミド-4-メチル-6-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]-ピリダジノン(81)。65(23mg, 0.059mmol)、CuI(2.2mg, 0.012mmol)、 K_3PO_4 (28mg, 0.12mmol)、アセトアミド(14mg, 0.24mmol)、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(3.4mg, 0.024mmol)およびジオキサソ(0.5mL)の混合物をチューブ内に密封し、油浴中90で16時間攪拌しながら加熱した。混合物を水(5mL)とDCM(5mL)との間で分けた。水層を分離し、DCM(2x5mL)でさらに抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。有機溶媒を除去した後、残渣を分取HPLCで直接精製することにより、81(11mg, 51%)を白色固体として得た。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) 8.21(s, 1H), 8.01(br. s, 1H), 7.27-7.20(m, 2H), 7.09-7.03(m, 2H), 6.74(s, 1H), 5.53(s, 2H), 4.26(s, 3H), 2.26(s, 3H); LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.186分; 方法2, 保持時間: 3.727分; HRMS: m/z ($M+H^+$) = 371.0974 ($C_{18}H_{16}FN_4O_2S$ に対する計算値 = 371.0978)。

10

【0248】

2-シアノ-4-メチル-6-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(82)。プロモ置換されたアナログ65(20mg, 0.051mmol)のDMF(0.3mL)溶液にCuCN(9.1mg, 0.10mmol, 2当量)を加え、 N_2 雰囲気下、140で混合物を終夜加熱した。室温へ冷却した後、混合物をろ過し、EtOAc(10mL)で洗浄した。ろ液を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。有機溶媒を除去した後、残渣を分取HPLCで精製することにより、所望のシアノ置換されたアナログ82(7mg, 40%)を白色固体として得た。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) 8.26(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.32-7.23(m, 2H), 7.10-7.05(m, 2H), 5.53(s, 2H), 4.35(s, 3H); LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.905分; 方法2, 保持時間: 3.907分; HRMS: m/z ($M+H^+$) = 339.0712 ($C_{17}H_{12}FN_4OS$ に対する計算値 = 339.0716)。

20

30

【0249】

メチル4-メチル-6-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン-2-カルボキシレート(83)。65(40mg, 0.10mmol)のMeOH(0.37mL)およびDMSO(0.37mL)溶液に、Pd(OAc) $_2$ (5.7mg, 0.025mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)(10.5mg, 0.025mmol)およびトリエチル-アミン(16 μ l, 0.11mmol)を加え、混合物を一酸化炭素(1atm)雰囲気下に交換し、65で終夜加熱した。室温へ冷却した後、混合物をEtOAc(10mL)中に入れ、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥した。有機溶媒を除去した後、残渣を分取HPLCで精製することにより、カルボキシレート83(17mg, 46%)を白色固体として得た。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) 8.28(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.30-7.23(m, 2H), 7.11-7.04(m, 2H), 5.54(s, 2H), 4.34(s, 3H), 3.96(s, 3H); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.170分; 方法2, 保持時間: 3.949分; HRMS: m/z ($M+H^+$) = 372.0816 ($C_{18}H_{15}FN_3O_3S$ に対する計算値 = 372.0818)。

40

【0250】

50

2 - ホルミル - 4 - メチル - 6 - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール [3 , 2 - d] ピリダジノン (84) 。氷 / 水で冷却した DCE (1 mL) 中の DMF (52 μ l , 0 . 67 mmol) に POCl₃ (42 μ l , 0 . 46 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。DCE (1 . 2 mL) 中のアナログ 70 (70 mg , 0 . 22 mmol) を加え、混合物を 24 時間還流した。冷却後、混合物を氷 / 水中に注ぎ、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。有機溶媒を除去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン : 1 / 3) で精製することにより、84 (19 mg , 25 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 10 . 00 (s , 1 H) , 8 . 31 (s , 1 H) , 7 . 78 (s , 1 H) , 7 . 32 - 7 . 23 (m , 2 H) , 7 . 10 - 7 . 05 (m , 2 H) , 5 . 54 (s , 2 H) , 4 . 37 (s , 3 H) ; LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 5 . 734 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 878 分 ; HRMS : m / z (M + H⁺) = 342 . 0708 (C₁₇H₁₃FN₃O₂S に対する計算値 = 342 . 0713) 。

【 0251 】

2 - ヒドロキシルメチル - 4 - メチル - 6 - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール [3 , 2 - d] ピリダジノン (85) 。対応するアルデヒド 84 を、MeOH 中、水素化ホウ素ナトリウムで還元することによって、アナログの作製を行った。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM 1 / 10) で精製することにより、85 (10 mg , 99 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 8 . 20 (s , 1 H) , 7 . 30 - 7 . 22 (m , 2 H) , 7 . 10 - 7 . 02 (m , 2 H) , 6 . 98 (s , 1 H) , 5 . 53 (s , 2 H) , 4 . 89 (s , 2 H) , 4 . 25 (s , 3 H) , 2 . 50 (br . s , 1 H) ; LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 5 . 143 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 682 分 ; HRMS : m / z (M + H⁺) = 344 . 0868 (C₁₇H₁₅FN₃O₂S に対する計算値 = 344 . 0869) 。

【 0252 】

4 - メチル - 6 - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール [3 , 2 - d] ピリダジノン , 2 - イルボロン酸 (86) 。テトラメチルエチレンジアミン (36 mg , 0 . 31 mmol) の THF (1 . 3 mL) 溶液に 15 でイソプロピルマグネシウムクロリド (0 . 16 mL , THF 中 2 M) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。アナログ 65 (100 mg , 0 . 26 mmol) を固体としてこの混合物に加え、室温で 15 分間攪拌した後、0 に冷却した。混合物にボロン酸トリメチル (trimethylboronate) (57 μ l , 0 . 51 mmol) を加え、混合物を 0 でさらに別途 10 分間攪拌した。混合物を 0 . 1 N HCl でクエンチし、EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥した。有機溶媒を除去し、残渣を分取 HPLC で直接精製することにより、ボロン酸 86 (39 mg , 43 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 8 . 32 (s , 1 H) , 7 . 58 (s , 1 H) , 7 . 28 - 7 . 20 (m , 2 H) , 7 . 12 - 7 . 04 (m , 2 H) , 5 . 54 (s , 2 H) , 4 . 31 (s , 3 H) , 3 . 25 (s , 2 H) ; 方法 1 , 保持時間 : 5 . 112 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 715 分 ; HRMS : m / z (M + H⁺) = 358 . 0833 (C₁₆H₁₄BFN₃O₃S に対する計算値 = 358 . 0833) 。

【 0253 】

2 - アセチル - 4 - メチル - 6 - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール [3 , 2 - d] ピリダジノン (87) 。アルコール 88 (10 mg , 0 . 028 mmol) の DMSO (0 . 3 mL) 溶液に IBX (24 mg , 0 . 084 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc (10 mL) と飽和 NaHCO₃ 水 (5 mL) との間で分けた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥した。有機溶媒を除去した後、残渣を分取 HPLC で精製することに

10

20

30

40

50

より、所望のケトン (9 mg, 90%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.28 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.36 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.383分; 方法2, 保持時間: 3.888分; HRMS: m/z (M+H⁺) = 356.0868 (C₁₈H₁₅FN₃O₂S に対する計算値 = 356.0869)。

【0254】

2 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチル - 6 - [(2 - フルオロフェニル)メチル] - 4H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - [3, 2 - d]ピリダジノン (88)。
 テトラメチルエチレンジアミン (12 mg, 0.10 mmol) の THF (0.4 mL) 溶液に 15 でイソプロピルマグネシウムクロリド (0.05 mL, THF 中 2 M, 0.10 mmol) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。ブromo置換アナログ 65 (30 mg, 0.076 mmol) を固体としてこの温度で加え、混合物を室温でさらに 15 分間攪拌した後、0 に冷却した。中間体化されたグリニャール試薬を過剰の冷アセトアルデヒドで処理し、混合物を 0 で 10 分間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水で反応を停止させた後、混合物を水 (5 mL) と EtOAc (5 mL) との間で分け、水層を EtOAc (2 x 5 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。有機溶媒を除去した後、残渣を分取 HPLC で精製することにより、88 (6.8 mg, 23%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.18 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.63 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 1.65 (d, 3H, J = 6.4 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.381分; 方法2, 保持時間: 3.769分; HRMS: m/z (M+H⁺) = 358.1024 (C₁₈H₁₇FN₃O₂S に対する計算値 = 358.1026)。

【0255】

アナログ 89 ~ 91 は 66 と同様の手順で作製した。アナログ 89 について、ピロール環上の窒素は Boc で保護し、Boc は酸性条件下で除去した。

【0256】

2 - メチル - 6 - [(2 - フルオロフェニル)メチル] - 4H - チエノ[3, 2 - b]ピロール [3, 2 - d]ピリダジノン (89)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 11.52 (br. s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.74 (q, 1H, J = 0.8 Hz), 5.65 (s, 2H), 2.62 (d, 3H, J = 0.8 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.540分; 方法2, 保持時間: 3.806分; HRMS: m/z (M+H⁺) = 314.0761 (C₁₆H₁₃FN₃O₂S に対する計算値 = 314.0763)。

【0257】

2 - メチル - 4 - エチル - 6 - [(2 - フルオロフェニル)メチル] - 4H - チエノ[3, 2 - b]ピロール [3, 2 - d]ピリダジノン (90)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.24 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.82 (q, 1H, J = 0.8 Hz), 5.53 (s, 2H), 4.75 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.65 (d, 3H, J = 0.8 Hz), 1.48 (t, 3H, J = 7.2 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.630分; 方法2, 保持時間: 4.052分; HRMS: m/z (M+H⁺) = 342.1075 (C₁₈H₁₇FN₃O₂S₂ に対する計算値 = 342.1076)。

【0258】

2 - メチル - 4 - イソプロピル - 6 - [(2 - フルオロフェニル)メチル] - 4H - チエノ[3, 2 - b]ピロール [3, 2 - d]ピリダジノン (91)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.22 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H),

10

20

30

40

50

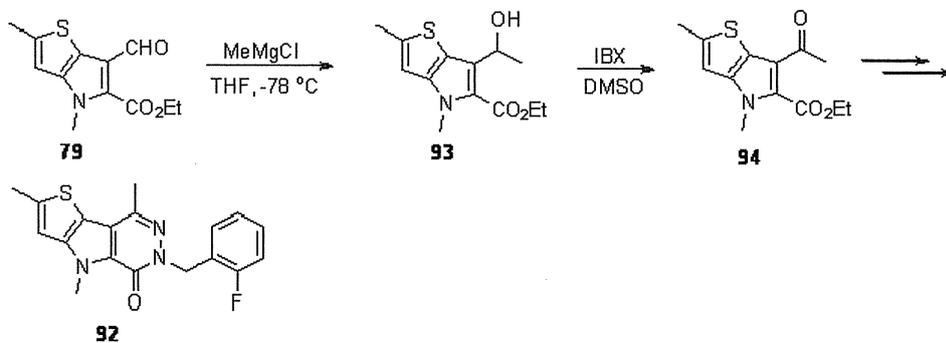
7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.93 (q, 1H, J = 1.0 Hz), 6.25 - 6.14 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 2.65 (d, 3H, J = 1.0 Hz), 1.58 (d, 6H, J = 7.2 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.897分; 方法2, 保持時間: 4.100分; HRMS: m/z (M + H⁺) = 356.1232 (C₁₉H₁₉FN₃O₂に対する計算値 = 356.1233)。

【0259】

2, 4, 8 - メチル - 6 - [(2 - フルオロフェニル)メチル] - 4H - チエノ[3, 2 - b]ピロール[3, 2 - d] - ピリダジノン(92)。-78 に冷却したカルボキシレート79(251mg, 1.00mmol)のTHF(5mL)溶液に、THF中の3M MeMgCl(0.33mL, 1mmol)溶液を加えた。処理後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン: 1/2)で精製することにより、所望の第二級アルコール93(135mg, 54%)を白色固体として得た。アナログ87の製造と同様の手順により、第二級アルコールをIBXを用いてメチルケトン94(95%)に酸化した。66の作製と同様の手順にしたがってアナログ92を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.82 (q, 1H, J = 1.0 Hz), 5.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 2.65 (d, 3H, J = 1.0 Hz), 2.56 (s, 3H); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.659分; 方法2, 保持時間: 3.762分; HRMS: m/z (M + H⁺) = 342.1077 (C₁₈H₁₇FN₃O₂に対する計算値 = 342.1076)。

【0260】

【化37】



【0261】

エチル - 6 - ニトロ - 4H - チエノ[3, 2 - b]ピロール - 5 - カルボキシレート(95)。無水酢酸(8.2mL)に溶解した粉碎Cu(NO₃)₂水和物(953mg, 4.10mmol)を無水酢酸(10mL)に溶解したカルボキシレート96の溶液に0で滴下した。添加を1.5時間で完了した後、混合物を室温で2時間攪拌した。ろ過した後、有機層を氷上に注ぎ、ジエチルエーテル(3 x 30mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。有機溶媒を除去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン: 1/6)で精製することにより、別のニトロ化生成物95(300mg, 25%)と共に、所望のニトロ化生成物94(148mg, 12%)を淡黄色固体として得た。

【0262】

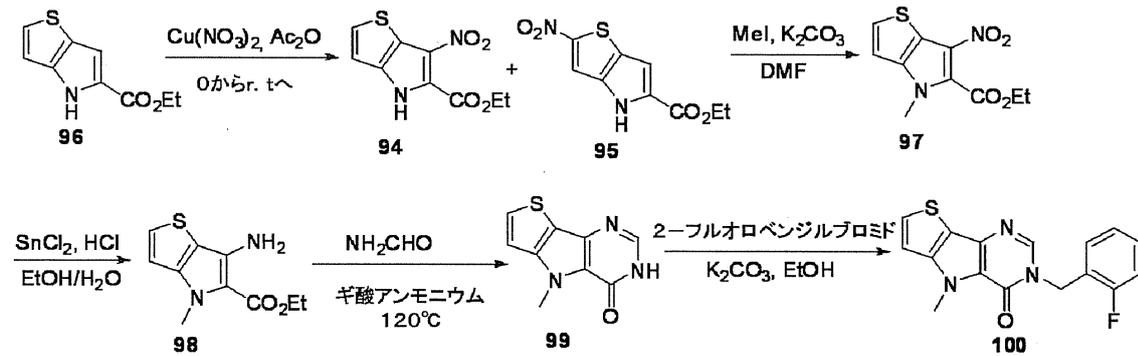
10

20

30

40

【化38】



10

【0263】

エチル - 6 - アミノ - 4 - メチル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 5 - カルボキシレート (9 8) 。化合物 9 4 をヨードメタンおよび炭酸カリウムで処理することにより N - メチル化生成物 9 7 を得た。EtOH (1 . 3 mL) 中の 9 7 (6 0 mg , 0 . 2 4 mmol) に塩化スズ (II) (3 5 8 mg , 1 . 8 9 mmol) を加えた。濃 HCl (1 . 3 mL) を 0 で滴下して加え、混合物を 3 5 で 2 時間加熱した。LC / MS により、反応が完了し、所望のアミンが形成されたことを確認した。混合物を室温に冷却した後、1 N NaOH 水溶液で pH = 9 に混合物を中性化し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。有機溶媒を除去した後、アミン 9 8 (4 9 mg) の粗生成物を次のステップのために直接用いた。

20

【0264】

4 - メチル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール [3 , 2 - d] ピリミジノン (9 9) 。アミン 9 8 (4 9 mg , 0 . 2 2 mmol) にギ酸アンモニウム (2 2 mg , 0 . 3 5 mmol) 、およびホルムアミド (0 . 3 mL) を加え、混合物を密閉したチューブ中で 1 6 時間、1 2 0 で加熱した。室温へ冷却した後、混合物を氷 / 水中に注ぎ、EtOAc (3 x 1 0 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶媒を除去してピリミジノン 9 9 の粗生成物 (4 0 mg) を得、これを次のステップのために直接用いた。

【0265】

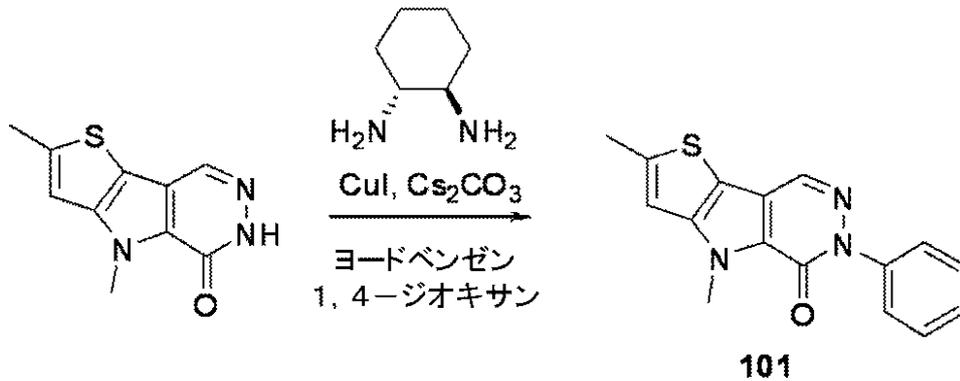
4 - メチル - 6 - [(2 - フルオロフェニル) メチル] - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール [3 , 2 - d] ピリミジノン (1 0 0) 。EtOH (2 mL) 中のピリミジノン 9 9 (4 0 mg , 0 . 2 0 mmol) に炭酸カリウム (3 8 mg , 0 . 2 7 mmol) および 2 - フルオロベンジルブロミド (4 4 mg , 0 . 2 4 mmol) を加え、混合物を 1 時間還流した。冷却した後、混合物を水 (1 0 mL) と EtOAc (1 0 mL) との間で分けた。水層を EtOAc (2 x 1 0 mL) でさらに抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。有機溶媒を除去した後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン : 1 / 2) で精製することにより、1 0 0 (2 5 mg , 4 1 %) を白色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz , CDCl₃) 8 . 0 7 (d , 1 H , J = 1 . 6 Hz) , 7 . 5 4 (d , 1 H , J = 5 . 2 Hz) , 7 . 4 4 (td , 1 H , J = 8 . 4 , 1 . 6 Hz) , 7 . 3 3 - 7 . 2 3 (m , 1 H) , 7 . 1 6 - 7 . 0 6 (m , 2 H) , 7 . 0 4 (d , 1 H , J = 5 . 2 Hz) , 5 . 2 8 (s , 2 H) , 4 . 2 3 (s , 3 H) ; LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 5 . 4 2 9 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 8 1 9 分 ; HRMS : m / z (M + H⁺) = 3 1 4 . 0 7 6 1 (C₁₆H₁₃FN₃OS に対する計算値 = 3 1 4 . 0 7 6 3) 。

30

40

【0266】

【化39】



10

【0267】

2,4-メチル-6-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(101)。アナログ101をアナログ81と類似の手順で製造した。N₂雰囲気下、密閉したチューブに非置換ピリダジノン(50 mg, 0.23 mmol)、CuI(4.3 mg, 0.023 mmol)、trans-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(17.2 mg, 0.15 mmol)、炭酸セシウム(156 mg, 0.48 mmol)、ヨードベンゼン(51 μl, 0.46 mmol)、および1,4-ジオキサンを加えた。チューブを密閉し、混合物を終夜還流した。室温へ冷却した後、混合物を水(5 mL)とDCM(5 mL)との間で分けた。水層を分離し、DCM(2 x 5 mL)でさらに抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。有機溶媒を除去した後、残渣を分取HPLCで直接精製することにより、所望のカップリング生成物101(17 mg, 25%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.30(s, 1H), 7.64-7.59(m, 2H), 7.52-7.46(m, 2H), 7.41-7.36(m, 1H), 6.83(q, 1H, J = 1.2 Hz), 4.29(s, 3H), 2.66(d, 3H, J = 1.2 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 5.951分; 方法2, 保持時間: 3.915分; HRMS: m/z(M+H⁺) = 296.0860(C₁₆H₁₄N₃O₅に対する計算値 = 296.0858)。

20

【0268】

2,4-メチル-6-ペンチル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(102)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.23(s, 1H), 6.81(q, 1H, J = 1.0 Hz), 5.30(s, 2H), 4.28(t, 2H, J = 5.6 Hz), 4.27(s, 3H), 2.64(d, 3H, J = 1.0 Hz), 1.90-1.80(m, 2H), 1.42-1.35(m, 4H), 0.90(t, 3H, J = 5.6 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.704; 方法2, 保持時間: 4.060分; HRMS: m/z(M+H⁺) = 290.1326(C₁₅H₂₀N₃O₅に対する計算値 = 290.1327)。

30

【0269】

2,4-メチル-6-フェニルメチル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(103)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.20(s, 1H), 7.44-7.40(m, 2H), 7.34-7.29(m, 2H), 7.27-7.20(m, 1H), 6.78(q, 1H, J = 1.0 Hz), 5.45(s, 2H), 4.26(s, 3H), 2.63(d, 3H, J = 1.0 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.254分; 方法2, 保持時間: 3.992分; HRMS: m/z(M+H⁺) = 310.1011(C₁₇H₁₆N₃O₅に対する計算値 = 310.1014)。

40

【0270】

2,4-メチル-6-[3-フルオロフェニル]メチル-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(104)。¹H NMR(400 MHz, CD

50

C1₃) 8.20 (s, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.10 (dt, 1H, J = 10.0, 2.0 Hz), 6.94 (tdd, 1H, J = 8.4, 2.8, 0.8 Hz), 6.79 (q, 1H, J = 1.2 Hz), 5.43 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 2.64 (d, 3H, J = 1.2 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.369分; 方法2, 保持時間: 4.007分; HRMS: m/z (M+H⁺) = 328.0918 (C₁₇H₁₅FN₃OS に対する計算値 = 328.0920)。

【0271】

2,4-メチル-6-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(105)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.23 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.80 (q, 1H, J = 1.2 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 2.64 (d, 3H, J = 1.2 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.346分; 方法2, 保持時間: 4.000分; HRMS: m/z (M+H⁺) = 328.0919 (C₁₇H₁₅FN₃OS に対する計算値 = 328.0920)。

10

【0272】

2,4-メチル-6-[(2-クロロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(106)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.23 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 6.97 (ddd, 1H, J = 6.8, 1.6, 0.8 Hz), 6.82 (q, 1H, J = 1.2 Hz), 5.59 (s, 2H), 4.28 (s, 3H), 2.65 (d, 3H, J = 1.2 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.646分; 方法2, 保持時間: 4.064分; HRMS: m/z (M+H⁺) = 344.0624 (C₁₇H₁₅ClN₃OS に対する計算値 = 344.0624)。

20

【0273】

2,4-メチル-6-[(3-クロロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(107)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.23 (s, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.80 (q, 1H, J = 1.2 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 2.65 (d, 3H, J = 1.2 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.704分; 方法2, 保持時間: 4.081分; HRMS: m/z (M+H⁺) = 344.0623 (C₁₇H₁₅ClN₃OS に対する計算値 = 344.0624)。

30

【0274】

2,4-メチル-6-[(4-クロロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(108)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.18 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.79 (q, 1H, J = 1.2 Hz), 5.39 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 2.63 (d, 3H, J = 1.2 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.697分; 方法2, 保持時間: 4.079分; HRMS: m/z (M+H⁺) = 344.0621 (C₁₇H₁₅ClN₃OS に対する計算値 = 344.0624)。

40

【0275】

2,4-メチル-6-[(4-メチルフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(109)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.17 (s, 1H), 7.33 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.78 (q, 1H, J = 1.2 Hz), 5.40 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 2.63 (d, 3H, J = 1.2 Hz), 2.30 (s, 3H); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.563分; 方法2, 保持時間: 4.0

50

44分；HRMS： $m/z(M+H^+) = 324.1170$ ($C_{18}H_{18}N_3OS$ に対する計算値 = 324.1171)。

【0276】

2,4-メチル-6-[(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(110)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) 8.20(s, 1H), 7.58(d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.51(d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.79(q, 1H, $J = 1.0$ Hz), 5.48(s, 2H), 4.26(s, 3H), 2.64(d, 3H, $J = 1.0$ Hz)；LC/MS：方法1，保持時間：6.819分；方法2，保持時間：4.082分；HRMS： $m/z(M+H^+) = 378.0886$ ($C_{18}H_{15}F_3N_3OS$ に対する計算値 = 378.0888)。

10

【0277】

2,4-メチル-6-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(111)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) 8.19(s, 1H), 7.39(d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.84(d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.78(q, 1H, $J = 1.0$ Hz), 5.38(s, 2H), 4.26(s, 3H), 3.77(s, 3H), 2.63(d, 3H, $J = 1.0$ Hz)；LC/MS：方法1，保持時間：6.193分；方法2，保持時間：3.974分；HRMS： $m/z(M+H^+) = 340.1114$ ($C_{18}H_{18}N_3O_2S$ に対する計算値 = 340.1120)。

20

【0278】

2,4-メチル-6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(112)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) 8.19(s, 1H), 7.32-7.24(m, 1H), 6.85-6.76(m, 3H), 5.47(s, 2H), 4.27(s, 3H), 2.64(d, 3H, $J = 1.2$ Hz)；LC/MS：方法1，保持時間：6.445分；方法2，保持時間：4.012分；HRMS： $m/z(M+H^+) = 346.0825$ ($C_{17}H_{14}F_2N_3OS$ に対する計算値 = 346.0826)。

【0279】

2,4-メチル-6-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(113)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) 8.13(s, 1H), 7.28-7.20(m, 1H), 6.94-6.87(m, 2H), 6.79(q, 1H, $J = 1.2$ Hz), 5.55(s, 2H), 4.28(s, 3H), 2.63(d, 3H, $J = 1.2$ Hz)；LC/MS：方法1，保持時間：6.244分；方法2，保持時間：3.974分；HRMS： $m/z(M+H^+) = 346.0825$ ($C_{17}H_{14}F_2N_3OS$ に対する計算値 = 346.0826)。

30

【0280】

2,4-メチル-6-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(114)。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) 8.20(s, 1H), 7.10-7.00(m, 1H), 7.01-6.97(m, 2H), 6.80(q, 1H, $J = 1.2$ Hz), 5.54(d, 2H, $J = 0.8$ Hz), 4.28(s, 3H), 2.65(d, 3H, $J = 1.2$ Hz)；LC/MS：方法1，保持時間：6.443分；方法2，保持時間：4.009分；HRMS： $m/z(M+H^+) = 346.0822$ ($C_{17}H_{14}F_2N_3OS$ に対する計算値 = 346.0826)。

40

【0281】

2,4-メチル-6-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(115)。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) 8.10(s, 1H), 7.27-7.19(m, 2H),

50

7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.62 (d, 2H, J = 1.2 Hz), 4.29 (d, 3H, J = 0.8 Hz), 2.63 (d, 3H, J = 1.2 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.504分; 方法2, 保持時間: 4.040分; HRMS: $m/z (M+H^+) = 362.0528 (C_{17}H_{14}ClFN_3OS)$ に対する計算値 = 362.0530)。

【0282】

2,4-メチル-6-[(2,3,4-トリフルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(116)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.20 (s, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.80 (q, 1H, J = 1.2 Hz), 5.48 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 2.65 (d, 3H, J = 1.2 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.617分; 方法2, 保持時間: 4.044分; HRMS: $m/z (M+H^+) = 364.0727 (C_{17}H_{13}F_3N_3OS)$ に対する計算値 = 364.0731)。

10

【0283】

2,4-メチル-6-[(2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(117)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.14 (s, 1H), 7.07 - 6.88 (m, 1H), 6.80 (q, 1H, J = 1.2 Hz), 5.58 (t, 2H, J = 1.2 Hz), 4.27 (s, 3H), 2.65 (d, 3H, J = 1.2 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.557分; 方法2, 保持時間: 4.034分; HRMS: $m/z (M+H^+) = 382.0637 (C_{17}H_{12}F_4N_3OS)$ に対する計算値 = 382.0637)。

20

【0284】

2,4-メチル-6-[(3-メチル-2-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(118)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.20 (s, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.80 (q, 1H, J = 1.0 Hz), 5.52 (s, 2H), 4.28 (s, 3H), 2.64 (d, 3H, J = 1.0 Hz), 2.28 (s, 3H); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.641分; 方法2, 保持時間: 4.055分; HRMS: $m/z (M+H^+) = 342.1076 (C_{18}H_{17}FN_3OS)$ に対する計算値 = 342.1076)。

30

【0285】

2,4-メチル-6-[(4-メチル-2,3-フルオロフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(119)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.19 (s, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 6.80 (q, 1H, J = 1.2 Hz), 5.49 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 2.64 (d, 3H, J = 1.2 Hz), 2.56 (d, 3H, J = 2.0 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.753分; 方法2, 保持時間: 4.077分; HRMS: $m/z (M+H^+) = 360.0983 (C_{18}H_{16}F_2N_3OS)$ に対する計算値 = 360.0982)。

40

【0286】

2,4-メチル-6-[(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)メチル]-4H-チエノ[3,2-b]ピロール[3,2-d]ピリダジノン(120)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.21 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 3H), 6.81 (q, 1H, J = 1.2 Hz), 5.56 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 2.65 (d, 3H, J = 1.2 Hz); LC/MS: 方法1, 保持時間: 6.920分; 方法2, 保持時間: 4.095分; (TOFMS) $m/z (M+H^+) = 396.0797 (C_{18}H_{14}F_4N_3OS)$ に対する計算値 = 396.0794)。

【0287】

50

2, 4 - メチル - 6 - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 H - チ
 エノ [3 , 2 - b] ピロール [3 , 2 - d] ピリダジノン (1 2 1) 。 ^1H NMR (4
 0 0 MHz , CDCl_3) 8 . 1 9 (s , 1 H) , 7 . 2 1 - 7 . 1 6 (m , 1 H)
 , 7 . 1 2 - 7 . 0 2 (m , 1 H) , 6 . 8 7 - 6 . 9 6 (m , 1 H) , 6 . 7 9 (q ,
 1 H , $J = 1 . 2 \text{ Hz}$) , 5 . 3 5 (s , 2 H) , 4 . 2 6 (s , 3 H) , 3 . 8 5 (s
 , 3 H) , 2 . 6 5 (d , 3 H , $J = 1 . 2 \text{ Hz}$) ; LC / MS : 方法 1 , 保持時間 : 6
 . 6 2 0 分 ; 方法 2 , 保持時間 : 3 . 9 8 2 分 ; HRMS : m/z ($M + H^+$) = 3 5 8
 . 1 0 2 3 ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ に対する計算値 = 3 5 8 . 1 0 2 6) 。

【 0 2 8 8 】

実施例 2

10

【 0 2 8 9 】

本実施例は、式 I a の化合物のさらなる実施形態を示す。

【 0 2 9 0 】

化合物 1 2 2 : ^1H NMR (4 0 0 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1 0 . 3
 5 (s , 1 H) , 7 . 7 6 (d , $J = 8 . 8 0 \text{ Hz}$, 3 H) , 7 . 6 0 (d , $J = 8 . 8$
 0 Hz , 2 H) , 7 . 1 8 - 7 . 3 0 (m , 2 H) , 3 . 1 4 - 3 . 2 0 (m , 4 H) ,
 2 . 9 1 - 3 . 0 1 (m , 4 H) , 2 . 0 8 (s , 3 H) 。

【 0 2 9 1 】

化合物 1 2 3 : ^1H NMR (4 0 0 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7 . 7 5
 (s , 1 H) , 7 . 1 9 - 7 . 3 7 (m , 4 H) , 6 . 6 0 (d , $J = 8 . 8 0 \text{ Hz}$, 2
 H) , 3 . 1 6 (d , $J = 4 . 5 0 \text{ Hz}$, 4 H) , 2 . 7 9 - 2 . 9 5 (m , 4 H) ; L
 C / MS : 方法 1 , 保持時間 , 5 . 1 2 8 分 ; 方法 2 , 保持時間 3 . 7 4 8 分 ; HRMS
 : m/z ($M + H^+$) = 4 1 7 . 0 6 3 4 ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ に対する計算値 =
 4 1 7 . 0 6 2 9) 。

20

【 0 2 9 2 】

化合物 1 2 4 : ^1H NMR (4 0 0 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7 . 1 8
 (m , 3 H) , 6 . 9 8 - 7 . 0 9 (m , 2 H) , 6 . 8 1 - 6 . 9 7 (m , 2 H) , 4
 . 1 8 - 4 . 3 6 (m , 4 H) , 3 . 0 8 - 3 . 2 1 (m , 8 H) , 1 . 6 6 - 1 . 8 3
 (m , 2 H) ; LC / MS : 方法 1 , 保持時間 , 5 . 0 1 7 分 ; 方法 2 , 保持時間 3 . 7
 0 4 分 ; HRMS : m/z ($M + H^+$) = 4 5 3 . 1 0 3 5 ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$
 に対する計算値 = 4 5 3 . 1 0 2 8) 。

30

【 0 2 9 3 】

化合物 1 2 5 : ^1H NMR (4 0 0 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7 . 3 0
 - 7 . 4 0 (m , 2 H) , 7 . 1 3 - 7 . 2 3 (m , 2 H) , 6 . 9 5 - 7 . 0 9 (m ,
 1 H) , 6 . 5 2 - 6 . 6 5 (m , 2 H) , 4 . 1 9 - 4 . 3 6 (m , 4 H) , 3 . 2 0
 - 3 . 2 8 (m , 2 H) , 3 . 1 5 (m , 4 H) , 3 . 0 2 - 3 . 1 2 (m , 2 H) , 1
 . 6 2 - 1 . 7 9 (m , 2 H) 。 方法 1 , 保持時間 , 5 . 1 0 0 分 ; 方法 2 , 保持時間 3
 . 7 4 1 分 ; HRMS : m/z ($M + H^+$) = 4 5 3 . 1 0 3 6 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$
 に対する計算値 = 4 5 3 . 1 0 2 8) 。

【 0 2 9 4 】

40

化合物 1 2 6 : ^1H NMR (4 0 0 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1 0 . 1
 6 - 1 0 . 2 9 (m , 1 H) , 7 . 9 9 - 8 . 1 5 (m , 1 H) , 7 . 7 6 (dd , $J =$
 8 . 1 2 , 0 . 8 8 Hz , 1 H) , 7 . 5 0 (t , $J = 8 . 0 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 9
 (d , $J = 8 . 0 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 8 1 - 6 . 9 9 (m , 2 H) , 3 . 7 5 (s , 3
 H) , 3 . 3 5 - 3 . 4 4 (m , 2 H) , 3 . 3 0 (m , 4 H) , 3 . 2 3 (t , $J = 5$
 . 7 7 Hz , 2 H) , 2 . 0 4 (s , 3 H) , 1 . 6 9 - 1 . 8 9 (m , 2 H) ; LC /
 MS : 方法 1 , 保持時間 , 5 . 3 4 9 分 ; 方法 2 , 保持時間 3 . 9 0 7 分 ; HRMS : m
 / z ($M + H^+$) = 5 0 3 . 1 0 0 4 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ に対する計算値 = 5 0
 3 . 0 9 9 6) 。

【 0 2 9 5 】

50

化合物 127 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10.31 (s, 1H), 7.71 (m, 4H), 6.76 - 7.00 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.16 - 3.32 (m, 8H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (m, 2H)。

【0296】

化合物 128 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.16 - 7.30 (m, 2H), 6.99 - 7.10 (m, 1H), 6.85 - 6.96 (m, 2H), 4.29 (q, $J = 5.09$ Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.30 - 3.49 (m, 4H), 3.14 - 3.25 (m, 4H), 1.75 (m, 2H)。LC/MS : 方法 1, 保持時間, 5.897 分; 方法 2, 保持時間 3.782 分; HRMS : m/z ($M + H^+$) = 504.0851 ($C_{20}H_{22}N_2O_7F_2S_2$ に対する計算値 = 504.0836)。

10

【0297】

化合物 129 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10.17 - 10.35 (s, 1H), 7.92 - 8.09 (m, 1H), 7.71 - 7.85 (m, 1H), 7.44 - 7.57 (m, 1H), 7.24 - 7.39 (m, 1H), 6.95 - 7.17 (m, 3H), 4.15 - 4.41 (m, 4H), 2.82 - 3.03 (m, 8H), 2.04 (s, 3H)。

【0298】

化合物 130 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10.35 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H), 7.08 (dd, $J = 4.30, 2.35$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 9.00$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 3.72$ Hz, 4H), 2.91 (m, 8H), 2.07 (s, 3H)。

20

【0299】

化合物 131 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10.24 (s, 1H), 7.98 - 8.13 (m, 1H), 7.72 - 7.79 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.96 - 7.03 (m, 1H), 4.20 - 4.35 (m, 4H), 3.37 - 3.45 (m, 4H), 3.09 - 3.22 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.70 - 1.82 (m, 2H); LC/MS : 方法 1, 保持時間, 5.131 分; 方法 2, 保持時間 3.744 分; HRMS : m/z ($M + H^+$) = 495.1133 ($C_{21}H_{25}N_3O_7S_2$ に対する計算値 = 495.1134)。

30

【0300】

化合物 132 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10.25 - 10.36 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 4.11$ Hz, 4H), 3.16 (m, 8H), 2.05 (s, 3H), 1.74 (m, 2H)。

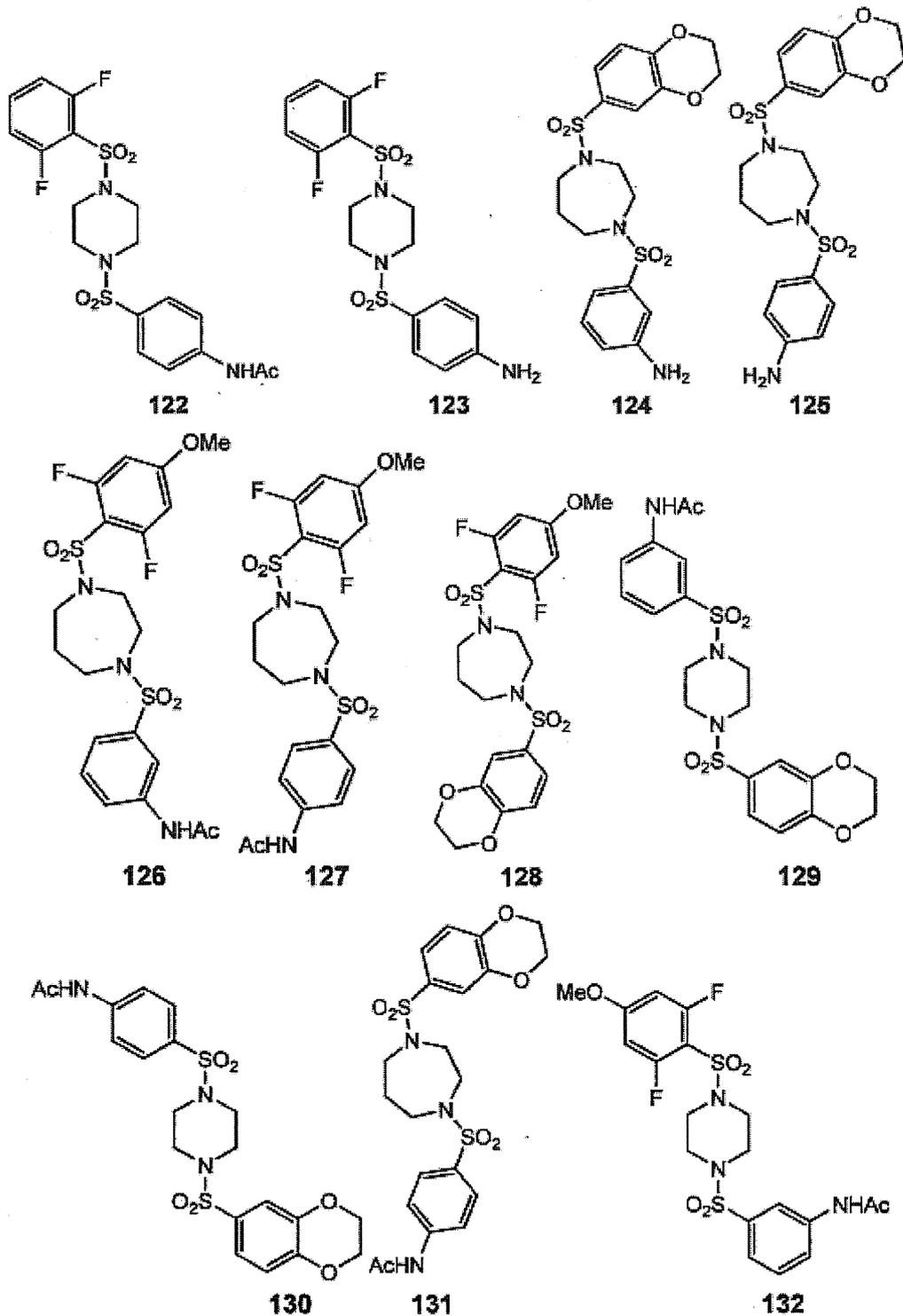
【0301】

化合物 133 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10.27 (s, 1H), 7.94 - 8.08 (m, 1H), 7.73 - 7.88 (m, 1H), 7.51 (t, $J = 8.02$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.02$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 11.54$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.88 - 3.21 (m, 8H), 2.04 (s, 3H); LC/MS : 方法 1, 保持時間, 5.296 分; 方法 2, 保持時間 3.773 分; HRMS : m/z ($M + H^+$) = 489.0845 ($C_{19}H_{21}N_3O_6F_2S_2$ に対する計算値 = 489.0840)。

40

【0302】

【化40】



10

20

30

40

【0303】

実施例3

【0304】

本実施例は、本発明の化合物のいくつかの特性を示す。

【0305】

試薬：Kinase-GloはPromega (Madison, WI) から入手した。ATP、PEP、LDH、およびNADHはSigma製のものであった。試薬および溶媒は、Sigma、Alfa Aesar、Acros、Enamine、Oakwood Products、Matrix Scientific、またはChem-Im

50

p e x I n t e r n a t i o n a l から購入した。

【0306】

発光ピルビン酸キナーゼ - ルシフェラーゼ共役アッセイ

ピルビン酸キナーゼによるATPの生成に基づく発光シグナルの生成は、ATP依存性酵素ホタルルシフェラーゼを用いることにより測定した。アッセイバッファー(50mM イミダゾール pH7.2、50mM KCl、7mM MgCl₂、0.01% tween 20、0.05% BSA)中の基質混合物(室温)(3μL)を、ボトル-バルブソレノイドベースのディスペンサー(Kalypsys)を用いて、Kalypsys製白色ソリッドボトム1536ウェルマイクロタイタープレートに分注した。アッセイにおける基質の最終濃度は、0.1mM ADPおよび0.5mM PEPであった。23nLの化合物を1536ピンのアレイツールを用いて供給し、アッセイバッファー中の酵素ミックス(最終濃度、0.1nM ピルビン酸キナーゼ、50mM イミダゾール pH7.2、0.05% BSA、4)1μLを加えた。マイクロタイタープレートを室温で1時間インキュベートし、2μLのルシフェラーゼ検出ミックス(Kinase-Glo、Promega、4、光から保護されている)を加え、プレートあたり5秒の照射を用いてViewLux(Perkin Elmer)で蛍光を読み取った。データは、AC50値について、非阻害の酵素を含有するコントロールカラム(n)、およびAC₁₀₀阻害(i)に対して、以下の式:活性化(%)=[(c-n)/(n-i)]*100(式中、c=化合物、n=DMSO 中性、i=酵素無しのコントロールである)に従って正規化した。100%の活性化は、ベースとなる(base1)アッセイシグナルに対しておおそ2倍の増加である(FBPによる活性化%は変動したが、平均で100%であった。)。活性化のモニタリングは、3x最終濃度で酵素を用いて達成した。主要なqHTSデータおよび確認データはPubChem(AID:1631、1634、および1751)で入手できる。合成されたアナログのフォローアップは、アイソフォームPKM1、L、およびRについて酵素濃度がそれぞれ1nM、0.1nM、および0.1nMであること以外は同様のプロトコルを用いて決定した(M1、L、およびRの生物発光アッセイについてのPubChem AIDは1780、1781、および1782である。)

【0307】

蛍光ピルビン酸キナーゼ - 乳酸脱水素酵素共役第2アッセイ

ピルビン酸キナーゼによるピルビン酸の生成を乳酸脱水素酵素によるNADHの枯渇にカップリングさせることにより、全ての化合物をキネティクス様式で試験した。PKM2について、3μLの基質ミックス(最終濃度、50mM Tris-Cl pH8.0、200mM KCl、15mM MgCl₂、0.1mM PEP、4.0mM ADP、および0.2mM NADH)をAurora DiscoveryのBioRAPTR Flying Reagent Dispenser(FRD;Beckton-Dickenson、Franklin Lakes、NJ)を用いてKalypsys製黒色ソリッド1536ウェルプレートに分注し、23nLの化合物をKalypsysのピンツールで供給した後、1μLの酵素ミックス(最終濃度、10nM hPK-M2および1μM LDH)を加えた。プレートを直ちにViewLux(Perkin Elmer)内に配置し、NADHの蛍光を3分間から6分間、30秒の照射間隔で決定した。フルクトース-1,6-ビス-ホスフェートなどの公知の活性化剤を用い、非阻害およびEC₁₀₀活性化に対して、データを正規化した。データはPubChem(AID:1540)に寄託されている。合成されたアナログのフォローアップは、同様のプロトコルを用いて決定した(L、M1、およびRの生物発光アッセイについてのPubChem AIDは1541、1542、および1543である)。このアッセイは、活性化剤の存在下および非存在下でのPEPおよびADPのK_Mを決定するためにも用いた。ピコモルのNADHへの蛍光単位の変換は、既知のNADH濃度の標準曲線を用いて行った。データの収集はPerkin Elmer Viewlux上で行った。

【0308】

10

20

30

40

50

作用の様式

これらのリードケモタイプの各々についての作用の様式の調査を、該活性化剤について、該酵素によるPEPおよびADP利用のキネティクスを解析することにより行った。論じたように、FBPは、PEPに対して高い親和性を有する酵素状態を誘導することによりアロステリックにPKM2を活性化することが知られている。活性化剤の非存在下では、hPKはPEPに対して低い親和性($K_M \sim 1.5 \text{ mM}$)を示す。1またはFBPの存在下では、PEPに対する K_M は、それぞれ $0.26 \pm 0.08 \text{ mM}$ または $0.1 \pm 0.02 \text{ mM}$ に減小する。活性化剤の存在下と非存在下におけるADPの滴定の比較は、これらのキネティクスは大きな影響は受けないことを示している(いずれの条件においても、ADPに対する K_M は $\sim 0.1 \text{ mM}$; V_{max} の値は互いの20%以内)。すなわち、

10

【0309】

NCGC00030355(1)の同定: qHTSの後、CRCのデータを、Inglesseおよび共同研究者(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, 103, 11473-11478)に記載されているようにして、クラス分けのスキームに供し、CRCの質をランク付けした(図3参照)。NCGC00030335(1)を含む試薬を、曲線のクラスのランキングに基づいて、フォローアップのために選択した。簡潔に述べれば、CRCを4つのクラスに分類した。クラス1は完全なCRCを含み、これは

20

【0310】

図3は、例示的なqHTSデータ、および、得られる曲線適合データをクラスに割り当てるためのクラス分けのスキームを示す。上段の、AID 361からのqHTS曲線適合データは、クラス分けの基準に基づいて(based classification criteria)、曲線のクラス分け1~4に入れられている。下段の曲線の例は、以下のクラス分けの基準に適合する: クラス1の曲線は、2つの漸近線、変曲点、および $r_2 \geq 0.9$ を示し、サブクラス1a(青色)と1b(橙色)とは、完全な反応($> 80\%$)と部分的な反応($\leq 80\%$)とにより区別されている。クラス2の曲線は、単一の左手の漸近線、および変曲点を示し、サブクラス2a(青色)と2b(橙色)とは、最大の反応および r_2 によって区別されており、それぞれ $> 80\%$ および > 0.9 、または $< 80\%$ および < 0.9 である。クラス3の曲線は単一の左手の漸近線を有し、変曲点を有さず、かつ、サンプルフィールドの平均の活性の3SDよりも大きい反応を有する。クラス4は、濃度範囲にわたって活性を示さないサンプルを規定する。

30

【0311】

置換N, N'-ジアリールスルホンアミドおよび選択したアナログのSAR

40

初期スクリーニングから同定されたリード構造1はそれぞれ、 $0.063 \pm 0.02 \mu\text{M}$ および $0.111 \pm 0.03 \mu\text{M}$ のPKM2に対する AC_{50} 値、ならびに、122.1%および92.2%の(FBPによる活性化に関する)PKM2に対する最大の反応を有することが分かった(表1)。高い飽和ADPレベルおよび低い(0.1 mM)PEPのレベルを用いたLDHアッセイでは、化合物1について、平均のエフィカシーはより大きい、ポテンシーはより低いことが分かり、化合物1は、 $0.3 \pm 0.1 \mu\text{M}$ の AC_{50} 値を示したが、最大の反応は224%であった。最初の関心は、N, N'-ジアリールスルホンアミドの対称的なバージョンに関係していた。そのため、6-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン)ヘテロ環(アナログ2)および4-メトキシベン

50

ゼン環（アナログ3）を用いて対称性を試験した。各アナログは、わずかに減少した AC_{50} 値（それぞれ 270 nM および 171 nM ）を有していた。ここから、一つのアリアルスルホンアミド単位を一定に保ちつつ、他のアリアルスルホンアミドの SAR を調査した。化合物 6 ~ 18 は、6 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン) ヘテロ環は一定のままであり、かつ標準的なフェニル環アナログを用いて 4 - メトキシベンゼン環を改変したこのストラテジーからの代表的な例である。電子求引性の置換基および電子供与性の置換基と関連する選択的な傾向があったが、全体としては、いずれのストラテジーにも、関連する識別可能な傾向はなかった。小さいサイズおよび中程度のサイズの置換はオルト位、メタ位、およびパラ位において許容された。しかしながら、中程度から大きな置換基はパラ位では許容されなかった。これはアナログ 11 とアナログ 12 との比較によって示される。該比較では、11 のパラ - メトキシ置換基を 12 ではパラ - *n* - プロピル基に交換していることにより、活性の減少を示している（この一般的な傾向は多くのアナログについて見られた。データは示さず。）。最も効果的な置換基は、フェニル環の 2 位および 6 位における電子求引基に関係していた [例えば、2, 6 - ジフルオロベンゼン（アナログ 9、 $AC_{50} = 65 \pm 25 \text{ nM}$ 、最大の反応 = 94.4% ）、2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシベンゼン（アナログ 11、 $AC_{50} = 28 \pm 9 \text{ nM}$ 、最大の反応 = 91.8% ）、および 2, 6 - ジフルオロ - 3 - フェノール（アナログ 13、 $AC_{50} = 52 \pm 14 \text{ nM}$ 、最大の反応 = 95.3% ）]。このフェニル環のオルト位にさらなる電子密度を入れることを試みて、ピリジンアナログを合成して芳香環の 2 位に窒素を入れ（アナログ 18）、さらに N - オキシド 19 に酸化した。19 はポテンシーの減少および最大の反応の減少の両方を示したため（両アッセイにおいて $AC_{50} > 10 \mu\text{M}$ ）、この設計は成功しなかった。ジフルオロアナログの確立された利点を考慮して、我々は次に、2, 6 - ジフルオロベンゼン環を一定に保ち、その反対側を、置換されたフェニル環および様々なヘテロ環の両方で改変することにした。このクラスの多くのアナログを合成および試験した。化合物 21 ~ 29 は、これらのアナログの SAR の良い代表例である。様々な置換されたフェニル環は、一般に、21 ($AC_{50} = 90 \pm 16 \text{ nM}$ 、最大の反応 = 102.0%) および 22 ($AC_{50} = 66 \pm \text{ nM}$ 、最大の反応 = 74.3%) で表される活性化化合物を生じた。化合物 21 および 22 の両方共、LDH 共役アッセイにおいて同等の活性を示し、それぞれ、 $AC_{50} = 211 \pm 50 \text{ nM}$ （最大の反応 = 124 ± 30) および $172 \pm 29 \text{ nM}$ （最大の反応 = $85 \pm 8\%$) であった。しかしながら、ポテンシーまたは最大の反応における有意な向上を与えたものはなかった。6 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン) 部分からのヘテロ環の改変の結果は異なるものであった。7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピン) 部分（アナログ 23、 $AC_{50} = 103 \pm 30 \text{ nM}$ 、最大の反応 = 100.4% ）および 6 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール) 部分（アナログ 29、 $AC_{50} = 86 \pm 6 \text{ nM}$ 、最大の反応 = 103.6% ）を含むいくつかのヘテロ環は許容された。また同様に、LDH アッセイにおいて、23 および 29 は、 $109 \pm 11\%$ および $156 \pm 11\%$ の最大の反応と共に、 $\sim 0.5 \mu\text{M}$ のポテンシーを示した。2 - ナフチル (naphthyl) および 6 - (2, 2 - ジメチルクロマン) 誘導体は、最大の反応の点で著しい改善を与えた（アナログ 26 および 27。それぞれ、 $AC_{50} = 66 \pm 4 \text{ nM}$ および $93 \pm 12 \text{ nM}$ 、最大の反応 = 138.0% および 119.3% ）。化合物 26 はまた LDH アッセイにおいて良好な反応を示し、 $AC_{50} = 220 \pm 53 \text{ nM}$ および $161 \pm 29\%$ の最大の反応であった。調査したスルホン誘導体はポテンシーの減少を示した。興味深いことに、アナログ 19 および 30（それぞれ、 $AC_{50} = 254 \pm 47 \text{ nM}$ および $863 \pm 56 \text{ nM}$ 、最大の反応 = 104.3% および 110.0% 。同様の値は LDH アッセイにおいても観察された）によって示されるように、置換されたフェニル環（すなわち、2, 6 - ジフルオロフェニル）に関連して、スルホン部分がピペリジン環系を 6 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン) 系に連結しているときに、この減少はより著しかった。

【0312】

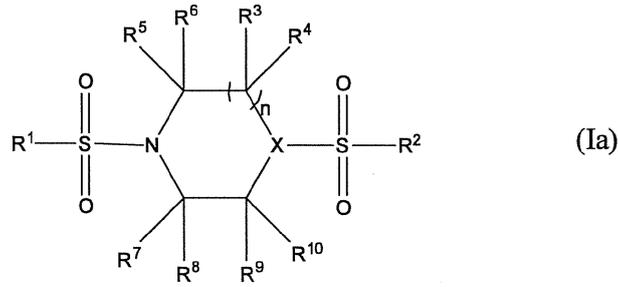
10

20

30

40

【表 1 - 1】



10

(式中、化合物 1~30 について $n=1$ 、化合物 31 について $n=2$ 、化合物 1~31 について $R^3 \sim R^{10} = H$ である。)

化合物番号	X	R ¹	R ²	h PK, M2 AC ₅₀ (μM) ^a	h PK, M2 Max. Res. ^b
1	N	4-メトキシフェニル	6-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシニル)	0.111±0.03	92.2±12.0
2	N	6-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシニル)	6-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシニル)	0.270±0.08	89.7±2.2
3	N	4-メトキシフェニル	4-メトキシフェニル	0.171±0.01	87.6±16.2
4	N	4-シアノフェニル	6-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシニル)	0.029±0.02	44.1±6.1
5	N	4-クロロフェニル	6-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシニル)	0.154±0.08	99.6±2.5
6	N	4-フルオロフェニル	6-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシニル)	0.094±0.03	99.7±4.2
7	N	3-フルオロフェニル	6-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシニル)	0.316±0	106.7±8.8
8	N	2-フルオロフェニル	6-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシニル)	0.089±0.03	114.4±4.0
9	N	2,6-ジフルオロ	6-(2,3-ジヒドロ	0.065±0.03	94.4±2.8

20

30

40

【 0 3 1 3 】

【表 1 - 2】

化合物番号	X	R ¹	R ²	hPK, M2 AC ₅₀ (μM) ^a	hPK, M2 Max. Res. ^b	
10	N	エニル 2, 4, 5-トリフル オロフェニル	ベンゾ [b] [1, 4] ジ オキシニル) 6- (2, 3-ジヒドロ- ベンゾ [b] [1, 4] ジ オキシニル)	0.090±0.01	104.9±7.6	10
11	N	2, 6-ジフルオロ- 4-メトキシフェニル	6- (2, 3-ジヒドロ- ベンゾ [b] [1, 4] ジ オキシニル)	0.028±0.01	91.8±9.6	
12	N	2, 5-ジフルオロ- 3-プロピルフェニル	6- (2, 3-ジヒドロ- ベンゾ [b] [1, 4] ジ オキシニル)	0.757±0.22	69.2±10.4	
13	N	2, 6-ジフルオロ- 3-ヒドロキシフェニ ル	6- (2, 3-ジヒドロ- ベンゾ [b] [1, 4] ジ オキシニル)	0.052±0.01	95.3±8.4	20
14	N	2, 4-ジフルオロフ エニル	6- (2, 3-ジヒドロ- ベンゾ [b] [1, 4] ジ オキシニル)	0.124±0.03	112.9±6.3	
15	N	フェニル	6- (2, 3-ジヒドロ- ベンゾ [b] [1, 4] ジ オキシニル)	0.202±0.04	108.2±4.3	
16	N	3- (トリフルオロメ チル) フェニル	6- (2, 3-ジヒドロ- ベンゾ [b] [1, 4] ジ オキシニル)	0.209±0.07	39.3±6.2	
17	N	3-メトキシフェニル	6- (2, 3-ジヒドロ- ベンゾ [b] [1, 4] ジ オキシニル)	0.113±0.04	90.0±4.5	30
18	N	2-ピリジル	6- (2, 3-ジヒドロ- ベンゾ [b] [1, 4] ジ オキシニル)	0.542±0.04	103.1±6.6	
19	N	2-ピリジル-1-オ キシド	6- (2, 3-ジヒドロ- ベンゾ [b] [1, 4] ジ オキシニル)	>10	81.5±3.2	
20	CH	2, 6-ジフルオロフ エニル	6- (2, 3-ジヒドロ- ベンゾ [b] [1, 4] ジ オキシニル)	0.254±0.05	104.3±5.1	40
21	N	4-メトキシフェニル	6- (2, 3-ジヒドロ- ベンゾ [b] [1, 4] ジ オキシニル)	0.090±0.02	102.0±9.2	
22	N	2, 6-ジフルオロフ	2, 6-ジフルオロフェニ	0.066±0.01	74.3±9.8	

【 0 3 1 4 】

【表 1 - 3】

化合物番号	X	R ¹	R ²	hPK, M2 AC ₅₀ (μM) ^a	hPK, M2 Max. Res. ^b
23	N	エニル 2, 6-ジフルオロフ エニル	ル 7- (3, 4-ジヒドロ- 2H-ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピン)	0.103±0.03	100.4±6.6
24	N	エニル 2, 6-ジフルオロフ エニル	5-ベンゾ [d] [1, 3] ジオキシニル	0.191±0.06	61.0±1.2
25'	N	エニル 2, 6-ジフルオロフ エニル	7- (4-メチル-3, 4- ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン)	2.71±0.18	93.5±5.9
26	N	エニル 2, 6-ジフルオロフ エニル	2-ナフトレニル	0.066±0	138.0±11. 3
27	N	エニル 2, 6-ジフルオロフ エニル	6- (2, 2-ジメチルク ロマン) イル	0.093±0.01	119.3±5.4
28	N	エニル 2, 6-ジフルオロフ エニル	5- (1-メチル-1H- インドリル)	0.387±0.07	91.1±4.7
29	N	エニル 2, 6-ジフルオロフ エニル	6- (2-メチルベンゾ [d] チアゾリル)	0.086±0.01	103.6±5.8
30	CH	エニル 2, 6-ジフルオロフ エニル	6- (2, 3-ジヒドロペ ンゾ [b] [1, 4] ジオ キシニル)	0.863±0.12	110.0±5.4
31	N	エニル 2, 6-ジフルオロフ エニル	6- (2, 3-ジヒドロペ ンゾ [b] [1, 4] ジオ キシニル)	0.866±0.15	119.9±7.3

^aAC₅₀値の決定は、発光ビルビン酸キナーゼールシフェラーゼ結合アッセイを用いて行い、データは、3つの別々の実験からの結果を示している。^bMax Res. (最大の反応) は、57 μMの化合物における活性化%を表す活性%である。

【0315】

式 I a のさらなる化合物およびそれらの特性を表 2 に示す。

【0316】

【表 2 - 1】

化合物番号	X	R ¹	R ²	Kinase Glo		LDH		
				hPK, M2 AC ₅₀ (μM)	hPK, M2 Max. Res. ^a	hPK, M2 AC ₅₀ (μM)	hPK, M2 Max. Res. ^a	
122	N	2, 6-ジフル オロフェニル	p-アセチルアミ ノフェニル					10
123	N	2, 6-ジフル オロフェニル	p-アミノフェニ ル	0.6506	82.61	0.4105	170.98	
*124	N	m-アミノフェ ニル	6-(2, 3-ジ ヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)	0.0326	88.94	0.0919	169.71	
*125	N	p-アミノフェ ニル	6-(2, 3-ジ ヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)	0.1031	86.64	0.1634	131.59	20
*126	N	m-アセチルア ミノフェニル	2, 6-ジフルオ ロ-4-メトキシ フェニル	2.9063	83.79	2.9063	114.61	
*127	N	p-アセチルア ミノフェニル	2, 6-ジフルオ ロ-4-メトキシ フェニル					
*128	N	2, 6-ジフル オロ4-メトキ シフェニル	6-(2, 3-ジ ヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)	0.0366	96.67	0.058	159.85	30
129	N	m-アセチルア ミノフェニル	6-(2, 3-ジ ヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)					
130	N	p-アセチルア ミノフェニル	6-(2, 3-ジ ヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)					
*131	N	m-アセチルア ミノフェニル	6-(2, 3-ジ ヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)	0.8191	91.11	0.8191	123.67	40
*132	N	p-アセチルア	6-(2, 3-ジ	4.1053	81.07	2.5902	123.97	

【0317】

【表 2 - 2】

化合物番号	X	R ¹	R ²	Kinase Glo		LDH		
				hPK, M2 AC ₅₀ (μM)	hPK, M2 Max. Res. ^a	hPK, M2 AC ₅₀ (μM)	hPK, M2 Max. Res. ^a	
133	N	ミノフェニル	ヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)	1.63	60.00	1.0312	94.88	10
134	N	m-アセチルア ミノフェニル	2, 6-ジフルオ ロ4-メトキシフ ェニル	0.0231	87.00	0.073	141.67	
135	N	m-アミノフェ ニル	6-(2, 3-ジ ヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)	0.0411	82.08	0.1457	98.13	20
136	N	m-(エチルア ミノ)フェニル	6-(2, 3-ジ ヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)	0.081	63.00	nd	Nd	
137	N	m-アミノフェ ニル	2, 6-ジフルオ ロフェニル	0.0919	81.51	0.2058	154.42	
138	N	m-(N, N- ジメチルアミ ノ)フェニル	6-(2, 3-ジ ヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)	0.092	54.00	nd	nd	30
139	N	p-アミノフェ ニル	2, 6-ジフルオ ロ4-メトキシ フェニル	0.1298	92.46	0.1834	166.00	
140	N	m-ヒドロキシ フェニル	2, 6-ジフルオ ロフェニル	0.1834	89.61	0.1834	148.41	
*141	N	m-アミノフェ ニル	2, 6-ジフルオ ロ4-メトキシ フェニル	0.2058	93.20	0.1457	157.96	40
142	N	m-(メチルア ミノ)フェニル	6-(2, 3-ジ ヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)	0.29	67.00	nd	nd	
*143	N	p-アミノフェ ニル	2, 6-ジフルオ ロ4-メトキシ	1.2982	89.36	1.2982	150.25	

【0318】

【表 2 - 3】

化合物番号	X	R ¹	R ²	Kinase Glo		LDH	
				hPK, M2 AC ₅₀ (μM)	hPK, M2 Max. Res. ^a	hPK, M2 AC ₅₀ (μM)	hPK, M2 Max. Res. ^a
144	N	2, 6-ジフル オロ-4-メト キシフェニル	フェニル 2-チオフェニル	0.0366	95.08	0.0517	125.28
145	N	2, 6-ジフル オロ-4-メト キシフェニル	2-フラニル	0.1834	82.49	0.1157	106.13
146	N	2-アミノ-4 -ピリジル	6-(2, 3-ジ ヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)	1.6	81.00	nd	nd
151	N	p-アミノフェ ニル	6-(2, 3-ジ ヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル)	0.4105	91.84	0.3659	174.46

*n=2 ; 他はn=1 ; R³~R¹⁰=H.

^aMax Res. (最大の反応) は、57 μMの化合物における活性化%を表す活性%である。

【0319】

いくつかの直鎖ジアミンおよびいくつかの代替的なジアミンコア環系を調べた。それらの研究のために、2つのアリアル置換基として、2, 6-ジフルオロフェニルおよび6-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル)ヘテロ環を保持し、比較での一貫性を与えた。結果を表1に示す。結果は、該ピペラジンおよび関連する1, 4-ジアゼパン(アナログ31、AC₅₀ = 866 nM、最大の反応 = 119.9%)は他のジアミン部分に対して明確な利点を有していたことを示している。2~6個の範囲の長さの炭素の直鎖ジアミンとの連結(アナログ32~36)は、表3に示されるように、ポテンシーを減少させることが分かった。シクロヘキサン-1, 4-ジアミン連結のシスおよびトランスのバージョンは、活性ポテンシーにおいて同様の損失を与えた。興味深いことに、このアナログのトランスバージョンの挙動は、シスバージョンよりも著しく良好であった(アナログ37および38、それぞれ、AC₅₀ = 2.11 ± 0.64 μMおよび37.1 ± 5 μM、最大の反応90.8%および60.7%; LDHアッセイでは、両化合物についてAC₅₀は7 ± 1.5 μMおよび56 ± 11%)。4, 5、および6員環内に1つの第二級アミン、および、1つの環外第一級アミンを有する多くのアナログを調べ(アナログ39~44)、このことによって、両アッセイにおいて元のリード化合物よりも活性が低いことが分かった。表3に示した誘導体に加えて、多くの二環およびスピロ環ジアミンを調べ(例えば、2, 6-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナンおよび2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン)、このことにより、対応するピペラジンおよび1, 4-ジアゼパンアナログよりも(that)活性が低いことが分かった(データ示さず)。

【0320】

10

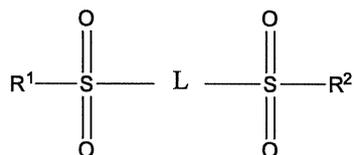
20

30

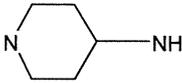
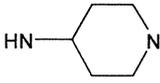
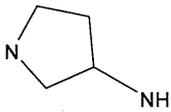
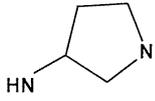
40

50

【表 3 - 1】



(式中、 $\text{R}^1=2, 6$ -ジフルオロフェニルであり、 $\text{R}^2=6$ - $(2, 3$ -ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニルである。)

化合物番号	L	hPK, M2 AC ₅₀ (μM) ^a	hPK, M2 Max. Res. ^b
3 2	N, N' - (エタン -1, 2-ジイル)	>15	60.3±20.6
3 3	N, N' - (プロパ ン-1, 3-ジイ ル)	3.85±0.53	105.7±5.1
3 4	N, N' - (ブタン -1, 4-ジイル)	7.97±4.05	113.0±14.6
3 5	N, N' - (ペンタ ン-1, 5-ジイ ル)	2.33±0.16	113.9±1.4
3 6	N, N' - (ヘキサ ン-1, 6-ジイ ル)	4.83±0.31	110.4±3.0
3 7	N, N' - ((t r a n s) -シクロヘ キサン-1, 4-ジ イル)	2.11±0.48	90.8±12.4
3 8	N, N' - ((c i s) -シクロヘキサ ン-1, 4-ジイ ル)	>35	60.7±5.6
3 9		3.69±1.26	100.9±1.9
4 0		9.00±4.5	99.6±3.1
4 1		>15	82.4±18
4 2		>10	83.7±24.2

【 0 3 2 1】

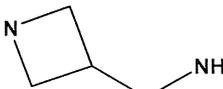
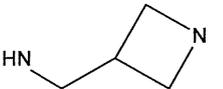
10

20

30

40

【表 3 - 2】

化合物番号	L	h PK, M2 AC ₅₀ (μM) ^a	h PK, M2 Max. Res. ^b
43		4.47±0	93.3±9
44		3.05±0.2	108.3±5.3

^a AC₅₀ 値の決定は、発光ピルビン酸キナーゼールシフェラーゼ結合アッセイを用いて行い、データは、3つの別々の実験からの結果を示している。^b Max Res. (最大の反応) は、57 μMの化合物における活性化%を表す活性%である。

【0322】

ピペラジン環上での直接的な置換についてさらなる検討を行った。そのために、2,6-ジフルオロフェニルまたは6-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン)ヘテロ環のいずれかの近くに単一のメチルを付加していくつかのピペラジン環を合成し、それら进行评估した。メチル基の絶対立体化学についてさらに考慮した。結果を表43に列挙している。結果は、これらのアナログは未修飾の環系よりもポテンシーが低かったことを示している。別のピペラジン環修飾は、環の窒素へのカルボニル部分の導入であった。ここで、6-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン)ヘテロ環の近くでのアミンからラクタムへの変換により、活性な誘導体を生じた(アナログ49、AC₅₀ = 114 ± 10 nM、最大の反応 = 105.1% ; LDHアッセイはAC₅₀ = 0.44 ± 0.24 μM、最大の反応 = 87 ± 37%を示した。)。2,6-ジフルオロベンゼンに隣接する同一のアミンからラクタムへの変換はポテンシーの損失を生じた(アナログ50、AC₅₀ = 2.42 ± 0.94 μM、最大の反応 = 96.9% ; LDHアッセイはAC₅₀ = 3.16 μM、最大の反応 = 82%を示した。)。これらの物質の活性は、このケモタイプについて対称なSARがないことを再び示している。

【0323】

【表 4】

化合物番号	h PK, M2 AC ₅₀ (μM) ^a	h PK, M2 Max. Res. ^b
45	4.34±0.74	109.0±9.4
46	3.10±1.17	98.8±2.6
47	9.18±2.56	107.6±9.9
48	2.96±0.2	107.9±8.4
49	0.114±0.02	105.1±9
50	2.42±0.16	96.9±5.6

^a AC₅₀ 値の決定は、発光ピルビン酸キナーゼールシフェラーゼ結合アッセイを用いて行い、データは、3つの別々の実験からの結果を示している。^b Max Res. (最大の反応) は、57 μMの化合物における活性化%を表す活性%である。

【0324】

選ばれたN, N'-ジアリールスルホンアミドアナログの選択性

このケモタイプに対するSARをより理解すると共に、我々は次に、PKM1、PKR

10

20

30

40

50

、およびPKLに対するPKM2の選択的活性化に関心を持った。ワールブルグ効果において重要な寄与を果たすものとしてのPKM2の役割をさらに説明する目的の、適当なツール化合物に必要とされるのは、PKM1を特に考慮した、他のPKターゲットに関連したPKM2の高度の選択的な活性化である。各ケモタイプの一部をPKM1、PKR、およびPKLに対してアッセイした。N, N'-ジアリールスルホンアミドのクラス中の全てのアナログはPKM1に対して不活性であることが分かった。これは、PKM1アイソフォームについてアロステリックな調節がないことと合致している。データは化合物毎に異なっていたが、全ての化合物はPKRに対する弱い反応を示したか、または反応を示さず(両方のアッセイ形式において<32%)、また、PKLについて類似の選択性が観察された(最大の反応<30%、両方のアッセイ形式)。NCGC00030335(1) 10

【0325】

置換されたチエノ[3, 2-b]ピロール[3, 2-d]ピリダジノンおよび選択したアナログのSAR

標準的なプラクティスとして、リードとなる置換されたチエノ[3, 2-b]ピロール[3, 2-d]ピリダジノンNCGC00031955(66)を再合成したところ、ルシフェラーゼ共役アッセイにおいて 63 ± 20 nMの AC_{50} 値、122.1%の最大の反応を有することが分かり、また、LDH共役反応において良好なポテンシーおよびエフィカシーを示した(AC_{50} 値 326 ± 90 nM、最大の反応 224 ± 64 %)。一般に 20

、このシリーズは、1のアナログよりも強い活性化を示した。ルシフェラーゼ共役アッセイおよび言及している(mention)LDH共役アッセイからのSARは特定の例についてのものであるが、両アッセイについてのデータセット全体はPubChemで入手できる。我々の最初のSARの評価は、ピリダジノン環アミドからの標準的な2-フルオロベンジル置換を保持しながらのヘテロ環コア構造に対する直接の改変に関係していた(表4)。チオフェン環の2位におけるメチル基の立体構造的な拡大は、典型的には良く許容された[例えば、エチルおよびイソプロピルアナログ68($AC_{50} = 100 \pm 33$ nM、最大の反応=105.3%および69($AC_{50} = 142 \pm 16$ nM、最大の反応=100%)]。化合物69はLDHアッセイにおいてより弱いポテンシーを示したが(1.8 ± 16 μM)、目覚ましい最大の反応を維持した(302%)。一般には、これらの 30

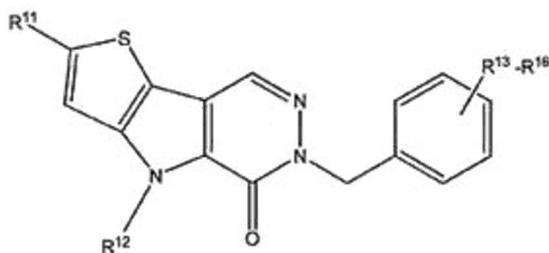
化合物について同等のポテンシーがLDHアッセイにおいて観察されたが、エフィカシーは典型的には2~3倍高かった。メチル基の除去は、ポテンシーおよびエフィカシーの損失を生じた[70($AC_{50} = 605$ nM、最大の反応=93.2)を参照]。SMe[7($AC_{50} = 24 \pm 8$ nM、最大の反応=96.3%; LDHアッセイは $AC_{50} = 110 \pm 10$ nMおよび最大の反応=259%を示した)を参照]およびS(O)Me[73($AC_{50} = 25 \pm 6$ nM、最大の反応=97.9%; LDHアッセイは $AC_{50} = 190 \pm 10$ nMおよび最大の反応=211%を示した)を参照]を含むヘテロ原子の挿入は、典型的には、ポテンシーの向上をもたらした。興味深いことに、スルホキッドを通り越したスルホンへの酸化は、完全に不活性なアナログを生じた。カルボニルおよびアルコールを調べたところ、良好なポテンシーおよび最大の反応を保持することが分かった[例 40

えば84($AC_{50} = 16 \pm 6$ nM、最大の反応=99.8%; LDHアッセイ、 $AC_{50} = 100 \pm 10$ nMおよび最大の反応=239%)、85($AC_{50} = 48 \pm 14$ nM、最大の反応=103.4%; LDHアッセイ、 $AC_{50} = 220 \pm 30$ nMおよび最大の反応=155%)、および87($AC_{50} = 11 \pm 3$ nM、最大の反応=107.6%; LDHアッセイ、 $AC_{50} = 150 \pm 30$ nMおよび最大の反応=200%)]。チオフェン環の2位での置換とは明らかに対照的に、ピロール環の窒素におけるメチル基は絶対的に必要であることが分かった。メチルからエチルおよびイソプロピル基への改変は効果がなく、置換の欠如も同様に不活性なアナログを生じることが分かった。さらに、アミドおよびスルホンアミドをこの部分において調べたところ、許容されなかった(データは示さず)。ピリダジノン環の6位へのメチル基の付加も許されなかった[92(両アッセイ

イにおいて、 $AC_{50} > 30 \mu M$ 、最大の反応 $< 80\%$)を参照]。ピリダジノンからピリミジノン環系への改変は、さらに問題があるものであった[100(両アッセイにおいて、 $AC_{50} > 35 \mu M$ 、最大の反応 $< 80\%$)を参照]。ベンジル置換基が必要であることが、対応するフェニルアナログ101およびn-ペンチルアナログ102(これらの両方共、ポテンシーが著しく損失した。)の検討から分かった。

【0326】

【表5】



(II)、 $R^{14} \sim R^{16} = H$

化合物番号	R^{11}	R^{12}	R^{13}	hPK, M2 AC_{50} (μM) ^a	hPK, M2 Max. Res. ^b
66	Me	Me	2-フルオロ	0.063±0.02	122.1±6.1
68	Et	Me	2-フルオロ	0.100±0.03	105.3±5.8
69	iPr	Me	2-フルオロ	0.142±0.02	105.8±6.2
70	H	Me	2-フルオロ	0.605±0.18	93.2±6.6
71	OMe	Me	2-フルオロ	0.086±0.04	107.0±8.7
72	SMe	Me	2-フルオロ	0.024±0.01	96.3±3.8
73	S(O)Me	Me	2-フルオロ	0.025±0.01	97.9±3.1
80	NO ₂	Me	2-フルオロ	0.018±0.01	113.0±3.5
81	NHAc	Me	2-フルオロ	>25	58.6±23.5
82	CN	Me	2-フルオロ	0.047±0.02	84.1±5.5
83	COOMe	Me	2-フルオロ	0.084±0.03	70.4±12.9
84	CHO	Me	2-フルオロ	0.016±0.01	99.8±6.5
85	CH ₂ OH	Me	2-フルオロ	0.048±0.01	103.4±7.2
86	B(OH) ₂	Me	2-フルオロ	>10	101.3±1.4
87	COMe	Me	2-フルオロ	0.011±0	107.6±4.9
88	CHOH(Me)	Me	2-フルオロ	0.136±0.01	119.7±2.6
89	Me	H	2-フルオロ	NA	32.9±3.8
90	Me	Et	2-フルオロ	5.9±1.7	95.6±6.3

^a AC_{50} 値の決定は、発光ピルビン酸キナーゼ-ルシフェラーゼ結合アッセイを用いて行い、データは、3つの別々の実験からの結果を示している。^bMax Res. (最大の反応)は、57 μM の化合物における活性化%を表す活性%である。正規化の方法を参照。

【0327】

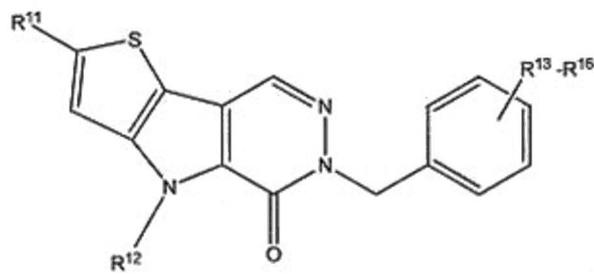
10

20

30

40

【表 6】



化合物番号	<u>R¹³</u>	hPK, M2 AC ₅₀ (μM) ^a	hPK, M2 Max. Res. ^b
66	2-フルオロ	0.063±0.02	122.1±6.1
103	H	0.062±0.02	101.0±3.8
104	3-フルオロ	0.225±0.10	91.5±8.4
105	4-フルオロ	0.057±0.02	101.9±8.9
106	2-クロロ	0.298±0.14	95.6±10
107	3-クロロ	0.126±0.01	99.1±3.1
108	4-クロロ	0.326±0.09	90.6±3.3
109	4-メチル	0.356±0.12	84.1±5.5
110	4-トリフルオロメチル	0.553±0.13	56.1±5.4
111	4-メトキシ	0.037±0.01	96.2±2.5
112	2, 4-ジフルオロ	0.044±0.01	96.0±6.2
113	2, 6-ジフルオロ	0.049±0.02	93.8±5.0
114	2, 3-ジフルオロ	0.215±0.06	72.8±7.8
115	2-クロロ-6-フルオロ	0.060±0.02	92.9±4.1
116	2, 3, 4-トリフルオロ	0.174±0.07	69.2±14.6
117	2, 3, 5, 6-テトラフルオロ	0.345±0.06	59.4±6.3
118	2-フルオロ-3-メチル	0.035±0.01	97.4±6.9
119	2-フルオロ-4-メチル	0.108±0.03	80.5±5.8
120	2-フルオロ-4-トリフルオロ メチル	>15	59.3±18
121	2-フルオロ-4-メトキシ	0.225±0.07	68.2±7.9

^aAC₅₀値の決定は、発光ピルビン酸キナーゼールシフェラーゼ結合アッセイを用いて行い、データは、3つの別々の実験からの結果を示している。^bMax Res. (最大の反応)は、57 μMの化合物における活性化%を表す活性%である。正規化の方法を参照。

【0328】

式IIのさらなる化合物およびそれらの特性を表7に示す。R¹⁴ ~ R¹⁶ = Hである。

【0329】

【表 7】

化合物番号	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	KinaseGlo		LDH	
				hPK, M2 AC ₅₀ (μM) ^a	hPK, M2 Max. Res. ^b	hPK, M2 AC ₅₀ (μM) ^a	hPK, M2 Max. Res. ^b
147	Me	Me	6-フルオロ	0.1834	83.26	0.2906	220.97
148	S(O)Me	Me	3-メトキシ	0.092	89.00	nd	nd
149	S(O)Me	Me	3-アミノ	0.115	91.00	nd	nd

^aMax Res. (最大の反応) は、57 μMの化合物における活性化%を表す活性%である。

【0330】

コアとなるヘテロ環および選択した付加部分の検討に続いて、ベンジル置換基におけるフェニル環のスキャンニングを行った。結果はこの部分についてSARの集中はより小さいことを示唆しているが、選択的な傾向は存在した。例えば、大きな置換基は、典型的には環のパラ位では成功しなかった [例えば108 (AC₅₀ = 326 ± 91 nM、最大の反応 = 90.6% ; LDHアッセイ、AC₅₀ = 1650 ± 1000 nMおよび最大の反応 = 191%)、110 (AC₅₀ = 553 ± 134 nM、最大の反応 = 56.1% ; LDHアッセイ、AC₅₀ = 2200 ± 830 nMおよび最大の反応 = 77%)、および120 (両アッセイにおいて、AC₅₀ > 15 μM、最大の反応 < 80%)]。典型的には電子求引性の置換基が望ましかった [例えば、112 (AC₅₀ = 44 ± 11 nM、最大の反応 = 96.0% ; LDHアッセイ、AC₅₀ = 170 ± 30 nMおよび最大の反応 = 217%)、113 (AC₅₀ = 49 ± 18 nM、最大の反応 = 93.8% ; LDHアッセイ、AC₅₀ = 140 ± 10 nMおよび最大の反応 = 240%)] が、4-メトキシベンジルアナログ111などの例は例外であった (AC₅₀ = 37 ± 13 nM、最大の反応 = 96.2% ; LDHアッセイ、AC₅₀ = 230 ± 40 nMおよび最大の反応 = 258%)。2-フルオロ-4-メトキシアナログ121 (AC₅₀ = 225 ± 97 nM、最大の反応 = 68.2% ; LDHアッセイ、AC₅₀ = 1000 ± 370 nMおよび最大の反応 = 135 ± 20%) によって示されるように、望ましいSARを与える置換基は必ずしも追加的なものではない。

【0331】

作用の様式

これらの剤がPKM2のネイティブな基質と協調する性質を確立する必要があった。FBPによるPKM2のアロステリックな活性化を考慮すると、該化合物がどのようにPEPおよびADPのキネティクスに影響するかを調べることが望ましかった。活性化剤の非存在下では、hPKはPEPに対して低親和性を示した (K_M ~ 1.5 mM)。66またはFBPの存在下では、PEPに対するK_Mは、2つの活性化剤についてそれぞれ、0.13 ± 0.04 mMまたは0.1 ± 0.02 mMまで減小した。活性化剤の存在下と非存在下におけるADP滴定の比較により、これらのキネティクスは有意には影響されないことが示された (いずれの条件でも、ADPに対するK_Mは ~ 0.1 mMであり、V_{max}値は互いの20%以内である)。したがって、NCGC00031955 (置換されたチエノ [3, 2-b] ピロール [3, 2-d] ピリダジノン66) は、PEPに対する酵素の親和性を上昇させることによりPKM2を活性化し (図4A)、ADPのキネティクスに対する影響はほとんどない (図4B)。

【0332】

10

20

30

40

50

置換チエノ[3, 2-b]ピロール[3, 2-d]ピリダジノンおよび選択したアナログの選択性

このケモタイプにまつわるSARの確立と共に、PKM1、PKR、およびPKLに対するこれらの化合物の選択性を考慮することが必要であった。添付の原稿で表されるN, N'-ジアリールスルホンアミドのケモタイプは、PKM2の活性化について高い程度の選択性を有していた。十分なことに、ここで表された置換チエノ[3, 2-b]ピロール[3, 2-d]ピリダジノンは、PKM1に対するPKM2の活性化について同程度に選択的であった。さらには、調べた全てのアナログはPKLおよびPKRに対して不活性であった(方法に挙げたPubChemのAIDを参照)。図6は、PKM2、PKM1、PKR、およびPKLに対するNCGC00031955(66)の選択性を詳述している。

10

【0333】

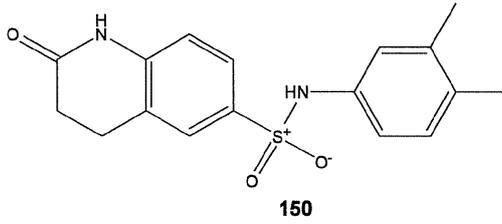
実施例4

【0334】

本実施例は、式IIIの化合物のいくつかの特性を示す。

【0335】

【表8】

化合物番号		KinaseGlo		LDH	
		hPK, M2 AC ₅₀ (μM)	hPK, M2 Max. Res. ^a	hPK, M2 AC ₅₀ (μM)	hPK, M2 Max. Res. ^a
150	0.1634	84.04	0.1457	153.98	

20

30

^aMax Res. (最大の反応) は、57 μMの化合物における活性化%を表す活性%である。

【0336】

出版物、特許出願、および特許を含む本明細書に挙げた全ての参考文献は、各参考文献が参照することにより組み込まれることが個々のかつ具体的に述べられ、その全体が本明細書に示されているのと同程度まで、参照することにより本明細書に組み込まれる。

40

【0337】

本発明を説明する文脈(特に、添付の特許請求の範囲の文脈)における「a」および「an」および「the」、および同様の指示語の使用は、本明細書に別段の記載がなければ、あるいは文脈に明らかに矛盾しなければ、単数および複数の両方を含むものと解すべきである。用語「含む(comprising)」、「有する(having)」、「含む(including)」、および「含有する(containing)」は、別段の記載がなければ、オープンエンドの用語(すなわち、「含むがそれに限定されない」を意味する)として解すべきである。本明細書における値の範囲の列挙は、別段の記載がなければ、該範囲に入る各個別の値を個々に参照する簡略化した方法として機能することを単に意図しているにすぎず、各個別の値は、本明細書に個々に挙げられているように

50

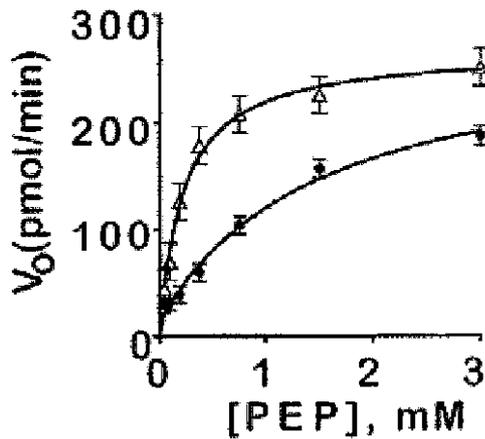
本明細書に組み込まれる。本明細書に記載した全ての方法は、別段の記載がないか、あるいは文脈に明らかに矛盾していなければ、任意の好適な順序で実施することができる。本明細書で与えた任意のおよび全ての例、または例示的な表現（例えば、「など」）の使用は、本発明をより良く明らかにすることを単に意図しており、別段の主張がなければ、本発明の範囲に限定を与えるものではない。本明細書中のいかなる表現も、何らかの主張していない要素が本発明の実施に必須であることを示しているものと解してはならない。

【0338】

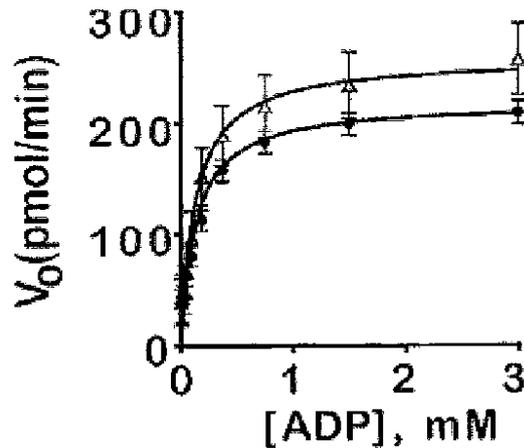
本発明を実施するための、本発明者らが知る最良の態様を含めて、本発明の好ましい実施形態が本明細書に記載されている。上記の説明を読んだ当業者には、それらの好ましい実施形態の変更が明らかとなり得る。本発明者らは、当業者がそのような変更を適宜用いることを予期しており、また、本発明が、本明細書に具体的に説明したのとは異なるように実施されることを意図している。したがって本発明は、適用法によって許容される限り、本明細書に添付の特許請求の範囲に記載した主題のあらゆる改変および同等物を含む。さらには、別段の記載がないか、あるいは文脈に明らかに矛盾しない限り、全ての可能な変更における上述した要素の任意の組み合わせが本明細書に包含される。

10

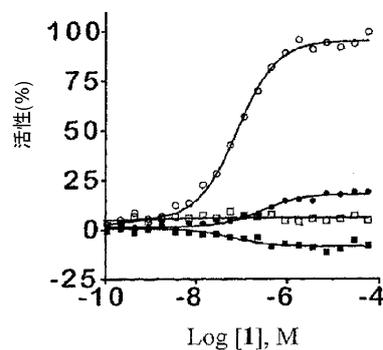
【図1A】



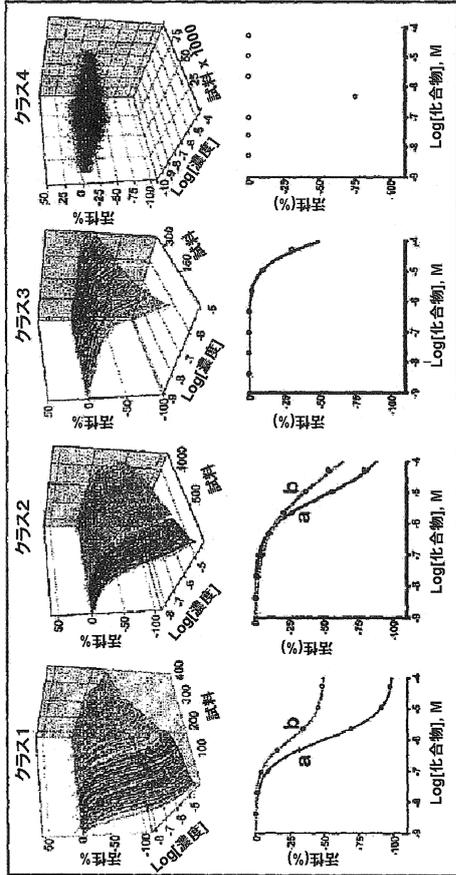
【図1B】



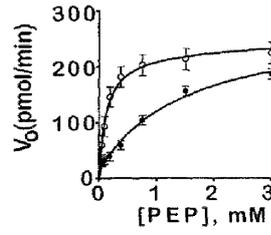
【図2】



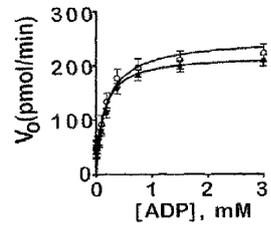
【 図 3 】



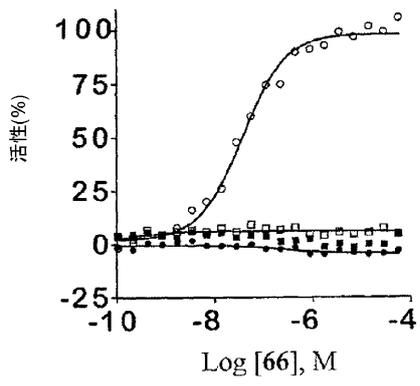
【 図 4 A 】



【 図 4 B 】



【 図 5 】



フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 7/06
- (74)代理人 100121212
弁理士 田村 弥栄子
- (74)代理人 100122688
弁理士 山本 健二
- (74)代理人 100117743
弁理士 村田 美由紀
- (72)発明者 トーマス、クレイグ、ジェイ .
アメリカ合衆国、メリーランド州 2 0 8 7 8、ゲイザースバーグ、リンズレード ストリート
7 1 1
- (72)発明者 オールド、ダグラス エス .
アメリカ合衆国、メリーランド州 2 0 8 5 9、ポトマック、ポスト ハウス コート 1 1 1 2
0
- (72)発明者 イングレーゼ、ジェームズ
アメリカ合衆国、メリーランド州 2 0 8 1 7、ベセスダ、フライアーズ ロード 9 3 1 9
- (72)発明者 スコウンボウルディス、アマンダ ピー .
アメリカ合衆国、ペンシルヴェニア州 1 9 0 4 7、ラングホーン、ハーパーズ クロッシング
3 2 0 6
- (72)発明者 ジアン、ジアン - カン
アメリカ合衆国、メリーランド州、ロックヴィル、ブランドフォード ストリート 6 0 7、アパ
ートメント 2
- (72)発明者 ボクサー、マシュー
アメリカ合衆国、メリーランド州 2 0 8 7 6、ジャーマンタウン、グレート パーク サークル
1 2 4 6 2、ナンバー3 0 4

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 4 / 0 1 6 6 4 6 (WO , A 1)
国際公開第2 0 0 2 / 0 9 5 0 6 3 (WO , A 1)
国際公開第2 0 0 1 / 0 0 9 1 2 9 (WO , A 1)
米国特許出願公開第2 0 0 6 / 0 1 4 7 3 7 9 (US , A 1)
Database REGISTRY , RN 958627-69-5, 958599-06-9, 958573-48-3, 842112-70-3, Retrieved fr
om STN international [online] ;retrieved on 7 April 2014
Database REGISTRY , RN 958574-62-4 , Retrieved from STN international [online] ;retriev
ed on 4 December 2013

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 4 9 3 / 0 0 - 4 9 7 / 2 2
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)