

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5837091号
(P5837091)

(45) 発行日 平成27年12月24日(2015.12.24)

(24) 登録日 平成27年11月13日(2015.11.13)

(51) Int.Cl.	F 1		
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12	C S P
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	
A61K 31/4709	(2006.01)	A61K 31/4709	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	1 1 1
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 35/00	

請求項の数 17 (全 81 頁)

(21) 出願番号	特願2013-544848 (P2013-544848)
(86) (22) 出願日	平成23年12月16日(2011.12.16)
(65) 公表番号	特表2013-545823 (P2013-545823A)
(43) 公表日	平成25年12月26日(2013.12.26)
(86) 國際出願番号	PCT/US2011/065633
(87) 國際公開番号	W02012/083246
(87) 國際公開日	平成24年6月21日(2012.6.21)
審査請求日	平成26年9月26日(2014.9.26)
(31) 優先権主張番号	61/424,395
(32) 優先日	平成22年12月17日(2010.12.17)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	511223394 アジオス ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 139, ケンブリッジ, シドニー ス トリート 88
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

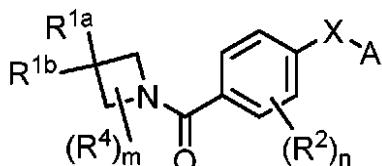
(54) 【発明の名称】 ピルビン酸キナーゼM2 (PKM2) 調節剤としての新規N-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)フェニル)- (ヘテロ-)アリールスルホンアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化1-2】



(I)

(式中；

Aは、ヘテロアリールであり；Xは、-NH-S(O)₂-、-N(アルキル)-S(O)₂-、-S(O)₂-N(H)-、および-S(O)₂-N(アルキル)-から選択され；R^{1a}は、水素、アルキル、アリールおよびアリールアルキルから選択され；R^{1b}は、OR³、N(アルキル)R³およびNHR³から選択されるか；またはR^{1a}は、アルケン-1-イルであって、R^{1b}は存在せず；

20

R^2 の各々は独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシおよびヒドロキシルから選択され；

R^3 は、水素、アルキル、非置換のアリール、アルコキシで置換されたアリール、非置換のヘテロアリール、アルコキシで置換されたヘテロアリール、アリールアルキル、 $C(O)R^a$ 、および $C(O)N(H)R^a$ から選択され、式中、 R^a は、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルから選択され；

R^4 の各々は独立して、ハロアルキル、アルキル、アルコキシおよびヒドロキシルから選択され；

n は、0、1、または2であり；

m は、0、1、または2であり、

該ヘテロアリールおよび該ヘテロアリールアルキルのヘテロアリールは、単環式の場合は1～3個のヘテロ原子、二環式の場合は1～6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1～9個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子が、O、N、またはSから選択される完全芳香族の5～8員の单環式、8～12員の二環式、または11～14員の三環式環系であるが、ただし、少なくとも1つのヘテロ原子は、Nである）

の化合物、または薬学的に許容可能なその塩。

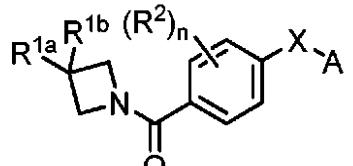
【請求項2】

m が0であり、前記化合物が、式(Ia)：

【化2-2】

10

20



(Ia)

を有する請求項1に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

30

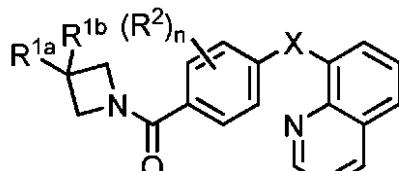
【請求項3】

Aが、二環式ヘテロアリールである請求項2に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項4】

Aが、キノリン-8-イルであり、前記化合物が、式II：

【化3-2】



(II)

40

を有する請求項3に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項5】

R^{1a} が、水素、フェニル、メチルおよびベンジルから選択される請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項6】

50

R^1 ^b が、ヒドロキシル、メトキシ、ベンゾキシ、 $-OC(O)-$ ベンジル、 $-OC(O)-$ ピリジニル、 $-OC(O)NH(CH(CH_3)_2)$ 、 $-OC(O)NH$ (ピリジニル)、 $-NH$ (非置換または置換のフェニル)、 $-N(CH_3)$ (非置換または置換のフェニル)、 $-NH$ (ベンジル)、 $-NH$ (非置換または置換のピリジニル)、 $-NH(C(O)-NH-CH(CH_3)_2)$ 、および $-NH(C(O)-NH-CH_2-CH=CH_2)$ から選択される請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項7】

n が0であるか、または n が1であって、かつ R^2 がフルオロ、メチル、およびメトキシから選択される請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。10

【請求項8】

X が $-NH-S(O)_2-$ であり：

R^1 ^aが、フェニルまたはベンジルであり；

R^1 ^bが、ヒドロキシルであり；

n が、0または1である、請求項4に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項9】

X が $-NH-S(O)_2-$ であり：

R^1 ^aが、水素であり；

R^1 ^bが、 $-NH$ -フェニル、フェノキシ、 $-NH$ -ピリジン-2-イル、および $-N(CH_3)$ -フェニルから選択され、前記 R^1 ^bのフェニル部分またはピリジニル部分が、非置換または置換であり；20

n が、0または1である、請求項4に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

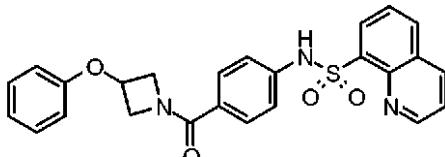
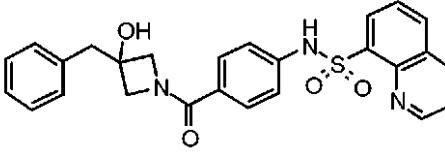
【請求項10】

n が1であり、かつ R^2 がメチル、およびメトキシから選択される請求項8または9に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項11】

下表：

【表1-2】

化合物	構造
100	
101	

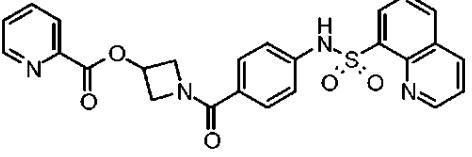
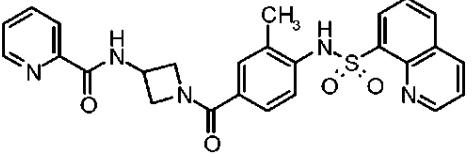
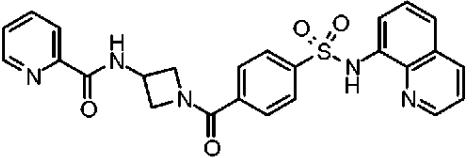
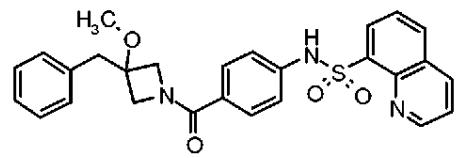
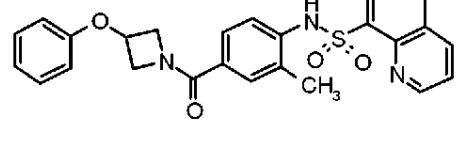
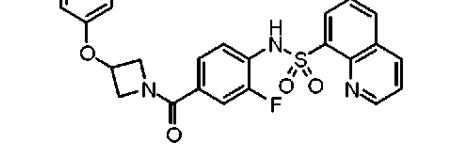
10

20

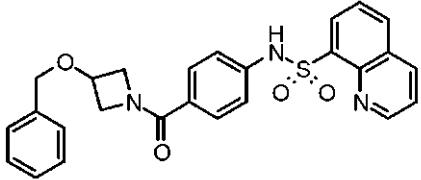
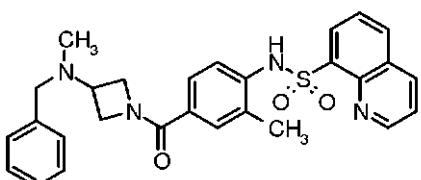
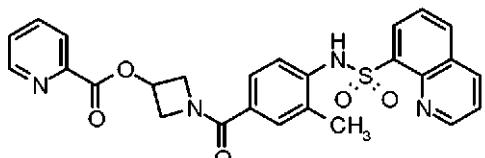
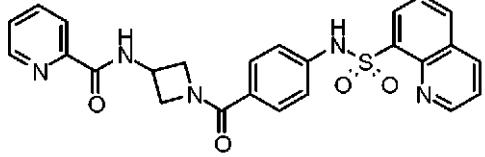
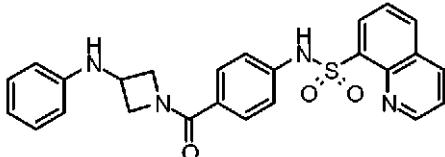
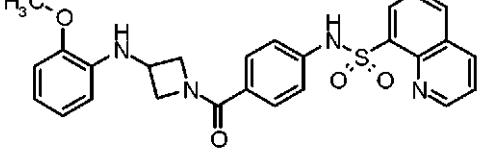
30

40

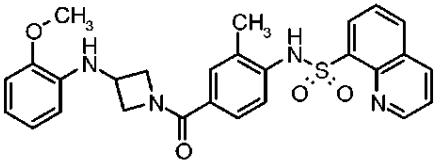
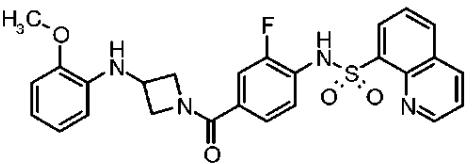
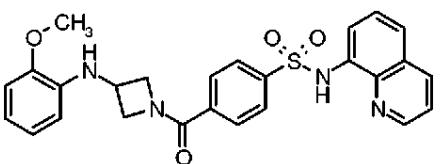
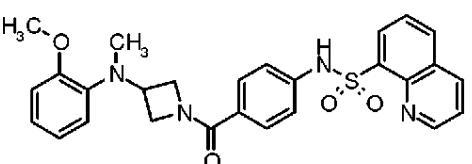
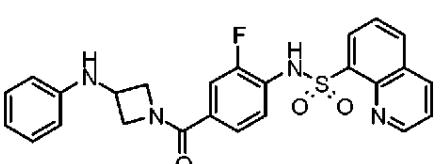
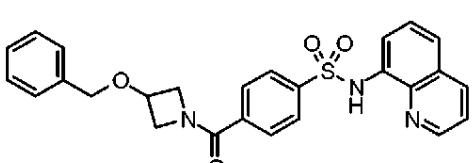
【表 2 - 2】

		
102		10
		
103		
		20
104		
		
105		
		30
106		
		40
107		

【表 3 - 2】

		
108		10
109		20
110		30
111		40
112		
113		

【表 4 - 2】

		
114		10
		
115		
		
116		20
		
117		
		
118		30
		
119		40

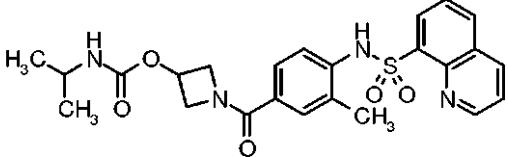
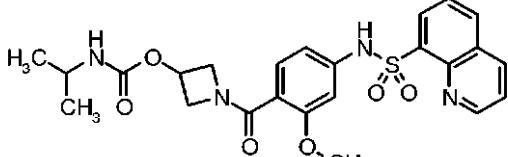
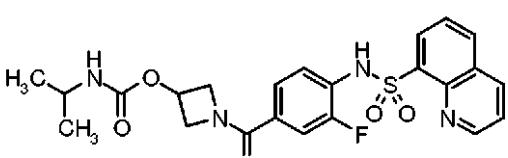
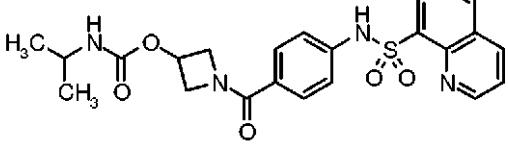
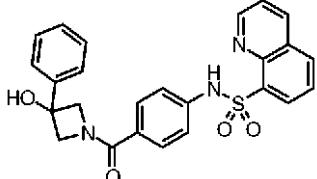
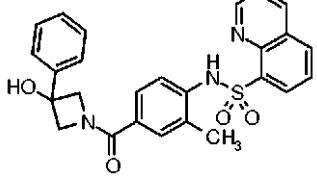
【表 5 - 2】

	<chem>CN1CC[C@H]1C2CC(Oc3ccccc3)C(=O)c3cc(cc(c3)S(=O)(=O)c4ccnc5ccccc45)F</chem>	
120	<chem>CN1CC[C@H]1C2CC(Oc3ccccc3)C(=O)c3cc(cc(c3)S(=O)(=O)c4ccnc5ccccc45)F</chem>	10
121	<chem>CN1CC[C@H]1C2CC(Oc3ccccc3)C(=O)c3cc(cc(c3)S(=O)(=O)c4ccnc5ccccc45)F</chem>	20
122	<chem>CN1CC[C@H]1C2CC(N(Cc3ccccc3)C(=O)c3cc(cc(c3)S(=O)(=O)c4ccnc5ccccc45)F)C(=O)N2Cc3ccccc3</chem>	30
123	<chem>CN1CC[C@H]1C2CC(Oc3ccccc3)C(=O)c3cc(cc(c3)S(=O)(=O)c4ccnc5ccccc45)F</chem>	40
124	<chem>CN1CC[C@H]1C2CC(Oc3ccccc3)C(=O)c3cc(cc(c3)S(=O)(=O)c4ccnc5ccccc45)F</chem>	
125	<chem>CN1CC[C@H]1C(O)C(C)C2CC(Oc3ccccc3)C(=O)c3cc(cc(c3)S(=O)(=O)c4ccnc5ccccc45)F</chem>	

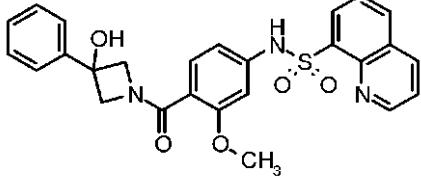
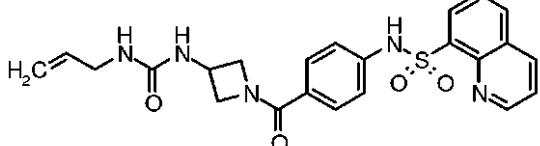
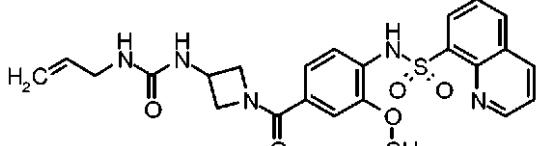
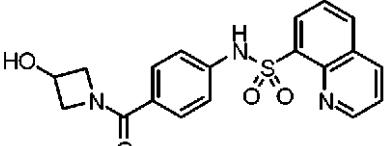
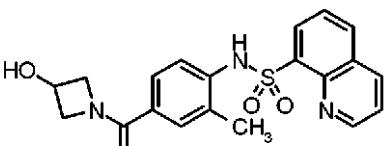
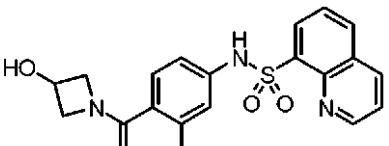
【表 6 - 2】

126		10
127		20
128		30
129		40
130		
131		

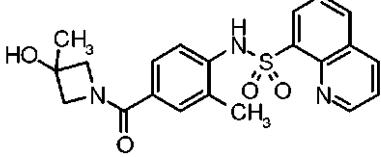
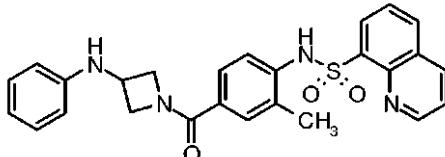
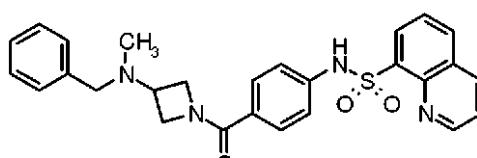
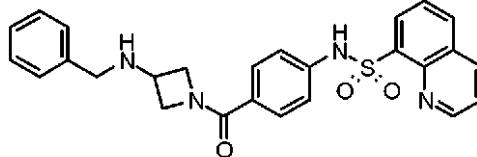
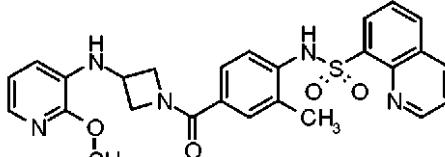
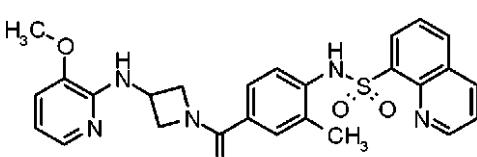
【表 7 - 2】

132		10
133		
134		20
135		
136		30
137		40

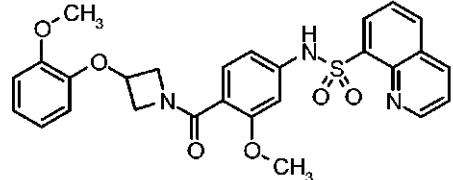
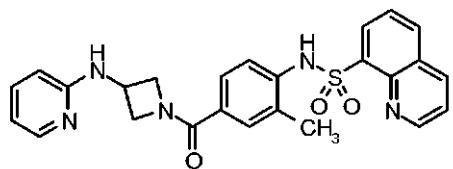
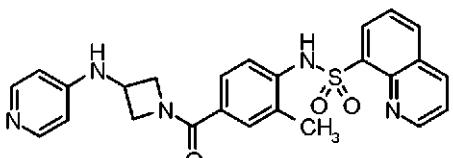
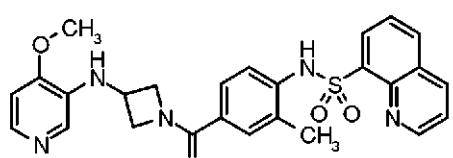
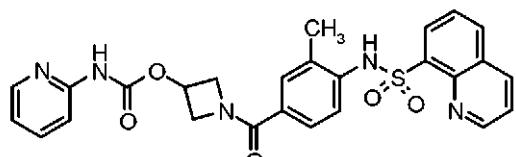
【表 8 - 2】

		
138		10
139		20
140		30
141		40
142		
143		

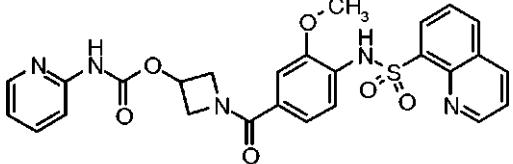
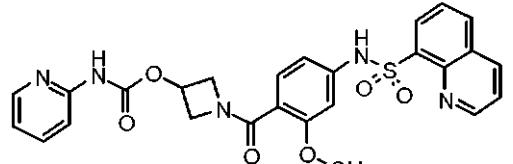
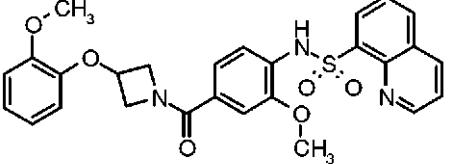
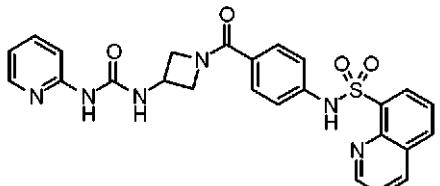
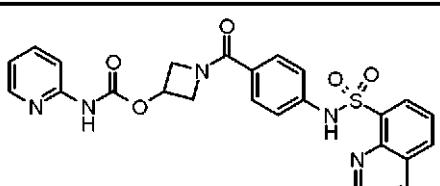
【表 9 - 2】

		
144		10
145		
146		20
147		
148		30
149		40

【表 10 - 2】

150		10
151		
152		20
153		
154		30
155		40

【表 1 1 - 2】

		10
156		
157		20
158		
159		30
160		
161		40

【表 1 2 - 2】

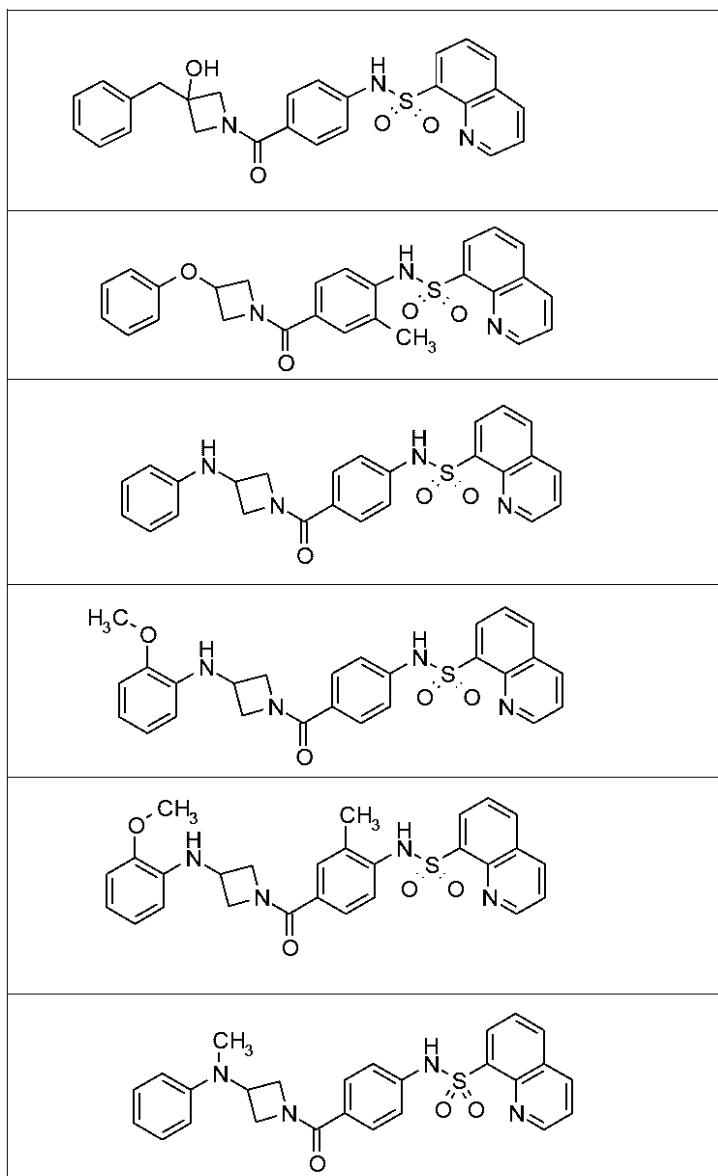
162		10
163		20
164		
165		30
166		

におけるいずれか一つの化合物から選択される化合物、または薬学的に許容可能なその塩。

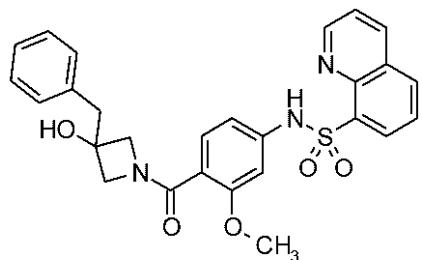
【請求項 1 2】

以下の化合物：

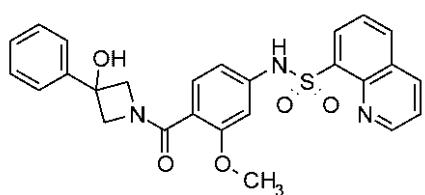
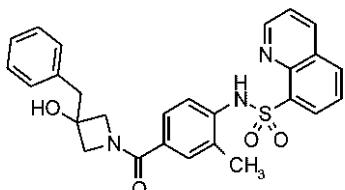
【化 3 9】



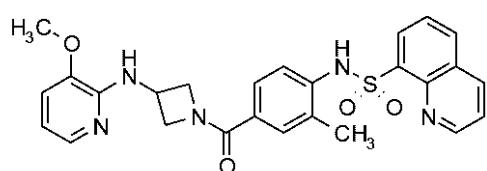
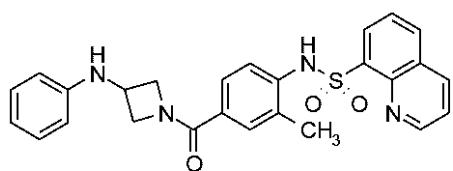
【化 4 0】



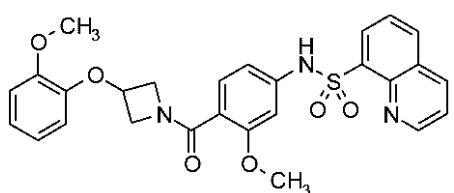
10



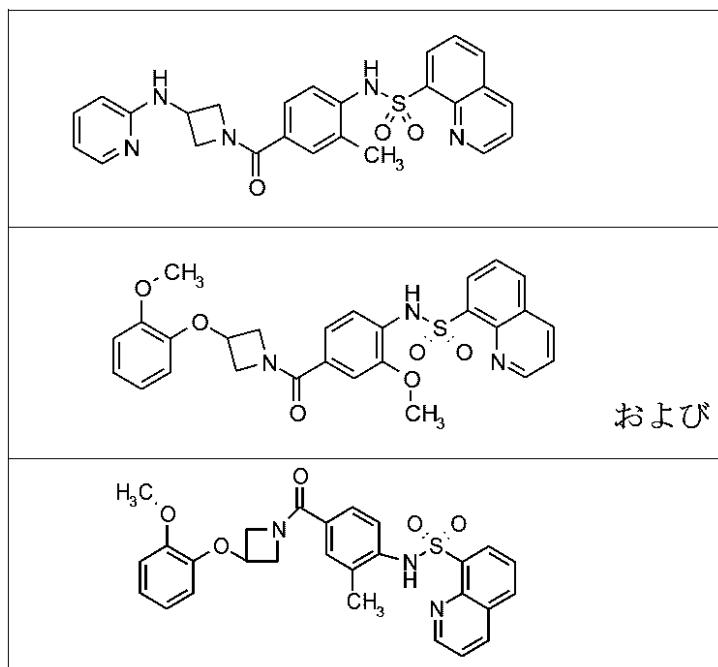
20



30



【化41】



10

20

のうちのいずれか1つから選択される請求項11に記載の化合物、または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項13】

請求項1または11に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩および薬学的に許容可能な担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項14】

PKM2活性の調節を必要とする対象においてPKM2活性を調節するための医薬組成物であって、請求項1または11に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩および薬学的に許容可能な担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項15】

30

PKM2活性に関連する癌の治療を必要とする対象においてPKM2活性に関連する癌を治療するための医薬組成物であって、請求項1または11に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩および薬学的に許容可能な担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項16】

PKM2活性を調節するための薬剤の製造における請求項13に記載の医薬組成物の使用。

【請求項17】

PKM2活性に関連する癌を治療するための薬剤の製造において請求項13に記載の医薬組成物の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は、2010年12月17日出願の米国特許出願第61/424,395号明細書からの優先権を主張する。これは参照として、本明細書にその全体が援用される。

【背景技術】

【0002】

癌細胞は、細胞エネルギーおよび脂質およびスクレオチドの生合成に関する生化学的中間体を生成するために、主に解糖作用に依っており、一方、成人組織における「正常」細

50

胞の多くは好気呼吸を利用している。細胞代謝における癌細胞と正常細胞との間のこの基本的な違いはワールブルク効果 (Warburg Effect) と称され、診断目的に利用されてきたが、まだ治療上の利益を目的に利用されてはいない。

【0003】

ピルビン酸キナーゼ (PK) は、解糖時にホスホエノールピルビン酸をピルビン酸に変換する代謝酵素である。哺乳類には4つのPKイソ体が存在する：Lイソ体とRイソ体は肝臓および赤血球中に発現し、M1イソ体は殆どの成人組織に発現し、M2イソ体は胎児の発生時にM1のスプライス変異体である。全ての腫瘍細胞はもっぱら胎児性M2イソ体を発現する。PKのM1イソ体とM2イソ体との間のよく知られている違いは、M2が上流の解糖中間体であるフルクトース-1,6-ビスホスフェート (FBP) によるアロステリック活性化に依っている低活性酵素であるが、他方M1は構造的な活性酵素であることである。10

【0004】

全ての腫瘍細胞がもっぱらピルビン酸キナーゼの胎児性M2イソ体を表すことは、PK M2が癌治療のための潜在的標的となり得ることを示唆している。PKM2はまた、脂肪組織および活性化T細胞にも発現する。PKM2に対するホスホチロシンペプチド結合により、PKM2からFBPが解離され、活性の四量体形態から非活性形態へとPKM2の構造的变化に至る。PKM2に結合し、この酵素を活性コンフォメーションに固定する化合物は、解糖作用からの生化学的中間体をスクレオチドおよび脂質の生合成へとバイパスするために必要なPKM2のアロステリック制御を失わせる。したがって、PKM2の活性化により、癌細胞、活性化免疫細胞、および脂肪細胞の成長と増殖が阻害され得る。このようにして、PKM2の活性化により、癌、肥満、糖尿病、自己免疫疾患、および増殖依存性疾患、例えば、良性前立腺肥大症 (BPH) の治療に有効であり得る。20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

癌、糖尿病、肥満、自己免疫病態、増殖依存性疾患、(例えば、BPH)などの疾患、およびピルビン酸キナーゼ(例えば、PKM2)の機能に関連する他の疾患の新規治療が必要とされ続けている。

【課題を解決するための手段】

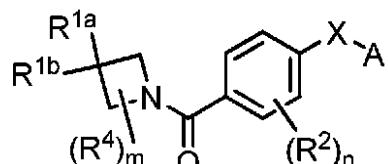
【0006】

ピルビン酸キナーゼM2(PKM2)を活性化する化合物ならびに薬学的に許容可能なそれらの塩、溶媒和物、および水和物、例えば、PKM2を活性化させる化合物が、本明細書に記載されている。また、本明細書に提供される化合物を含んでなる医薬組成物、ならびに、例えば、癌、糖尿病、肥満、自己免疫病態、および良性前立腺肥大症(BPH)などのピルビン酸キナーゼ機能(例えば、PKM2機能)に関連する疾患および病態を治療する方法におけるそれらの組成物の使用も提供される。30

【0007】

一実施形態において、式(I)

【化1】



(I)

(式中、

10

20

30

40

50

Aはアリール、またはヘテロアリールであり、アリール、またはヘテロアリールは任意選択で置換されており、また、アリール、またはヘテロアリールは、任意選択で置換されたカルボシクリルまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルに任意選択で融合してあり；

Xは、-NH-S(=O)₂-、-N(アルキル)-S(=O)₂-、-S(=O)₂-N(H)-、および-S(=O)₂-N(アルキル)-から選択され；

R¹^aは、水素、アルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；R¹^bは、OR³、N(アルキル)R³およびNHR³から選択されるか；または

R¹^aはアルケン-1-イルであり、R¹^bは存在せず；

R²は各々独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシおよびヒドロキシリルから選択され；

R³は、水素、アルキル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、アリールアルキル、C(=O)R^a、およびC(=O)N(H)R^aから選択され、式中、

R^aは、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルから選択され；R^aのいずれのアリール部分またはヘテロアリール部分は任意選択で置換されており；

R⁴は各々独立して、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、およびヒドロキシリルから選択され；

nは、0、1、または2であり；

mは、0、1、または2である)

の化合物、または薬学的に許容可能なそれらの塩が提供される。

【0008】

別の実施形態において、本明細書に提供された化合物、薬学的に許容可能なそれらの塩、またはそれらの医薬組成物を投与することを含んでなる、本明細書に記載された疾患、病態または障害を治療または予防する（例えば、治療する）方法が提供される。

【0009】

別の実施形態において、PKM2活性および/または解糖のレベルを増加させる必要のある患者においてPKM2活性および/または解糖のレベルを増加させる方法が、提供される。この方法は、本明細書に記載された化合物の有効量を、それを必要とする患者に投与し、そのことによって、患者においてPKM2活性レベルおよび/または解糖レベルを増加させるステップを含んでなる。いくつかの実施形態において、患者において、同化過程よりむしろ異化過程へ変更する手段として、細胞増殖においてPKM2をその活性コンフォメーションに維持するか、またはピルビン酸キナーゼ活性を活性化するために、本明細書に記載された化合物または組成物が用いられる。

【0010】

別の実施形態において、細胞増殖を阻害する必要のある患者において細胞増殖を阻害する方法が提供される。この方法は、本明細書に記載された化合物の有効量を、それを必要とする患者に投与し、そのことによって、患者における細胞増殖を阻害するステップを含んでなる。一態様において、この方法は、形質転換細胞、より具体的には癌細胞の成長を阻害することができる。別の態様において、この方法は一般に、好気性解糖を受けるPKM2依存性細胞の成長を阻害する。

【0011】

別の実施形態において、PKM2の活性低下または解糖作用の低下に関連した疾患または障害に罹っているか、または罹り易い患者を治療する方法が、それを必要とする患者において提供される。この方法は、本明細書に記載された化合物の有効量を、それを必要とする患者に投与し、そのことによって、患者における疾患または障害を治療、予防または寛解させるステップを含んでなる。特定の実施形態において、本明細書に記載された化合物は、医薬組成物において提供される。特定の実施形態において、本法は、治療前に、PKM2の活性化から利益を得る患者を同定または選択するステップを含む。このような患

10

20

30

40

50

者の同定または選択は、患者の細胞中のPKM2の活性レベルに基づくことができる。一態様において、選択された患者は、望ましくない細胞の成長または増殖、例えば、癌、肥満、糖尿病、アテローム硬化症、再狭窄、および自己免疫疾患に罹っているか、または罹り易い。別の態様において、選択された患者は、PKM2機能に関連した癌に罹っている。

【0012】

別の態様において、本明細書に記載された化合物は、乳酸の産生または酸化的リン酸化を増加させるのに十分な用量および頻度で投与される。

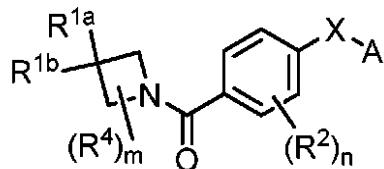
特定の実施形態では、以下が提供される：

(項目1)

10

式(I)：

【化1-2】



(I)

20

(式中；

Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、前記アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で置換されており、かつ前記アリールまたはヘテロアリールは、任意選択で置換されたカルボシクリルまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルに任意選択で融合されており；

Xは、-NH-S(=O)₂-、-N(アルキル)-S(=O)₂-、-S(=O)₂-N(H)-、および-S(=O)₂-N(アルキル)-から選択され；

R^{1a}は、水素、アルキル、およびアリールアルキルから選択され；R^{1b}は、OR³、N(アルキル)R³およびNHR³から選択されるか；または

R^{1a}は、アルケン-1-イルであって、R^{1b}は存在せず；

R²の各々は独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシおよびヒドロキシルから選択され；

R³は、水素、アルキル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、アリールアルキル、C(=O)R^a、およびC(=O)N(H)R^aから選択され、式中、R^aは、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルから選択され；R^aのアリールまたはヘテロアリール部分のいずれも、任意選択で置換されており；

R⁴の各々は独立して、ハロアルキル、アルキル、アルコキシおよびヒドロキシルから選択され；

nは、0、1、または2であり；

mは、0、1、または2である)

の化合物、または薬学的に許容可能なその塩。

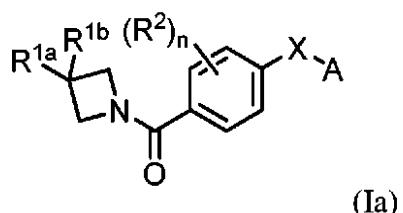
(項目2)

mが0であり、前記化合物が、式(Ia)：

30

40

【化2-2】



10

を有する項目1に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

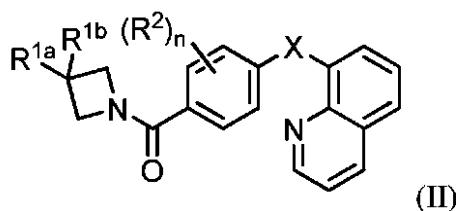
(項目3)

Aが、二環式ヘテロ環である項目2に記載の化合物。

(項目4)

Aが、キノリン-8-イルであり、前記化合物が、式II:

【化3-2】



20

を有する項目3に記載の化合物。

(項目5)

R^{1a}が、水素、任意選択で置換されたフェニル、メチルおよび任意選択で置換されたベンジルから選択される項目1～4のいずれか一項に記載の化合物。

(項目6)

30

R^{1b}が、ヒドロキシル、メトキシ、任意選択で置換されたベンゾキシ、任意選択で置換された-O-C(O)-ベンジル、任意選択で置換された-O-C(O)-ピリジニル、-O-C(O)-NH(CH₂CH₃)₂、任意選択で置換された-O-C(O)-NH(ピリジニル)、-NH(任意選択で置換されたフェニル)、-N(CH₃)₂(任意選択で置換されたフェニル)、-NH(任意選択で置換されたベンジル)、-NH(任意選択で置換されたピリジニル)、-NH(C(O)-ピリジニル)、-NH(C(O)-NH-CH(CH₃)₂)、および-NH(C(O)-NH-CH₂-CH=CH₂)から選択される項目1～5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目7)

40

nが0であるか、またはnが1であって、かつフルオロ、メチル、およびメトキシから選択される項目1～6のいずれか一項に記載の化合物。

(項目8)

Xが、-NH-S(O)₂-であり：R^{1a}が、フェニルまたはベンジルであって、前記R^{1a}の環部分が、任意選択で置換されており；R^{1b}が、ヒドロキシルであり；nが、0または1である、項目4に記載の化合物。

(項目9)

Xが、-NH-S(O)₂-であり：R^{1a}が、水素であり；

50

R¹^b が、 - NH - フェニル、フェノキシ、 - NH - ピリジン - 2 - イル、および - N(C₂H₅) - フェニルから選択され、前記 R¹^b のフェニル部分またはピリジニル部分が、任意選択で置換されており；

n が、0 または 1 である、項目 4 に記載の化合物。

(項目 10)

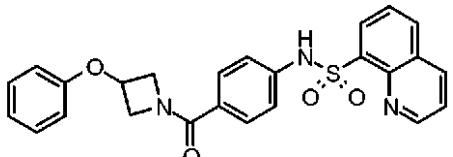
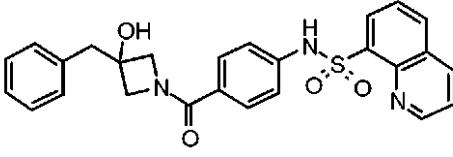
n が 1 であり、かつメチル、およびメトキシから選択される項目 8 または 9 に記載の化合物。

(項目 11)

下表：

【表 1 - 2】

10

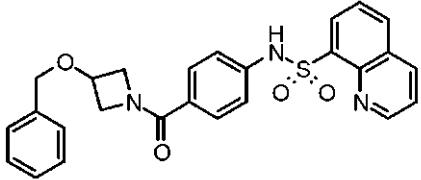
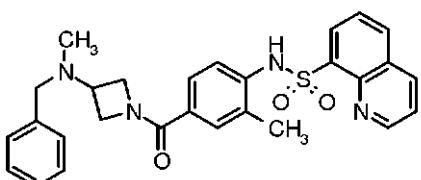
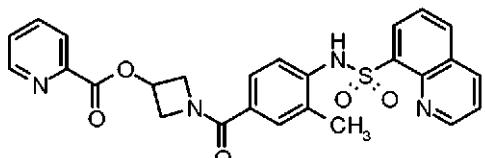
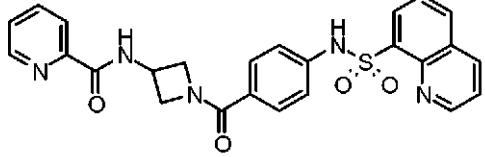
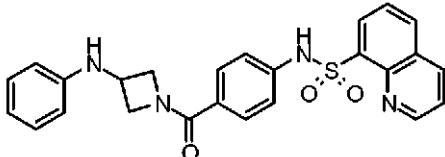
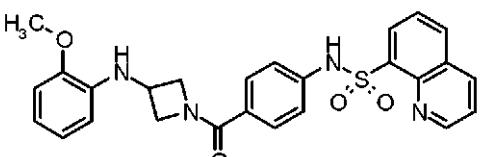
化合物	構造
100	
101	

20

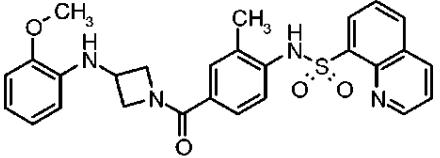
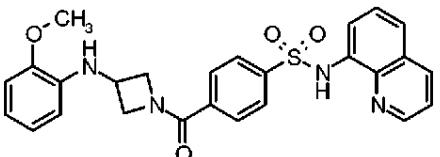
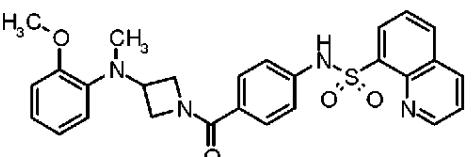
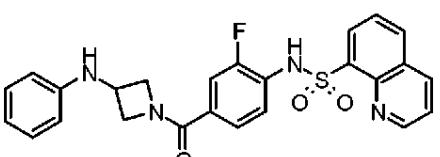
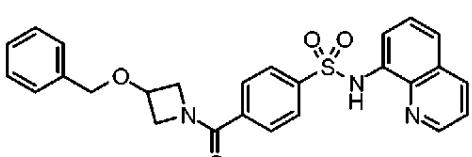
【表 2 - 2】

102		10
103		20
104		
105		30
106		40
107		

【表 3 - 2】

		
108		10
109		20
110		30
111		40
112		
113		

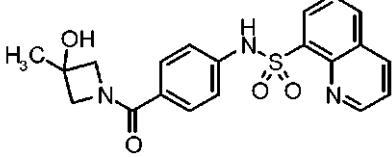
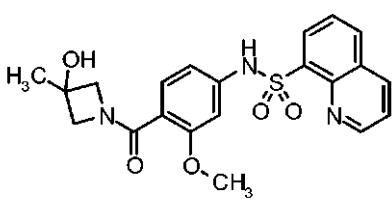
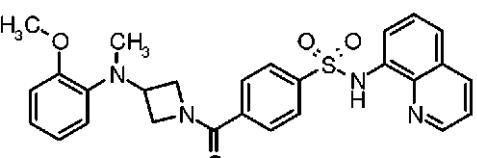
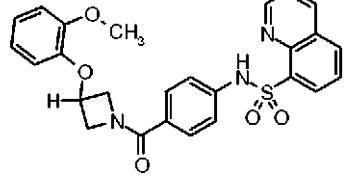
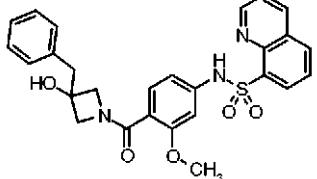
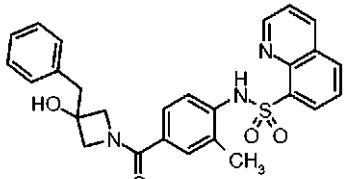
【表 4 - 2】

		
114		10
		
115		
		
116		20
		
117		
		
118		30
		
119		40

【表 5 - 2】

	<chem>CN1CC[C@H]1C2CC(Oc3ccccc3)C(=O)c3cc(cc(c3)S(=O)(=O)c4ccnc5ccccc45)F</chem>	
120	<chem>CN1CC[C@H]1C2CC(Oc3ccccc3)C(=O)c3cc(cc(c3)S(=O)(=O)c4ccnc5ccccc45)F</chem>	10
121	<chem>CN1CC[C@H]1C2CC(NC(=O)c3ccncc4ccccc34)C(=O)c3cc(cc(c3)S(=O)(=O)c4ccnc5ccccc45)F</chem>	
122	<chem>CN1CC[C@H]1C2CC(NC(=O)c3ccccc3)C(=O)c3cc(cc(c3)S(=O)(=O)c4ccnc5ccccc45)F</chem>	20
123	<chem>CN1CC[C@H]1C2CC(Oc3ccccc3)C(=O)c3cc(cc(c3)S(=O)(=O)c4ccnc5ccccc45)F</chem>	
124	<chem>CN1CC[C@H]1C2CC(Oc3ccccc3)C(=O)c3cc(cc(c3)S(=O)(=O)c4ccnc5ccccc45)F</chem>	30
125	<chem>CN1CC[C@H]1C(O)C(C)C2CC(Oc3ccccc3)C(=O)c3cc(cc(c3)S(=O)(=O)c4ccnc5ccccc45)F</chem>	40

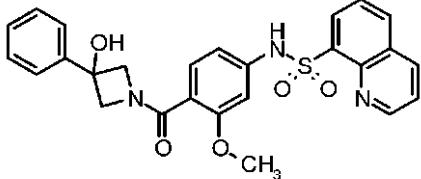
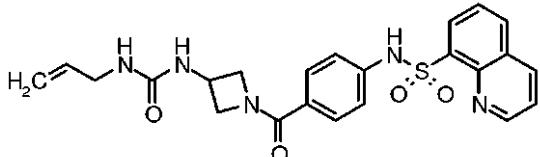
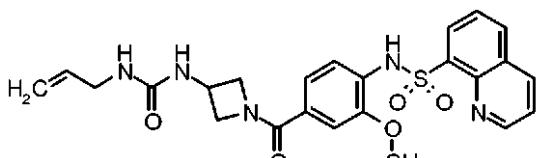
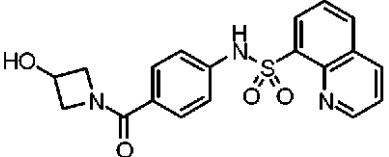
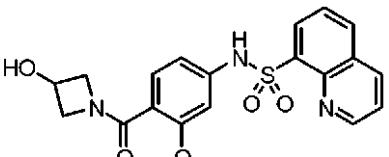
【表 6 - 2】

126		10
127		
128		20
129		
130		30
131		40

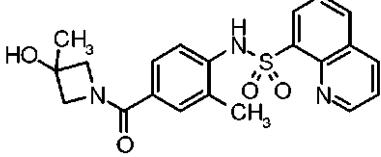
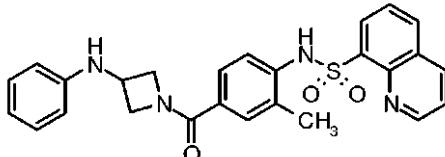
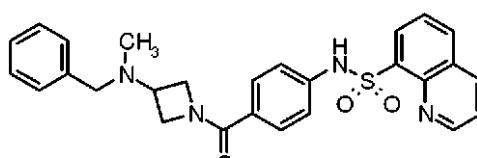
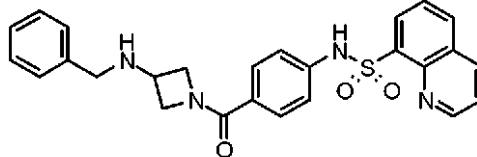
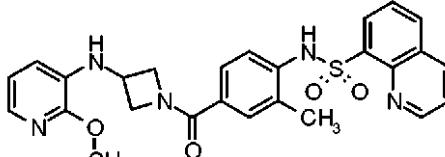
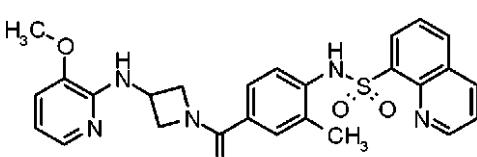
【表 7 - 2】

132		10
133		20
134		
135		30
136		40
137		

【表 8 - 2】

		
138		10
139		20
140		30
141		40
142		
143		

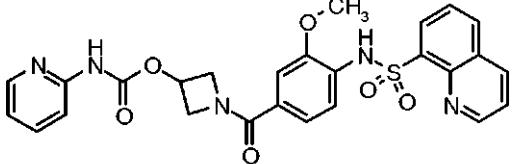
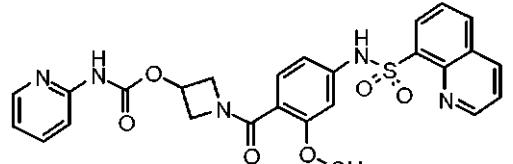
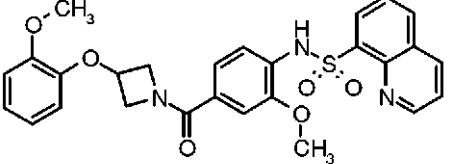
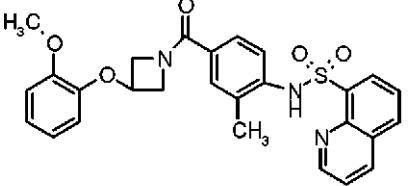
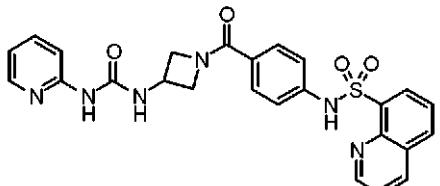
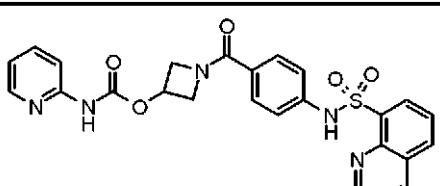
【表 9 - 2】

		
144		10
145		
146		20
147		
148		30
149		40

【表 10 - 2】

150		10
151		
152		20
153		
154		30
155		40

【表 1 1 - 2】

		10
156		
157		20
158		
159		30
160		
161		40

【表 1 2 - 2】

162		10
163		20
164		
165		30
166		

におけるいずれか一つの化合物から選択される項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 2)

化合物 101、106、112、113、114、122、130、131、138、145、149、150、151、158 および 159 のうちのいずれか 1 つの化合物から選択される項目 1 1 に記載の化合物。

(項目 1 3)

項目 1 に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩および薬学的に許容可能な担体を含んでなる医薬組成物。

(項目 1 4)

P K M 2 活性の調節を必要とする対象において P K M 2 活性を調節する方法であって、項目 1 3 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含んでなる方法。

(項目 1 5)

40

50

P K M 2 活性に関連する癌の治療を必要とする対象において P K M 2 活性に関連する癌を治療する方法であって、項目 1 3 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含んでなる方法。

(項目 1 6)

P K M 2 活性を調節するための薬剤の製造における項目 1 3 に記載の医薬組成物の使用。

(項目 1 7)

P K M 2 活性に関連する癌を治療するための薬剤の製造において項目 1 3 に記載の医薬組成物の使用。

【発明を実施するための形態】

10

【0013】

以下の記述に記載された、または図面に示された成分の構造および配置の詳細は、限定を意図するものではない。実施形態は様々な方法で実践または実施することができる。また、本明細書に用いられた語句および用語は、説明を目的としており、限定と見なすべきではない。本明細書において、「含む」、「含んでなる」、または「有する」、「含有する」、「包含する」、およびそれらの変化形は、その後に記載された項目およびそれらの均等物ならびに追加の項目を包含することを意味している。

【0014】

定義

用語「ハロ」または「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素の遊離基のことである。

20

【0015】

用語「アルキル」とは、指定された炭素原子数を含有する、直鎖または分枝鎖であり得る一価の炭化水素鎖のことである。例えば、C₁ ~ C₁₂ アルキルは、その基がその中に1 ~ 12個（全て含む）の炭素原子を有し得ることを示している。特定の態様において、用語「アルキル」とは、1 ~ 6個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖であり得る一価の炭化水素鎖のことである。別の態様において、用語「アルキル」は、1 ~ 4個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖であり得る一価の炭化水素鎖のことである。

【0016】

用語「ハロアルキル」とは、1個以上の水素原子がハロにより置換されているアルキルのことであり、全ての水素がハロにより置換されているアルキル部分（例えば、ペルフルオロアルキル）を含む。

30

【0017】

用語「アルケニル」とは、2 ~ 12個の炭素原子を含有し、1つまたは複数の二重結合を有する一価の直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖のことである。アルケニル基の例としては、限定はしないが、アリル基、プロペニル基、2 - プテニル基、3 - ヘキセニル基および3 - オクテニル基が挙げられる。二重結合炭素の1つは任意選択で、アルケニル置換基の結合箇所であり得る。特定の態様において、用語「アルケニル」とは、2 ~ 6個の炭素原子を含有し、1つまたは複数の二重結合を有する一価の直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖のことである。別の態様において、「アルケニル」とは、2 ~ 4個の炭素原子を含有し、1つまたは複数の二重結合を有する一価の直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖のことである。

40

【0018】

用語「アルキニル」とは、2 ~ 12個の炭素原子を含有し、1つまたは複数の三重結合を有することを特徴とする一価の直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖のことである。アルキニル基の例としては、限定はしないが、エチニル、プロパルギル、および3 - ヘキシニルが挙げられる。三重結合炭素のうちの1つは、任意選択で、アルキニル置換基の結合箇所であり得る。

【0019】

用語「アルキルアミノ」および「ジアルキルアミノ」とは、それぞれ、-NH（アルキル）基と-NH₂（アルキル）基のことである。

50

【0020】

用語「アラルキルアミノ」とは、-NH(アラルキル)基のことである。

【0021】

用語「アルキルアミノアルキル」とは、(アルキル)NH-アルキル-基のことである。

【0022】

用語「ジアルキルアミノアルキル」とは、(アルキル)₂N-アルキル-基のことである。

【0023】

用語「メルカプト」とは、-SH基のことである。

10

【0024】

用語「チオアルコキシ」とは、-S-アルキル基のことである。

【0025】

用語「チオアリールオキシ」とは、-S-アリール基のことである。

【0026】

用語「アルコキシ」とは、-O-アルキル基のことである。

【0027】

用語「アリール」とは、単環式、二環式、または三環式の芳香族炭化水素環系のことである。アリール部分の例としては、限定はしないが、フェニル、ナフチル、およびアントラセニルが挙げられる。

20

【0028】

用語「アリールアルキル」または「アラルキル」とは、アルキルの水素原子がアリール基により置換されているアルキル部分のことである。アラルキルには、2個以上の水素原子がアリール基により置換されている基が含まれる。「アリールアルキル」または「アラルキル」の例としては、ベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、9-フルオレニル基、ベンズヒドリル基、およびトリチル基が挙げられる。

【0029】

用語「カルボシクリル」とは、非芳香族、単環式、二環式、または三環式の炭化水素環系のことである。カルボシクリル基としては、完全飽和環系(例えば、シクロアルキル類)、および部分的飽和環系が挙げられる。

30

【0030】

本明細書に使用される用語「シクロアルキル」としては、3~12個の炭素を有する飽和環式、二環式、三環式、または多環式の炭化水素基が挙げられる。いずれの環原子も置換することができる(例えば、1つまたは複数の置換基によって)。シクロアルキル部分の例としては、限定はしないが、シクロプロピル、シクロヘキシリル、メチルシクロヘキシリル、アダマンチル、およびノルボルニルが挙げられる。

【0031】

用語「ヘテロアリール」とは、単環式の場合は1~3個のヘテロ原子、二環式の場合は1~6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1~9個のヘテロ原子を有し、前記ヘテロ原子が、O、N、またはSから選択される完全芳香族の5~8員の単環式、8~12員の二環式、または11~14員の三環式環系のことである(例えば、炭素原子、ならびに単環式、二環式、または三環式の場合、O、N、またはSから独立して選択された、それれ、1~3個、1~6個、または1~9個のヘテロ原子)。

40

【0032】

用語「ヘテロシクリル」とは、単環式の場合は1~3個のヘテロ原子、二環式の場合は1~6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1~9個のヘテロ原子を有し、前記ヘテロ原子が、O、N、またはSから選択される非芳香族の3~10員の単環式、8~12員の二環式、または11~14員の三環式環系のことである(例えば、炭素原子、ならびに単環式、二環式、または三環式の場合、N、O、またはSのそれぞれ、1~3個、1~6個、または1~9個のヘテロ原子)。ヘテロ原子は、任意選択で、ヘテロシクリル置換基の

50

結合箇所であり得る。ヘテロシクリルの例としては、限定はしないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリノ、ピロリニル、ピリミジニル、およびピロリジニルが挙げられる。

【0033】

一個または複数のヘテロ原子および芳香族環と非芳香族環の双方を含有する二環式および三環式環系は、本定義に従い、ヘテロシクリル基であると考えられる。あるいは、このような二環式および三環式の環系は、特に、残りの分子に結合した環が芳香族であることが必要である場合、カルボシクリルまたはヘテロシクリルに融合したアリールまたはヘテロアリールとして特徴づけられ得る。

【0034】

本明細書に用いられる用語「ヘテロアリールアルキル」および「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール基により置換されたアルキル基のことである。

【0035】

本明細書に用いられる用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、ヘテロシクリル基により置換されたアルキル基のことである。

【0036】

用語「アシル」とは、アルキルカルボニル置換基、シクロアルキルカルボニル置換基、アリールカルボニル置換基、ヘテロシクリルカルボニル置換基、またはヘテロアリールカルボニル置換基のことであり、それらのいずれもが、（例えば、1つまたは複数の置換基によって）さらに置換され得る。

【0037】

全ての環系（すなわち、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルなど）または基の環系部分（例えば、アラルキル基のアリール部分）は、任意選択で、1個または複数の置換可能な炭素原子において、下記から独立して選択される置換基によって置換されている：ハロ、-C₁~C₄アルキル、=O、C₃~C₇シクロアルキル、C₁~C₄アルキル、-OH、-O-(C₁~C₄アルキル)、-SH、-S-(C₁~C₄アルキル)、-(C₁~C₄アルキル)-N(R^b)(R^b)、-N(R^b)(R^b)、-O-(C₁~C₄アルキル)-N(R^b)(R^b)、-(C₁~C₄アルキル)-O-(C₁~C₄アルキル)-N(R^b)(R^b)、-C(O)-N(R^b)(R^b)、-(C₁~C₄アルキル)-C(O)-N(R^b)(R^b)、-O-(ヘテロアリール)、-O-(ヘテロ環)、-O-フェニル、-ヘテロアリール、-ヘテロ環、および-フェニル、式中：

R^bの各々は独立して、水素、および-C₁~C₄アルキルから選択されるか；または、

2つのR^bがそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、N、S、S(=O)、S(=O)₂、およびOから選択される1個のさらなるヘテロ原子を任意選択で含んでなる4員から8員の飽和ヘテロ環を形成し、

いずれのアルキル置換基も、任意選択で、-OH、-O-(C₁~C₄アルキル)、ハロ、-NH₂、-NH(C₁~C₄アルキル)、または-N(C₁~C₄アルキル)₂のうちの1つまたは複数によってさらに置換されており；

フェニル置換基、シクロアルキル置換基、ヘテロアリール置換基またはヘテロ環置換基上のいずれの炭素原子も、任意選択で、-(C₁~C₄アルキル)、-(C₁~C₄フルオロアルキル)、-OH、-O-(C₁~C₄アルキル)、-O-(C₁~C₄フルオロアルキル)、ハロ、-NH₂、-NH(C₁~C₄アルキル)、または-N(C₁~C₄アルキル)₂のうちの1つまたは複数によりさらに置換されており；

全てのヘテロシクリル環系（および任意の環系上の任意のヘテロシクリル置換基）は、任意選択で、任意の1つまたは複数の置換可能な窒素原子上で、-C₁~C₄アルキル、またはフルオロ置換C₁~C₄アルキルにより置換されている。

【0038】

用語「置換」とは、水素原子が他の基による置き換わることである。

10

20

30

40

50

【0039】

用語「オキソ」とは、炭素に結合した場合はカルボニルを、窒素に結合した場合はN-オキシドを、イオウに結合した場合はスルホキシドまたはスルホンを形成する酸素原子のことである。

【0040】

用語「選択的」とは、PKM1よりも、少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍または10倍高いPKM2の活性を意味する。

【0041】

本明細書に用いられる用語「活性化剤」は、PKM2の活性を、(測定可能に)増加させるか、またはPKM2の基礎活性レベルよりも高いレベルへとPKM2活性を増加させる薬剤を意味する。例えば、活性化剤は、天然リガンド(例えば、FBP)により生じる作用を模倣し得る。本明細書に提供された化合物により生じる活性化剤の作用は、天然リガンドにより生じる活性化作用と同じか、またはより大きいか、またはより小さい程度であり得るが、同じタイプの作用が生じる。本明細書に提供された化合物は、前記化合物に供された際のピルビン酸キナーゼの活性を直接的または間接的に測定することにより、それが活性化剤であるかどうかを判定するために評価することができる。PKM2の活性は、例えば、ATPまたはNADHなどの基質の濃度をモニタリングすることにより測定することができる。

10

【0042】

略号Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、Msは、それぞれメチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、p-トルエンスルホニルおよびメタンスルホニルを表す。当該技術分野の通常の有機化学者により利用される略号のより包括的なリストは、Journal of Organic Chemistryの各巻の第一号に出ており；このリストは一般に、表題がStandard List of Abbreviationsの表に示されている。前記リスト中に含有された略号および当該技術分野の通常の有機化学者により利用される全ての略号は、参照として本明細書に援用されている。

20

【0043】

化合物

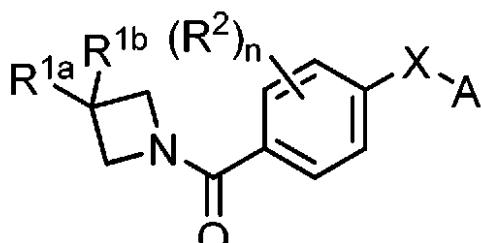
本発明の概要において上記に記載された式(I)の化合物または薬学的に許容可能なそれらの塩が本明細書に提供される。

30

【0044】

一実施形態において、式Iの化合物が提供され、式中、mは0であり(すなわち、アゼチングニル環上にR⁴置換基は無い)、この化合物は式(Ia)：

【化2】



(Ia)

または薬学的に許容可能なその塩を有し、式中、

Aはアリール、またはヘテロアリールであり、アリール、またはヘテロアリールは任意選択で置換されており、また、アリール、またはヘテロアリールは、任意選択で置換されたカルボシクリルまたは任意選択で置換されたヘテロシクリルに任意選択で融合してあり；

Xは、-NH-S(O)₂-、-N(アルキル)-S(O)₂-、-S(O)₂-N(

40

50

アルキル) - 、および - S (O) ₂ - N (H) - から選択され；

R ¹ ^a は、水素、アルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され； R ¹ ^b は、OR ³ およびN(アルキル)R ³ およびNHR ³ から選択されるか；または

R ¹ ^a はアルケン-1-イルであり、R ¹ ^b は存在せず；

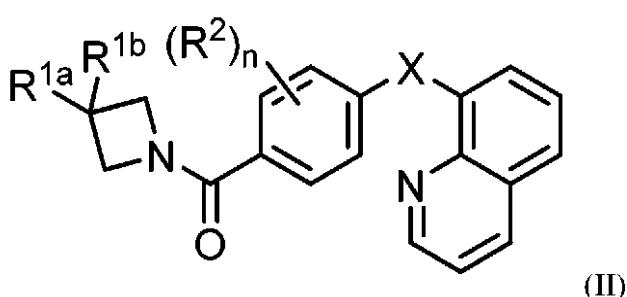
R ² は各々独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシおよびヒドロキシリから選択され；

R ³ は、水素、アルキル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、アリールアルキル、C(O)R ^a 、およびC(O)N(H)R ^a から選択され、式中、R ^a は、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルから選択され； R ^a のいずれのアリール部分またはヘテロアリール部分は任意選択で置換されており；

n は、0、1、または2である。

【0045】

上記実施形態の特定の態様において、A は、任意選択で、置換二環式ヘテロアリールである。より具体的な態様において、A はキノリン-8-イルであり、化合物は式(I) (化3)



10

20

に示された、または薬学的に許容されたその塩の構造を有し、

式中

R ¹ ^a 、R ¹ ^b 、R ² 、R ³ 、X およびn は、式I a で定義されたとおりである。

【0046】

30

式I、I a またはII の特定の実施形態において、R ¹ ^a は水素である。

【0047】

式I、I a またはII の特定の実施形態において、R ¹ ^a は任意選択で置換されたフェニルである。

【0048】

式I、I a またはII のいくつかの実施形態において、R ¹ ^a はアルキルである。これらの実施形態の一態様において、R ¹ ^a はメチルである。

【0049】

40

式I、I a またはII の特定の実施形態において、R ¹ ^a はアリールアルキルであり、アリール部分は任意選択で置換されている。これらの実施形態の一態様において、R ¹ ^a は任意選択で置換されたベンジルである。

【0050】

式I、I a またはII のいくつかの実施形態において、R ¹ ^b は-OR ³ である。これらの実施形態の一態様において、R ¹ ^b はヒドロキシリである。代わりの態様において、R ¹ ^b は-O-アルキルである。より具体的な態様において、R ¹ ^b はメトキシである。さらに別の態様において、R ¹ ^b は任意選択で置換されたフェノキシである。別の態様において、R ¹ ^b は任意選択で置換されたベンゾキシである。別の態様において、R ¹ ^b は任意選択で置換された-O-C(O)-ベンジルである。さらに別の態様において、R ¹ ^b は任意選択で置換された-O-C(O)-ピリジニルである。別の態様において、R ¹ ^b は-O-C(O)NH(アルキル)である。より具体的な態様において、R ¹ ^b は-O-C(O)N

50

$H(C_2H_5)(CH_3)_2$ である。別の態様において、 R^{1b} は任意選択で置換された - O C(O)NH(ヘテロアリール) である。より具体的な態様において、 R^{1b} は任意選択で置換された - OC(O)NH(ピリジニル) である。

【0051】

式 I、Ia または II のいくつかの実施形態において、 R^{1b} は NHR^3 または N (アルキル) R^3 である。これらの実施形態の一態様において、 R^{1b} は NHR^3 である。代わりの態様において、 R^{1b} は $N(CH_3)R^3$ である。これらの実施形態の別の態様において、 R^3 は任意選択で置換されたアリールである。より具体的な態様において、 R^3 は任意選択で置換されたフェニルである。これらの実施形態の別の態様において、 R^3 は任意選択で置換されたアラルキルである。より具体的な態様において、 R^3 は任意選択で置換されたベンジルである。これらの実施形態の別の態様において、 R^3 は任意選択で置換されたヘテロアリールである。より具体的な態様において、 R^3 は任意選択で置換されたピリジニルである。これらの実施形態の別の態様において、 R^3 は任意選択で置換された - C(O) - ヘテロアリールである。より具体的な態様において、 R^3 は任意選択で置換された - C(O) - ピリジニルである。これらの実施形態の別の態様において、 R^3 は任意選択で置換された - C(O)NH - ヘテロアリールである。より具体的な態様において、 R^3 は任意選択で置換された - C(O)NH - ピリジニルである。これらの実施形態のさらに別の態様において、 R^3 は - C(O)NH - アルキルまたは - C(O)NH - アルケニルである。より具体的な態様において、 R^3 は - C(O)NH - $CH(CH_3)_2$ である。別のより具体的な態様において、 R^3 は - C(O)NH - $CH_2 - CH = CH_2$ である。10 20

【0052】

式 I、Ia または II の特定の実施形態において、n は 0 または 1 である。n が 1 である一実施形態の一態様において、 R^2 は、フルオロ、メチル、およびメトキシから選択される。

【0053】

式 I、Ia または II の特定の実施形態において、X は、- NH - S(O)₂ または - S(O)₂ - NH である。

【0054】

式 II の特定の実施形態において、 R^{1a} はフェニルまたはベンジルであり、 R^{1a} の環部分は任意選択で置換されており； R^{1b} はヒドロキシルである。この実施形態の特定の態様において、n は 0 または 1 であり； R^2 は、存在する場合は、メチルおよびメトキシから選択される。この実施形態の他の態様において、X は、- NH - S(O)₂ である。30

【0055】

式 II のいくつかの実施形態において、 R^{1a} は水素であり、 R^{1b} は、- NH - フェニル、フェノキシ、- NH - ピリジン - 2 - イル、- N(CH₃) - フェニルから選択され、 R^{1b} のフェニル部分またはピリジニル部分は、任意選択で置換されている。この実施形態の特定の態様において、n は 0 または 1 であり； R^2 は、存在する場合は、メチルおよびメトキシから選択される。この実施形態の他の態様において、 R^{1b} のフェニル部分またはピリジニル部分は、任意選択でメトキシにより置換されている。40

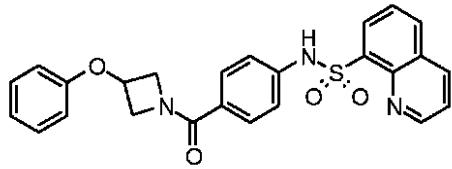
【0056】

さらに別の実施形態において、化合物は、下記の表 1 に示された化合物のうちのいずれか 1 つから選択される：

【0057】

【表1】

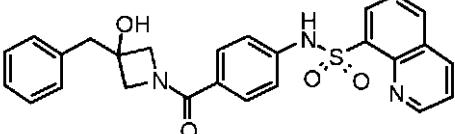
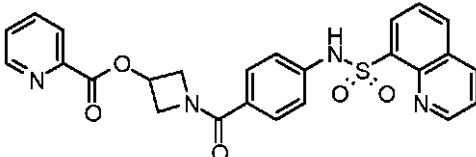
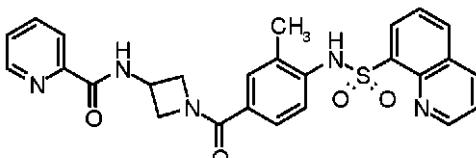
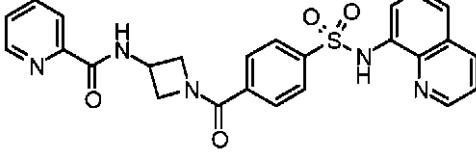
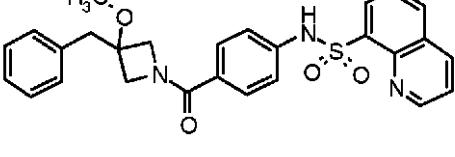
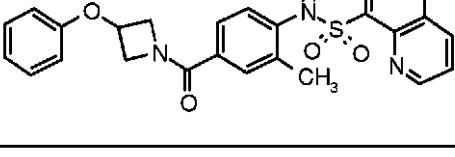
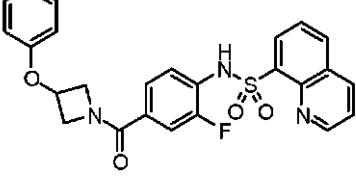
表1. 式Iの代表的化合物:

化合物	構造
100	

10

【0058】

【表 2】

		
101		
		10
102		
		20
103		
		
104		
		30
105		
		40
106		
		
107		

【0059】

【表 3】

108		10
109		20
110		
111		30
112		
113		40

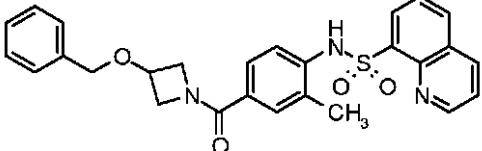
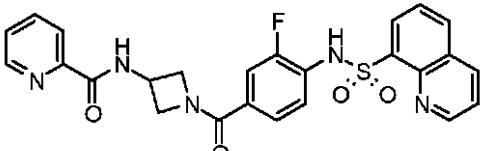
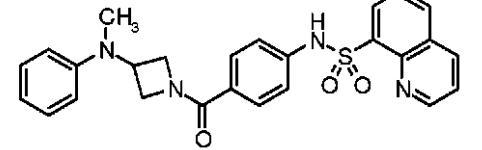
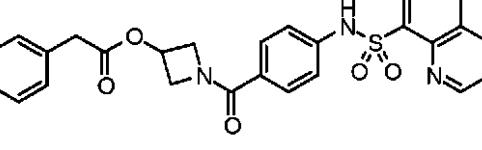
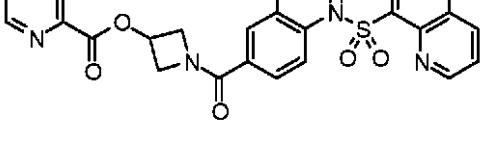
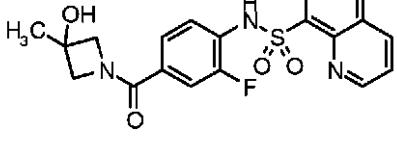
【0060】

【表 4】

114		10
115		20
116		30
117		40
118		
119		

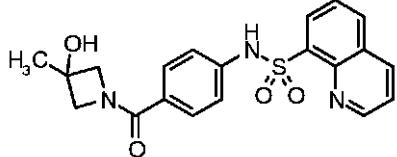
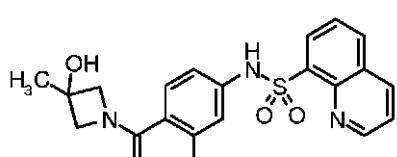
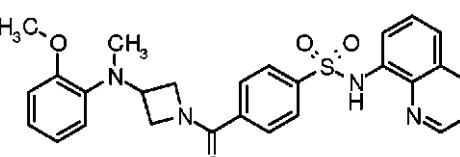
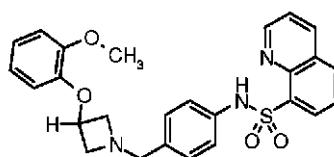
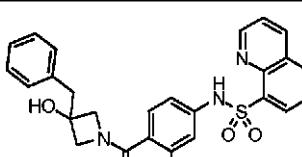
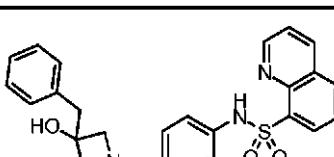
【0061】

【表 5】

120		10
121		
122		20
123		
124		30
125		40

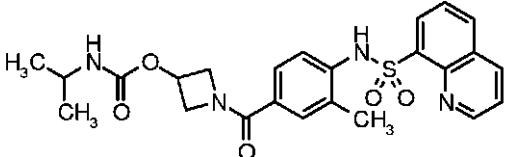
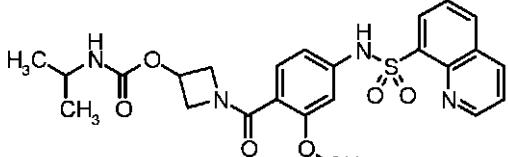
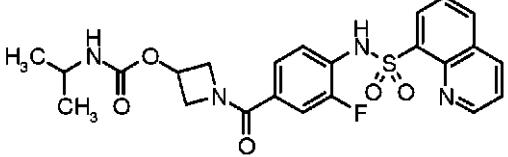
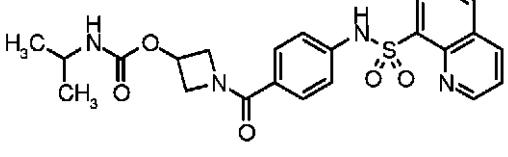
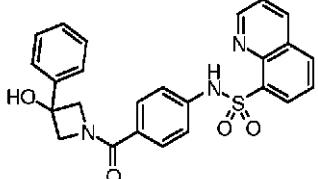
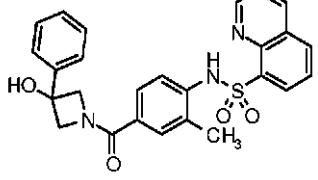
【0062】

【表 6】

		
126		10
		
127		
		20
128		
		
129		
		30
130		
		40
131		

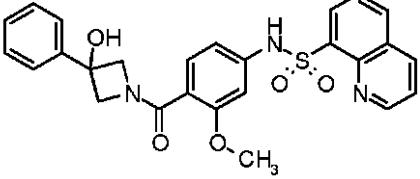
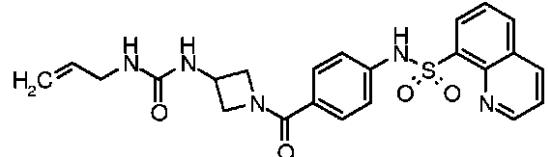
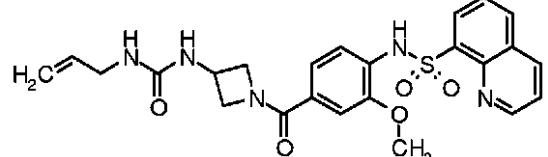
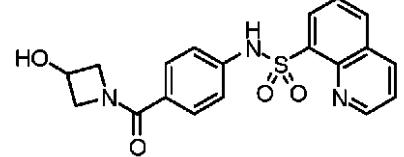
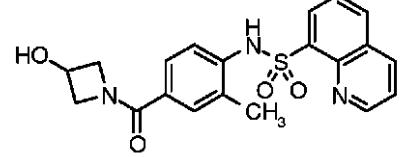
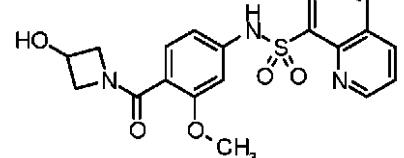
【0063】

【表 7】

		
132		10
		
133		
		20
134		
		
135		
		30
136		
		40
137		

【0064】

【表 8】

		
138		10
		
139		
		20
140		
		
141		
		30
142		
		40
143		

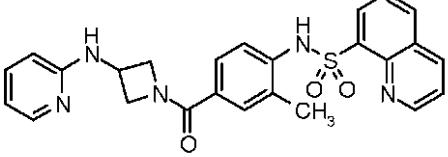
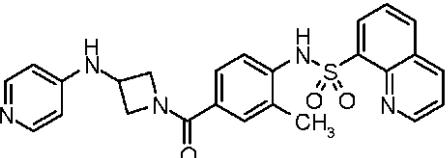
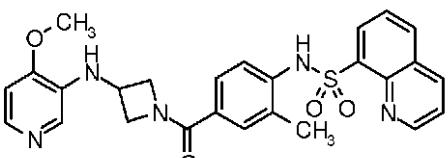
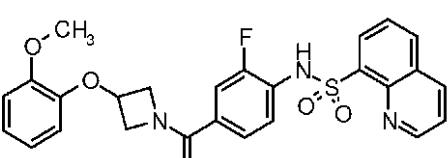
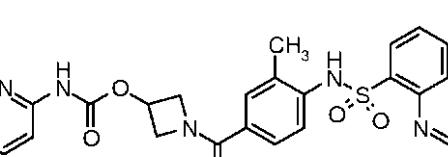
【0065】

【表 9】

144		
145		10
146		20
147		
148		30
149		40

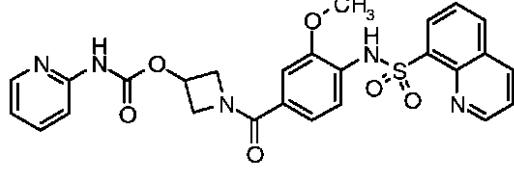
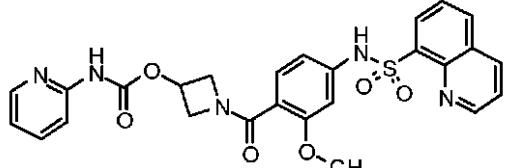
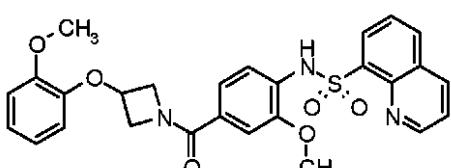
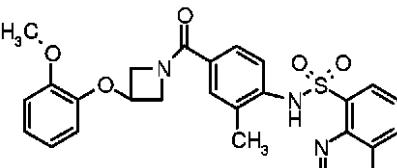
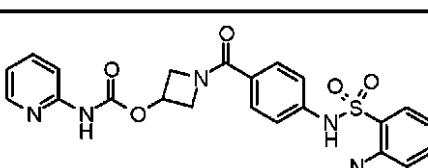
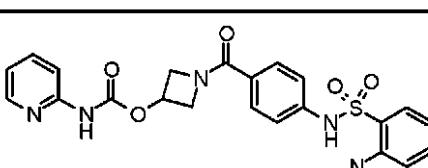
【0066】

【表 1 0】

150		
151		10
152		20
153		
154		30
155		40

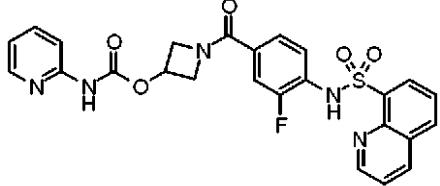
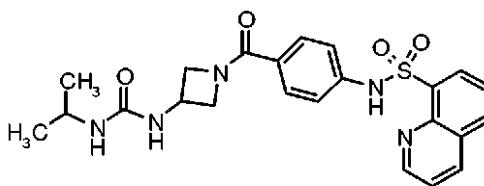
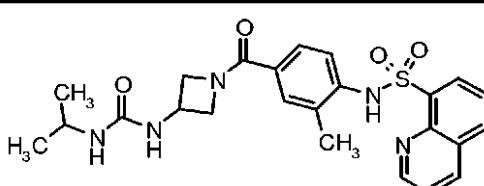
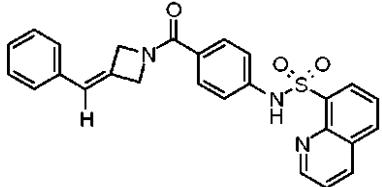
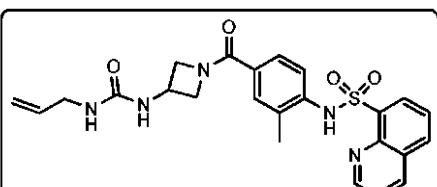
【0 0 6 7】

【表 1 1】

156		
157		10
158		20
159		
160		30
161		40

【0068】

【表 1 2】

		
162		10
		
163		
		20
164		
		
165		
		30
166		

【0069】

本明細書に記載された化合物は、種々の合成技法を用いて製造することができ、それらの一般的および特定の例は、実施例の節に示されている。

【0070】

当業者が理解されるように、本明細書における式の化合物を合成する方法は、通常の当業者には明白であろう。また、所望の化合物を提供するために、種々の合成ステップを、代わりの手順または順序で実施することができる。本明細書に記載された化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基の方法論（保護および脱保護）は当該技術分野で知られており、例えば、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* 40

hesis, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)およびそれらの後続出版物に記載されたものなどが挙げられる。

【0071】

本明細書に提供された化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含有する可能性があり、したがって、ラセミ体およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物として生じ得る。これらの化合物のこのような全ての異性体は、明らかに範囲内に含まれる。別に指示されない限り、ある化合物が立体化学を特定されずに呼ばれる、またはある構造で示され、1つまたは複数のキラル中心を有する場合は、その化合物の全ての可能な立体異性体を表すものと解される。本明細書に提供された化合物はまた、例えば、環または二重結合の存在から生じる制限など、結合回転を制限し得る結合（例えば、炭素-炭素結合）または置換基を含有し得る。したがって、全てのシス/トランスならびにE/Z異性体が明らかに含まれる。10

【0072】

本明細書に提供された化合物（例えば、式Iの化合物）はまた、1つまたは複数の同位体置換基も含み得る。例えば、Hは、¹H、²H（Dまたは重水素）、および³H（Tまたはトリチウム）などの任意の同位体であり得；Cは、¹²C、¹³C、および¹⁴Cなどの任意の同位体であり得；Oは、¹⁶Oおよび¹⁸Oなどの任意の同位体であり得；その他も同様である。本明細書に提供された化合物はまた、複数の互変異性体としても表し得、このような場合、単一の互変異性体が表されていても、本明細書に記載された化合物の全ての互変異性体を明らかに含んでいる（例えば、環系のアルキル化は、複数の部位におけるアルキル化をもたらし得；このような全ての反応生成物が明らかに含まれる）。このような化合物のこのような全ての異性体が明らかに含まれる。本明細書に記載された化合物の全ての結晶形が明らかに含まれる。20

【0073】

本明細書に提供された化合物は、化合物それ自体、ならびに、適用可能な場合は、それらの塩およびそれらのプロドラッグを含む。例えば、塩は、アニオンと本明細書に記載された化合物上の正荷電置換基（例えば、アミノ）との間で形成され得る。好適なアニオンとしては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、スルフェート、ナイトレート、ホスフェート、シトレーント、メタンスルホネート、トリフルオロアセテート、およびアセテートが挙げられる。同様に、カチオンと本明細書に記載された化合物上の負荷電の置換基（例えば、カルボキシレート）との間にも塩が形成され得る。好適なカチオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、およびテトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。プロドラッグの例としては、エステル類および他の薬学的に許容可能な誘導体が挙げられ、それらは対象に投与された際に、活性化合物を提供することができる。30

【0074】

本明細書に提供された化合物は、選択された生物学的特性、例えば、特定組織への標的化を増強させるための適切な官能基を付加することにより修飾し得る。このような修飾は当該技術分野で知られており、所与の生物学的区画（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を増加させるもの、経口利用性を増加させるもの、溶解性を増加させて注射による投与を可能にするもの、代謝を変化させるものおよび排泄速度を変化させるものが挙げられる。40

【0075】

代わりの実施形態において、本明細書に記載された化合物は、化合物の誘導体の調製および/または化学ライブラリのための組み合わせ化学技法に利用し得るプラットフォームまたは足場として使用することができる。化合物のこのような誘導体およびライブラリは、生物活性を有し、特定の活性を有する化合物の同定およびデザインに有用である。本明細書に記載された化合物の利用に好適な組み合わせ技法は、O b r e c h t , D . a n d50

Villalgorodo, J. M., Solid-Supported Combinational and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998) に例示されているように、当該技術分野で知られており、「スプリットおよびプール」合成技法または「パラレル」合成技法、固相技法と液相技法、およびコード化技法（例えば、Czarnik, A. W., Curr. Opin. Chem. Bio., (1997) 1, 60 を参照）などが挙げられる。したがって、一実施形態は、下記のことを含んでなる、誘導体または化学ライブラリを作成するために本明細書に記載された化合物を使用する方法に関する：1) 複数のウェルを含んでなる物体を提供すること；2) 各ウェルにおいて、本明細書に記載された方法により同定された1つまたは複数の化合物を提供すること；3) 各ウェルにおいて、追加の1つまたは複数の化学物質を提供すること；4) 各ウェルから生じた1つまたは複数の産物を単離すること。代わりの実施形態は、下記のことを含んでなる、誘導体または化学ライブラリを作成するために本明細書に記載された化合物を使用する方法に関する：1) 固体支持体に付着した、本明細書に記載された1つまたは複数の化合物を提供すること；2) 1つまたは複数の追加化学物質を有する固体支持体に付着した、本明細書に記載された方法により同定された1つまたは複数の化合物を処理すること；3) 固体支持体から得られた1つまたは複数の生成物を単離すること。上記の方法において、所望の生成物またはそれの中間体の追跡、同定または単離を促進するために、「タグ」部分または識別子部分またはラベリング部分を、本明細書に記載された化合物またはそれらの誘導体に付着できるか、またはそれらから剥離できる。このような部分は当該技術分野で知られている。前記方法に使用される化学物質としては、例えば、溶媒、試薬、触媒、保護基の試薬および脱保護基の試薬などが挙げられる。このような化学物質の例は、種々の合成化学および保護基化学のテキストならびに本明細書に引用された学術論文に出現するものである。

【0076】

化合物を評価する方法

本明細書に記載された化合物は、PKM2（例えば、活性PKM2）を調節する能力について、当該技術分野で知られた方法により評価することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載された化合物は、PKM2（例えば、活性PKM2）を調節する能力について、セリン欠損条件下で評価される。いくつかの実施形態において、例示的方法は、化合物を、（例えば、活性）PKM2を調節する能力の評価を可能にする細胞ベースのアッセイに供することを含む。例えば、候補化合物を細胞に接触させ、酸素の消費または乳酸の産生を測定することができる。化合物を、PKM2（例えば、活性PKM2）を調節する能力について評価するために、細胞のホスホエノールピルビン酸の変化、グリセロール-リン酸の変化、リボースまたはデオキシリボースの変化、脂質合成の変化、または、脂質もしくは核酸もしくはアミノ酸もしくはタンパク質へのグルコースの変換における変化を用いることができる。評価には、ピルビン酸の変化測定、または例えば、蛍光電位差測定染色により測定したミトコンドリアの膜電位における変化測定も含み得る。

【0077】

組換えタンパク質の発現に関して、スクリーニング法／試験法に使用するためのPKM1およびPKM2は、当該技術分野で知られた任意の方法によって製造することができる。例えば、所望のポリペプチドをコード化する核酸を、発現に関して、種々の細胞型または無細胞系に導入することができる。PKM配列をプラスミドまたは他のベクターに導入し、次いでそれらを生細胞の形質転換に用いる真核性（例えば、COS、HEK293T、CHO、およびNIH細胞系）ならびに原核性（例えば、大腸菌（E. coli））の発現系を作出することができる。PKMのcDNAが全オープンリーディングフレームまたはその生物活性断片を含有する構築体を、正しい方向で発現プラスミドに挿入し、タンパク質発現に使用することができる。原核性および真核性発現系によって、アミノ末端側またはカルボキシ末端側上の同定および／または精製を容易にするタグ分子にPKMタン

10

20

30

40

50

パク質が共有結合している融合タンパク質の発現および回収が可能になる。使用できるタグの例としては、ヘキサヒスチジン、H A、F L A G、およびc - m y cエピトープタグが挙げられる。PKMタンパク質とタグ分子との間で酵素的または化学的な開裂部位を操作することができ、タグを精製後に除去できる。

【0078】

スクリーニング / 試験アッセイにおいて測定されるPKMの酵素活性は、例えば、反応混合物中に存在する基質（例えば、ATPまたはNADH）の濃度をモニタリングすることによって測定できる。ピルビン酸キナーゼの酵素活性により產生されるピルビン酸は、NADHの消費を必要とする（NADH → NAD⁺）乳酸デヒドロゲナーゼによって乳酸へと変換される。したがって、PKM2の活性は、例えば、蛍光アッセイによりNADHの消費をモニタリングすることによって、間接的に測定することができる。また、PKM2の酵素活性は、ATPの產生を測定することによって直接モニタリングすることができる。ホスホエノールピルビン酸がピルビン酸へと変換される際にATPが產生されるからである。反応混合物中の基質の量をモニタリングする方法としては、例えば、吸光度アッセイ、蛍光アッセイ、ラマン散乱アッセイ、熒光アッセイ、発光アッセイ、ルシフェラーゼアッセイ、および放射能が挙げられる。

【0079】

スクリーニング操作には、反応混合物中における特定成分の存在が必要である。アッセイに利用される成分としては、例えば、ヌクレオシドジホスフェート（例えば、ADP）、ホスホエノールピルビン酸、NADH、乳酸デヒドロゲナーゼ、FBP、還元剤（例えば、ジチオトレイトル）、界面活性剤（例えば、Brij 35）、グリセロール、および溶媒（例えば、DMSO）が挙げられる。典型的な反応条件は表1に見られる。

【0080】

【表1】

表1

反応条件の構成要素	活性化アッセイにおける量
ADP	0.1-5.0 mM
ホスホエノールピルビン酸	0.1-5.0 mM
NADH	10-1000 μM
乳酸デヒドロゲナーゼ	0.1-10単位
フルクトース-1,6-ビスホスフェート	0
DTT	0.1-50 mM
Brij 35	0.01-1%
グリセロール	0.1-10%
ピルビン酸キナーゼM2(スクリーンに使用)	1-100 pg
DMSO	1-10%

【0081】

PKM2活性化剤として有用な化合物は、FBPの非存在下でのPKM2酵素の特異性および活性化を、FBP存在下での10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、または100%のレベルを超えるレベルまで示す化合物である。さらに、ホスホチロシンペプチドの存在下または非存在下で化合物を評価することができる。PKM2に対するホスホチロシンペプチドの結合により、PKM2からFBPが解

離され、活性である四量体形態から非活性形態へとPKM2のコンフォメーションが変化する。PKM2に結合して、たとえホスホチロシンペプチドの存在下でも酵素を活性コンフォメーションに固定する化合物は、解糖からの生化学的中間体を他の中間体の生合成へとバイパスするのに必要なPKM2のアロステリックな制御を失わせる。次いでこのことから、癌細胞、活性化免疫細胞および肥満細胞の成長阻害へと至る。

【0082】

治療の方法

一実施形態において、本明細書に記載された化合物（例えば、式(I)、(II)、または図1の化合物）を含んでなる化合物、薬学的に許容されるその塩または医薬組成物を投与することを含んでなる、本明細書に記載された疾患、病態または障害を治療または予防（例えば、治療）するための方法が提供される。

10

【0083】

本明細書に記載された化合物および組成物は、本明細書中の下記のものを含む種々の障害を治療、予防、および／または診断するために、培養中の細胞に、例えば、インビトロもしくはエクスピボで、または、対象に、例えば、インビボで投与することができる。

【0084】

本明細書に用いられる用語「治療する」または「治療」は、障害、または障害の1つもしくは複数の症状を治癒する、治す、緩和する、軽減させる、変化させる、回復させる、寛解させる、改善する、または作用する目的で、ある化合物を単独で、または第二の治療薬と組み合わせて、対象、例えば、患者に、化合物の適用または投与すること、または、対象、例えば、障害（例えば、本明細書に記載された障害）、障害の症状を有する患者から単離された組織もしくは細胞、例えば、細胞系に適用または投与することとして定義される。

20

【0085】

本明細書に用いられる、障害を治療するのに有効な化合物の量、または「治療的有効量」とは、細胞の治療において、または障害を有する対象を、そのような治療が存在しない場合に予想される以上に治癒、緩和、軽減、または改善することにおいて、対象への単回または複数回の用量投与した際に有効な化合物の量のことである。

【0086】

本明細書に用いられる用語「予防する」は、ある障害の少なくとも1つの症状の発症を予防するか、または、障害の少なくとも1つの症状の発現を遅延させる目的で、ある化合物を単独で、または第二の治療薬と組み合わせて、その障害に対する素質を有する対象、例えば、患者に適用または投与すること、またはその化合物を、対象例えば、患者から単離された組織または細胞、例えば、細胞系に適用または投与することとして定義される。

30

【0087】

本明細書に用いられる、ある障害を予防するのに有効な化合物の量、または化合物の「予防的有効量」とは、障害もしくは障害の症状の発現もしくは再発の予防または遅延において、対象に単回または複数回の用量投与した際に有効な量のことである。

【0088】

本明細書に用いられる用語「対象」は、ヒトおよび非ヒト動物を含むことが意図されている。典型的なヒト対象としては、障害、例えば、本明細書に記載された障害を有するヒト患者または正常な対象が挙げられる。用語「非ヒト動物」は、全ての脊椎動物、例えば、非哺乳類（ニワトリ、両生類、爬虫類など）および非ヒト霊長類、家畜化された、および／または農業に有用な動物、例えば、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタなどの哺乳類を含む。

40

【0089】

新生物性障害

本明細書に記載された化合物または組成物は、新生物性障害を治療するために使用することができる。「新生物性障害」は、自律的な増殖または複製に関する能力を有する細胞を特徴とする疾患または障害、例えば、増殖性細胞増殖を特徴とする異常状態または病態

50

である。典型的な新生物性障害としては、癌腫、肉腫、転移性障害（例えば、前立腺、結腸、肺、乳房および肝臓を起源として生じる腫瘍）、造血系新生物性障害、例えば、白血病、転移性腫瘍が挙げられる。よく見られる癌としては、乳癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、肝癌、および膀胱癌が挙げられる。化合物による治療は、新生物性障害の少なくとも1つの症状の寛解、例えば、細胞増殖の減少、腫瘍塊の減少などに有効な量で行うことができる。

【0090】

開示された方法は、例えば、固体腫瘍、軟組織腫瘍、およびそれらの転移などの癌の予防および治療に有用である。開示された方法は非固体癌の治療にも有用である。典型的な固体腫瘍としては、肺、乳房、リンパ系、胃腸管（例えば、結腸）、および尿生殖器（腎臓、尿路上皮、または睪丸の腫瘍）管、咽頭、前立腺、および卵巣などの種々の器官系の悪性腫瘍（例えば、肉腫、腺癌、および癌腫）が挙げられる。典型的な腺癌としては、大腸癌、腎細胞癌、肝癌、肺の非小細胞癌腫、および小腸の癌が挙げられる。

10

【0091】

理論に拘束はされないが、細胞の性質または身体における場所に関わらず、PKM2濃度の変化が全てのタイプの癌のサブセットを特徴づけると出願人は考えている。したがって、本明細書に開示された化合物ならびに方法は、PKM2濃度の変化を特徴とするいずれのタイプの癌の治療にも有用である。

【0092】

癌の併用療法

20

いくつかの実施形態において、本明細書に記載された化合物は、1つまたは複数の追加の癌治療と一緒に投与される。典型的な癌治療としては、例えば、化学療法、抗体療法などの標的化療法、免疫療法、およびホルモン療法が挙げられる。これらの治療各々の例は下記に提供されている。

【0093】

化学療法

いくつかの実施形態において、本明細書に記載された化合物は、1つまたは複数の化学療法と共に投与される。化学療法は、癌細胞を破壊できる薬剤による癌の治療である。「化学療法」は通常、標的化療法とは対照的に、一般に急速に分裂している細胞に作用を及ぼす細胞毒性薬剤を言う。化学療法剤は種々の可能な方法で細胞分裂を、例えば、DNAの複製または新たに形成された染色体の分離を妨げる。多くの形態の化学療法は急速に分裂している全ての細胞を標的にし、癌細胞に特異的ではないが、正常な細胞が一般的にできるDNA損傷の修復が多く癌細胞ではできないことから生じるいくらかの程度の特異性はあり得る。

30

【0094】

癌の療法に用いられる化学療法剤の例としては、例えば、代謝拮抗剤（例えば、葉酸、プリン、およびピリミジン誘導体）およびアルキル化剤（例えば、ナイトロジエンマスターード類、ニトロソ尿素類、白金、アルキルスルホネート類、ヒドラジン類、トリアゼン類、アジリジン類、紡錘体毒、細胞毒性剤、トポシメラーゼ阻害剤他）が挙げられる。典型的な薬剤としては、アクラルビシン、アクチノマイシン、アリトレチノン、アルトレタミン、アミノブテリン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アトラセンタン、ベロテカン、ベキサロテン、エンダムスチン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブルファン、カンプトテシン、カペシタピン、カルボプラチニン、カルボクオン、カルモフル、カルムスチン、セレコキシブ、クロラムブシル、クロルメチニン、シスプラチニン、クラドリビン、クロファラビン、クリサンタスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、デメコルシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エファプロキシラル、エレスクロモル、エルサミトルシン、エノシタビン、エピルビシン、エストラムスチン、エトグルシド、エトポシド、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル（5FU）、フォテムスチン、ゲムシタビン、グリアデルインプランツ、ヒドロキシカルバミ

40

50

ド、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、イロフルベン、イクサベピロン、ラロタキセル、ロイコボリン、リポソマルドキソルビシン、リポソマルダウノルビシン、ロニダミン、ロムスチン、ルカントン、マンノスルファン、マソプロコル、メルファラン、メルカブトプリン、メスナ、メトトレキサート、メチルアミノレブリナート、ミトプロニトール、ミトグアゾン、ミトタン、マイトイシン、ミトキサントロン、ネダプラチン、ニムスチン、オブリメルセン、オマセタキシン、オルタタキセル、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペガスバルガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、ピラルビシン、ピクサントロン、プリカマイシン、ポルフィメルナトリウム、プレドニムスチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ルビテカン、サバシタビン、セムスチン、シチマゲンセラデノベク、サトラプラチン、ストレプトゾシン、タラポルフィン、テガフル・ウラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テニボシド、テセタキセル、テストラクトン、テトラニトレーント、チオテバ、チアゾフラン、チオグアニン、チピファルニブ、トポテカン、トラベクテジン、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、トリプラチン、トレチノイン、トレオスルファン、トロホスファミド、ウラムスチン、バルルビシン、ベルテポルフィン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ボリノスタッフ、ゾルビシン、および本明細書に記載された他の細胞分裂抑制剤または細胞毒性剤が挙げられる。
10

【0095】

いくつかの薬剤は、単独よりも一緒にの方がよく作用することから、しばしば同時に投与される。2種以上の化学療法剤は多くの場合、併用化学療法として用いられることが多い。いくつかの実施形態において、化学療法剤（併用化学療法を含めて）は本明細書に記載された化合物と組み合わせて用いることができる。
20

【0096】

標的化療法

いくつかの実施形態において、本明細書に記載された化合物は1つまたは複数の標的化療法と共に投与される。標的化療法は癌細胞の脱調節タンパク質に特異的な薬剤の使用からなる。小型分子標的化療法剤は一般に、癌細胞内の変異した、過剰発現した、または危険なタンパク質上の酵素ドメインの阻害剤である。著名な例は、アキシチニブ、ボスチニブ、ダサチニブ、エリオチニブ、イマチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、セマキサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、およびパンデタニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤であり、アルボシジブおよびセリシクリブなどのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤である。別の療法であるモノクローナル抗体療法では、療法剤が癌細胞表面上のタンパク質に特異的に結合する抗体である。例としては、乳癌で一般的に用いられる抗HER2/neu抗体であるトラスツズマブ(HERCEPTIN(登録商標))および種々のB細胞悪性疾患に一般的に用いられる抗CD20抗体であるリツキシマブおよびトシツモマブが挙げられる。他の典型的な抗体としては、セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、エドレコロマブ、およびゲムツズマブが挙げられる。典型的な融合タンパク質としては、アフリベルセプトおよびデニロイキンジフチトクスが挙げられる。いくつかの実施形態において、標的化療法は、本明細書に記載された化合物と併用して用いることができる。
30

【0097】

標的化療法はまた、細胞表面の受容体または腫瘍周囲の癌細胞外マトリックスに結合できる「帰着装置」としての小型ペプチドを含むことができる。これらのペプチド（例えば、RGDS）に結合される放射性核種は、核種が細胞近傍で減衰する場合、結果的に癌細胞を死滅させる。このような療法の例として、BEXXAR(登録商標)が挙げられる。
40

【0098】

免疫療法

いくつかの実施形態において、本明細書に記載された化合物は、1つまたは複数の免疫療法と共に投与される。癌免疫療法とは、腫瘍と戦うべく患者自身の免疫系を誘導するた
50

めにデザインされた多種多様な療法戦略セットを言う。腫瘍に対する免疫応答を生み出すための現代的方法としては、表面的な膀胱癌に対する膀胱内B C G免疫療法ならびに腎細胞癌および黒色腫の患者の免疫応答を誘導するインターフェロン類と他のサイトカイン類の使用が挙げられる。

【0099】

同種造血幹細胞移植は免疫療法の一形態と考えることができる。なぜなら、ドナーの免疫細胞が移植片対腫瘍作用において、しばしば腫瘍を攻撃するからである。いくつかの実施形態において、免疫療法剤は、本明細書に記載された化合物と併用して用いることができる。

【0100】

ホルモン療法

10

いくつかの実施形態において、本明細書に記載された化合物は、1つまたは複数のホルモン療法と共に投与される。いくつかの癌の成長は、特定のホルモンを提供するか、または遮断することによって阻害することができる。ホルモン感受性腫瘍の一般的な例としては、特定のタイプの乳癌および前立腺癌が挙げられる。エストロゲンまたはテストステロンの除去または遮断はしばしば重要な追加治療である。特定の癌において、プロゲストゲンなどのホルモンアゴニストの投与は治療的に有益であり得る。いくつかの実施形態において、ホルモン療法剤は、本明細書に記載された化合物と併用して用いることができる。

【0101】

肥満および脂肪障害

20

本明細書に記載された化合物または組成物は、例えば、ヒト対象、例えば、小児または成人対象における肥満を治療または予防するために用いることができる。「肥満」とは、対象が30以上の肥満度指数を有する病態を言う。本明細書に記載された多くの化合物を、過体重病態を治療または予防するために用いることができる。「過体重」とは、対象が、25.0以上の肥満度指数を有する病態を言う。肥満度指数(BMI)および他の定義は、「NIH Clinical Guidelines on the Identification and Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults」(1998)に従っている。化合物による治療は、対象の体重を少なくとも2%、5%、7%、10%、12%、15%、20%、25%、30%、25%、40%、45%、50%、または55%変化させるのに有効な量でなし得る。化合物による治療は、対象の肥満指数を少なくとも、30未満、28未満、27未満、25未満、22未満、20未満、または18未満まで減少させるのに有効な量でなし得る。異常な、または不適切な体重増加、代謝速度、または脂肪蓄積、例えば、摂食障害、過食症、肥満、糖尿病、または高脂血症(例えば、トリグリセリド上昇および/またはコレステロール上昇)、ならびに脂肪代謝または脂質代謝の障害を治療または予防するために、化合物を用いることができる。

30

【0102】

ブレーダーヴィリ症候群(Plader-Willi Syndrome)(PWS)に関連した遺伝子障害を治療するために、本明細書に記載された化合物または組成物を投与することができる。PWSは肥満(例えば、病的肥満)に関連した遺伝子障害である。

40

【0103】

PWS関連肥満を有する個体における体脂肪の減少、体脂肪增加の防止、コレステロール(総コレステロールおよび/または総コレステロール対HDLコレステロール比)の減少、および/または食欲の減少のために、および/または糖尿病、心血管疾患、および脳卒中などの同時罹患率の低下のために、本明細書に記載された化合物または組成物を用いることができる。

【0104】

組成物および投与経路

本明細書に描写された組成物は、本明細書に記載されたものなど、疾患または疾患の症状の調節を達成するのに有効な量で、本明細書に描写された化合物(例えば、本明細書に

50

記載された化合物)、ならびに、存在する場合は追加の治療薬を含む。

【0105】

用語「薬学的に許容可能な担体またはアジュバント」とは、本明細書に提供された化合物と共に、患者に投与でき、化合物の治療的量の送達に十分な用量で投与された際にその薬理学的活性を破壊せず、非毒性である担体またはアジュバントのことである。

【0106】

本明細書に提供された医薬組成物に使用できる薬学的に許容可能な担体、アジュバントおよび媒体としては、限定はしないが、イオン交換樹脂、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d - - トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネットなどの自己乳化性ドラッグデリバリーシステム(SEDDS)、ツイーン類または他の同様のポリマーデリバリーマトリックスなどの薬剤投与形態に用いられる界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、硫酸プロタミンなどの塩類または電解質、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩類、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベース物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート類、ワックス類、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー類、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。 - 、 - および - シクロデキストリンなどのシクロデキストリン類、または2 - および3 - ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリン類などの化学的修飾誘導体、または、本明細書に記載された式の化合物の送達を増強するために、他の溶解された誘導体を用いることも有利であり得る。

10

【0107】

本明細書に提供された医薬組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、経直腸的に、経鼻腔的に、舌下に、膣に、または移植リザバーにより投与でき、経口投与または注射による投与が好ましい。本明細書に提供された医薬組成物は、任意の従来の非毒性の薬学的に許容可能な担体、アジュバントまたは媒体を含有できる。いくつかの場合、製剤化した化合物またはその送達形態の安定性を高めるために、製剤のpHを、薬学的に許容可能な酸、塩基または緩衝剤により調整することができる。本明細書に使用される用語の非経口には、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液囊内、胸骨内、髄腔内、病巣内および頭蓋内の注射技法または注入技法が含まれる。

20

【0108】

医薬組成物は、滅菌注射製剤の形態、例えば、滅菌注射用の水性または油性の懸濁液であり得る。この懸濁液は、好適な分散剤または湿润剤(例えば、ツイーン80など)および懸濁剤を用いて、当該技術分野で知られた技法に従って製剤化することができる。また、滅菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射用の溶液または懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用し得る媒体および溶媒の許容可能なものの中には、マンニトール、水、リンガー液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、溶媒または懸濁媒体として、滅菌不揮発性油が従来的に用いられている。この目的で、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドなど、任意の無刺激不揮発性油が使用できる。注射用製剤の製剤化において、オリーブ油またはヒマシ油(特にポリオキシエチル化型において)などの天然の薬学的に許容可能な油のように、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸が有用である。これらの油溶剤または油懸濁剤は、乳剤または懸濁剤などの薬学的に許容可能な剤形において一般的に使用されている長鎖アルコール希釈剤または分散剤、またはカルボキシメチルセルロースまたは類似の分散剤もまた含有し得る。ツイーン類またはスパン類など、他の一般的に用いられる界面活性剤および/または薬学的に許容可能な固体剤形、液体剤形、または他の剤形の製造に一般的に用いられる類似の乳化剤または生物学的利用能増強剤もまた、製剤目的で使用できる。

30

【0109】

40

50

本明細書に提供された医薬組成物は、限定はしないが、カプセル剤、錠剤、乳剤および水性懸濁剤、分散剤および液剤などの経口的に許容可能な任意の剤形で経口投与できる。経口使用での錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、乳糖およびトウモロコシ澱粉が挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑剤も一般的に追加される。カプセル剤形態での経口投与に関して、有用な希釈剤としては、乳糖および乾燥トウモロコシ澱粉が挙げられる。水性の懸濁剤および／または乳剤が経口投与される場合、活性成分は、乳化剤および／または懸濁化剤と組み合わせて油相に懸濁または溶解させることができる。所望の場合は、特定の甘味剤および／または香料および／または着色剤を添加することができる。

【0110】

10

また、本明細書に提供された医薬組成物は、経直腸投与のための座剤の形態でも投与できる。これらの組成物は、本明細書に提供された化合物と、室温では固体であるが直腸温度では液体である好適な非刺激性の賦形剤を混合することにより調製することができ、したがって、直腸で溶融して活性成分を放出する。このような材料としては、限定はしないが、カカオ脂、蜜蠟およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0111】

本明細書に提供された医薬組成物の局所投与は、所望の治療が局所適用により容易に摂食可能な領域または器官を含む場合は有用である。皮膚への局所適用に関して、医薬組成物は、担体中に懸濁または溶解させた活性成分を含有する好適な軟膏により製剤化する必要がある。本明細書に提供された化合物の局所投与のための担体としては、限定はしないが、鉛油、流動石油、白色石油、プロピレンジコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化蠟および水が上げられる。あるいは、医薬組成物は、好適な乳化剤と共に担体中に懸濁または溶解させた活性化合物を含有する好適なローションまたはクリームと共に製剤化することができる。好適な担体としては、限定はしないが、鉛油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリールアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。また、本明細書に提供された医薬組成物は、直腸座薬製剤により、または好適な浣腸製剤において、下部腸管へ局所的にも適用できる。局所経皮パッチも挙げられる。

20

【0112】

30

本明細書に提供された医薬組成物は、鼻腔用のエアロゾルまたは吸入により投与できる。このような組成物は、製薬業界に周知の技法に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤、生物利用能を増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または他の当該技術分野で知られた可溶化剤または分散化剤を用い、生理食塩水中的液剤として調製することができる。

【0113】

本明細書に提供された組成物が、本明細書に記載された式の化合物と1つまたは複数の追加の治療薬または予防薬の組み合わせを含んでなる場合、化合物と追加薬剤の双方が、単一療法で通常に投与される用量の約1%～100%の間、より好ましくは、約5%～95%の間の用量レベルで存在する必要がある。追加薬剤は、本明細書に提供された化合物から、複数の用量療法の一部として、個別に投与することができる。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物において本明細書に提供された化合物と共に混合された単回用量形態の一部であってもよい。

40

【0114】

本明細書に記載された化合物は、約0.5mg/kg体重～約100mg/kg体重の用量範囲で、あるいは、4時間～120時間ごとに、1mg/回～1000mg/回の間の用量で、または特定薬物の要件に従って、例えば、静脈内、動脈内、真皮下、腹腔内、筋肉内、または皮下への注射によって；または経口、舌下、経鼻腔、経粘膜、局所、眼用製剤において、または吸入によって投与することができる。本明細書における方法では、所望の、または表示された効果を達成するために、有効量の化合物または化合物の組成物を投与することが考えられている。典型的には、本明細書に提供された医薬組成物は、一

50

日当たり約1回～約6回、あるいは、連続注入として投与される。このような投与は、慢性療法または急性療法として使用できる。単回用量形態を作製するために担体材料と組み合わせ得る活性成分の量は、治療を受けるホストおよび具体的な投与様式に依って変わるであろう。典型的な製剤は、約5%～約95% (w/w) の活性化合物を含有する。あるいは、このような製剤は、約20%～約80%の活性化合物を含有する。

【0115】

上記の用量よりも低用量または高用量が必要とされる場合がある。具体的な患者に対する具体的な用量および治療法は、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与回数、排泄速度、薬剤併用、疾患の重症度および経過、病態または症状、疾患に対する患者の素質、病態または症状、および担当医の判断など、種々の要因に依存する。

10

【0116】

患者の病態が改善したら、必要な場合は、本明細書に提供された化合物、組成物または組み合わせの維持用量を投与できる。引き続き、症状が所望のレベルまで軽減した場合は、病態の改善が保持されるレベルまで、症状の関数として、投与の用量または回数、または双方を減少させることができる。しかし、患者は、疾患の症状が再発したら、長期ベースでの間欠的治療が必要になり得る。

【0117】

患者の選択およびモニタリング

本明細書に記載された化合物はPKM2を調節することができる。したがって、先ず、その対象がPKM2の調節を必要としているかどうかを判定するために患者および/または対象を評価し、対象がPKM2の調節を必要としていると判定された場合は、本明細書に記載された化合物を対象に投与することにより、本明細書に記載された化合物を用いる治療について、患者および/または対象を選択することができる。

20

【0118】

当該技術分野で知られた方法を用い、例えば、患者におけるPKM2の存在および/または活性を測定することにより、PKM2の調節を必要としていることとして対象を評価することができる。いくつかの実施形態において、癌において、PKM2の活性および/または濃度が評価される。

【0119】

30

本明細書に記載された化合物を投与されている患者を、例えば、病態の改善および/または有害作用に関してモニターすることができる。患者病態の改善は、例えば、癌(例えば、腫瘍)の成長、成長の欠如、または退縮をモニターすることによって評価することができる。いくつかの実施形態において、放射線アッセイ、または溶血性パラメータの評価を用いて患者が評価される。

【実施例】

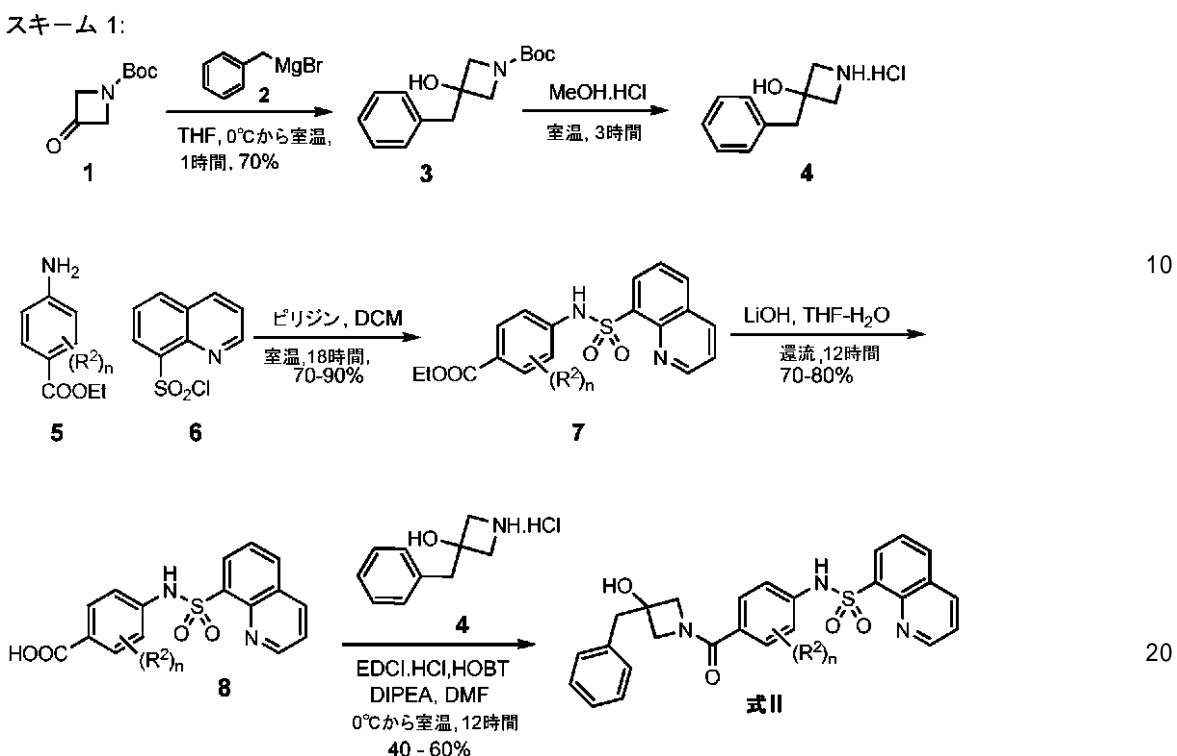
【0120】

実施例1.R^{1a}が、ベンジルR^{1b}であり、しかもヒドロキシルまたはメトキシである式IIの化合物の合成

R^{1a}が、ベンジルR^{1b}であり、しかもヒドロキシルまたはメトキシである式IIの化合物を、以下のスキーム1により製造する：

40

【化 4】



t - プチル 3 - ベンジル - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキシレート (3) の調製法 : 窒素下、1 - Boc - 3 - アゼチジノン (1) (2.0 g m, 11.68 mmol) を、乾燥 THF (20 ml) に溶解し、0 に冷却した。次に溶液に、窒素雰囲気下、THF 中 2.0 M 溶液のベンジルマグネシウムプロミド (2) (8.76 ml, 17.52 mmol) を加えた。次いで反応混合物を、室温に温めて 1 時間攪拌した。反応の終了は、TLC によりモニターした。反応は、飽和塩化アンモニウム溶液の添加によりクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。次に粗製物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 3 (2.15 g m, 70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.40 (s, 9H)、2.25 (s, 2H)、4.00 (d, 2H)、4.35 (d, 2H)、6.05 (s, 1H)、7.18 (m, 3H)、7.25 (d, 2H); MS : m/z 263.90 (M + 1)⁺。

【 0 1 2 1 】

3 - ベンジルアゼチジン - 3 - オール塩酸塩 (4) の調製法 : t - プチル 3 - ベンジル - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキシレート (3) (2.0 g m、7.59 mmol) を、丸底フラスコに入れ、メタノール性 HCl (25 ml、20%) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了 (TLC によりモニターした) 後、溶媒を減圧留去して粗製物として白色固体を得た。粗製物を酢酸エチルで繰り返し洗浄してから、十分乾燥することにより化合物 4 が白色固体 (1.36 g m、90%) として得られ、これを更に精製することなく用いた。

【 0 1 2 2 】

化合物 7 の一般的調製法： D C M - ピリジンの 1 : 1 混液（ 5 0 + 5 0 m l ）中、アミン 5 (3 0 . 1 6 m m o l) の攪拌溶液に、キノリン - 8 - スルホニルクロリド (6) (8 . 2 4 g, 3 6 . 1 9 m m o l) を窒素雰囲気下で加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応が終了 (T L C によりモニターした) したら、反応混合物をジクロロメタン (1 5 0 m l) で希釈し、水 (3 × 5 0 m l) 、 1 N H C l 溶液 (3 × 5 0 m l) お

およびブライン(50ml)で洗浄した。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して粗製物を得た。粗製物を、トルエンと共に蒸留してピリジン残渣を除去し、乾燥してエステル(7)(70~90%)を灰白色固体として得た。この生成物を、更に精製することなくそのまま次のステップに用いた。

【0123】

化合物8の一般的調製法：T H F - 水(50+50ml)の混液中、エステル7(10.05mmol)の攪拌溶液に、L i O H(2.11g、50.25mmol)を加え、得られた溶液を一晩還流した。反応終了(T L Cによりモニターした)後、反応混合物を酢酸エチル(3×50ml)で抽出してから、希釈H C l で酸性にした。得られた懸濁液をろ過し、残渣をトルエンと共に蒸留した。次に生成物を減圧乾燥するとカルボン酸8(70~80%)を灰白色固体として得られた。
10

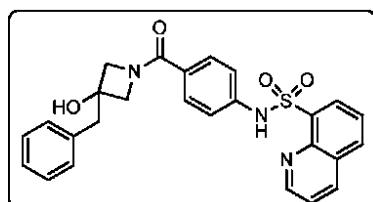
【0124】

R¹^aが、ベンジルR¹^bであり、かつヒドロキシルまたはメトキシである式IIの化合物の一般的調製法：窒素雰囲気下、0°でD M F中カルボン酸8(0.61mmol)の攪拌溶液に、E D C I(0.129g m、0.671mmol)、H O B t(0.91g m、0.671mmol)およびD I P E A(0.31ml、1.83mmol)を加え、得られた溶液を、室温で30分間攪拌した。次に0°でアミン塩酸塩4(0.61mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応終了(T L Cによりモニターした)後、反応混合物を、1.0M H C l に注ぎ、E t O A cで抽出した。有機層を、飽和N a H C O₃水で洗浄し、N a S O₄で乾燥し、ろ過した。溶媒を、ロータリー蒸発により留去し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(60~120シリカゲル、2%MeOH-D C M)または分取H P L Cにより単離し、アミド最終化合物(40~60%)を灰白色固体として得た。
20

【0125】

化合物101：N-(4-(3-ベンジル-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド：

【化5】



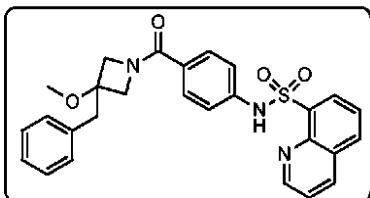
30

¹H N M R (400MHz、D M S O d₆) : 2.2(d d、3H)、4.1~4.2(d d、2H)、4.5(d、1H)、4.8(d、1H)、6.1(s、1H)、7.16~7.4(m、5H)、7.37~7.57(m、3H)、7.79~7.84(m、2H)、8.2~8.40(m、3H)、9.10(d、1H)、10.5(s、1H)；H P L C純度：96.0%；M S : m/z 474.0(M+1)+。
40

【0126】

化合物105：N-(4-(3-ベンジル-3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド：

【化6】

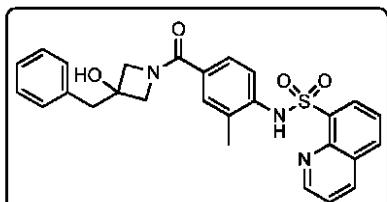


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 3.8 (s, 3H)、3.9 (s, 2H)、4.1 (s, 2H)、7.16 - 7.4 (m, 5H)、7.37 - 7.57 (m, 3H)、7.79 - 7.84 (m, 2H)、8.2 - 8.40 (m, 3H)、9.10 (d, 1H)、10.5 (s, 1H)；HPLC 純度：97.0%；MS : m/z 488.1 (M+1)⁺。

【0127】

化合物131 : N - (4 - (3 - ベンジル - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチルフェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド：

【化7】

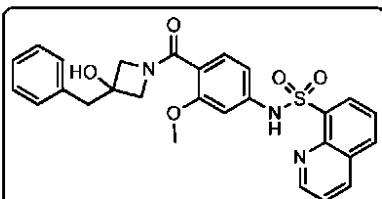


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.1 (s, 3H)、2.2 (s, 2H)、2.6 (s, 2H)、2.7 (s, 2H)、7.16 - 7.4 (m, 5H)、7.37 - 7.57 (m, 3H)、7.79 - 7.84 (m, 2H)、8.2 - 8.40 (m, 3H)、9.10 (d, 1H)、10.5 (s, 1H)；HPLC 純度：96.9%；MS : m/z 488.1 (M+1)⁺。

【0128】

化合物130 : N - (4 - (3 - ベンジル - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボニル) - 3 - メトキシフェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド：

【化8】



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.2 (s, 2H)、2.6 (s, 2H)、2.7 (s, 2H)、3.9 (s, 3H)、7.16 - 7.4 (m, 5H)、7.37 - 7.57 (m, 3H)、7.79 - 7.84 (m, 2H)、8.2 - 8.40 (m, 3H)、9.10 (d, 1H)、10.5 (s, 1H)；HPLC 純度：96.9%；MS : m/z 504.2 (M+1)⁺。

【0129】

実施例2. R^{1 a} が、H であり、R^{1 b} が、-N(CH₃) - ベンジルまたは-NH - ベンジルである式IIの化合物の合成

20

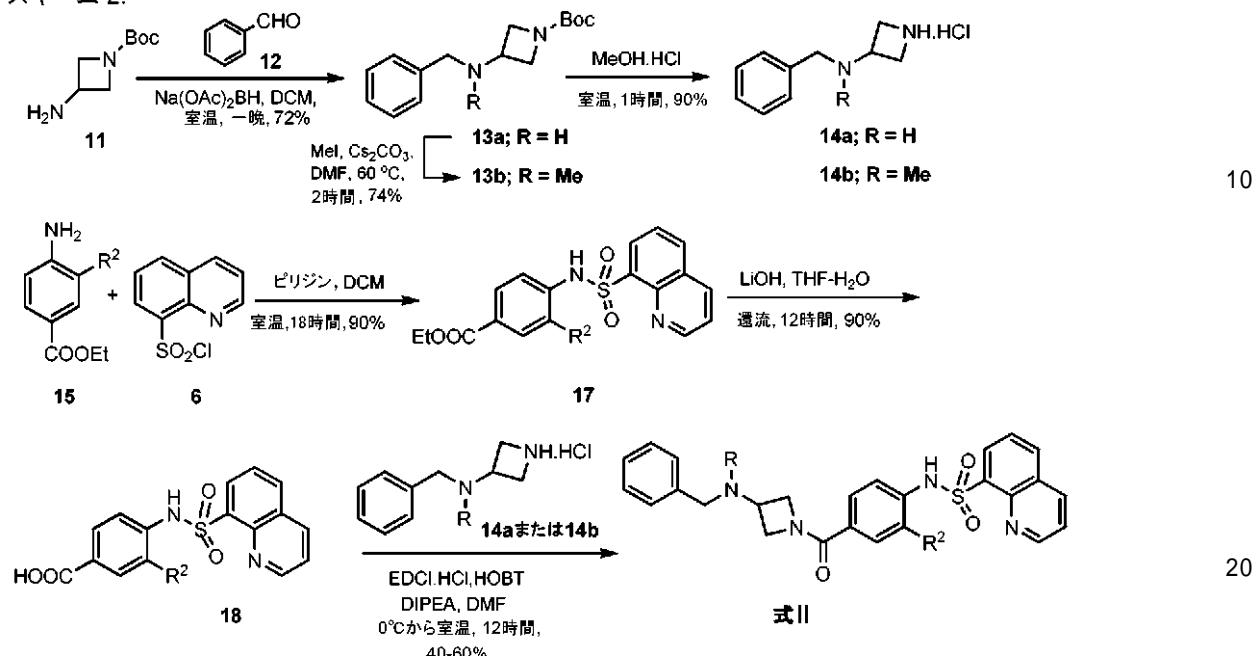
40

50

R¹^a が、H であり、R¹^b が、-N(CH₃) -ベンジルまたは-NH-ベンジルである式IIの化合物を、スキーム2に従って製造する：

【化9】

スキーム2:



【0130】

t - プチル - 3 - (ベンジルアミノ)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (13a) の調製法：窒素下、1 - B o c - 3 - アミノアゼチジン (11) (2 . 2 g m、12 . 7 8 mmol) を、D C M (2 0 m l) に溶解し、0 に冷却した。次に溶液に、窒素雰囲気下、ベンズアルデヒド (12 : 1 . 3 5 g m、12 . 7 8 mmol) 、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (8 . 1 3 g m、3 8 . 3 4 mmol) を加えた。次いで反応混合物を、室温に温めて一晩攪拌した。反応の終了は、T L C によりモニターした。反応終了後、水 (5 m l) を添加することによりクエンチし、D C M で抽出した。有機層を、ブライン (1 0 m l) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。次に粗製物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 (13a) (2 . 4 6 g m、7 2 %) を得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z、C D C l₃) : 1 . 4 0 (s、9 H)、3 . 6 0 (m、3 H)、3 . 7 3 (s、2 H)、4 . 0 5 (m、2 H)、7 . 3 (m、5 H)；M S : m / z 2 6 3 . 2 0 (M + 1)⁺。

【0131】

t - プチル - 3 - (ベンジル(メチル)アミノ)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (13b) の調製法：D M F 中、t - プチル3 - (ベンジルアミノ)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (13a) (0 . 5 5 g m、2 . 0 9 mmol) の溶液に、ヨウ化メチル (0 . 2 6 m l、4 . 1 8 mmol) および炭酸セシウム (1 . 3 6 g m、4 . 1 8 mmol) を加えた。次に得られた反応混合物を、6 0 に温めて2時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル (1 0 0 m l) で希釈し、水 (3 × 2 5 m l) 、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 (13b) (2 . 4 6 g m、7 2 %) を得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z、C D C l₃) : 1 . 4 0 (s、9 H)、3 . 4 0 (m、5 H)、4 . 0 0 (m、2 H)、4 . 2 0 (m、2 H)、5 . 2 (m、1 H)、7 . 5 0 (m、3 H)、7 . 7 0 (d、2 H)；M S : m / z 2 7 7 . 1 0 (M + 1)⁺。

【0132】

30

40

50

N - B o c の脱保護 (14 a および 14 b) の一般法 : アミン (13 a または 13 b) (2.0 g m) を、丸底フラスコに入れ、メタノール性 H C l (25 m l、20%) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了 (TLC によりモニターした) 後、溶媒を減圧留去して粗製物として白色固体を得た。粗製物を酢酸エチルで繰り返し洗浄してから、十分に乾燥すると化合物 14 a または 14 b が、それぞれ白色固体 (90%) として得られ、これらを更に精製することなく用いた。

【0133】

化合物 17 の一般的調製法 : D C M - ピリジンの 1 : 1 混液 (50 + 50 m l) 中、アミン 15 (30.16 mmol) の攪拌溶液に、キノリン - 8 - スルホニルクロリド (6) (8.24 g、36.19 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応が終了 (TLC によりモニターした) したら、反応混合物をジクロロメタン (150 m l) で希釈し、水 (3 × 50 m l)、1 N H C l 溶液 (3 × 50 m l) およびブライン (50 m l) で洗浄した。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して粗製物を得た。粗製物を、トルエンと共に蒸留してピリジン残渣を除去し、乾燥してエステル 17 (70 ~ 90%) を灰白色固体として得た。この生成物を、更に精製することなくそのまま次のステップに用いた。

【0134】

化合物 18 の一般的調製法 : T H F - 水 (50 + 50 m l) の混液中、エステル 17 (10.05 mmol) の攪拌溶液に、L i O H (2.11 g、50.25 mmol) を加え、得られた溶液を一晩還流した。反応終了 (TLC によりモニターした) 後、反応混合物を酢酸エチル (3 × 50 m l) で抽出してから、希釈 H C l で酸性にした。得られた懸濁液をろ過し、残渣をトルエンと共に蒸留した。次に生成物を減圧乾燥して、カルボン酸 18 (70 ~ 80%) を灰白色固体として得た。

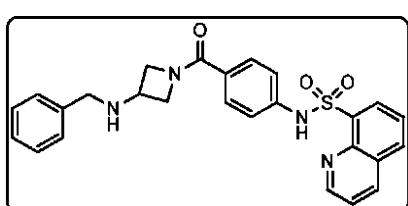
【0135】

R¹^a が、H であり、R¹^b が、-N(CH₃) - ベンジルまたは -NH - ベンジルである式 II の化合物の一般的調製法 : 窒素雰囲気下、0° で D M F 中カルボン酸 18 (0.61 mmol) の攪拌溶液に、E D C I (0.129 g m、0.671 mmol)、H O B t (0.91 g m、0.671 mmol) および D I P E A (0.31 m l、1.83 mmol) を加え、得られた溶液を、室温で 30 分間攪拌した。次にアミン塩酸塩 14 a または 14 b (0.61 mmol) を 0° で加え、室温で一晩攪拌した。反応終了 (TLC によりモニターした) 後、反応混合物を、1.0 M H C l に注ぎ、E t O A c で抽出した。有機層を、飽和 Na H C O₃ 水で洗浄し、Na S O₄ で乾燥し、ろ過した。溶媒を、ロータリー蒸発により留去し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、2% Me O H - D C M) または分取 H P L C により単離し、最終化合物 (50 ~ 60%) を灰白色固体として得た。

【0136】

化合物 147 : N - (4 - (3 - ベンジルアミノ) アゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド :

【化 10】



¹ H N M R (400 M H z、D M S O d₆) : 1.8 - 1.85 (m、1 H)、2.2 (d d、2 H)、2.6 (d d、2 H)、2.7 (s、2 H)、7.16 - 7.4 (m、5 H)、7.37 - 7.57 (m、4 H)、7.79 - 7.84 (m、2 H)、8.2

10

20

30

40

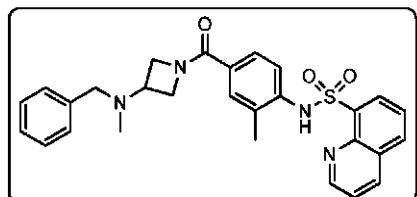
50

- 8 . 4 0 (m、 2 H)、 9 . 1 0 (d、 1 H)、 1 0 . 4 (s、 1 H) ; H P L C 純度 : 9 6 . 9 % ; M S : m / z 4 7 3 . 1 (M + 1) ⁺。

【 0 1 3 7 】

化合物 1 0 9 : N - (4 - (3 - ベンジル (メチル) アミノ) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチルフェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド :

【 化 1 1 】



10

¹ H N M R (4 0 0 M H z、 D M S O d ₆) : 1 . 8 - 1 . 8 5 (m、 1 H)、 2 . 1 (s、 3 H)、 2 . 2 (d d、 2 H)、 2 . 6 (d d、 2 H)、 2 . 7 (s、 2 H)、 3 . 1 (s、 3 H)、 7 . 1 6 - 7 . 4 (m、 5 H)、 7 . 3 7 - 7 . 5 7 (m、 3 H)、 7 . 7 9 - 7 . 8 4 (m、 2 H)、 8 . 2 - 8 . 4 0 (m、 2 H)、 9 . 1 0 (d、 1 H)、 1 0 . 4 (s、 1 H) ; H P L C 純度 : 9 6 . 9 % ; M S : m / z 4 8 8 . 1 (M + 1) ⁺。

【 0 1 3 8 】

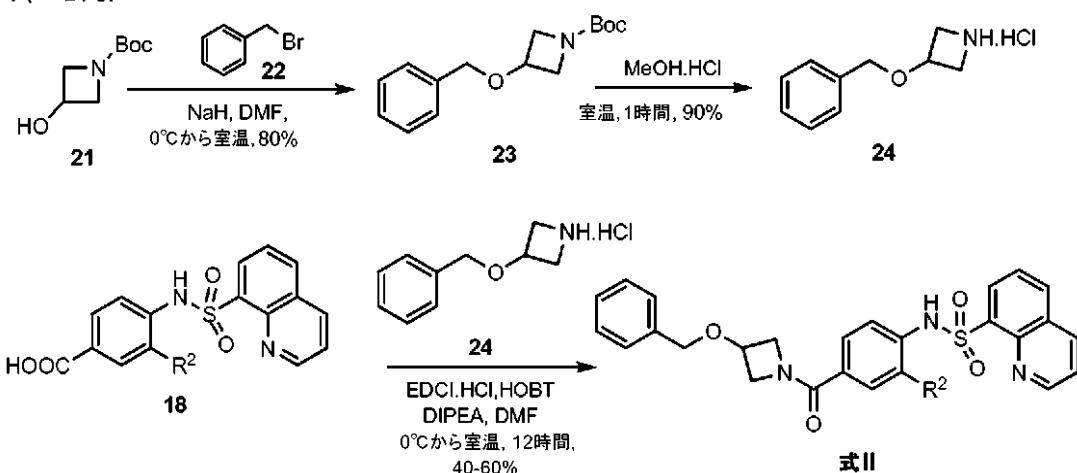
20

実施例 3 . : R ¹ ^a が、 水素であり、 R ¹ ^b が、 - O - ベンジルである式 I I の化合物の合成

R ¹ ^a が、 水素であり、 R ¹ ^b が、 - O - ベンジルである式 I I の化合物を、 スキーム 3 に従って製造する :

【 化 1 2 】

スキーム 3:



30

【 0 1 3 9 】

t - プチル 3 - (ベンジルオキシ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (2 3) の調製法 : 窒素下、 t - プチル 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキシレート (2 1) (1 g m、 5 . 7 7 m m o l) を、 乾燥 D M F (1 5 m l) に溶解し、 0 に冷却して、 水素化ナトリウム (0 . 3 5 g m、 8 . 6 6 m m o l) を加えた。反応混合物を、 室温で 3 0 分間攪拌し、 ベンジルプロミド (2 2 : 1 . 0 8 g m、 6 . 3 5 m m o l) を 0 で加えた。次に反応混合物を室温に温め、 2 時間攪拌した。反応終了後、 飽和塩化アンモニウム溶液を添加することにより反応をクエンチし、 エーテルで抽出した。次いで有機層を、 硫酸ナトリウムで乾燥し、 減圧濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーにより精製し

40

50

て化合物 23 (1.21 g m、80%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.4 (s, 9 H)、3.65 (m, 2 H)、4.00 (t, 2 H)、4.30 (m, 1 H)、4.40 (s, 2 H)、7.35 (m, 5 H); MS : m/z 264.20 (M+1)⁺。

【0140】

3-(ベンジルオキシ)アゼチジン塩酸塩 24 の調製法 : t - ブチル 3-(ベンジルオキシ)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (23) (1.0 g m) を、丸底フラスコに入れ、メタノール性 HC1 (15 ml、20%) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了 (TLC によりモニターした) 後、溶媒を減圧留去し、粗製物として白色固体を得た。粗製物を酢酸エチルで繰り返し洗浄してから、十分に乾燥することにより化合物 24 が白色固体 (92%) として得られ、更に精製することなく用いた。
10

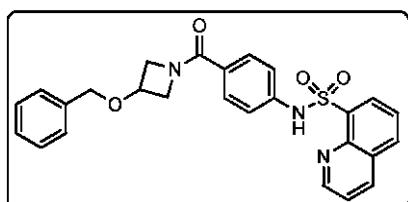
【0141】

R¹^a が、水素であり、R¹^b が、-O-ベンジルである式 II の化合物の一般的な調製法 : 窒素雰囲気下、0 °C で DMF 中カルボン酸 18 (0.61 mmol) の攪拌溶液に、EDCI (0.129 g m、0.671 mmol)、HOBT (0.91 g m、0.671 mmol) および DIPEA (0.31 ml、1.83 mmol) を加え、得られた溶液を、室温で 30 分間攪拌した。次にアミン塩酸塩 24 (0.61 mmol) を 0 °C で加え、室温で一晩攪拌した。反応終了 (TLC によりモニターした) 後、反応混合物を、1.0 M HC1 に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を、飽和 NaHCO₃ 水で洗浄し、NaSO₄ で乾燥し、ろ過した。溶媒を、ロータリー蒸発により留去し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、2% MeOH - DCM) または分取 HPLC により単離し、最終化合物 (50 ~ 60%) を灰白色固体として得た。
20

【0142】

化合物 108 : N-(4-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド :

【化13】



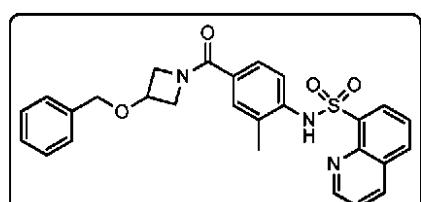
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.6 (s, 2 H)、2.2 (dd, 2 H)、4.1 - 4.2 (dd, 3 H)、7.16 - 7.4 (m, 5 H)、7.37 - 7.57 (m, 3 H)、7.79 - 7.84 (m, 2 H)、8.2 - 8.40 (m, 3 H)、9.10 (d, 1 H)、10.5 (s, 1 H); HPLC 純度 : 98.9%; MS : m/z 474.1 (M+1)⁺。

【0143】

化合物 120 : N-(4-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)キノリン-8-スルホンアミド :
40

【化14】



50

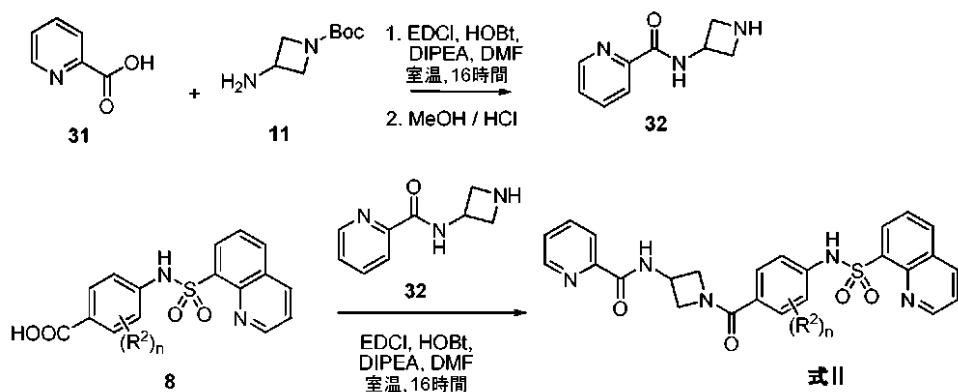
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.2 (s, 3H)、2.6 (s, 2H)、2.2 (dd, 2H)、4.1 - 4.2 (dd, 3H)、7.16 - 7.4 (m, 5H)、7.37 - 7.57 (m, 3H)、7.79 - 7.84 (m, 2H)、8.2 - 8.40 (m, 3H)、9.10 (d, 1H)、10.5 (s, 1H); HPLC 純度: 98.5%; MS: m/z 488.3 (M+1)⁺。

【0144】

実施例4. : R^{1a}が、水素であり、R^{1b}が、-NH-C(O)-R^aである式IIの化合物の合成

R^{1a}が、水素であり、R^{1b}が、-NH-C(O)-Arである式IIの化合物を、スキーム4に記載されたとおり調製する:

【化15】



【0145】

尿素32の合成に関する一般的調製法: 無水DMF中、酸31(19.8 mmol)の攪拌溶液に、EDCI(3.8 g、19.8 mmol)およびHOBT(2.67 g, 19.8 mmol)を加えた。混合物の温度を0℃に下げ、その時点で、DIPEA(11 ml、59.45 mmol)を、窒素雰囲気下で加え、得られた溶液(または懸濁液)を、室温で30分間攪拌した。次に3-アミノ-1-Bocアゼチジン(11; 19.8 mmol)を0℃で加えた。次いで反応混合物を室温に上げて一晩攪拌した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(3×70 ml)で抽出した。有機層を、水(3×50 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレータで濃縮して粗製物を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィー(60~120シリカゲル、2% MeOH-DCM)により精製すると、純粋生成物、Boc-32(81%; 示していない)が灰白色固体として得られ、これを、室温でメタノール性HCl(100 ml)による2時間の処理に供した。Boc基の完全開裂後、溶媒を低圧留去し、粗製物をHCl塩として得た。この塩の水溶液をジエチルエーテルで洗浄し、NaHCO₃で塩基性(pH 10)にした。次に所望の生成物を酢酸エチルに分配し、無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を低圧留去して遊離アミン32を灰白色固体(95%)として得た。

【0146】

アミド22a~cの合成に関する一般法: 無水DMF中、8(0.2525 mmol; 実施例1のとおり調製)の攪拌溶液に、EDCI(48 mg、0.2525 mmol)およびHOBT(34 mg、0.2525 mmol)を加えた。混合物の温度を0℃に下げ、その時点で、DIPEA(139 μl、0.7575 mmol)を、窒素雰囲気下で加え、得られた溶液(または懸濁液)を、室温で30分間攪拌した。次にアミン32(0.2525 mmol)を0℃で加えた。次いで反応混合物を室温に上げて一晩攪拌した。反応終了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(3×15 ml)で抽出した。有機層を、水(3×10 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバ

10

20

30

40

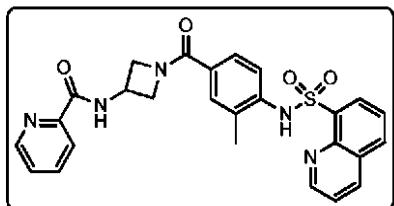
50

ポレータで濃縮して粗製物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは分取HPLCのいずれかにより精製し、45～65%の収率で純粋生成物を得た。

【0147】

化合物103：N-(1-(3-メチル-4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ピコリンアミド：

【化16】



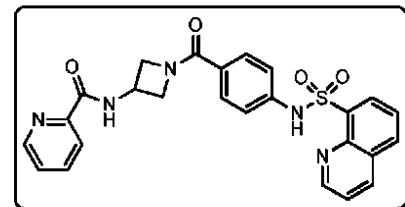
10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.1 (s, 3H)、4.2 (d, 2H)、4.4 (d, 2H)、5.2 (m, 1H)、7.0 - 8.0 (m, 8H)、8.0 - 8.4 (m, 4H)、9.1 (m, 1H)；HPLC 純度：97.5%；LCMS、実測値m/z 502.1 (M+1)⁺。

【0148】

化合物111：N-(1-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ピコリンアミド：

【化17】



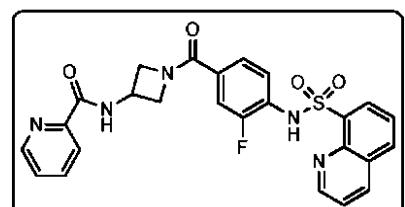
20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 4.2 (d, 2H)、4.4 (d, 2H)、5.2 (m, 1H)、7.0 - 8.0 (m, 8H)、8.0 - 8.4 (m, 5H)、9.1 (m, 1H)；HPLC 純度：98.6%；LCMS、実測値m/z 488.2 (M+1)⁺。

【0149】

化合物121：N-(1-(3-フルオロ-4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ピコリンアミド(22c)：

【化18】



30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 4.2 (d, 2H)、4.4 (d, 2H)、5.2 (m, 1H)、7.0 - 8.0 (m, 8H)、8.0 - 8.4 (m, 4H)、9.1 (m, 1H)；HPLC 純度：99.0%；LCMS、実測値m/z 506.3 (M+1)⁺。

【0150】

実施例5. R^{1-a}が、水素であり、R^{1-b}が、-NH-C(O)-NH-R^aである式I

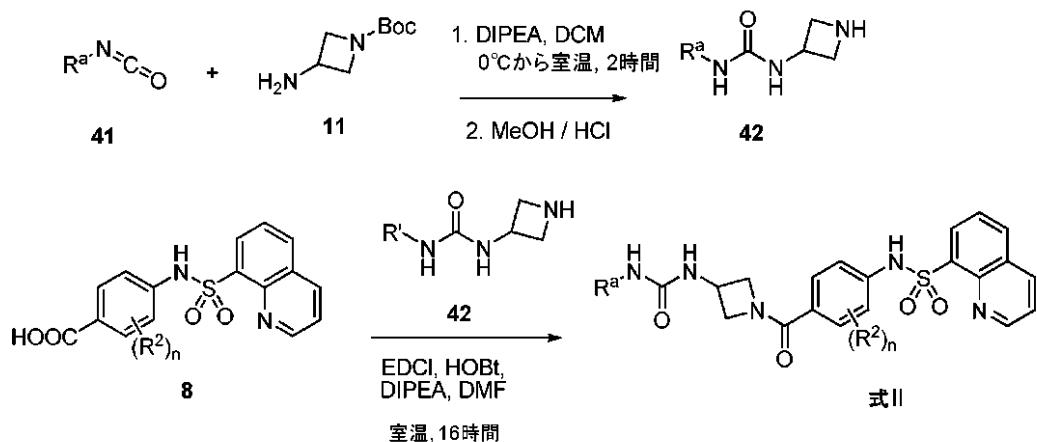
40

50

I の化合物の合成

R^{1a} が、水素であり、 R^{1b} が、 $-NH-C(O)-NH-R^a$ である式 I I の化合物を、スキーム 5 に従って調製する：

【化 1 9】



【0151】

尿素 42 の合成に関する一般法：D C M (2 m l) 中、3 - アミノ - 1 - B o c アゼチジン (1 1 ; 1 0 0 m g 、 0 . 5 8 1 3 m m o l) および D I P E A (1 6 0 m g 、 0 . 8 7 1 9 m m o l) の攪拌溶液に、0 度でイソシアネート 41 をゆっくりと加えた。得られた混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を水で希釈し、生成物を D C M (2 × 2 0 m l) で抽出した。有機層を、水 (2 × 1 5 m l) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレータで濃縮して粗製物を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィー (6 0 ~ 1 2 0 シリカゲル、2 % M e O H - D C M) により精製すると、純粋生成物、B o c - 4 2 (5 9 % ; 示していない) が灰白色固体として得られ、これを、室温でメタノール性 H C l (1 0 m l) による 2 時間の処理に供した。B o c 基の完全開裂後、溶媒を低圧留去し、粗製物を H C l 塩として得た。この塩の水溶液をジエチルエーテルで洗浄し、N a H C O 3 で塩基性 (p H 1 0) にした。次に所望の生成物を酢酸エチルに分配し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥し、溶媒を低圧留去して遊離アミン 42 を灰白色固体 (8 7 %) として得た。

【0152】

R^{1a} が、水素であり、 R^{1b} が、 $-NH-C(O)-NH-R^a$ である式 I I の化合物の合成に関する一般法：無水 D M F 中、8 (0 . 2 5 2 5 m m o l ; 実施例 1 のとおり調製) の攪拌溶液に、E D C I (4 8 m g 、 0 . 2 5 2 5 m m o l) および H O B T (3 4 m g 、 0 . 2 5 2 5 m m o l) を加えた。混合物の温度を 0 度に下げ、その時点で、D I P E A (1 3 9 μ l 、 0 . 7 5 7 5 m m o l) を、窒素雰囲気下で加え、得られた溶液 (または懸濁液) を、室温で 3 0 分間攪拌した。次にアミン 42 (0 . 2 5 2 5 m m o l) を 0 度で加えた。次いで反応混合物を室温に上げて一晩攪拌した。反応終了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3 × 1 5 m l) で抽出した。有機層を、水 (3 × 1 0 m l) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレータで濃縮して粗製物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは分取 H P L C のいずれかにより精製し、5 3 ~ 6 3 % の収率で純粋生成物を得た。

【0153】

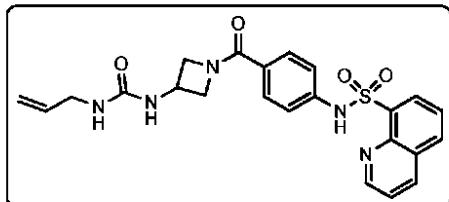
化合物 1 3 9 : N - (4 - (3 - (3 - アリルウレイド) アゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホニアミド：

20

30

40

【化 2 0】

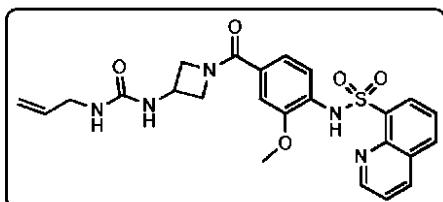


¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 4.2 (d, 2H), 4.3 (s, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.2 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 7.0 - 8.0 (m, 5H), 8.0 - 8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); HPLC 純度：97.8%；LCMS、実測値 m/z 484.3 (M+1)⁺。

【0154】

化合物 140 : N - (4 - (3 - (3 - アリルウレイド) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メトキシフェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド：

【化 2 1】



20

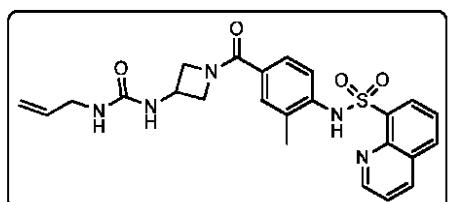
¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 3.9 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 4.3 (s, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.2 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 7.0 - 8.0 (m, 4H), 8.0 - 8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); HPLC 純度：99.1%；LCMS、実測値 m/z 496.2 (M+1)⁺。

【0155】

30

化合物 166 : N - (4 - (3 - (3 - アリルウレイド) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチルフェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド：

【化 2 2】



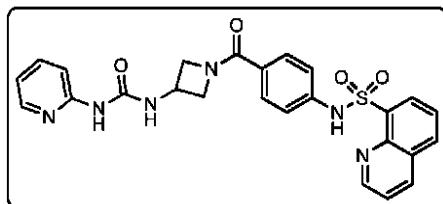
40

¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.1 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 4.3 (s, 2H), 4.4 (d, 2H), 5.0 (m, 1H), 5.2 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 7.0 - 8.0 (m, 4H), 8.0 - 8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); HPLC 純度：98.6%；LCMS、実測値 m/z 480.3 (M+1)⁺。

【0156】

化合物 160 : N - (4 - (3 - (3 - (ピリジン - 2 - イル) ウレイド) アゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド：

【化23】



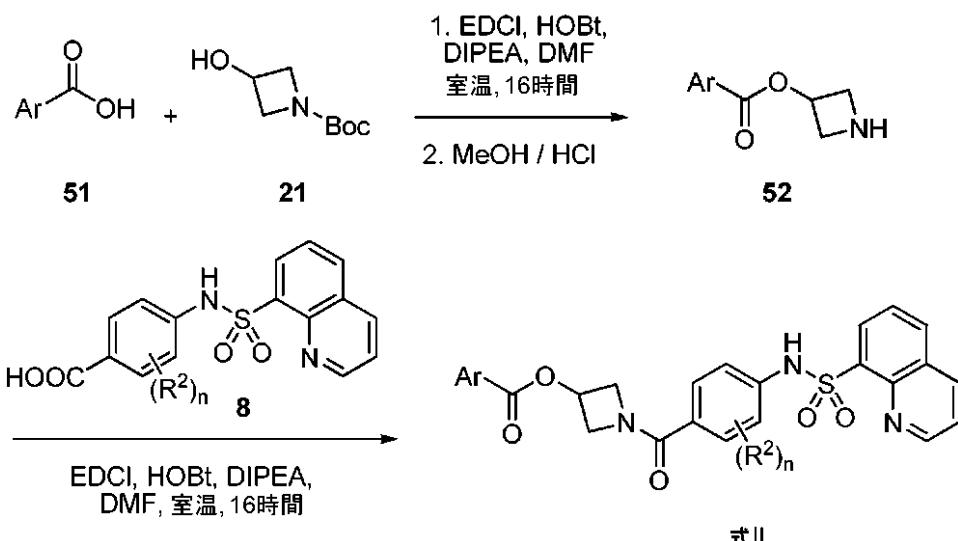
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 4.2 (d, 2H), 4.4 (d, 2H) 10
5.2 (m, 1H), 7.0 - 8.0 (m, 8H), 8.0 - 8.2 (m, 5H),
9.1 (m, 1H); HPLC 純度: 99.2%; LCMS、実測値 m/z 503.1 (M+1)⁺。

【0157】

実施例 6. R¹^a が、水素であり、R¹^b が、-O-C(=O)-R^a である式IIの化合物の合成

R¹^a が、水素であり、R¹^b が、-O-C(=O)-R^a である式IIの化合物を、スキーム6に従って調製する：

【化24】



【0158】

エステル52の合成に関する一般法：無水DMF中、Ar-COOH (0.2525 mmol) の攪拌溶液に、EDCI (48 mg、0.2525 mmol) およびHOBT (34 mg、0.2525 mmol) を加えた。混合物の温度を0℃に下げ、その時点で、DIPEA (139 μl、0.7575 mmol) を、窒素雰囲気下で加え、得られた溶液（または懸濁液）を、室温で30分間攪拌した。次に3-ヒドロキシ-1-Boc-アゼチジン21 (0.2525 mmol) を0℃で加えた。次いで反応混合物を室温に上げて一晩攪拌した。反応終了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3×15 ml) で抽出した。有機層を、水 (3×10 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレータで濃縮して粗製物を得た。粗製物を、カラムクロマトグラフィー (60~120シリカゲル、2% MeOH-DCM) により精製すると、純粋生成物、Boc-52 (66%；示していない) を灰白色固体として得られ、これを、室温でメタノール性HCl (10 ml) による2時間の処理に供した。Boc基の完全開裂後、溶媒を低圧留去し、粗製物をHCl塩として得た。この塩の水溶液をジエチルエーテルで洗浄し、NaHCO₃で塩基性 (pH 10) にした。次に所望の生成物を酢酸エチルに分配

40

50

し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を低圧留去して遊離アミン52を灰白色固体(83%)として得た。

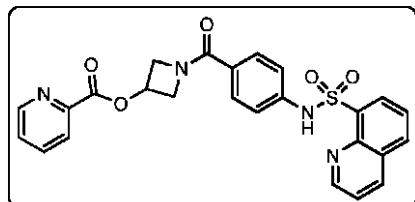
【0159】

R^1 ^aが、水素であり、 R^1 ^bが、-O-C(O)-R^aである式IIの化合物の合成に関する一般法：無水DMF中、カルボン酸8(0.2525mmol；実施例1のとおり調製)の攪拌溶液に、EDCI(48mg、0.2525mmol)およびHOBt(34mg、0.2525mmol)を加えた。混合物の温度を0℃に下げ、その時点で、DIPSEA(139μl、0.7575mmol)を、窒素雰囲気下で加え、得られた溶液(または懸濁液)を、室温で30分間攪拌した。次にアミン52(0.2525mmol)を0℃で加えた。次いで反応混合物を室温に上げて一晩攪拌した。反応終了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(3×15ml)で抽出した。有機層を、水(3×10ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して粗製物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは分取HPLCのいずれかにより精製し、47~68%の収率で純粋生成物を得た。
10

【0160】

化合物102：1-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ピコリネート：

【化25】



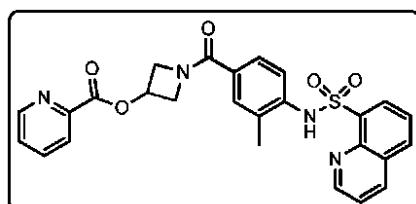
20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : 4.2-4.8(m, 4H)、5.5(m, 1H)、7.2-7.7(m, 7H)、8.0-8.7(m, 6H)、9.1(m, 1H)；HPLC純度：91.0%；LCMS、実測値m/z 489.3(M+1)⁺。

【0161】

化合物110：1-(3-メチル-4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)アゼチジン-3-イルピコリネート：

【化26】



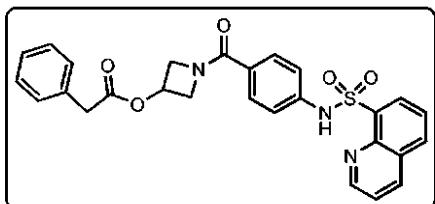
40

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : 2.1(s, 3H)、4.2-4.8(m, 4H)、5.5(m, 1H)、7.2-7.7(m, 6H)、8.0-8.7(m, 6H)、9.1(m, 1H)；HPLC純度：98.4%；LCMS、実測値m/z 503.1(M+1)⁺。

【0162】

化合物123：1-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル2-フェニルアセテート：

【化 2 7】

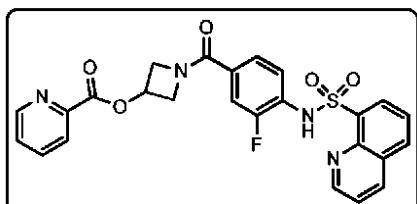


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 3.6 (m, 1H)、4.2 (d, 2H)
)、4.4-4.6 (d, 2H)、5.3 (m, 2H)、7.2-7.8 (m, 7H)、
 8.0-8.7 (m, 7H)、9.1 (m, 1H); HPLC 純度: 97.0%; LCMS
 S、実測値 m/z 502.2 (M+1)⁺。

[0 1 6 3]

化合物 1 2 4 : 1 - (3 - フルオロ - 4 - (キノリン - 8 - スルホニアミド) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) ピコリネート :

【化 2 8】



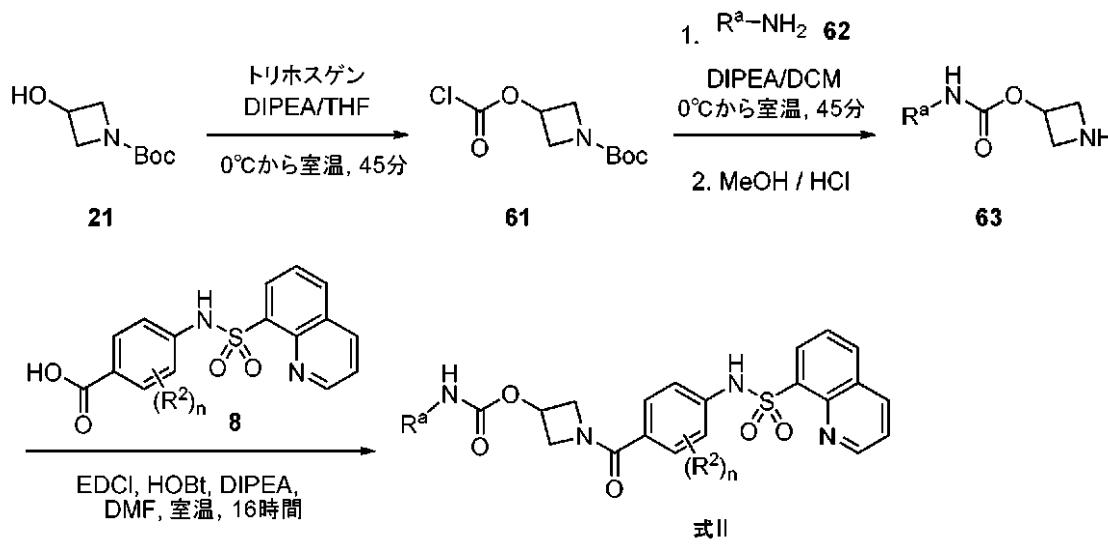
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 4.2 (d, 2H)、4.6 (d, 2H)、4.7 (m, 1H)、7.2 - 7.8 (m, 6H)、8.0 - 8.7 (m, 6H)、9.1 (m, 1H); HPLC 純度: 99.0%; LCMS、実測値 m/z 507.4 (M+1)⁺。

[0 1 6 4]

実施例 7 : $R^1 - a$ が、水素であり、 $R^1 - b$ が、- O - C (O) - NH - R^a である式 II の化合物の合成

R^{1-a} が、水素であり、 R^{1-b} が、-O-C(O)-NH-R^a である式IIの化合物を、スキーム7に従って調製する：

【化 2 9】



【0165】

t - プチル 3 - (クロロカルボニル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート 6 1 : THF (5 ml) 中、3 - ヒドロキシ - 1 - Boc アゼチジン (21; 350 mg, 2.023 mmol) および DIP EA (1.3 ml, 7.080 mmol) の攪拌溶液に、トリホスゲン (898 mg, 3.034 mmol) を 0°でゆっくりと加えた。得られた混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をろ過し、新鮮な THF で洗浄して無機塩を取り除いた。ろ液を減圧濃縮して 55% の収率で粗製物 6 1 を得た。このように得られた粗製物を、直ちに次の反応に用いた。

【0166】

カルバメート 6 3 の合成に関する一般法 : DCM (2 ml) 中、アミン 6 2 (100 mg, 1.694 mmol) および DIP EA (0.47 ml, 2.541 mmol) の攪拌溶液に、DCM (1 ml) 中化合物 6 1 (477 mg, 2.033 mmol) の溶液をゆっくりと加えた。得られた混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を水で希釈し、生成物を DCM (2 × 20 ml) で抽出した。有機層を、水 (2 × 15 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレータで濃縮して粗製物を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、2% MeOH - DCM) により精製すると、純粋生成物である Boc 6 3 (54%; 示していない) を灰白色固体として得られ、これを、室温でメタノール性 HCl (10 ml) による 2 時間の処理に供した。Boc 基の完全開裂後、溶媒を低圧留去し、粗製物を HCl 塩として得た。この塩の水溶液をジエチルエーテルで洗浄し、NaHCO₃ で塩基性 (pH 10) にした。次に所望の生成物を酢酸エチルに分配し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を低圧留去して遊離アミン 6 3 を灰白色固体 (88%) として得た。

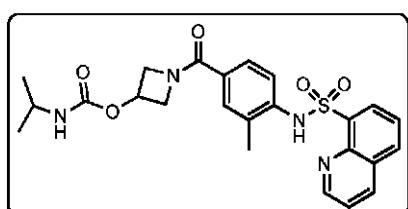
【0167】

R^{1a} が、水素であり、R^{1b} が、-O-C(=O)-NH-R^a である式 II の化合物の合成に関する一般法 : 無水 DMF 中、酸 8 (100 mg, 0.3048 mmol; 実施例 1 のとおり調製) の攪拌溶液に、EDCI (58 mg, 0.3048 mmol) および HOBT (41 mg, 0.3048 mmol) を加えた。混合物の温度を 0°に下げ、その時点で、DIP EA (196 μl, 1.067 mmol) を、窒素雰囲気下で加え、得られた溶液 (または懸濁液) を、室温で 30 分間攪拌した。次にアミン 6 3 (0.3048 mmol) を 0°で加えた。次いで反応混合物を室温に上げて一晩攪拌した。反応終了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (3 × 15 ml) で抽出した。有機層を、水 (3 × 10 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレータで濃縮して粗製物を得た。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは分取 HPLC のいずれかにより精製し、53 ~ 78% の収率で純粋生成物を得た。

【0168】

化合物 132 : 1 - (3 - メチル - 4 - (キノリン - 8 - スルホニアミド) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イルイソプロピルカルバメート :

【化 30】

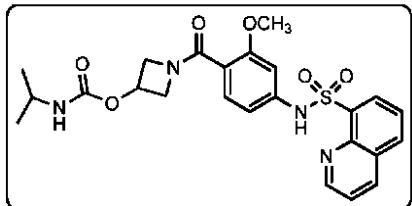


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.2 (s, 3 H), 2.2 (d, 3 H), 2.6 (d, 3 H), 3.8 (m, 1 H), 4.2 (d, 2 H), 4.7 (d, 2 H), 5.2 (m, 1 H), 7.2 - 7.8 (m, 5 H), 8.0 - 8.7 (m, 3 H), 9.1 (m, 1 H); HPLC 純度 : 99.0%; LCMS : 実測値 m/z 483.1 (M + 1)⁺。

【0169】

化合物133：1-(2-メトキシ-4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)アゼチジン-3-イルイソプロピルカルバメート：

【化31】



10

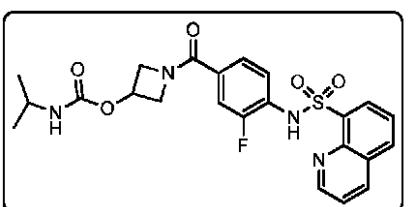
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.6 (d, 6 H)、3.9 (s, 3 H)、4.2 (d, 2 H)、4.7 (d, 2 H)、5.2 (m, 1 H)、6.3 - 7.0 (m, 3 H)、7.6 - 8.4 (m, 5 H)、9.1 (m, 1 H)；HPLC 純度：99.7%；LCMS：実測値m/z 499.1 (M+1)⁺。

【0170】

化合物134：1-(3-フルオロ-4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)アゼチジン-3-イルイソプロピルカルバメート：

【化32】

20



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.4 (d, 6 H)、3.7 (m, 1 H)、3.8 (m, 2 H)、4.2 (d, 2 H)、5.2 (m, 1 H)、7.0 - 7.6 (m, 5 H)、8.0 - 8.4 (m, 3 H)、9.1 (m, 1 H)；HPLC 純度：98.6%；LCMS：実測値m/z 509 (M+Na)⁺。

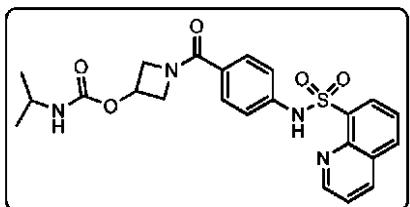
30

【0171】

化合物135：1-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)アゼチジン-3-イルイソプロピルカルバメート：

【化33】

40



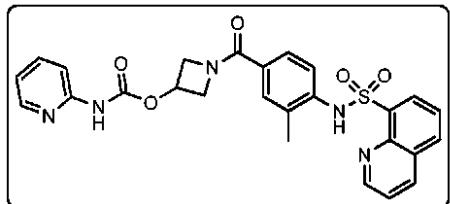
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.4 (d, 6 H)、3.8 (m, 1 H)、4.1 (d, 2 H)、4.4 (d, 2 H)、5.2 (m, 1 H)、7.0 - 7.6 (m, 5 H)、8.0 - 8.4 (m, 4 H)、9.1 (m, 1 H)；HPLC 純度：98.6%；LCMS：実測値m/z 469.2 (M+1)⁺。

【0172】

化合物155：1-(3-メチル-4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)

50

アゼチジン - 3 - イルピリジン - 2 - イルカルバメート： 【化 3 4】

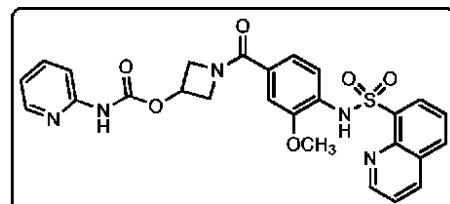


¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 2.1 (s, 3H)、3.8 (m, 1H)、4.1 (d, 2H)、4.4 (d, 2H)、5.2 (m, 1H)、7.0 - 7.6 (m, 7H)、8.0 - 8.4 (m, 5H)、9.1 (m, 1H); HPLC 純度: 96.1%; LCMS: 実測値 m/z 518.3 (M+1)⁺。

[0 1 7 3]

化合物 156 : 1 - (3 - メトキシ - 4 - (キノリン - 8 - スルホニアミド) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イルピリジン - 2 - イルカルバメート (40f) :

【化 3 5】

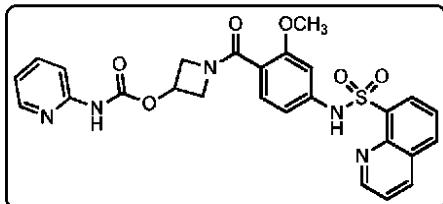


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 3.6 (s, 3H)、4.1 (d, 2H)、4.4 (d, 2H)、5.2 (m, 1H)、7.0 - 7.6 (m, 7H)、8.0 - 8.4 (m, 5H)、9.1 (m, 1H); HPLC 純度: 99.1%; LCMS: 実測値 m/z 534.3 (M+1)⁺。

[0 1 7 4]

化合物 157 : 1 - (2 - メトキシ - 4 - (キノリン - 8 - スルホニアミド) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イルピリジン - 2 - イルカルバメート :

【化 3 6】

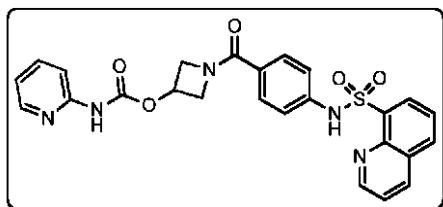


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 3.8 (s, 3H)、4.2 (d, 2H)、4.4 (d, 2H)、5.2 (m, 1H)、6.6-7.6 (m, 7H)、8.0-8.4 (m, 5H)、9.1 (m, 1H); HPLC 純度: 96.1%; LCMS: 実測値 m/z 534.3 (M+1)⁺。

【 0 1 7 5 】

化合物 161 : 1 - (4 - (キノリン - 8 - スルホニアミド) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イルピリジン - 2 - イルカルバメート :

【化 3 7】

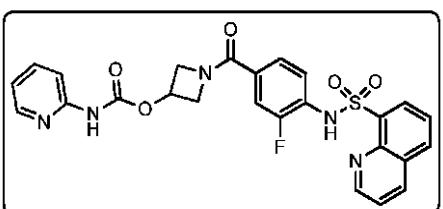


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 4.2 (d, 2 H)、4.4 (d, 2 H)、5.2 (m, 1 H)、7.0 - 8.0 (m, 9 H)、8.0 - 8.4 (m, 4 H)、9.1 (m, 1 H); HPLC 純度: 98.3%; LCMS: 実測値 m/z 504.3 (M+1)⁺。

〔 0 1 7 6 〕

化合物 162 : 1 - (3 - フルオロ - 4 - (キノリン - 8 - スルホニアミド) ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イルピリジン - 2 - イルカルバメート:

【化 3-8】



20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 4.2 (d, 2H)、4.4 (d, 2H)、5.2 (m, 1H)、7.0 - 8.0 (m, 8H)、8.0 - 8.4 (m, 4H)、9.1 (m, 1H); HPLC 純度: 98.8%; LCMS: 実測値 m/z 522.3 (M+1)⁺。

[0 1 7 7]

30

実施例 8 . P KM2 アッセイ

手順

- ・ P K M 2 酵素原液を、反応緩衝液中に希釈した。
 - ・ 先ず $2 \mu\text{L}$ の化合物を、各ウェルに添加してから、 $180 \mu\text{L}$ の反応混合物を加えた。
 - ・ 化合物と反応混合物（A D Pなし）を、 4° で 30 分間インキュベートした。
 - ・ プレートを室温に再平衡化してから、 $20 \mu\text{L}$ の A D Pを加えて反応を開始させた。
 - ・ 反応の進行は、室温（ 25° ）で 340 nm の波長における吸光度変化として測定した

反応混合物：反応緩衝液中、PKM2(50ng/ウェル)、ADP(0.7mM)、PEP(0.15mM)、NADH(1.80μM)、LDH(2単位)

40

反応緩衝液：100 mMのKCl、50 mMのトリス pH 7.5、5 mMのMgCl₂、1 mMのDTT、0.03%のBSA。

[0 1 7 8]

式 I の特定の化合物を、上記のアッセイにおいて試験した。結果は下表 2 に示してある。本明細書に記載された化合物は、PKM2 を活性化させる能力に関して試験することができる。これらの化合物の賦活化活性は、表 2 および適用を通して AC₅₀ として表される。表 2 に示されるように、「A」は、EC₅₀ < 100 nM を有する PKM2 の活性化剤のことである。「B」は、100 nM ~ 1 μM の間の EC₅₀ を有する PKM2 の活性化剤のことである。「C」は、1 μM ~ 10 μM の間の EC₅₀ を有する PKM2 の活性化剤のことである。「D」は、10 μM 超の EC₅₀ を有する PKM2 の活性化剤のことである。

50

である。「NA」は、入手できないデータのことである。

【0179】

【表14】

表2. 式Iの代表的な化合物のAC₅₀値

化合物	AC ₅₀						
100	B	117	B	134	C	151	A
101	A	118	B	135	C	152	NA
102	C	119	C	136	B	153	B
103	B	120	B	137	B	154	B
104	D	121	C	138	A	155	B
105	B	122	A	139	C	156	B
106	A	123	B	140	C	157	B
107	B	124	C	141	D	158	A
108	B	125	D	142	C	159	A
109	B	126	D	143	D	160	B
110	B	127	C	144	C	161	C
111	C	128	D	145	A	162	D
112	A	129	B	146	B	163	C
113	A	130	A	147	B	164	B
114	A	131	A	148	B	165	B
115	B	132	B	149	A	166	NA
116	D	133	B	150	A		

【0180】

このようにいくつかの実施形態のいくつかの態様を記載したが、当業者にとって種々の変更形態、修正形態、および改良形態が容易に考え得ることは、当然認識されるであろう。このような変更形態、修正形態、および改良形態は、本開示の一部であることが意図されており、また本発明の趣旨と範囲内にあることが意図されている。したがって、前述の説明および図面は、例示のみを目的としている。

10

20

30

フロントページの続き

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 サリトゥロ， フランセスコ ジー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01752， マールボロー， ベイカー ドライブ 28

(72)発明者 サウンダーズ， ジエフリー オー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01773， リンカーン， タワー ロード 188

(72)発明者 ヤン， シュンチー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92603， アーバイン， ステッピング ストーン 55

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 國際公開第2010/118063(WO, A1)

國際公開第2010/105243(WO, A1)

特表2008-514590(JP, A)

特開平07-165708(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/00

A61K 31/00

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)