

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-520388

(P2020-520388A)

(43) 公表日 令和2年7月9日 (2020.7.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 103 頁) 最終頁に続く		

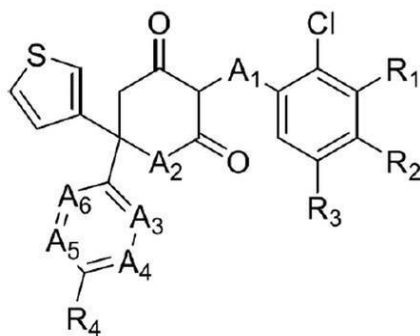
(21) 出願番号	特願2020-514351 (P2020-514351)	(71) 出願人	519410703
(86) (22) 出願日	平成30年5月16日 (2018.5.16)		アーキティック ファルマ アーエス
(85) 翻訳文提出日	令和1年12月3日 (2019.12.3)		ノルウェー国 0379 オスロ ウラー
(86) 国際出願番号	PCT/GB2018/051333		ンチャウシーン 64 オーシーシーアイ
(87) 国際公開番号	W02018/211277		ーレッド ビルディング
(87) 国際公開日	平成30年11月22日 (2018.11.22)	(74) 代理人	100079049
(31) 優先権主張番号	1707856.9		弁理士 中島 淳
(32) 優先日	平成29年5月16日 (2017.5.16)	(74) 代理人	100084995
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)		弁理士 加藤 和詳
		(72) 発明者	クラベネス、ジョー
			ノルウェー国 0349 オスロ ガウス
			タダレーン 21 オスロ サイエンス
			パーク ドラッグ ディスカバリー ラボ
			ラトリー アーエス内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 LDHA活性阻害剤

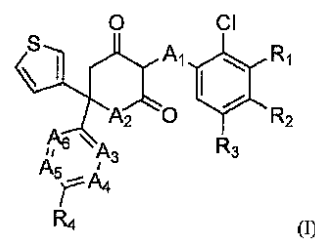
(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグを提供し、

【化 1】



(I)



(I)

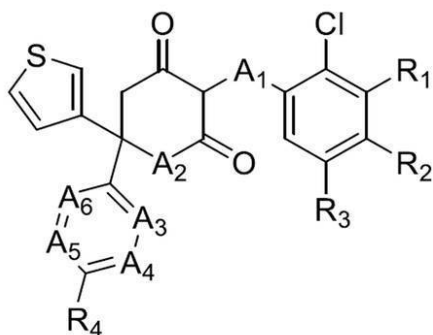
式中、A₁ ~ A₆ および R₁ ~ R₄ は、本明細書に定義される通りである。そのような化合物は、乳酸脱水素酵素 A (LDHA) の活性化によって媒介される疾患または状態、例えば、癌の治療または予防における使用に適

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグであって、

【化 1】



(I)

10

式中、

A_1 が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-S-$ であり、

A_2 が、 NR (式中、 R は H または $C_1 \sim 3$ アルキルのいずれかである) または $-O-$ であり、

A_3 が、 N または CR_5 であり、

A_4 が、 N または CR_6 であり、

A_5 が、 N または CR_7 であり、

A_6 が、 N または CR_8 であり、

R_1 、 R_2 、および R_3 が、独立して、 H およびハロゲンから選択され、

R_4 が、

- H 、

- ハロゲン、

- ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、

- $C(O)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された 4 ~ 6 員複素環、

- OR_9 であって、 R_9 がハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された 4 ~ 6 員複素環である、 OR_9 、ならびに

- OR_{10} であって、 R_{10} が $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基である、 OR_{10} から選択され、

R_5 が、

- H 、

- ヒドロキシ、

- $C_1 \sim 6$ アルキル、および

- $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

R_6 が、

- H 、

- ハロゲン、

- ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、

40

50

- ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、および $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、

- ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、

- $-C(O)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された 4 ~ 6 員複素環、

- OR_{11} であって、 R_{11} がハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された 4 ~ 6 員複素環である、 OR_{11} 、ならびに

- OR_{12} であって、 R_{12} が $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基である、 OR_{12} から選択され、

R_7 および R_8 が、独立して、

- H、

- ヒドロキシ、

- $C_1 \sim 6$ アルキル、および

- $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

但し、

A_3 および A_4 は、共に同時に N ではなく、

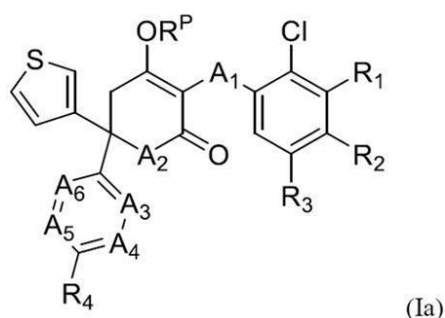
A_5 および A_6 は、共に同時に N ではなく、

A_2 が NR である場合、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうちの少なくとも 1 つは、ハロゲンである、化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグ。

【請求項 2】

式 (I a) を有し、

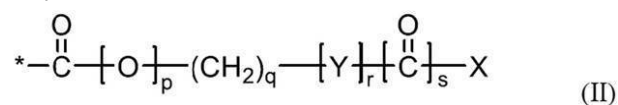
【化 2】



式中、 $A_1 \sim A_6$ および $R_1 \sim R_4$ が、請求項 1 に定義される通りであり、

R^P が、H または式 (II) を有する基のいずれかであり、

【化 3】



式中、

* が、分子の残部への前記基の付着点を示し、

Y が、 $-O-$ または NR^i であり、式中、 R^i は、H または $C_1 \sim 3$ アルキル (例えば、 CH_3) のいずれかであり、

X が、
 - H、
 - ヒドロキシ、
 - $\text{NR}^j \text{R}^k$ であって、式中、 R^j および R^k が、各々独立して、H および $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル（好ましくは、 $\text{C}_{1 \sim 3}$ アルキル、例えば、 CH_3 ）から選択される、 $\text{NR}^j \text{R}^k$
 、

- 1 つ以上の親水性基によって任意に置換された - $\text{C}_{1 \sim 12}$ アルキル、
 - 1 つ以上のアリールまたはヘテロアリール基によって任意に置換された - $\text{C}_{1 \sim 12}$ アルキルであって、前記アリールまたはヘテロアリール基が、ハロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ ハロアルコキシ、および $\text{C}_{1 \sim 6}$ ヒドロキシアルキル基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換され得る、- $\text{C}_{1 \sim 12}$ アルキル、ならびに

- ハロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ ハロアルコキシ、および $\text{C}_{1 \sim 6}$ ヒドロキシアルキル基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換され得る、アリールまたはヘテロアリール基から選択され、

p が、0 または 1 であり、

q が、0 ~ 6 の整数であり、

r が、0 または 1 であり、

s が、0 または 1 である、請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグ。

【請求項 3】

A_1 が、- S - である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

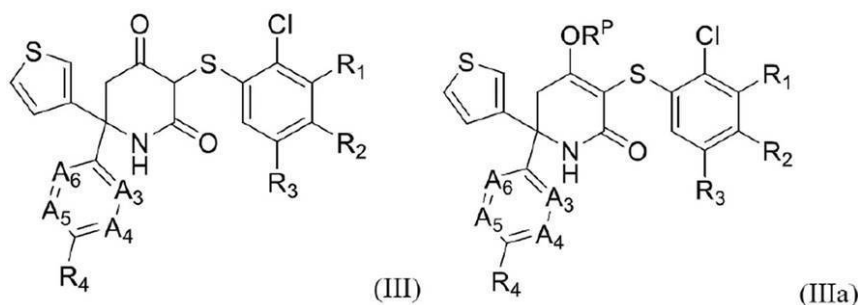
【請求項 4】

A_2 が、NH である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

式 (III) または (IIIa) を有し、

【化 4】



式中、 $\text{A}_3 \sim \text{A}_6$ 、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ 、および R^p が、請求項 1 または請求項 2 に定義される通りである、請求項 1 に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、もしくはプロドラッグ。

【請求項 6】

A_2 が、O である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

式 (IV) または (IVa) を有し、

10

20

30

40

10



10

20

20

30



40

40

50

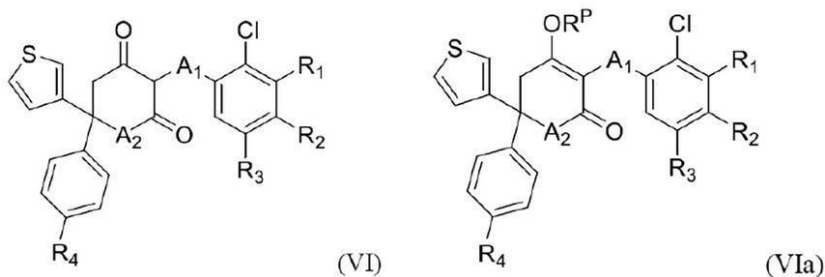
50

1 ~ 6、11、12、14、および15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

式(VI)または(VIa)を有し、

【化7】



10

式中、 A_1 、 A_2 、 $R_1 \sim R_4$ 、および R^P が、請求項1~4、6、および12のいずれか一項に定義される通りである、請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、もしくはプロドラッグ。

【請求項19】

R_4 が、

- H

- ハロゲン、ならびに

- ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、

- $C(O)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換された4~6員複素環から選択される、請求項1~11および14~18のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項20】

R_4 が、H、Br、またはモルホリニルである、請求項1~11および14~18のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

R_1 、 R_2 、および R_3 のうちの少なくとも1つが、ハロゲンであり、好ましくは、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうちの1つまたは2つが、ハロゲンである、請求項1~20のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項22】

R_1 が、ハロゲンであり、 R_2 および R_3 が、Hであるか、 R_2 が、ハロゲンであり、 R_1 および R_3 が、Hであるか、または R_3 が、ハロゲンであり、 R_1 および R_2 が、Hである、請求項1~21のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項23】

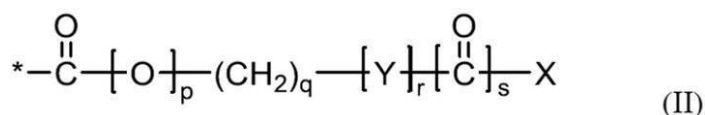
R_1 もしくは R_3 のいずれかが、 $-Cl$ であるか、または R_2 が、 $-F$ である、請求項1~22のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項24】

R^P が、式(II)を有する基を表し、

【化8】



式中、Yが、 $-O-$ または NR^i （式中、 R^i は、Hまたは $C_1 \sim 3$ アルキル（例えば、 CH_3 ）のいずれかである）、好ましくは、 $-O-$ またはNH、例えば、 $-O-$ であり、

50

X が、

- NR^jR^k であって、式中、 R^j および R^k が、各々独立して、H および $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル（好ましくは、 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、例えば、 CH_3 ）から選択される、 NR^jR^k 、

- 独立して - OR' （式中、 R' は H または $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、例えば、 CH_3 のいずれかである）および - NR''_2 （式中、各 R'' は独立して、H および $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、例えば、 CH_3 から選択される）から選択される 1 つ以上の親水性基によって任意に置換された - $\text{C}_{1\sim12}$ アルキル（好ましくは、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル）、ならびに

- ハロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $\text{C}_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、および $\text{C}_{1\sim6}$ ヒドロキシアルキル基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換され得る、アリールまたはヘテロアリール基から選択され、

p、q、r、および s が、請求項 2 に定義される通りである、請求項 2 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

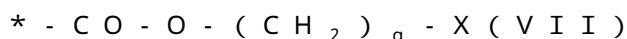
Y が、-O- である、請求項 2 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

X が、- OR' （式中、 R' は H または $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、例えば、 CH_3 のいずれかである）および - NR''_2 （式中、各 R'' は独立して、H および $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル、例えば、 CH_3 から選択される）から選択される 1 つ以上の基によって任意に置換された $\text{C}_{1\sim12}$ アルキル（好ましくは、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル）である、請求項 2 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

R^p が、式 (VII) の基であり、



式中、* および q が、請求項 1 に定義される通りであり、好ましくは、q が、0 または 1 であり、

X が、請求項 2、24、および 26 のいずれか一項に定義される通りである、請求項 2 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

前記式 (VII) の基が、以下のいずれかから選択される、請求項 27 に記載の化合物。

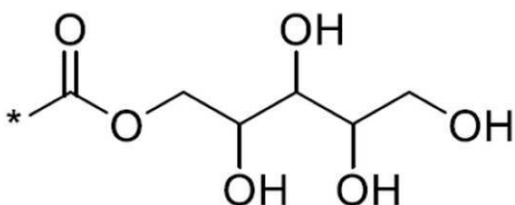
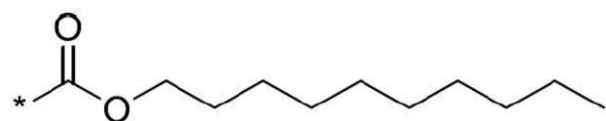
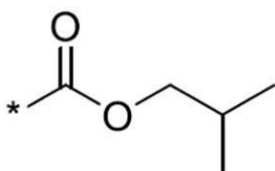
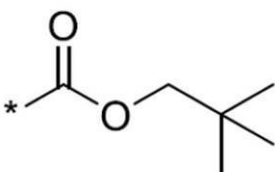
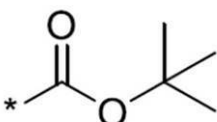
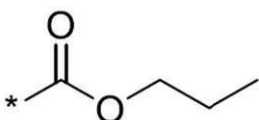
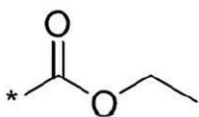
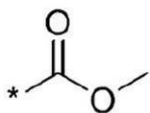
。

10

20

30

【化 9】



10

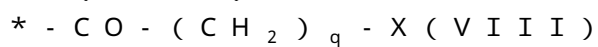
20

30

40

【請求項 29】

R^P が、式 (VIII) の基であり、



式中、* および q が、請求項 2 に定義される通りであり、好ましくは、 q が、0 または 1 であり、

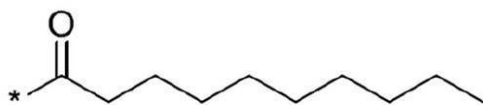
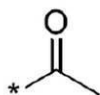
X が、請求項 2、24、および 26 のいずれか一項に定義される通りである、請求項 2 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

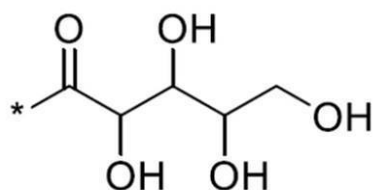
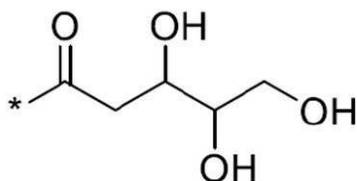
前記式 (VIII) の基が、以下のいずれかから選択される、請求項 29 に記載の化合物。

50

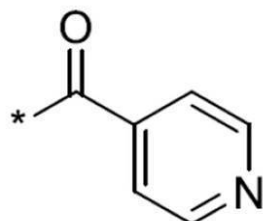
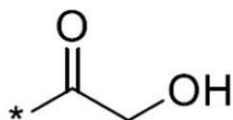
【化 1 0】



10



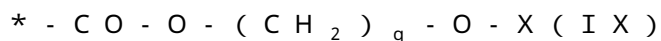
20



30

【請求項 3 1】

R^P が、式 (IX) の基であり、



式中、* および q が、請求項 2 に定義される通りであり、好ましくは、q が、0 または 1 であり、

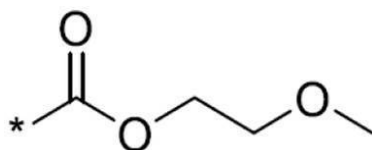
X が、請求項 2、24、および 26 のいずれか一項に定義される通りである、請求項 2 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 3 2】

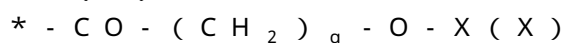
前記式 (IX) の基が、以下である、請求項 3 1 に記載の化合物。

【化 1 1】



【請求項 3 3】

R^P が、式 (X) の基であり、



式中、* および q が、請求項 2 に定義される通りであり、好ましくは、q が、0 または

50

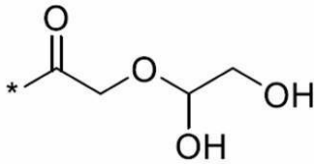
1 であり、

X が、請求項 2、24、および 26 のいずれか一項に定義される通りである、請求項 2 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

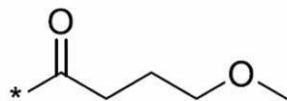
【請求項 34】

前記式 (X) の基が、以下である、請求項 33 に記載の化合物。

【化 12】

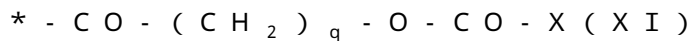


または



【請求項 35】

R^P が、式 (XI) の基であり、



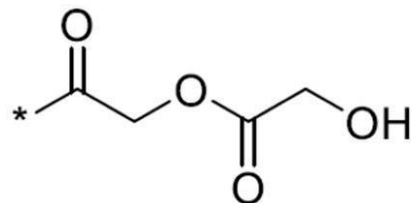
式中、* および q が、請求項 2 に定義される通りであり、好ましくは、q が、0 または 1 であり、

X が、請求項 2、24、および 26 のいずれか一項に定義される通りである、請求項 2 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

前記式 (XI) の基が、以下である、請求項 35 に記載の化合物。

【化 13】



【請求項 37】

以下：

6 - [6 - (シクロペンチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル] - 3 - [(2, 4 - ジクロロフェニル)スルファニル] - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

6 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 3 - [(2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

3 - [(2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - [6 - (シクロペンチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル] - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)チオ) - 6 - (6 - エトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

6 - [6 - (シクロペンチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル] - 3 - [(2, 5 - ジクロロフェニル)スルファニル] - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

6 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 3 - [(2, 3 - ジクロロフェニル)スルファニル] - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

6 - [6 - (シクロペンチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル] - 3 - [(2, 3 - ジクロロフェニル)スルファニル] - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジ

10

20

30

40

50

オン、

3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオン、

3 - ((2 , 3 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオン

3 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオン、

5 - [(2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 2 - [6 - (シクロペンチルメトキシ) ピリジン - 2 - イル] - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルエチルカーボネート、

6 ' - (シクロペンチルメトキシ) - 5 - ((2 , 3 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2 , 2 ' - ビピリジン] - 4 - イルメチルカーボネート、

5 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 6 ' - (シクロペンチルメトキシ) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2 , 2 ' - ビピリジン] - 4 - イルアセテート、

5 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルプロピルカーボネート、

5 - ((2 , 3 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルエチルカーボネート、

6 ' - (シクロペンチルメトキシ) - 5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2 , 2 ' - ビピリジン] - 4 - イルデシルカーボネート、

5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネート、

6 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 3 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン、

3 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 6 - (ピリミジン - 5 - イル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン、

3 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン、

2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 5 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチルカーボネート、

6 ' - (シクロペンチルメトキシ) - 5 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2 , 2 ' - ビピリジン] - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネート、

3 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 6 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン、

5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルイソブチルカーボネート、

5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルアセテート、

5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 -

10

20

30

40

50

イルピバレート、

3 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオン、

5 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネート、

5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルイソニコチネート、

5 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルイソブチルカーボネート、

5 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネート、

6 ' - (シクロペンチルメトキシ) - 5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2 , 2 ' - ピピリジン] - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネート、

5 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 2 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネートから選択される、

請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物、ならびにそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグ。

【請求項 38】

請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の式 (I) もしくは (I a) の化合物、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグを、1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤と共に含む、薬学的組成物。

【請求項 39】

療法における使用のため、または医薬品としての使用のための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の式 (I) もしくは (I a) の化合物、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグ。

【請求項 40】

L D H A の阻害における使用のため、例えば、L D H B に対する L D H A の「選択的」阻害における使用のための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の式 (I) もしくは (I a) の化合物、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグ。

【請求項 41】

L D H A の阻害に応答性の疾患または障害、例えば、L D H A の活性化によって媒介される疾患または障害の治療または予防における使用のための、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の式 (I) もしくは (I a) の化合物、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグ。

【請求項 42】

癌腫もしくは腫瘍、またはそれらの転移の治療または予防における、請求項 40 または請求項 41 に記載の使用のための化合物。

【請求項 43】

以下の癌：骨原性および軟部組織肉腫を含む、肉腫；癌腫、例えば、乳、肺、脳、膀胱、甲状腺、前立腺、結腸、直腸、膵臓、胃、肝臓 (l i v e r)、子宮、肝臓 (h e p a t i c)、腎臓、前立腺、子宮頸部、および卵巣癌腫；ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含む、リンパ腫；神経芽細胞腫、黒色腫、骨髄腫、ウィルムス腫瘍；急性リンパ芽球性白血病および急性骨髄芽球性白血病を含む、白血病；星状細胞腫、神経膠腫、および網

10

20

30

40

50

膜芽細胞腫のいずれか 1 つの治療および / または予防における、請求項 4 2 に記載の使用のための化合物。

【請求項 4 4】

乳癌または膵臓癌の治療および / または予防における、請求項 4 2 に記載の使用のための化合物。

【請求項 4 5】

細胞の過増殖と関連した状態または代謝性疾患、例えば、てんかんの治療または予防における、請求項 4 0 または請求項 4 1 に記載の使用のための化合物。

【請求項 4 6】

炎症性障害、例えば、関節リウマチ、多発性硬化症、または喘息などのアレルギー性状態の治療または予防における、請求項 4 5 に記載の使用のための化合物。

10

【請求項 4 7】

L D H A の阻害に応答性の疾患または障害、例えば、L D H A の活性化によって媒介される疾患または障害の治療または予防における使用のため、好ましくは、癌などの増殖性障害の治療または予防における使用のための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の式 (I) もしくは (I a) の化合物、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグ。

【請求項 4 8】

請求項 4 2 ~ 4 6 のいずれか一項に定義される疾患または障害の治療または予防における、請求項 4 8 に記載の使用。

20

【請求項 4 9】

L D H A の阻害に応答性の疾患または障害、例えば、L D H A の活性化によって媒介される疾患または障害の治療または予防の方法であって、前記方法が、それを必要とする患者 (例えば、ヒト対象) に、薬学的に有効な量の、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の式 (I) もしくは (I a) の化合物、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグを投与するステップを含む、方法。

【請求項 5 0】

前記疾患または障害が、請求項 4 2 ~ 4 6 のいずれか一項に定義される通りである、請求項 4 9 に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規化合物、それらを含む薬学的組成物、および医薬品としてのそれらの使用に関する。

【0 0 0 2】

より具体的には、本発明は、乳酸脱水素酵素 A (「L D H A」) 活性を阻害する化合物に関する。これらの化合物は、癌などの過増殖性細胞によって特徴付けられる疾患を含む、L D H A の活性化によって媒介される疾患または状態の治療または予防における使用を見出す。

40

【0 0 0 3】

化合物は、膵臓癌および乳癌などの低酸素性および / または高度解糖性癌に対する特定の使用を見出す。

【背景技術】

【0 0 0 4】

酸素の存在下、正常分化細胞は、A T P の形態のエネルギーを生成するために主にミトコンドリアにおける酸化的リン酸化に依存する。グルコースは、ピルビン酸の産生をもたらす解糖経路を介してサイトゾルにおいてまず代謝される。ピルビン酸は次いで、ミトコンドリアトリカルボン酸回路において C O ₂ にさらに変換される。後者のプロセスは、酸化的リン酸化中の A T P 産生を駆動する N A D H の産生と関連している。

50

【0005】

健康な細胞は、「嫌気性解糖」と呼ばれるプロセスによって低酸素レベルに反応する。嫌気性解糖中、ピルビン酸は乳酸に変換され、解糖にとって重要であるNAD⁺の連続再生を可能にする。しかしながら、癌細胞は主にグルコース発酵に依存し、産生されたピルビン酸は、十分な酸素レベルの存在下でも、乳酸に変換される。癌細胞におけるこの「好気性解糖」へのシフトは、「ワールブルク効果」と呼ばれる。

【0006】

好気性解糖は、腫瘍細胞に、より多くの炭素をバイオマスに組み込み、酸素とは関係ない細胞プロセスに必要なATPを産生する能力を提供する。いくつかの研究では、解糖代謝におけるこの変化が予後不良および腫瘍侵襲の増加をもたらす癌細胞における増加したグルコース取り込みと相関することが示されている。グルコース代謝経路におけるいくつかの解糖酵素は、好気性解糖と関連し得る。様々な代謝酵素の阻害によるこの代謝経路への干渉は、癌および他の代謝性疾患の治療へのアプローチとして以前提案されている。しかしながら、癌自体の変化した代謝を標的とすることは、市販の薬物によってまだ提起されていない。

10

【0007】

ピルビン酸の乳酸への変換は、NADHを補因子として用いる、酵素乳酸脱水素酵素(LDH)によって触媒される。酵素は、2つのサブユニット、LDHA(M、筋肉)およびLDHB(H、心臓)の組み合わせによって構築される、四量体構造を含む。これらのサブユニットの構造配置は、5つのアイソフォーム：2つのホモ四量体、主に心臓に見られるLDH1(H₄、LDHB)および骨格筋に存在するLDH5(M₄、LDHA)、ならびに他の組織(例えば、肺および腎臓)に見られる3つのヘテロ四量体を生じさせる。6つめのアイソフォームであるホモ四量体LDHC(C₄)は、精巣および精子に特異的であり、男性の生殖能力と関連している。

20

【0008】

いくつかの研究は、LDHAが腫瘍の生存において重要な役割を果たすこと、およびその発現が癌性組織において上方調節されることを示した。上昇したレベルの乳酸は、腫瘍浸潤および転移を可能にする細胞外アシドーシスを引き起こす。LDHA発現のサイレンシングが低酸素での低減した腫瘍増殖、低減した腫瘍成長およびミトコンドリア呼吸の刺激をもたらすことを記載する報告は、癌治療における代謝変化の強力な可能性を指摘する。加えて、乳酸脱水素酵素Mサブユニット欠損を有する患者は、好気性条件下で筋硬直またはミオグロビン尿症の症状を有さず、LDHAが安全な薬物標的であり、その阻害が重度の副作用を引き起こさないことを確認する。

30

【0009】

LDHAは、解糖活性によって産生されるピルビン酸プールの枯渇に寄与するように、浸潤性腫瘍細胞における解糖の促進において重要な役割を果たす。ピルビン酸は、そうであれば、酸化脱炭酸および細胞呼吸におけるさらなる下流反応に利用可能である。LDHAの過剰発現は、多くのタイプの癌細胞において検出され、shRNA媒介性LDHAノックダウンは、解糖依存性癌細胞株における腫瘍成長の有意な阻害をもたらす。外因性乳酸が内因性ピルビン酸に変換される逆反応は、乳酸脱水素酵素B(「LDHB」)によって触媒される。LDHBは主に、嫌気性筋活動からの余剰の乳酸が高い運動中の拍動する心臓におけるエネルギー産生に寄与する心臓および赤血球において見られる。これはこの特定の酵素に対する選択性を達成する能力が望ましいことを示す。LDHA活性を阻害する、特にLDHA活性を「選択的に」阻害する能力はよって、癌および関連疾患を治療するための新しい治療方法の開発への魅力的なアプローチを表す。

40

【0010】

いくつかのLDHA阻害剤が報告され、様々な癌の治療における使用について提案されている。これらの中に、WO2015/140133にGenentech, Inc.によって記載される特定のペペリジン-ジオン化合物がある。この先の出願に開示される多数の化合物は、LDHA酵素阻害アッセイにおいて低いLDHA IC₅₀値を示すことが

50

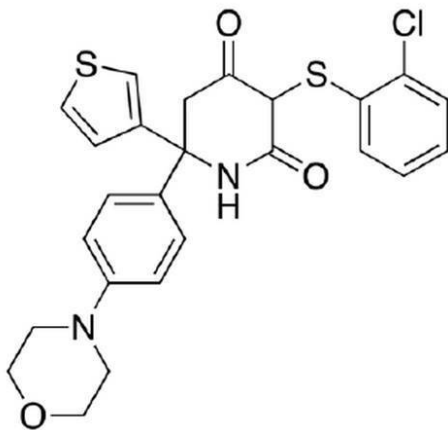
見出されたが、癌細胞における阻害アッセイが不足していた。

【0011】

Genentech, Inc. によって出願された関連出願である WO 2015 / 142903 は、組み換えタンパク質を産生するために使用される哺乳動物細胞培養における乳酸産生の制御に関する。同じピペリジン - ジオン化合物が記載され、同じ LDHA 酵素阻害アッセイにおいて LDHA を阻害するそれらの能力について試験されている。化合物 44 (WO 2015 / 142903 では「Gx」と称される - 以下の構造参照) は、CHO 細胞成長、培養生存率、乳酸産生、および生成物収率に対するその効果を決定するために、組み換えヒト化モノクローナル抗体を産生するように安定にトランスフェクトされた CHO - K1 宿主に由来する CHO 細胞において試験されている。「Gx」は、以下の構造を有する。

10

【化1】



20

【0012】

これらの先の Genentech 出願の発明者らによって執筆されたその後の論文において、この特定の LDHA 阻害剤 (論文では「GNE - 140」と称される) は、インビトロおよびインビボで腫瘍成長における LDHA の役割を調査するために使用された (Nature Chemical Biology DOI: 10.1038/NCHEMBIO.2143, 1 August 2016 参照)。MIA PaCa - 2 ヒト膵臓細胞では、「GNE - 140」による LDHA 阻害は、全体的な代謝に急速に影響を及ぼしたが、細胞死は継続的な LDHA 阻害の 2 日後まで発生しなかった。とりわけ、インビボでは、「GNE - 140」は、その急速なクリアランスのために LDHA の阻害を 1 時間を超えて持続することができなかった。筆者は、LDHA 阻害剤が、それらの臨床的有用性を増加させるために、複数日にわたる持続的なインビボ標的調整を提供することができる薬物動態特性を必要とすることを結論づけた。

30

【0013】

よって、代替 LDHA 阻害剤の必要性は依然として存在する。

【0014】

我々はここで、LDHA 阻害活性を示し、少なくともいくつかの実施形態では、「選択的」LDHA 阻害活性を示す、選択されたクラスの化合物を見出した。これらの化合物は、WO 2015 / 140133 および WO 2015 / 142903 に記載されるものなどの先行技術において知られている LDHA 阻害剤の代替を提供する。それらの特性は、それらを、LDHA の活性化によって媒介される状態または障害の治療または予防における使用に、例えば、低酸素性および / または高度解糖性腫瘍に対する使用のための抗癌剤として特に適したものとする。

40

【0015】

本明細書に記載されるように、少なくともいくつかの実施形態では、本発明による化合物は、WO 2015 / 140133 および WO 2015 / 142903 に開示されるものに対する改善を提供する。

50

50

- ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、および $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、

- ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、

- $C(O)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された 4 ~ 6 員複素環、

- OR_{11} であって、 R_{11} がハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された 4 ~ 6 員複素環である、 OR_{11} 、ならびに

- OR_{12} であって、 R_{12} が $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基である、 OR_{12} から選択され、

R_7 および R_8 は、独立して、

- H、
- ヒドロキシ、
- $C_1 \sim 6$ アルキル、および
- $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

但し、

A_3 および A_4 は、共に同時に N ではなく、

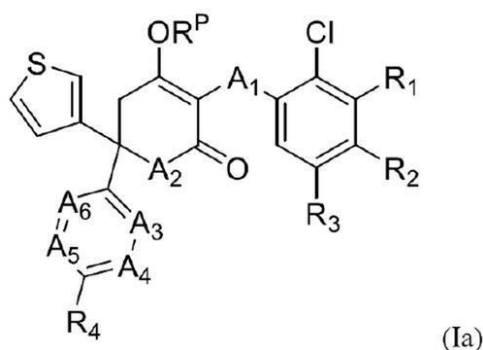
A_5 および A_6 は、共に同時に N ではなく、

A_2 が NR である場合、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうちの少なくとも 1 つは、ハロゲンである。

【0018】

さらなる態様では、本発明は、式 (I) の化合物の互変異性体およびその誘導体、例えば、式 (Ia) の化合物、それらの立体異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグに関し、

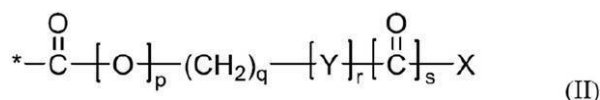
【化 3】



【0019】

式中、 $A_1 \sim A_6$ および $R_1 \sim R_4$ は、本明細書に定義される通りであり、 R^P は、H または式 (II) を有する基のいずれかであり、

【化 4】



【0020】

式中、

* は、分子の残部への基の付着点を示し、

Y は、 $-O-$ または NR^i であり、式中、 R^i は、H または $C_1 \sim 3$ アルキル（例えば、 CH_3 ）のいずれかであり、

X は、

- H、

- ヒドロキシ、

- NR^jR^k であって、式中、 R^j および R^k が、各々独立して、H および $C_1 \sim 6$ アルキル（好ましくは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、例えば、 CH_3 ）から選択される、 NR^jR^k

、
- 1 つ以上の親水性基によって任意に置換された $-C_1 \sim 12$ アルキル、

- 1 つ以上のアリールまたはヘテロアリール基によって任意に置換された $-C_1 \sim 12$ アルキルであって、アリールまたはヘテロアリール基が、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換され得る、 $-C_1 \sim 12$ アルキル、ならびに

- ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換され得る、アリールまたはヘテロアリール基から選択され、

p は、0 または 1 であり、

q は、0 ~ 6 の整数であり、

r は、0 または 1 であり、

s は、0 または 1 である。

【0021】

さらなる態様では、式 (I) もしくは (Ia) の化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグを、1 つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤と共に含む、薬学的組成物に関する。

【0022】

さらなる態様では、本発明は、療法における使用のため、または医薬品としての使用のための、式 (I) もしくは (Ia) の化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグに関する。

【0023】

さらなる態様では、本発明は、LDHA の阻害における使用のため、例えば、LDHB に対する LDHA の「選択的」阻害における使用のための、式 (I) もしくは (Ia) の化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグに関する。

【0024】

さらなる態様では、本発明は、LDHA の阻害に応答性の疾患または障害、例えば、LDHA の活性化によって媒介される疾患または障害の治療または予防における使用のため、好ましくは、癌などの増殖性障害の治療または予防における使用のための、式 (I) もしくは (Ia) の化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグに関する。

【0025】

本発明のさらなる態様は、LDHA の阻害に応答性の疾患または障害、例えば、LDHA の活性化によって媒介される疾患または障害の治療または予防における使用のため、好ましくは、癌などの増殖性障害の治療または予防における使用のための医薬品の製造における、式 (I) もしくは (Ia) の化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグの使用に関する。

【0026】

本発明のまたさらなる態様は、LDHA の阻害に応答性の疾患または障害、例えば、LDHA の活性化によって媒介される疾患または障害の治療または予防の方法に関し、その

10

20

30

40

50

方法は、それを必要とする患者（例えば、ヒト対象）に、薬学的に有効な量の、式（Ⅰ）もしくは（Ⅰa）の化合物、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグを投与するステップを含む。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】図1は、本発明に従った様々な化合物とのインキュベーション後24、72、および120時間でのMDA-MB-231癌細胞の細胞生存率を示し、

【図2】図2は、本発明に従った様々な化合物とのインキュベーション後24、72、および120時間でのMDA-MB-468癌細胞の細胞生存率を示し、

【図3】図3は、（WO2015/142903における化合物44に対応する）実施例24の既知の化合物ならびに実施例8および10の化合物とのインキュベーション後120時間でのMDA-MB-231およびMDA-MB-468癌細胞の細胞生存率を示し、

【図4】図4は、（WO2015/142903における化合物194に対応する）実施例25の既知の化合物ならびに実施例1、3、および5の化合物とのインキュベーション後120時間でのMDA-MB-231およびMDA-MB-468癌細胞の細胞生存率を示し、

【図5】図5は、実施例10および17の化合物とのインキュベーション後120時間でのMDA-MB-231およびMDA-MB-468癌細胞の細胞生存率を示し、

【図6】図6は、実施例1～23の化合物とのインキュベーション後のMDA-MB-468細胞およびMIA PaCa-2癌細胞における乳酸%を示し、

【図7】図7は、（WO2015/142903における化合物44に対応する）実施例24の既知の化合物とのインキュベーションと比較した実施例8、9、10、および29の化合物とのインキュベーション後のMDA-MB-468細胞およびMIA PaCa-2癌細胞における乳酸%を示し、

【図8】図8は、（WO2015/142903における化合物194に対応する）実施例25の既知の化合物とのインキュベーションと比較した実施例1、3、5、および7の化合物とのインキュベーション後のMDA-MB-468細胞およびMIA PaCa-2癌細胞における乳酸%を示し、

【図9】図9は、実施例10、17、および31の化合物とのインキュベーション後のMDA-MB-468細胞およびMIA PaCa-2癌細胞における乳酸%を示し、

【図10】図10は、実施例8、14、32、および33の化合物とのインキュベーション後のMDA-MB-468細胞およびMIA PaCa-2癌細胞における乳酸%を示し、

【図11】図11は、そのエナンチオマーのうちの1つ（エナンチオマー1）と比較した（ラセミ混合物としての）実施例10の化合物とのインキュベーション後のMDA-MB-468細胞における乳酸%（左側の図）、ならびに実施例10の化合物の同じエナンチオマーについてのMIA PaCa-2細胞、MDA-MB-231細胞、BT-549細胞、MCF-7細胞、およびMDA-MB-468細胞における乳酸%（右側の図）を示し、

【図12】図12は、3時間間隔での120時間経過中の示された濃度の化合物実施例10とのインキュベーション後のMDA-MB-468癌細胞の生存率（左側の図）および異なる化合物濃度の実施例10の化合物について96時間インキュベーション後の未処理MDA-MB-468癌細胞の生細胞%（右側の図）を示す。

【発明を実施するための形態】

【0028】

定義

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、一価不飽和、直鎖または分岐、炭素鎖を指す。アルキル基の例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、

10

20

30

40

50

n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシルなどが挙げられる。アルキル基は、好ましくは、1 ~ 6 個の炭素原子、例えば、1 ~ 4 個の炭素原子を含有する。別段に特定されない限り、任意のアルキル基は、1 つ以上の位置において好適な置換基で置換され得る。2 つ以上の置換基が存在する場合、これらは同じでも異なってもよい。好適な置換基としては、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アミノ、シアノ、およびニトロ基、またはハロゲン原子（例えば、F、Cl、またはBr）が挙げられる。

【0029】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、- O - アルキル基を指し、アルキルは、本明細書に定義される通りである。アルコキシ基の例としては、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシなどが挙げられる。別段に特定されない限り、任意のアルコキシ基は、1 つ以上の位置において好適な置換基で置換され得る。2 つ以上の置換基が存在する場合、これらは同じでも異なってもよい。好適な置換基としては、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アミノ、シアノ、およびニトロ基、またはハロゲン原子（例えば、F、Cl、またはBr）が挙げられる。

10

【0030】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、芳香族環系を指す。そのような環系は、単環式または二環式であり、少なくとも1つの不飽和芳香族環を含有し得る。これらが二環式環を含有する場合、これらは縮合され得る。好ましくは、そのような系は、6 ~ 20 個の炭素原子、例えば、6 個または10 個の炭素原子を含有する。そのような基の例としては、フェニル、1 - ナフチル、および2 - ナフチルが挙げられる。好ましいアリール基は、フェニルである。別段に記述されない限り、任意のアリール基は、本明細書に記載される1 つ以上の置換基によって置換され得る。2 つ以上の置換基が存在する場合、これらは同じであっても異なってもよい。

20

【0031】

「シクロアルキル」という用語は、一価、飽和環式炭素系を指す。これは単環式および二環式環を含む。単環式環は、3 ~ 8 個の炭素原子を含有してもよく、二環式環は、7 ~ 14 個の炭素原子を含有してもよい。単環式シクロアルキル基の例は、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。別段に特定されない限り、任意のシクロアルキル基は、1 つ以上の位置において好適な置換基で置換され得る。2 つ以上の置換基が存在する場合、これらは同じであっても異なってもよい。好適な置換基としては、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アミノ、シアノ、およびニトロ基、またはハロゲン原子（例えば、F、Cl、またはBr）が挙げられる。

30

【0032】

「ハロゲン」、「ハロ」、「または「ハロゲン原子」という用語は、本明細書において互いに交換可能に使用され、- F、- Cl、- Br、または- I を指す。

【0033】

「ハロアルキル」という用語は、本明細書に定義されるアルキル基を指し、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1つは、ハロゲン原子、好ましくは、F、Cl、またはBrによって置換される。そのような基の例としては、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ などが挙げられる。

40

【0034】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書に定義されるアルキル基を指し、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1つは、ヒドロキシ基によって置換される。そのような基の例としては、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシルなどが挙げられ、1 つ以上の水素原子は、- OHによって置換される。

【0035】

本明細書で使用される「複素環式環」という用語は、飽和または部分不飽和、4 ~ 6 員

50

(好ましくは、5員または6員)炭素環系を指し、少なくとも1つの環原子は、窒素、酸素、および硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、炭素である。複素環式環構造は、炭素原子を通して、または窒素原子を通して分子の残部と結合し得る。複素環式環の例としては、これらに限定されないが、テトラヒドロフラン、ピペリジン、ピロリジン、ジオキサン、モルホリンなどが挙げられる。別段に記述されない限り、本明細書で言及される複素環式環は、同一でも異なってもよい、1つ以上の基、例えば、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、アミノ、シアノ、もしくはニトロ基、またはハロゲン原子(例えば、F、Cl、またはBr)によって任意に置換され得る。

【0036】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロアリール」という用語は、複素環式芳香族基を指す。そのような基は、単環式または二環式であり、少なくとも1つの不飽和ヘテロ芳香族環系を含有し得る。これらが単環式である場合、これらは、窒素、酸素、および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、十分な共役結合を含有して芳香族系を形成する、5員または6員環を含む。これらが二環式である場合、これらは9 ~ 11個の環原子を含有し得る。ヘテロアリール基の例としては、チオフェン、チエニル、ピリジル、チアゾリル、フリル、ピロリル、トリアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾロニル、オキサゾロニル、チアゾロニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、インドリル、イソインドリル、ピリドニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イミダゾピリジル、オキサゾピリジル、チアゾロピリジル、イミダゾピリダジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル、およびプリニルが挙げられる。別段に記述されない限り、本明細書で言及されるヘテロアリール基は、本明細書に記載される1つ以上の基によって任意に置換され得る。2つ以上の置換基が存在する場合、これらは同じでも異なってもよい。

【0037】

「親水性基」という用語は、水素結合が可能である置換基を指す。親水性基の例としては、これらに限定されないが、ヒドロキシ、チオール、およびアミンが挙げられる。

【0038】

1つ以上の置換基が参照される場合、これは、独立して本明細書に定義される基から選択することができる、1 ~ 12個の置換基を指す。一実施形態では、1、2、3、4、5、または6個の置換基、好ましくは、1、2、または3個、例えば、1または2個が存在し得る。

【0039】

本発明の化合物は、1つ以上の立体中心を含有し得、したがって、異なる立体異性体形態で存在し得る。「立体異性体」という用語は、同一の化学構造を有するが、原子または基の空間配置に関して異なる化合物を指す。立体異性体の例は、エナンチオマーおよびジアステレオマーである。「エナンチオマー」という用語は、互いの重ね合わせることができない鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。「ジアステレオマー」という用語は、互いの鏡像ではない2つ以上の立体中心を有する立体異性体を指す。本発明は、ジアステレオマーおよびエナンチオマー、ならびにラセミ混合物およびエナンチオマーの比が1 : 1以外であるエナンチオマーに富む混合物まで及ぶとみなされる。

【0040】

本明細書に記載される化合物は、それらのエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーに分解され得る。例えば、これらが1つのみの立体中心を含有する場合、これらはラセミ体もしくはラセミ混合物(エナンチオマーの50 : 50混合物)の形態で提供され得るか、または純粋なエナンチオマーとして、すなわち、RまたはS形態で提供され得る。ラセミ体として発生する化合物のいずれかは、キラル相上でのカラム分離などの当該技術分野で知られている方法によって、または光学活性溶媒からの再結晶によって、それらのエナンチオマーに分離され得る。少なくとも2つの不斉炭素原子を有するそれらの化合物は、それ自体が知られている方法を用いて、例えば、クロマトグラフィーおよび/または

分別結晶によって、それらの物理 - 化学的相違に基づいてそれらのジアステレオマーに分解され得、これらの化合物がラセミ形態で得られる場合、それらはその後それらのエナンチオマーに分解され得る。

【0041】

本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、単結合および隣接する二重結合の転換を伴うプロトンの転位を含み得る化学反応によって容易に相互変換する構造的異性体を指す。これは、特に、ケト - エノール互変異性体を含む。条件に応じて、化合物は主にケトまたはエノール形態のいずれかで存在し得、本発明は、本明細書で与えられる構造式のいずれかで示される特定の形態に限定されることを意図していない。

【0042】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載される化合物のいずれかの任意の薬学的に許容される有機または無機塩を指す。薬学的に許容される塩は、対イオンなどの1つ以上の追加の分子を含み得る。対イオンは、親化合物上の電荷を安定化する任意の有機または無機基であり得る。本発明の化合物が塩基である場合、好適な薬学的に許容される塩は、遊離塩基の有機または無機酸との反応によって調製され得る。本発明の化合物が酸である場合、好適な薬学的に許容される塩は、遊離酸の有機または無機塩基との反応によって調製され得る。好適な塩の非限定的な例は、本明細書に記載される。

【0043】

「薬学的に許容される」という用語は、化合物または組成物が、製剤の他の成分と、または治療される患者（例えば、ヒト）と化学的および/または毒物学的に適合することを意味する。

【0044】

「薬学的組成物」とは、医療目的で使用されるのに適した任意の形態の組成物を意味する。

【0045】

「プロドラッグ」という用語は、使用の条件下、例えば、体内で変形が行われ、活性薬物を放出する、活性化合物の誘導体を指す。プロドラッグは、必ずしもそうである必要はないが、活性薬物に変換されるまで薬理学的に不活性であり得る。本明細書で使用される時、「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で本明細書に記載される活性化合物のいずれかに変換される任意の化合物に及ぶ。好適なプロドラッグは、生理学的条件下で所望の分子に加水分解されるか、またはインビボで酵素の作用によって活性薬物に変形される化合物を含む。

【0046】

プロドラッグは、典型的には、プロ基を用いて活性に少なくとも部分的に必要なとみなされる親分子における1つ以上の官能基をマスクすることによって得られ得る。本明細書で使用される「プロ基」とは、活性薬物内の官能基をマスクするために使用され、特定の使用（例えば、体への投与）の条件下で切断などの変形が起こり、官能基を解放し、よって活性薬物を提供する基を意味する。プロ基は、典型的には、使用の条件下で、例えば、インビボで切断可能な結合（複数可）によって活性薬物の官能基に結合している。プロ基の切断は、使用の条件下で、例えば、加水分解によって自発的に起こり得るか、または他の物理的もしくは化学的手段によって、例えば、酵素によって、光への曝露によって、温度変化もしくはpH変化への曝露などによって、触媒もしくは誘導され得る。切断が他の物理的または化学的手段によって誘導される場合、これらは使用の条件、例えば、標的腫瘍部位でのpH条件に対して内因性であり得るか、またはこれらは外因的に供給され得る。

【0047】

本明細書で使用される時、「治療」は、ヒトまたは非ヒト動物（例えば、非ヒト哺乳動物）に利益をもたらし得る任意の治療的適用を含む。ヒトおよび獣医学的処置の両方が本発明の範囲内であるが、主に本発明はヒトの治療を目的とする。治療は、既存の疾患も

10

20

30

40

50

しくは状態に関するものであり得るか、または予防的であり得る。

【 0 0 4 8 】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に有効な量」は、所望の薬理学的および／または治療的効果をもたらす量、すなわち、その意図した目的を達成するのに有効な薬剤の量に関する。個別の患者のニーズは異なり得るが、活性剤の有効量の最適な範囲の決定は、当業者の能力の範囲内である。一般的には、疾患または状態を本明細書に記載される化合物のいずれかで治療するための投与量レジメンは、医学的状态の性質およびその重症度を含む様々な因子に従って選択される。

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用されるとき、「乳酸脱水素酵素 A」または「LDHA」は、主に筋肉において発現し、NADHのNAD⁺への酸化と相まって、解糖に由来するピルビン酸を乳酸に変換する酵素を指す。

【 0 0 5 0 】

本明細書における「乳酸脱水素酵素 A 活性」または「LDHA 活性」への任意の言及は、乳酸脱水素酵素 A、またはその断片の、ピルビン酸の乳酸への変換、細胞増殖活性、または任意の他の酵素活性に関する。「乳酸脱水素酵素 A 阻害剤」または「乳酸脱水素酵素 A の阻害」への言及は、適切に解釈されるべきである。「乳酸脱水素酵素 A 阻害剤」はよって、乳酸脱水素酵素 A によるピルビン酸の乳酸への変換を低減、乳酸脱水素酵素 A 増殖活性を低減、またはそうでなければ乳酸脱水素酵素 A 酵素活性を低減する化合物である。そのような低減は、完全である必要はないが、典型的には、少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 % の低減であるか、または少なくとも 90 % もしくは少なくとも 95 % と高い場合もある。本発明の特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、乳酸脱水素酵素 A の酵素活性を「選択的に」阻害する。そのような阻害は、化合物が、乳酸脱水素酵素 A の活性を、乳酸脱水素酵素 B のそれを阻害するよりも大きな程度に阻害する限り、「選択的」とであるとみなされる。

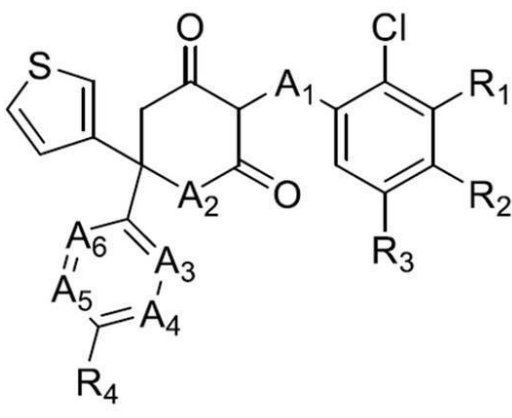
【 0 0 5 1 】

本発明は、少なくとも部分的に、既知の LDHA 阻害剤への特定の改変が、それらの LDHA 阻害活性を保持するだけでなく、LDHA 阻害の選択性も示し得る化合物をもたらすという発見に基づく。この発見は、LDHA の活性化によって媒介される、対象における、例えば、ヒトにおける状態または疾患を治療するための化合物の使用につながる。化合物の細胞膜透過性は、これらが本明細書に記載される特定の誘導体の形態で提供される場合、さらに改善される。

【 0 0 5 2 】

一態様では、本発明は、式 (I) の化合物、それらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグを提供し、

【化 5】



(I)

【 0 0 5 3 】

式中、

A₁ は、- O -、- CH₂ -、または - S - であり、

A₂ は、NR（式中、R は H または C₁ ~ 3 アルキルのいずれかである）または - O - であり、

A₃ は、N または CR₅ であり、

A₄ は、N または CR₆ であり、

A₅ は、N または CR₇ であり、

A₆ は、N または CR₈ であり、

R₁、R₂、および R₃ は、独立して、H およびハロゲンから選択され、

R₄ は、

- H、

- ハロゲン、

- ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、- CO₂H、

- C(O) - O - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された 4 ~ 6 員複素環、

- OR₉ であって、R₉ がハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、- CO₂H、- C(O) - O - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された 4 ~ 6 員複素環である、OR₉、ならびに

- OR₁₀ であって、R₁₀ が C₃ ~ 8 シクロアルキル基である、OR₁₀ から選択され、

R₅ は、

- H、

- ヒドロキシ、

- C₁ ~ 6 アルキル、および

- C₁ ~ 6 アルコキシから選択され、

R₆ は、

- H、

- ハロゲン、

- ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された C₁ ~ 6 アルキル、

- ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、および C₃ ~ 8 シクロアルキル基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された C₁ ~ 6 アルコキシ、

- ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、- CO₂H、- C(O) - O - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された 4 ~ 6 員複素環、

- OR₁₁ であって、R₁₁ がハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル、- CO₂H、- C(O) - O - C₁ ~ 6 アルキル、- C(O) - C₁ ~ 6 アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された 4 ~ 6 員複素環である、OR₁₁、ならびに

- OR₁₂ であって、R₁₂ が C₃ ~ 8 シクロアルキル基である、OR₁₂ から選択され、

R₇ および R₈ は、独立して、

- H、

- ヒドロキシ、

10

20

30

40

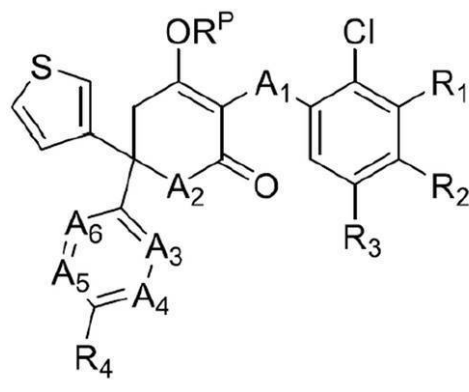
50

- C₁ ~ 6 アルキル、および
 - C₁ ~ 6 アルコキシから選択され、
- 但し、
 A₃ および A₄ は、共に同時に N ではなく、
 A₅ および A₆ は、共に同時に N ではなく、
 A₂ が NR である場合、R₁、R₂、および R₃ のうちの少なくとも 1 つは、ハロゲンである。

【0054】

さらなる態様では、本発明は、式 (Ia) の化合物、それらの互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグを提供し、

【化6】

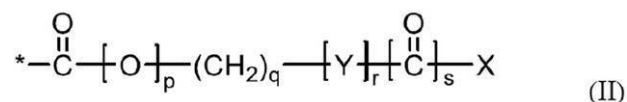


(Ia)

【0055】

式中、A₁ ~ A₆ および R₁ ~ R₄ は、本明細書に定義される通りであり、
 R^P は、H または式 (II) を有する基のいずれかであり、

【化7】



【0056】

式中、
 * は、分子の残部への基の付着点を示し、
 Y は、-O- または NRⁱ であり、式中、Rⁱ は、H または C₁ ~ 3 アルキル (例えば、CH₃) のいずれかであり、
 X は、
 - H、
 - ヒドロキシ、
 - NR^jR^k であって、式中、R^j および R^k が、各々独立して、H および C₁ ~ 6 アルキル (好ましくは、C₁ ~ 3 アルキル、例えば、CH₃) から選択される、NR^jR^k、
 - 1 つ以上の親水性基によって任意に置換された - C₁ ~ 12 アルキル、
 - 1 つ以上のアリールまたはヘテロアリール基によって任意に置換された - C₁ ~ 12 アルキルであって、アリールまたはヘテロアリール基が、ハロ、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、および C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換され得る、- C₁ ~ 12 アルキル、ならびに
 ハロ、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、および C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換され得る、アリールまたはヘテロアリール基から選択され、
 p は、0 または 1 であり、

10

20

30

40

50

q は、0 ~ 6 の整数であり、

r は、0 または 1 であり、

s は、0 または 1 である。

【0057】

本明細書に記載される実施形態のいずれかは、式 (I) の化合物または式 (Ia) の化合物、それらの互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグに関し得る。

【0058】

一実施形態では、 A_1 は、- S - である。

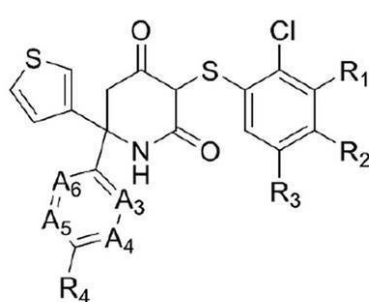
【0059】

一実施形態では、 A_2 は、NH または N - メチル、好ましくは、NH である。

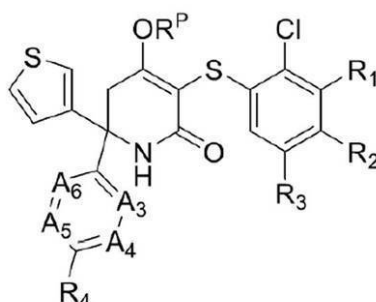
【0060】

一実施形態では、本発明は、式 (III) および (IIIa) の化合物、それらの互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグに関し、

【化 8】



(III)



(IIIa)

【0061】

式中、 $A_3 \sim A_6$ 、 $R_1 \sim R_4$ 、および R^P は、本明細書に記載される通りである。

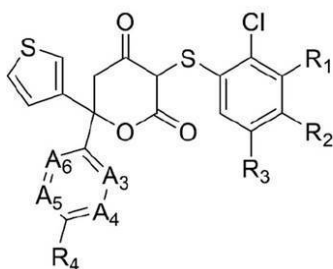
【0062】

別の実施形態では、 A_2 は、O である。 A_2 が O である場合、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、H またはハロゲンのいずれかであり得る。一実施形態では、 A_2 は、O であり、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、ハロゲンである。

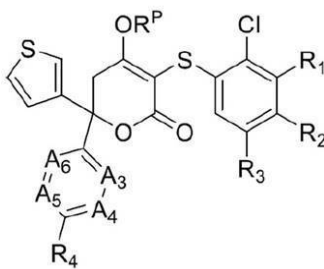
【0063】

一実施形態では、本発明は、式 (IV) および (IVa) の化合物、それらの互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグに関し、

【化 9】



(IV)



(IVa)

【0064】

式中、 $A_3 \sim A_6$ 、 $R_1 \sim R_4$ 、および R^P は、本明細書に定義される通りである。

【0065】

一実施形態では、 A_5 は、N である。一実施形態では、 A_4 および A_5 の両方は、N である。

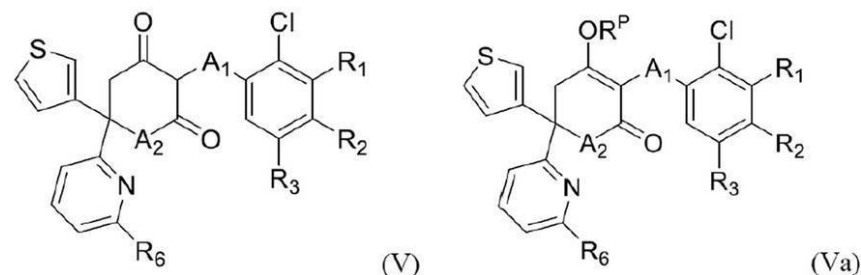
【0066】

一実施形態では、 A_5 は、 CR_7 であり、 R_7 は、H である。一実施形態では、 A_6 は、 CR_8 であり、 R_8 は、H である。一実施形態では、 A_5 および A_6 の両方は、CH である。

【 0 0 6 7 】

【 0 0 6 8 】

【化 1 0】



【 0 0 6 9 】

【 0 0 7 0 】

- ハロゲン、

- ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、および $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、

-OR₁₁であって、R₁₁がハロゲン、ヒドロキシ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ヒドロキシアルキル、-CO₂H、-C(O)-O-C₁~6アルキル、-C(O)-C₁~6アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換された4~6員複素環である、OR₁₁、ならびに

【 0 0 7 1 】

【 0 0 7 2 】

一実施形態では、R₆は、本明細書に定義される任意に置換されたC₁ ~ C₆アルコキシ基である。これが置換される場合、好適な置換基は、C₃ ~ C₈シクロアルキル基、例えば、非置換シクロペンチルを含む。

【0073】

一実施形態では、 A_3 は、 CR_5 である。別の実施形態では、 A_3 は、 CH である。

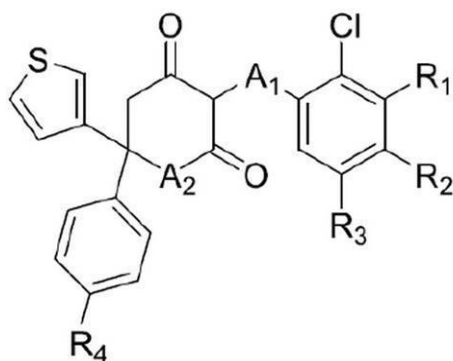
【0074】

一実施形態では、 A_3 が CH である場合、 A_4 は、 CR_6 である。別の実施形態では、 A_3 が CH である場合、 A_4 は、 CR_6 であり、 R_6 は、 H である。

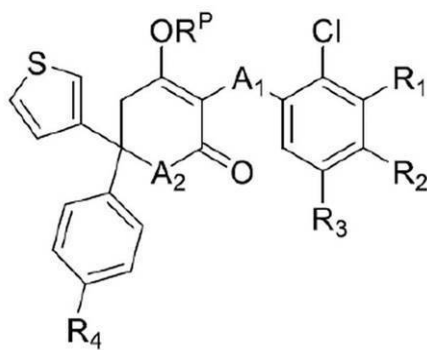
【0075】

一実施形態では、本発明は、式 (VI) および (VIa) の化合物、それらの互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグに関し、

【化11】



(VI)



(VIa)

10

20

【0076】

式中、 A_1 、 A_2 、 $R_1 \sim R_4$ 、および R^P は、本明細書に定義される通りである。

【0077】

本発明の化合物の一実施形態では、例えば、式 (VI) および (VIa) の化合物では、 R_4 は、 H 以外であり得る。例えば、 R_4 は、以下：

- ハロゲン、
- ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、
- $C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換された4～6員複素環、
- OR_9 であって、 R_9 がハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換された4～6員複素環である、 OR_9 、ならびに
- OR_{10} であって、 R_{10} が C_{3-8} シクロアルキル基である、 OR_{10} のいずれかから選択され得る。

30

【0078】

一実施形態では、 R_4 は、

- H 、
- ハロゲン、ならびに
- ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、

40

【0079】

- $C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、シアノ、およびニトロ基からなる群から選択される1つ以上の置換基によって任意に置換された4～6員複素環から選択される。

【0080】

一実施形態では、 R_4 は、

50

- H、
- Br または Cl、好ましくは、Br、および
- 非置換である 4 ~ 6 員複素環式環から選択される。

【0081】

一実施形態では、R₄ は、H、Br、またはモルホリノである。

【0082】

本明細書に記載される化合物のいずれかにおいて、R₁、R₂、および R₃ は、各々独立して、H およびハロゲンから選択され、但し、A₂ が NH または N - (C₁ ~ 3 アルキル) のいずれかである場合、R₁、R₂、および R₃ のうちの少なくとも 1 つは、ハロゲンである。

10

【0083】

本発明の特定の実施形態では、R₁、R₂、および R₃ のうちの 1 つまたは 2 つは、ハロゲンである。一実施形態では、R₁、R₂、および R₃ のうちの 1 つは、ハロゲンである。別の実施形態では、R₁ は、ハロゲンであり、R₂ および R₃ は、H である。別の実施形態では、R₂ は、ハロゲンであり、R₁ および R₃ は、H である。別の実施形態では、R₃ は、ハロゲンであり、R₁ および R₂ は、H である。

【0084】

R₁、R₂、および R₃ のうちの 1 つ以上がハロゲンである場合、これらは独立して、- F、- Cl、および - Br から選択され得る。一実施形態では、これらは、- F および - Cl から選択される。

20

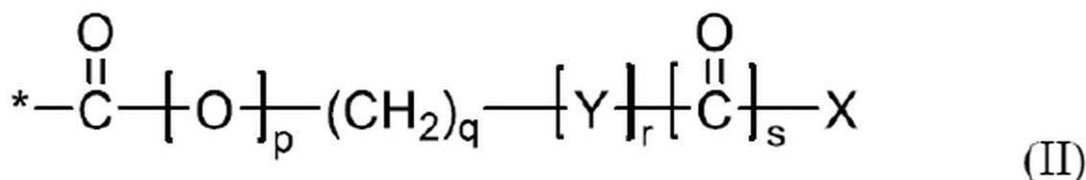
【0085】

一実施形態では、R₁ もしくは R₃ は、- Cl であるか、または R₂ は、- F である。

【0086】

一実施形態では、R^P は、式 (II) を有する基を表し、

【化 12】



30

【0087】

式中、

Y は、- O - または NRⁱ (式中、Rⁱ は、H または C₁ ~ 3 アルキル (例えば、CH₃) のいずれかである)、好ましくは、- O - または NH、例えば、- O - であり、

X は、

- NR^jR^k であって、式中、R^j および R^k が、各々独立して、H および C₁ ~ 6 アルキル (好ましくは、C₁ ~ 3 アルキル、例えば、CH₃) から選択される、NR^jR^k、
- 独立して - OR' (式中、R' は H または C₁ ~ 3 アルキル、例えば、CH₃ のいずれかである) および - NR''₂ (式中、各 R'' は独立して、H および C₁ ~ 3 アルキル、例えば、CH₃ から選択される) から選択される 1 つ以上の親水性基によって任意に置換された - C₁ ~ 12 アルキル (好ましくは、C₁ ~ 6 アルキル)、ならびに

40

- ハロ、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、および C₁ ~ 6 ヒドロキシアルキル基からなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意に置換され得る、アリールまたはヘテロアリール基から選択され、

p、q、r、および s は、本明細書に定義される通りである。

【0088】

一実施形態では、Y は、- O - である。

【0089】

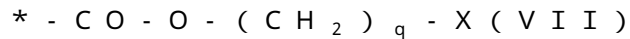
一実施形態では、X は、- OR' (式中、R' は H または C₁ ~ 3 アルキル、例えば、

50

CH_3 のいずれかである) および $-\text{NR}''_2$ (式中、各 R'' は独立して、 H および $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、例えば、 CH_3 から選択される) から選択される 1 つ以上の基によって任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキル (好ましくは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) である。

【0090】

一実施形態では、 R^p は、式 (I I) の基であり、式中、 p は、1 であり、 r および s の各々は、0 である。この実施形態では、 R^p は、式 (V I I) の基であり、



式中、 $*$ 、 q 、および X は、本明細書に定義される通りである。

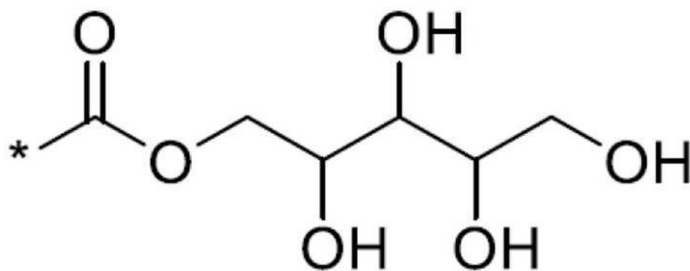
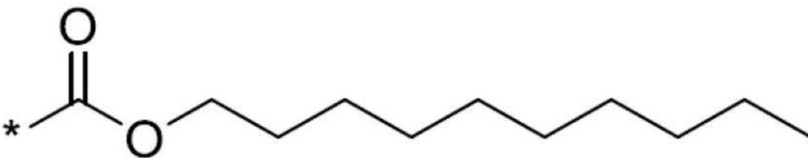
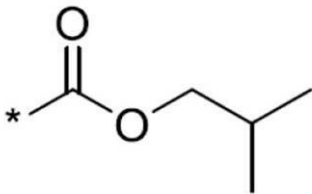
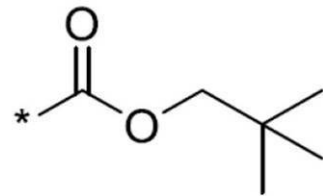
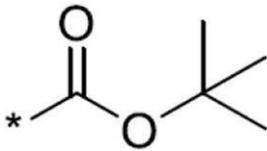
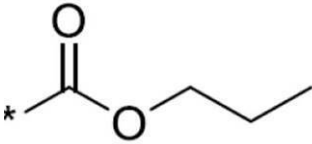
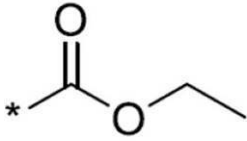
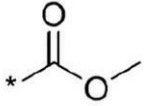
【0091】

式 (V I I) において、 X は、任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキルであり得、アルキル基は、直鎖または分岐であり得る。任意に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルなどの、短鎖アルキル基が好ましい場合がある。一実施形態では、 X は、非置換アルキルである。一実施形態では、 q は、0 または 1 である。

【0092】

式 (V I I) の基の非限定的な例は、以下を含む (式中、 $*$ は、分子の残部への基の付着点を示す)。

【化 1 3】



【0093】

一実施形態では、 R^P は、式 (I I) の基であり、式中、 p 、 r 、および s の各々は、0 である。この実施形態では、 R^P は、式 (V I I I) の基であり、
 $*-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-\text{X}$ (V I I I)
 式中、 $*$ 、 q 、および X は、本明細書に定義される通りである。

【 0 0 9 4 】

式 (V I I I) において、X は、任意に置換された $C_{1 \sim 12}$ アルキルであり得、アルキル基は、直鎖または分岐であり得る。任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、例えば、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルなどの、短鎖アルキル基が好ましい場合がある。一実施形態では、X は、非置換アルキルである。一実施形態では、q は、0 または 1 である。

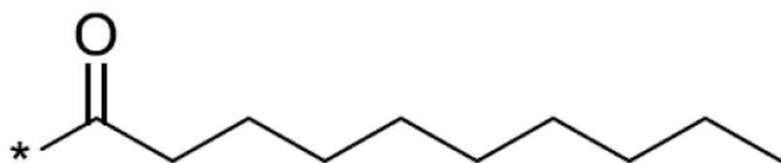
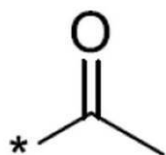
【 0 0 9 5 】

式 (V I I I) において、X は、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール基、例えば、非置換ヘテロアリール基であり得る。一実施形態では、q は、0 または 1、好ましくは、0 である。

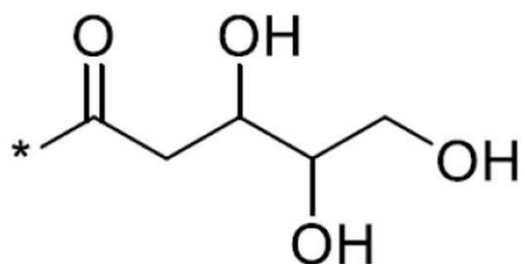
【 0 0 9 6 】

式 (V I I I) の基の非限定的な例は、以下を含む (式中、* は、分子の残部への基の付着点を示す) 。

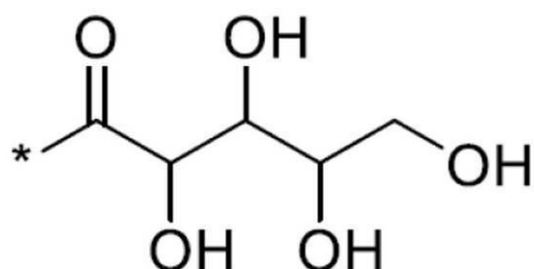
【化 1 4】



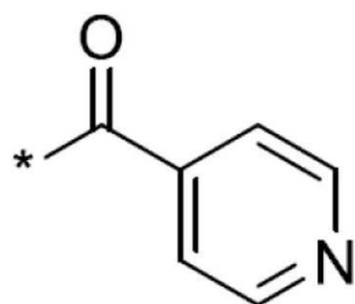
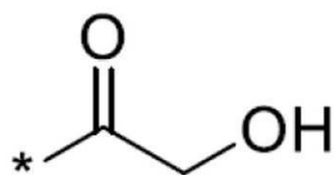
10



20



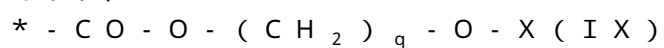
30



40

【 0 0 9 7】

一実施形態では、 R^p は、式(II)の基であり、式中、 Y は、 $-O-$ であり、 p および r の各々は、1であり、 s は、0である。この実施形態では、 R^p は、式(IX)の基であり、



50

式中、*、q、およびXは、本明細書に定義される通りである。

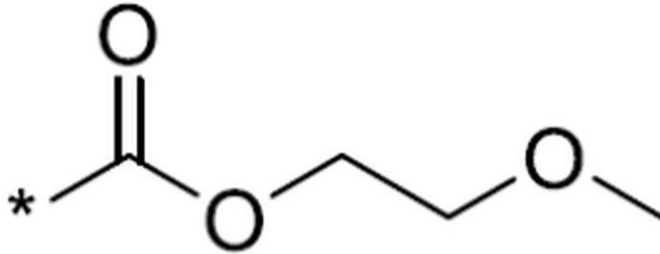
【0098】

式(I X)において、Xは、任意に置換された C_{1-12} アルキルであり得、アルキル基は、直鎖または分岐であり得る。任意に置換された C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキルなどの、短鎖アルキル基が好ましい場合がある。一実施形態では、Xは、非置換アルキルである。一実施形態では、qは、0または1である。好ましくは、qは、1である。

【0099】

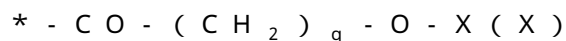
式(I X)の基の非限定的な例は、以下を含む(式中、*は、分子の残部への基の付着点を示す)。

【化15】



【0100】

一実施形態では、 R^p は、式(II)の基であり、式中、Yは、-O-であり、pおよびsの各々は、0であり、rは、1である。この実施形態では、 R^p は、式(X)の基であり、



式中、*、q、およびXは、本明細書に定義される通りである。

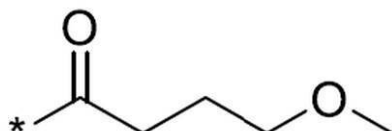
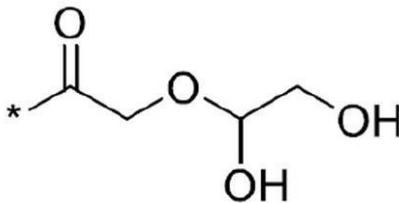
【0101】

式(X)において、Xは、任意に置換された C_{1-12} アルキルであり得、アルキル基は、直鎖または分岐であり得る。任意に置換された C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキルなどの、短鎖アルキル基が好ましい場合がある。一実施形態では、Xは、非置換アルキルである。一実施形態では、qは、0または1である。

【0102】

式(X)の基の非限定的な例は、以下を含む(式中、*は、分子の残部への基の付着点を示す)。

【化16】



【0103】

一実施形態では、 R^p は、式(II)の基であり、式中、Yは、-O-であり、pは、0であり、rおよびsの各々は、1である。この実施形態では、 R^p は、式(XI)の基であり、

10

20

30

40

50

* - CO - (CH₂)_q - O - CO - X (X I)

式中、*、q、およびXは、本明細書に定義される通りである。

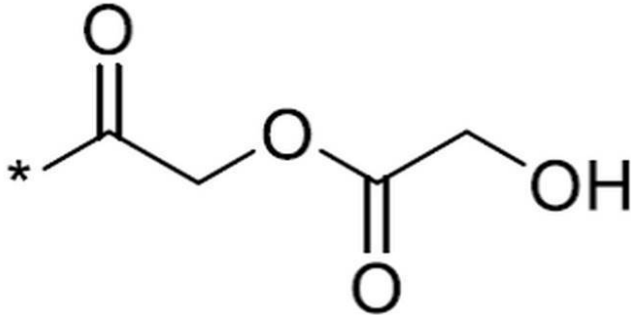
【0104】

式(X I)において、Xは、任意に置換されたC₁ - C₁₂アルキルであり得、アルキル基は、直鎖または分岐であり得る。任意に置換されたC₁ - C₆アルキル、例えば、C₁ - C₄アルキルなどの、短鎖アルキル基が好ましい場合がある。一実施形態では、Xは、非置換アルキルである。一実施形態では、qは、0または1である。

【0105】

式(X I)の基の非限定的な例は、以下を含む(式中、*は、分子の残部への基の付着点を示す)。

【化17】



【0106】

本発明に従った化合物の例としては、これらに限定されないが、以下：

6 - [6 - (シクロペンチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル] - 3 - [(2, 4 - ジクロロフェニル)スルファニル] - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

6 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 3 - [(2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

3 - [(2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - [6 - (シクロペンチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル] - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)チオ) - 6 - (6 - エトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

6 - [6 - (シクロペンチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル] - 3 - [(2, 5 - ジクロロフェニル)スルファニル] - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

6 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 3 - [(2, 3 - ジクロロフェニル)スルファニル] - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

6 - [6 - (シクロペンチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル] - 3 - [(2, 3 - ジクロロフェニル)スルファニル] - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

3 - ((2, 3 - ジクロロフェニル)チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン

3 - ((2, 5 - ジクロロフェニル)チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオン、

3 - ((2 - クロロフェニル)チオ) - 6 - (ピリミジン - 5 - イル) - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2, 4 (3 H) - ジオン、

3 - ((2 - クロロフェニル)チオ) - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2, 4 (3 H) - ジオン、

10

20

30

40

50

3 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 6 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) -
 6 - (チオフエン - 3 - イル) ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン、
 5 - [(2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 2 - [6 - (シクロペン
 チルメトキシ) ピリジン - 2 - イル] - 6 - オキソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1
 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルエチルカーボネート、
 6 ' - (シクロペンチルメトキシ) - 5 - ((2 , 3 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 -
 オキソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2 , 2 ' -
 ビピリジン] - 4 - イルメチルカーボネート、
 5 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 6 ' - (シクロペンチルメトキシ)
) - 6 - オキソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2
 , 2 ' - ビピリジン] - 4 - イルアセテート、
 5 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル)
 - 6 - オキソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン
 - 4 - イルプロピルカーボネート、
 5 - ((2 , 3 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オ
 キソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イ
 ルエチルカーボネート、
 6 ' - (シクロペンチルメトキシ) - 5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 -
 オキソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2 , 2 ' -
 ビピリジン] - 4 - イルデシルカーボネート、
 5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オ
 キソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イ
 ル (2 - メトキシエチル) カーボネート、
 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 5 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 6 - オ
 キソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチ
 ルカーボネート、
 6 ' - (シクロペンチルメトキシ) - 5 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 -
 オキソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2 , 2 ' -
 ビピリジン] - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネート、
 6 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 3 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 6 - (30
 チオフエン - 3 - イル) ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン、
 3 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (30
 チオフエン - 3 - イル) ビペリジン - 2 , 4 - ジオン、
 5 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オ
 キソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イ
 ル (2 - メトキシエチル) カーボネート、
 6 ' - (シクロペンチルメトキシ) - 5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 -
 オキソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2 , 2 ' -
 ビピリジン] - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネート、
 5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オ
 キソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イ
 ルイソブチルカーボネート、
 5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オ
 キソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イ
 ルアセテート、
 5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オ
 キソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イ
 ルピバレート、
 5 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル)
 - 6 - オキソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン

10

20

30

40

50

- 4 - イルイソブチルカーボネート、
 5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルイソニコチネート、
 5 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネート、
 5 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 2 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネート、
 6 ' - (シクロペンチルメトキシ) - 5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2 , 2 ' - ビピリジン] - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネート、
 ならびにそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグが挙げられる。

10

20

30

40

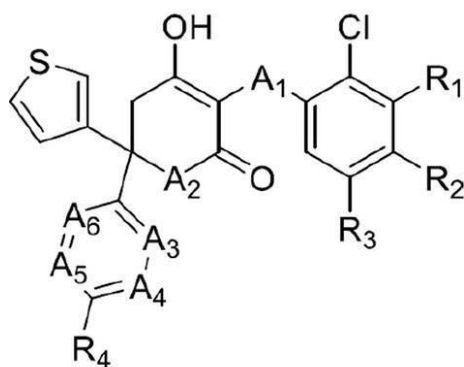
【 0 1 0 7 】

本発明に従った化合物は、無機または有機酸または塩基で、その塩、特にその薬学的に許容される塩に変換され得る。この目的に使用され得る酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルホン酸、メタンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、およびアスコルビン酸が挙げられる。この目的に適し得る塩基としては、アルカリおよびアルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化セシウム、アンモニアおよび有機アミン、例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、およびジシクロヘキシルアミンが挙げられる。塩形成のための手順は、当該技術分野において従来的なものである。

【 0 1 0 8 】

一実施形態では、本発明の化合物は、それらの対応するエノール誘導体の形態で提供され得る。これらとしては、式 (I b) によって表される化合物、それらの立体異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグが挙げられ、

【 化 1 8 】



(Ib)

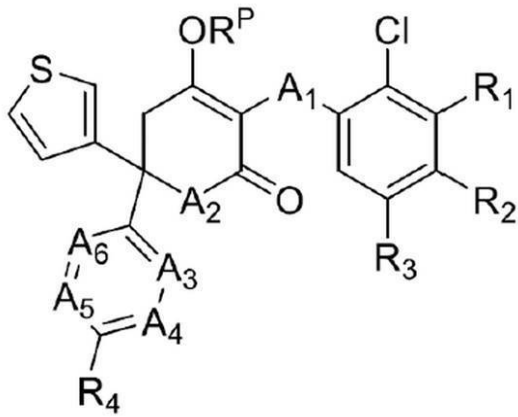
【 0 1 0 9 】

式中、 $A_1 \sim A_6$ および $R_1 \sim R_4$ は、本明細書に定義される通りである。これらの基のいずれかは、式 (I) の化合物に関して本明細書に記載される実施形態のいずれかに従って定義され得る。

【 0 1 1 0 】

一実施形態では、本発明の化合物は、式 (I c) の化合物、それらの立体異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグであり、

【化 19】



10

【0111】

式中、 $A_1 \sim A_6$ 、 $R_1 \sim R_4$ は、本明細書に定義される通りであり、 R^P は、本明細書に定義される通りである。

【0112】

式 (Ic) における $A_1 \sim A_6$ 、 $R_1 \sim R_4$ 、および R^P のいずれかは、式 (I) の化合物に関して本明細書に記載される実施形態のいずれかに従って定義され得る。

【0113】

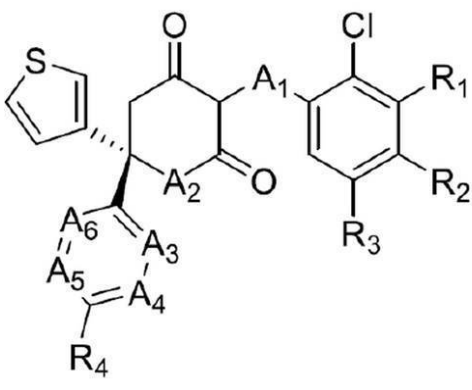
理解される通り、本明細書に記載される化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー、およびそれらの混合物を含む、様々な立体異性体形態で存在し得る。本発明は、本明細書に記載される化合物の全ての光学異性体および光学異性体の混合物を包含する。したがって、ジアステレオマー、ラセミ体、および / またはエナンチオマーとして存在する化合物は、本発明の範囲内である。

20

【0114】

一実施形態では、本発明は、以下の立体化学を有する化合物、それらの互変異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグを提供し、

【化 20】



30

【0115】

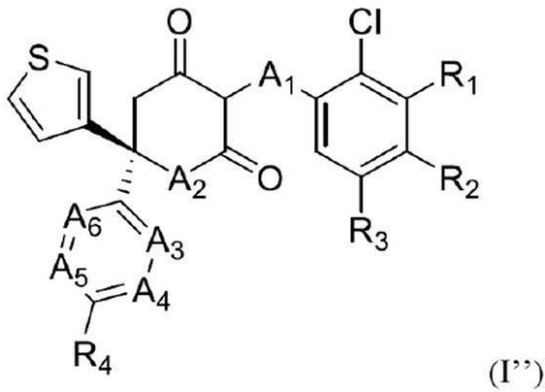
式中、 $A_1 \sim A_6$ および $R_1 \sim R_4$ は、本明細書に定義される通りである。

【0116】

別の実施形態では、本発明は、以下の立体化学を有する化合物、それらの互変異性体、薬学的に許容される塩、およびプロドラッグを提供し、

40

【化 2 1】



10

【0117】

式中、 $A_1 \sim A_6$ および $R_1 \sim R_4$ は、本明細書に定義される通りである。

【0118】

この立体化学を有する化合物 (I a)、(III)、(III a)、(IV)、(IV a)、(V)、(V a)、(VI)、および (VI a) のいずれか、ならびに適切な場合、その任意の互変異性体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグは、本発明のさらなる実施形態を形成する。

【0119】

本発明の化合物のいずれも、代替的にはプロドラッグの形態で提供され得る。プロドラッグは、本明細書に定義されるプロ基を用いて親分子における 1 つ以上の官能基をマスクすることによって得られ得る。プロドラッグを提供するために活性化合物における官能基をマスクするのに適した幅広い種類のプロ基は、当該技術分野において周知である。例えば、ヒドロキシ官能基は、親ヒドロキシ基を提供するためにインビボで加水分解され得るエステル、リン酸エステル、またはスルホン酸エステルとしてマスクされ得る。アミド官能基は、親アミノ基を提供するためにインビボで加水分解され得る。カルボキシル基は、親カルボキシル基を提供するためにインビボで加水分解され得るエステルまたはアミドとしてマスクされ得る。好適なプロ基の他の例は、当業者には明らかであろう。

20

【0120】

一実施形態では、本発明の化合物は、好適なプロドラッグを生成するために誘導体化することができるヒドロキシ官能基を有する。例えば、ヒドロキシ基は、アルキルまたはアリールエステル、リン酸エステル、スルホン酸エステルなどに変換することができる。

30

【0121】

好適なプロ基は、それらが連結した - O - 原子と共に、アルキルエステル、リン酸エステル、スルホン酸エステル、カーボネート、またはカーバメート基を形成するものを含む。プロ基の正確な性質は、必要性に従って、例えば、プロドラッグの所望の油もしくは水溶性、その意図した投与方法および / または活性薬物化合物を生成する標的部位でのその意図した代謝モードに応じて選択され得る。プロ基は、必要な水溶性を増加または減少させるために、例えば、親水性または親油性であり得る。プロ基の選択は、胃腸管からの向上した吸収、改善した薬安定性などのような他の所望の特性も与え得る。

40

【0122】

本発明に従った化合物は、当該技術分野で知られている合成方法を用いて、例えば、その全体が本明細書に参照により組み込まれる、WO 2015 / 140133 に記載されるものに類似する方法を用いて、容易に入手可能な出発材料から調製され得る。

【0123】

以下のスキームは、本発明の化合物および重要な中間体を調製するための一般的な方法を示す。そのような方法は、本発明のさらなる態様を形成する。出発材料として使用される化合物は、文献から知られるか、または市販され得るかのいずれかである。あるいは、これらは、文献から知られる方法によって容易に得られ得る。理解されるように、他の合

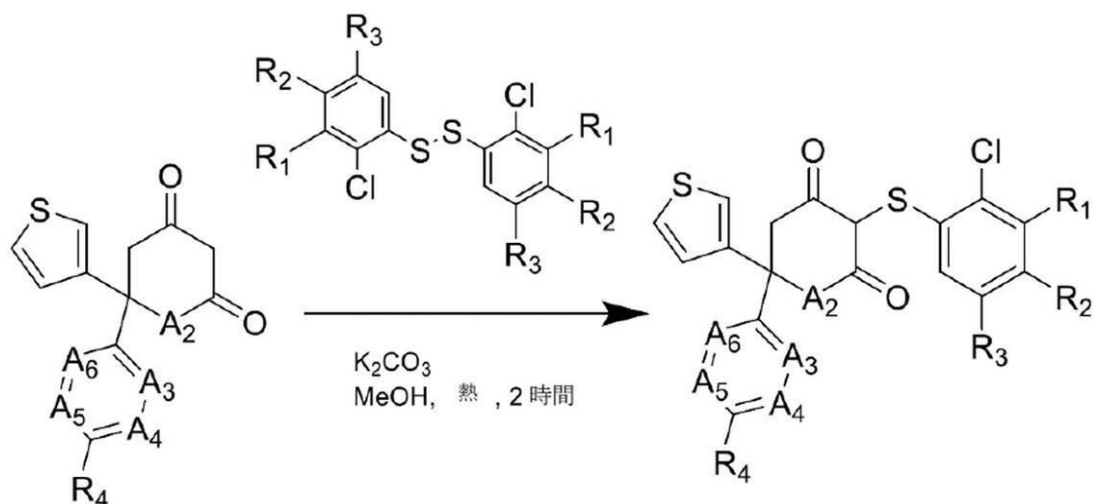
50

成経路は、異なる出発材料、異なる試薬、および／または異なる反応条件を用いて化合物を調製するために使用され得る。本発明に従った化合物の調製方法のより詳細な記載は、実施例において見られる。

【 0 1 2 4 】

スキーム 1 :

【 化 2 2 】



10

20

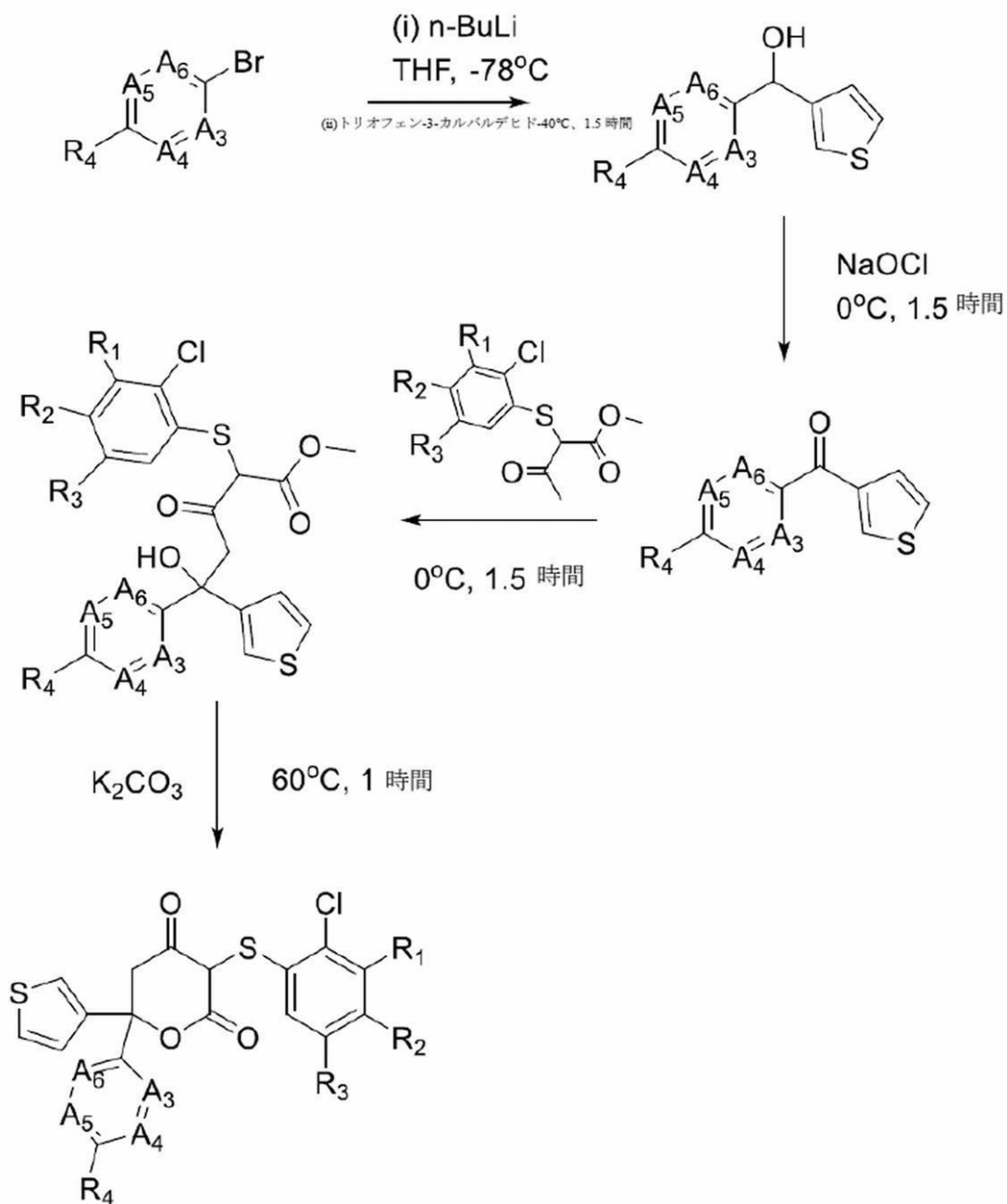
【 0 1 2 5 】

スキーム 1 では、 A_2 は、 NR (R は H または C_{1-3} アルキルである) であり、 $A_3 \sim A_6$ 、 $R_1 \sim R_4$ は、本明細書に定義される通りである。

【 0 1 2 6 】

スキーム 2 :

【化 2 3】



10

20

30

40

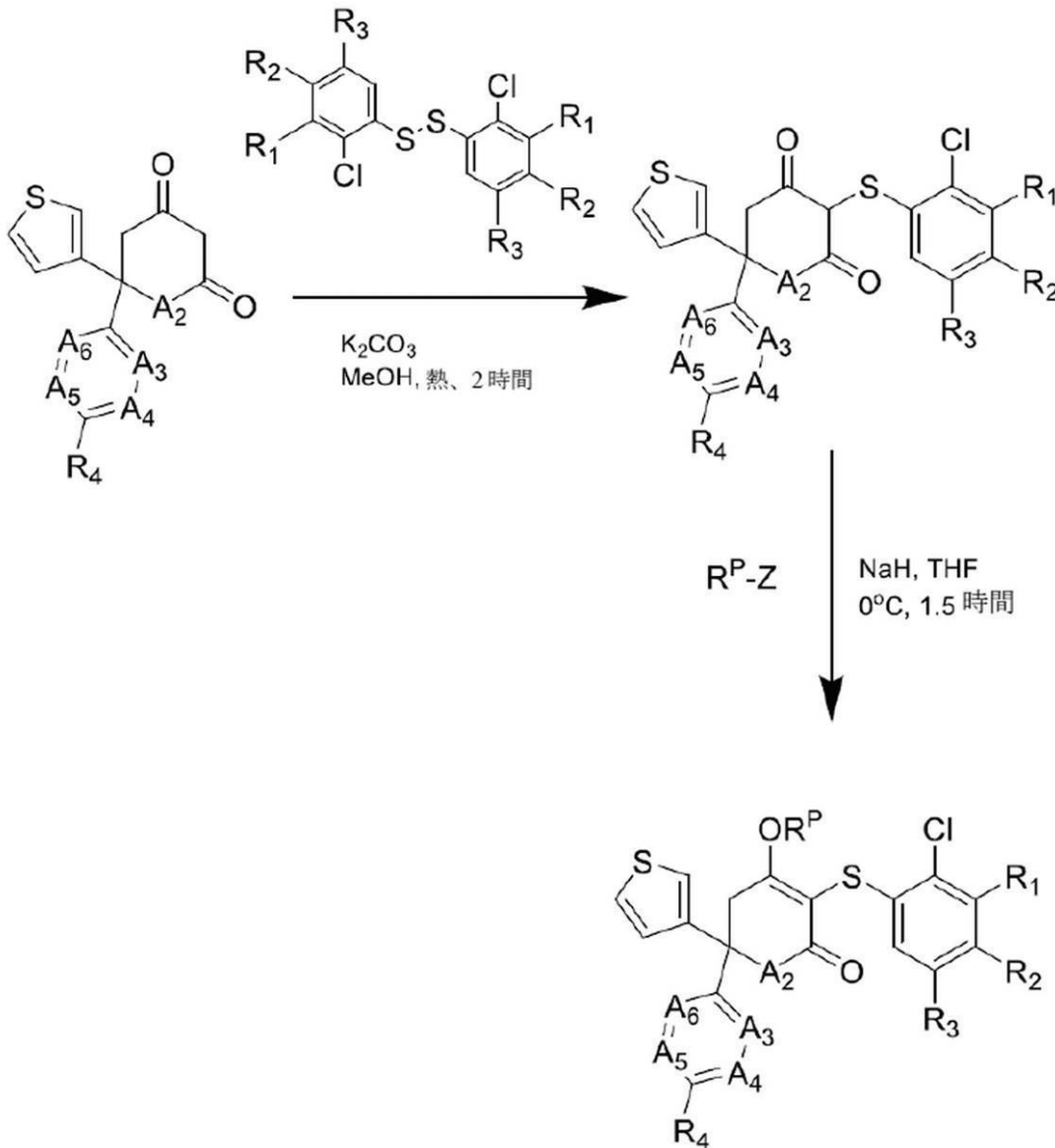
【 0 1 2 7 】

スキーム 2 では、 $A_3 \sim A_6$ および $R_1 \sim R_4$ は、本明細書に定義される通りである。

【 0 1 2 8 】

スキーム 3 :

【化 2 4】



【0129】

スキーム3では、 $A_2 \sim A_6$ 、 $R_1 \sim R_4$ 、および R^P は、本明細書に定義される通りであり、Zは、ハロゲン原子、例えば、Clなどの脱離基である。

【0130】

本発明に従った化合物は、価値のある生理学的特性、特にLDHAに対する阻害効果を有する。LDHAを阻害するそれらの能力を考慮して、本発明に従った化合物は、LDHAの活性化によって媒介される任意の状態または疾患の治療および/または予防に適している。

【0131】

LDHAは、様々な癌の病理において中心的な役割を果たす。本発明の化合物は、よって、LDHAが上方調節される悪性および前悪性癌状態、例えば、癌腫または腫瘍、およびそれらの転移、肉腫および癌腫などの腫瘍、特に固形腫瘍の予防および/または治療に特に適している。

【0132】

より具体的には、化合物は、以下の癌：骨原性および軟部組織肉腫を含む、肉腫；癌腫、例えば、乳、肺、脳、膀胱、甲状腺、前立腺、結腸、直腸、脾臓、胃、肝臓(liver)、子宮、肝臓(hepatic)、腎臓、前立腺、子宮頸部、および卵巣癌腫；ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含む、リンパ腫；神経芽細胞腫、黒色腫、骨髄腫、ウィ

10

20

30

40

50

ルムス腫瘍；急性リンパ芽球性白血病および急性骨髄芽球性白血病を含む、白血病；星状細胞腫、神経膠腫、および網膜芽細胞腫の治療および／または予防において有効である。

【0133】

本発明に従って治療され得る癌の例としては、結腸癌（結腸直腸癌など）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、胃癌、肝臓癌（例えば、肝細胞および肝芽腫癌腫）、腎臓のウィルムス腫瘍、髄芽腫、皮膚癌（例えば、黒色腫）、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌（例えば、卵巣子宮内膜癌）、膀胱癌、甲状腺癌（例えば、退形成性甲状腺癌）、頭頸部癌、乳癌、前立腺癌、および神経膠芽腫が挙げられる。

【0134】

特に好ましくは、本明細書に記載される化合物は、乳癌、非小細胞肺癌、卵巣、甲状腺、結腸直腸、膵臓、および前立腺癌、ならびに神経膠芽腫の治療および／または予防において使用され得る。膵臓癌および乳癌の治療は、本発明の好ましい態様である。

10

【0135】

さらなる態様から見ると、本発明はよって、療法における使用について本明細書に記載される化合物を提供する。別段に特定されない限り、本明細書で使用される「療法」という用語は、治療および予防の両方を含むことを意図している。

【0136】

さらなる態様では、本発明は、本明細書に記載される状態のいずれかの治療または予防における、例えば、結腸癌（結腸直腸癌など）、膵臓癌、胃癌、肝臓癌（例えば、肝細胞および肝芽腫癌腫）、腎臓のウィルムス腫瘍、髄芽腫、皮膚癌（例えば、黒色腫）、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣子宮内膜癌、膀胱癌、退形成性甲状腺癌、頭頸部癌、乳癌、前立腺癌、または神経膠芽腫の治療または予防における使用のための、本明細書に記載される化合物を提供する。

20

【0137】

別の態様では、本発明は、本明細書に記載される状態のいずれかの治療または予防の方法における使用のための医薬品の製造における、本明細書に記載される化合物の使用を提供する。

【0138】

同様に提供されるものは、本明細書に記載される状態のいずれかと闘うか、またはこれを予防するため、例えば、結腸癌（結腸直腸癌など）、膵臓癌、胃癌、肝臓癌（例えば、肝細胞および肝芽腫癌腫）、腎臓のウィルムス腫瘍、髄芽腫、皮膚癌（例えば、黒色腫）、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣子宮内膜癌、膀胱癌、退形成性甲状腺癌、頭頸部癌、乳癌、前立腺癌、または神経膠芽腫と闘うか、またはこれを予防するための、ヒトまたは非ヒト動物の体の治療の方法であり、その方法は、その体に有効量の本明細書に記載される化合物を投与するステップを含む。

30

【0139】

本明細書に記載される化合物はまた、細胞の過増殖と関連した他の状態およびてんかんなどの他の代謝疾患の治療または予防における使用を見出す。

【0140】

脳は機能するために多くのエネルギーが必要であり、その高エネルギー需要は、血流から供給される、その主なエネルギー源、グルコースから満たされる。しかしながら、脳は、ケトン体および乳酸などの他のエネルギー基質も使用することができる。ケトンは長期間の飢餓中に消費され、乳酸は運動などの激しい身体活動中に消費される。脂肪分が高く、炭水化物分が低いケトジェニックダイエットは、1920年代から、薬物抵抗性てんかんを有するてんかん患者のための、それらの発作を制御し、よって低減する方法として使用されている（Geyelin, Med. Rec. 99: 1037 - 1039, 1921、Peterman, Am. J. Dis. Child. 28: 28 - 33, 1924、およびNeal et al., Lancet Neurol. Vol. 7(6): 500 - 506, 2008）。これはてんかんが療法としてLDHA阻害剤から恩恵を受け得る代謝疾患であることを示す。

40

50

【0141】

アストロサイト、脳における星状グリア細胞は、グルコースを使用し、これを乳酸に変換し、これを次いでニューロンにおいてピルビン酸に変換し、これはアストロサイト-ニューロン乳酸シャッフルと呼ばれる。乳酸は、てんかん患者が発作を起こしているとき、神経興奮中のエネルギー源としてニューロンによって高度に消費される (Gallagher et al., Brain 132: 2839-2849, 2009)。ニューロンにおいて産生される有機化合物であるピルビン酸は、神経細胞を脱分極することによっててんかん活性を促進することが示された (Sada et al., Science 347, 6228: 1362-1367, 2015)。ピルビン酸および乳酸は、酵素LDHによって互いに変換することができ、よってこれによって調節される。ピルビン酸の構造類似体およびLDHAの既知の阻害剤であるシュウ酸の半アミドの塩、オキサメートは、側頭葉てんかんを有するマウスの海馬に直接注射され、それらの発作を抑制することが見出された (Sada et al., 上記)。LDHの阻害は、乳酸の脱分極効果を排除し、また神経細胞が過分極となり、それらがより興奮性でなく、より安定性であり、よっててんかん活性の傾向がなかったことを意味する。これらの観察はまとめると、LDHAの阻害剤がケトジェニックダイエットを模倣し、てんかんのための可能な抗痙攣薬としても役立ち得ることを示す。

10

【0142】

癌細胞などの高度増殖性細胞は、高エネルギー需要を有し、DNA、タンパク質、および脂質などの高分子を構築するための生合成前駆体の一定の供給を必要とする。この需要を満たすために、感染または炎症中、損傷が発生した場合に免疫および炎症細胞において同様に観察される効果である、グルコース取り込みが増加される。炎症中、T細胞は、活性化され、よってそれらの代謝を、ミトコンドリア機能とは関係なく、乳酸の増加した産生を含む、好気性解糖のあまり効率的ではないがより高速のプロセスを使用するように切り替える (MacIver et al., Annu. Rev. Immunol. 31: 259-283, 2013; Palmer et al., Front. Immunol. 6: 1, 2015)。喘息および関節炎などの自己免疫疾患を有するマウスを用いる実験は、ジクロロアセテートなどの解糖阻害剤がそれらの炎症を軽減したことを示した (Bian et al., Arthritis Res. Ther. 11, R132, 2009)。クミンおよびパネボキシドンなどの抗炎症特性を有することが知られる自然発生化合物も存在し、LDHAを阻害することも示された (Das et al., PLoS ONE 9, e99583, 2014; Arora et al., Oncotarget 6: 662-678, 2015)。

20

30

【0143】

本明細書に記載されるLDHA阻害剤は、細胞代謝を好気性解糖から酸化的リン酸化へと戻すことができ、したがって、これらの状態が増加した解糖およびLDH活性によって特徴付けられるので、関節リウマチなどの炎症障害、多発性硬化症、および喘息などのアレルギー性状態のための治療剤としての使用にも適している。

【0144】

治療的または予防的処置における使用について、本発明の化合物は、典型的には、薬学的製剤として製剤化されるであろう。さらなる態様では、本発明はよって、本発明に従った化合物を、1つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤と共に含む、薬学的組成物を提供する。

40

【0145】

治療的使用に許容される担体、賦形剤、および希釈剤は、当該技術分野で周知であり、意図する投与経路および標準的な薬学的実務に関して選択することができる。例としては、結合剤、潤滑剤、懸濁化剤、コーティング剤、可溶化剤、保存剤、湿潤剤、乳化剤、界面活性剤、甘味剤、着色剤、香味剤、抗酸化剤、着臭剤、緩衝剤、安定化剤、および/または塩が挙げられる。

【0146】

50

本発明の化合物は、当該技術分野で周知の技法に従って1つ以上の従来の担体および/または賦形剤と製剤化され得る。典型的には、組成物は、例えば、経皮、皮下、腹腔内、または静脈内注射による、経口または非経口投与に適合されるであろう。

【0147】

例えば、これらは、従来の賦形剤、例えば、溶媒、希釈剤、結合剤、甘味剤、芳香剤、pH調整剤、粘度調整剤、抗酸化剤などを用いて、従来の経口投与形態、例えば、錠剤、コーティング錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、分散剤、懸濁剤、シロップ剤、乳剤などに製剤化され得る。好適な賦形剤は、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、グルコース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、エタノール、グリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリンアルコール、カルボキシメチルセルロース、もしくは飽和脂肪などの脂肪性物質、またはそれらの好適な混合物などを含み得る。

10

【0148】

非経口投与が使用される場合、これは、例えば、静脈内、皮下、または筋肉内注射によるものであり得る。この目的のために、活性剤を含有する滅菌液剤、例えば、水中油型乳剤が使用され得る。水が存在する場合、適切な緩衝系（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、またはホウ酸ナトリウム）は、貯蔵条件下でのpHドリフトを防止するために添加され得る。

【0149】

経口投与可能な組成物、例えば、錠剤、コーティング錠剤、カプセル剤、シロップ剤などの使用が特に好ましい。

20

【0150】

製剤は、溶解および/または混合手順などの従来の技法を用いて調製され得る。

【0151】

本明細書に記載される化合物の所望の活性を達成するために必要な投与量は、選択される化合物、その投与方法および頻度、処置が治療的か予防的か、ならびに疾患または状態の性質および重症度などのような様々な因子に依存するであろう。典型的には、医師が、個別の対象に最も適した実際の投与量を決定するであろう。任意の特定の患者のための投与量の具体的な用量レベルおよび頻度は、様々であり得、使用される具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用時間、患者の年齢、投与の方法および時間、ならびに特定の状態の重症度などの因子に依存するであろう。化合物および/または薬学的組成物は、1日あたり1~10回、例えば、1日あたり1回または2回のレジメンに従って投与され得る。ヒト患者への経口および非経口投与について、薬剤の1日投与量レベルは、単回または分割用量であり得る。

30

【0152】

本明細書に記載される化合物の好適な1日投与量は、0.1mg~1gの化合物、1mg~500mgの化合物、1mg~300mgの化合物、5mg~100mgの化合物、または10mg~50mgの化合物の範囲内であると予想される。「1日投与量」とは、24時間あたりの投与量を意味する。

【0153】

本発明の化合物の薬理学的特性は、機能活性についての標準的なアッセイを用いて分析することができる。本発明の化合物の試験のための詳細なプロトコルを、実施例において提供する。

40

【実施例】

【0154】

本発明はここで、以下の非限定的な実施例によって、添付の図面を参照しながら、より詳細に記載される。

【0155】

実施例に記載される化学反応は、例えば、当該技術分野で知られている他の試薬を使用することによって、反応条件を変更することによって、および/または任意の好適な保護

50

基を選択することなどによって、本発明に従った他のLDHA阻害剤を調製するように容易に適合され得る。

【0156】

市販されている全ての試薬および溶媒は、さらなる精製なしに使用した。NMR (^1H 、 ^{13}C) スペクトルは、Bruker AVII - 400 MHz、AVIII - 400 MHz、またはDPX - 300 MHz 分光計で記録した。結合定数 (J) は、ヘルツ (Hz) で報告され、化学シフトは、 CDCl_3 (^1H について 7.26 ppm および ^{13}C について 77.16 ppm)、メタノール- d_4 (^1H について 3.31 ppm および ^{13}C について 49.15 ppm)、および $\text{DMSO}-d_6$ (^1H について 2.50 ppm および ^{13}C について 39.52 ppm) に対する百万分率 (ppm) で報告される。全ての収率は、未修正である。

10

【0157】

略語：

DCM：ジクロロメタン、hr：時間、MeOH：メタノール、THF：テトラヒドロフラン、

e.e.：エナンチオマー過剰率、 R_t ：保持時間。

【0158】

出発材料の調製：

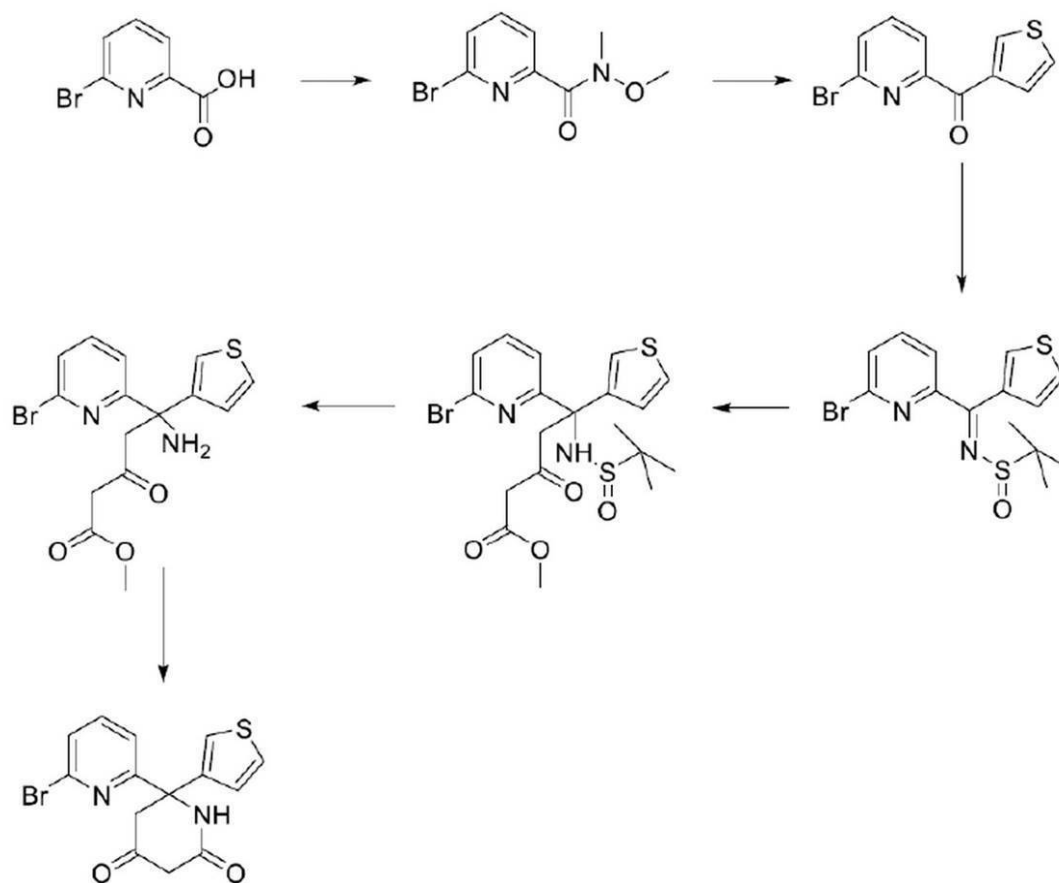
全てのピペリジン-ジオン出発材料を、WO 2015 / 140133 に記載された手順、またはその好適に修正されたバージョンを用いて調製した。

20

【0159】

A. 6 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2, 4 - ジオンの調製：

【化25】



30

40

【0160】

ステップ A：N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (14.6 g、0.15 mol)

50

1)、HATU (57.0 g、0.15 mol)、およびジイソプロピルエチルアミン (47.8 g、0.37 mol) を、DCM (370 mL) 中の6-ブロモピコリン酸 (25.3 g、0.125 mol) のスラリーに添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を、水性HCl 1 M (2 x 200 mL) で洗浄し、濾過して任意の白色の固体を除去した。減圧下での濃縮後、粗生成物をクーゲルロール蒸留およびシリカクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル: 10 ~ 25%) によって精製して、6-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミドを74%収率で得た。

【0161】

ステップB: n-ブチルリチウム (48 mL、0.12 mol) を、ジイソプロピルエーテル (280 mL) 中の3-ブロモチオフェン (19.6 g、0.12 mol) の溶液に-78 でゆっくり添加した。-78 で30分間撹拌後、ジイソプロピルエーテル (30 mL) 中の6-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミド (22.5 g、92 mmol) をゆっくり添加し、-78 °Cで2時間撹拌した。反応混合物を水性飽和NH₄Cl (85 mL) でクエンチし、次いで周囲温度まで加温した。溶液を酢酸エチル (110 mL) で希釈し、水 (3 x 100 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、(6-ブロモピリジン-2-イル)(チオフェン-3-イル)メタノンを56%収率で得た。

10

【0162】

ステップC: (6-ブロモピリジン-2-イル)(チオフェン-3-イル)メタノン (13.8 g、51.5 mmol) およびチタンエトキシド (31.4 mL、150 mmol) を、THF (200 mL) 中の2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (12.2 g、100 mmol) の溶液に添加した。混合物を還流下で20時間撹拌した。溶液を周囲温度まで冷却させ、氷水に注ぎ、濾過し、酢酸エチル (5 x 100 mL) で洗浄した。濾液を酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出し、組み合わせられた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル: 10 ~ 25%) によって精製して、N-((6-ブロモピリジン-2-イル)(チオフェン-3-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドを88%収率で得た。

20

【0163】

ステップD: THF (20 mL) 中のメチル3-オキソブタノエート (10.5 g、90 mmol) を、THF (200 mL) 中のNaH (3.6 g、90 mmol) の懸濁液に0 で添加した。n-ブチルリチウム (36 mL、90 mmol) を混合物にゆっくり添加し、反応物を0 で30分間撹拌した。THF (50 mL) 中のN-((6-ブロモピリジン-2-イル)(チオフェン-3-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (16.4 g、45 mmol) を混合物に添加し、0 でさらに2時間撹拌した。混合物を、一晚室温まで加温し、0 まで冷却させた。反応物を飽和NH₄Cl (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (85 mL) で希釈した。有機相を水 (2 x 100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル5-(6-ブロモピリジン-2-イル)-5-((tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-オキソ-5-(チオフェン-3-イル)ペンタノエートを得た。

30

40

【0164】

ステップE: TMSCl (19.1 g、0.18 mol) をメタノール (100 mL) にゆっくり添加し、混合物をMeOH (200 mL) 中のメチル5-(6-ブロモピリジン-2-イル)-5-((tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-3-オキソ-5-(チオフェン-3-イル)ペンタノエート (45 mmol) の溶液に0 で添加した。混合物を室温で1時間撹拌し、次いで0 まで冷却し、水性NaOH 2 M (80 mL) を用いてpH 7までゆっくり調整した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出し、組み合わせられた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル5-アミノ-5-(6-ブロモピリジン-2-イル)-3-オキソ-5-(チオフェン-3-イル)ペンタノエートを得た。

50

【0165】

ステップF：炭酸カリウム（20.7 g、150 mmol）を、MeOH（150 mL）中のメチル5-アミノ-5-（6-ブロモピリジン-2-イル）-3-オキソ-5-（チオフェン-3-イル）ペンタノエート（45 mmol）の溶液に添加した。混合物を還流下で2時間および室温で一晩撹拌した。メタノールを減圧下で除去し、粗生成物を水（100 mL）で溶解し、酢酸エチル（2 x 40 mL）で洗浄した。水相を、水性HCl 3 N（95 mL）を用いてpH 4まで酸性化した。水相を酢酸エチル（5 x 40 mL）で抽出した。組み合わせられた有機相を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-（6-ブロモ-2-ピリジニル）-6-（3-チエニル）ピペリジン-2,4-ジオンを41%収率で3ステップかけて得た。

10

【0166】

B. ジスルフィドの調製：

方法A：フェニルスルフィド（6.2 mmol、1当量）をDCM（1 mL）に溶解した。CF₃CH₂OH（3 mL）およびH₂O₂溶液（0.66 mL、6.8 mmol、1.1当量）を添加した。反応混合物を激しく撹拌しながら室温で一晩撹拌した。白色の沈殿物を濾過し、減圧下で乾燥させ、所望のジスルフィドを送達した。

【0167】

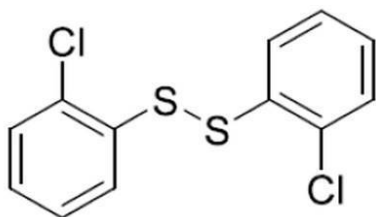
方法B：フェニルスルフィド（10 mmol、1当量）をCHCl₃（50 mL）に溶解し、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン（1.43 g、5 mmol、0.5当量）を添加した。室温で1時間後、チオ硫酸ナトリウムの飽和水性溶液を添加した（10 mL）。相を分離し、水相をDCM（2 x 20 mL）で抽出した。組み合わせられた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン/酢酸エチル：95/5）によって所望のジスルフィドを送達した。

20

【0168】

1,2-ビス（2-クロロフェニル）ジスルファンの調製：

【化26】



30

【0169】

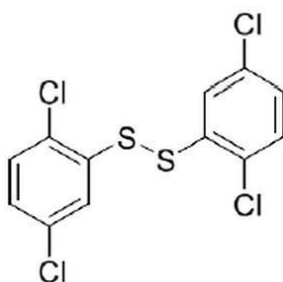
方法A：収率 = 91% . ¹H NMR（400 MHz）： = 7.57（dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H）, 7.37（dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H）, 7.22（td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H）, 7.16（td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H）.

【0170】

1,2-ビス（2,5-ジクロロフェニル）ジスルファンの調製：

40

【化27】



【0171】

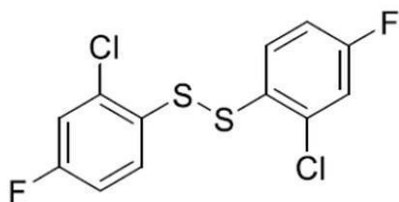
50

方法 B : 収率 = 72% . ^1H NMR : δ = 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H) , 7.15 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H) .

【0172】

1,2-ビス(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ジスルファンの調製 :

【化28】



10

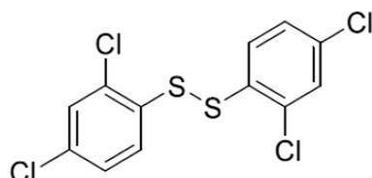
【0173】

方法 A : 収率 = 70% . ^1H NMR : δ = 7.53 (dd, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H) , 7.15 (dd, J = 10.8, 7.6 Hz, 1H) , 6.97 (dd, J = 11.6, 10.8, 3.6 Hz, 1H) .

【0174】

1,2-ビス(2,4-ジクロロフェニル)ジスルファンの調製 :

【化29】



20

【0175】

方法 A : 収率 = 92% . ^1H NMR : δ = 7.46 (d, J = 11.2 Hz, 1H) , 7.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H) , 7.21 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H) .

【0176】

1,2-ビス(2,3-ジクロロフェニル)ジスルファンの調製 :

【化30】



30

【0177】

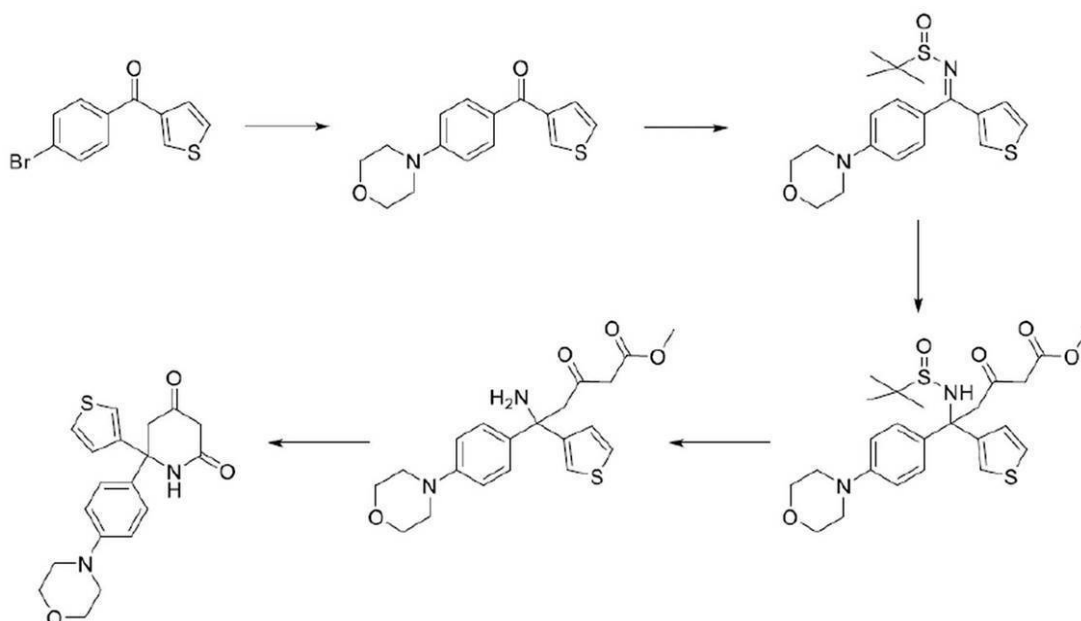
方法 B : 収率 = 73% . ^1H NMR (300 MHz) : δ = 7.42 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H) , 7.33 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H) , 7.16 (t, J = 10.8 Hz, 1H) .

40

【0178】

C. 6-(4-モルホリノフェニル)-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオンの調製

【化 3 1】



10

【0179】

(4-ブロモフェニル)(チオフェン-3-イル)メタノンを、WO2015/140133に記載される手順に従って調製した。

20

【0180】

ステップA：トルエン(110 mL)中の(4-ブロモフェニル)(チオフェン-3-イル)メタノン(3.00 g、11.2 mmol、1当量)、モルホリン(1.60 mL、18.0 mmol、1.5当量)、キサントホス(393 mg、0.68 mmol、0.06当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (311 mg、0.34 mmol、0.03当量)、および K_3PO_4 (4.30 g、20.0 mmol、1.8当量)を還流で18時間撹拌した。混合物を冷却し、セライト上で濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘプタン/酢酸エチル：8/2~2/1~1/1)によって精製して、[4-(モルホリン-4-イル)フェニル](チオフェン-3-イル)メタノン(2.90 g、10.6 mmol)を95%収率で得た。

30

【0181】

ステップB：THF(80 mL)中の[4-(モルホリン-4-イル)フェニル](チオフェン-3-イル)メタノン(5.43 g、19.9 mmol、1当量)、t-ブチルスルフィニアミド(7.26 g、60.0 mmol、3当量)、および $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (20.9 mL、100 mmol、5当量)を還流下で66時間撹拌した。混合物を氷上に注ぎ、酢酸エチル(2 x 20 mL)で洗浄した。水相を酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出し、組み合わせられた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘプタン/酢酸エチル：8/2~7/3~1/1)によって精製して、2-メチル-N-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル](チオフェン-3-イル)メチリデン]プロパン-2-スルフィニアミド(4.74 g、12.6 mmol)を63%収率で得た。

40

【0182】

ステップC：0 のTHF(50 mL)中のNaH(1.01 g、25.2 mmol、2当量)の懸濁液に、アセト酢酸メチル(2.92 g、25.2 mmol、2当量)を添加した。0 で5分後、n-ブチリチウム(10.1 mL、25.2 mmol、2当量)を添加し、反応混合物を30分間0 で撹拌した。THF(13 mL)中の2-メチル-N-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル](チオフェン-3-イル)メチリデン]プロパン-2-スルフィニアミド(4.74 g、12.6 mmol、1当量)を添加し、撹拌を0 で1.5時間継続した。TLCは、残った出発材料を示した。したがって

50

、試薬の別の部分を、アセト酢酸メチル (1 . 3 m L) 、 Na H (5 0 0 m g) 、および n - ブチルリチウム (5 . 0 m L) で調製し、反応混合物に添加した。0 で 1 . 5 時間後、反応を飽和水性 NH_4Cl (2 0 m L) の添加によって停止した。相を分離し、水相を酢酸エチル (2 x 5 0 m L) で抽出し、組み合わせられた有機相をブライン (4 0 m L) で洗浄し、飽和水性 NaHCO_3 (4 0 m L) および HCl 1 M (4 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン / 酢酸エチル : 3 / 1 ~ 2 / 1 ~ 1 / 1 ~ 1 / 3 ~ 酢酸エチル) によって精製して、メチル 5 - ((t e r t - ブチルスルフィニル) アミノ) - 5 - (4 - モルホリノフェニル) - 3 - オキソ - 5 - (チオフェン - 3 - イル) ペンタノエート (3 . 4 0 g 、 6 . 9 0 m m o l) を 5 5 % 収率で得た。

10

【 0 1 8 3 】

ステップ D : メタノール (6 9 m L) 中のメチル 5 - ((t e r t - ブチルスルフィニル) アミノ) - 5 - (4 - モルホリノフェニル) - 3 - オキソ - 5 - (チオフェン - 3 - イル) ペンタノエート (3 . 4 0 g 、 6 . 9 0 m m o l 、 1 当量) の溶液に、 TMSCl (2 . 6 2 m L 、 2 0 . 7 m m o l 、 3 当量) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応を水性 NaOH 2 M (1 1 m L) の添加によって停止し、メタノールを減圧下で除去した。水相を酢酸エチル (3 x 5 0 m L) で抽出し、組み合わせられた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物 (2 . 6 5 g) を得、これを次のステップで直接使用した。

【 0 1 8 4 】

ステップ E : メタノール (3 4 m L) 中のメチル 5 - アミノ - 5 - (4 - モルホリノフェニル) - 3 - オキソ - 5 - (チオフェン - 3 - イル) ペンタノエート (2 . 6 5 g 、 6 . 8 2 m m o l 、 1 当量) および K_2CO_3 (2 . 8 3 g 、 2 0 . 5 m m o l 、 3 当量) を還流で 2 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水性 HCl 1 M (3 0 m L) で希釈した。水相を酢酸エチル (3 x 5 0 m L) で抽出し、組み合わせられた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン / 酢酸エチル : 4 / 1 ~ 2 / 1 ~ 1 / 1 ~ 1 / 3 ~ 酢酸エチル ~ 2 % MeOH) によって精製して、6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオン (7 2 6 m g 、 1 . 8 7 m m o l) を 3 0 % 収率で 2 ステップかけて得た。

20

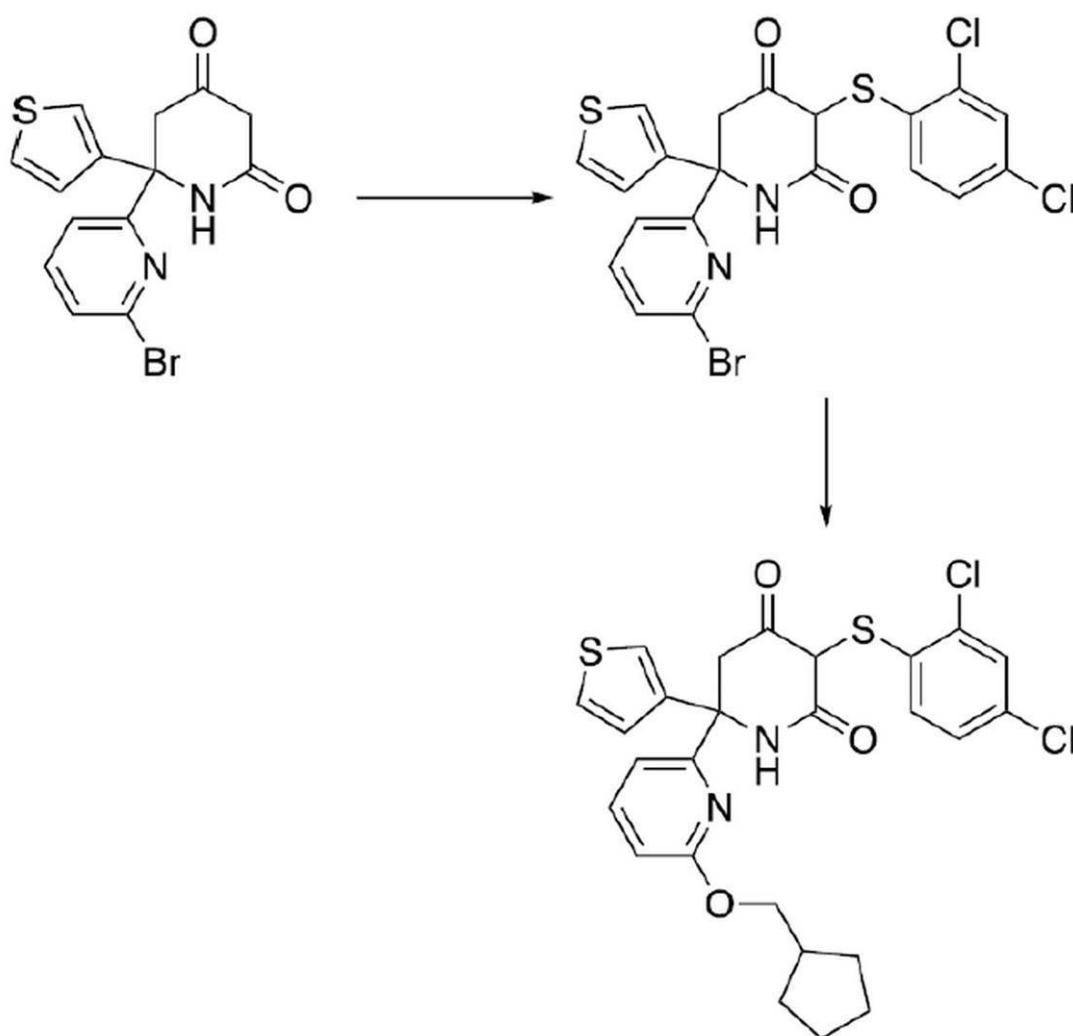
30

【 0 1 8 5 】

最終化合物の調製 :

実施例 1 6 - [6 - (シクロペンチルメトキシ) ピリジン - 2 - イル] - 3 - [(2 , 4 - ジクロロフェニル) スルファニル] - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンの調製

【化 3 2】



10

20

30

40

50

【0186】

ステップA: MeOH (14 mL) 中の 6-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオン (500 mg、1.4 mmol、1当量) の溶液に、1,2-ビス(2,4-ジクロロフェニル)ジスルファン (303 mg、0.85 mmol、0.6当量) および炭酸カリウム (593 mg、4.3 mmol、3当量) を添加した。反応物を還流下で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。水 (10 mL) および HCl 1 M (7 mL) を添加し、水相を酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出した。組み合わせられた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン/酢酸エチル: 70/30 ~ 30/70) によって精製して、6-(6-ブロモピリジン-2-イル)-3-[(2,4-ジクロロフェニル)スルファニル]-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオン (487 mg、0.92 mmol) を 65% 収率で得た。

【0187】

ステップB: 0 の THF (4 mL) 中の NaH (76 mg、1.9 mmol、5当量) の懸濁液に、シクロペンタンメタノール (204 μL、1.9 mmol、5当量) を添加した。反応物を 0 で30分間攪拌し、6-(6-ブロモピリジン-2-イル)-3-[(2,4-ジクロロフェニル)スルファニル]-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオン (200 mg、0.38 mmol、1当量) を添加した。反応物を還流下で一晩攪拌し、水 (10 mL) および HCl 1 M (5 mL) の添加によってクエンチした。水相を酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出し、組み合わせられた有機相を Na₂

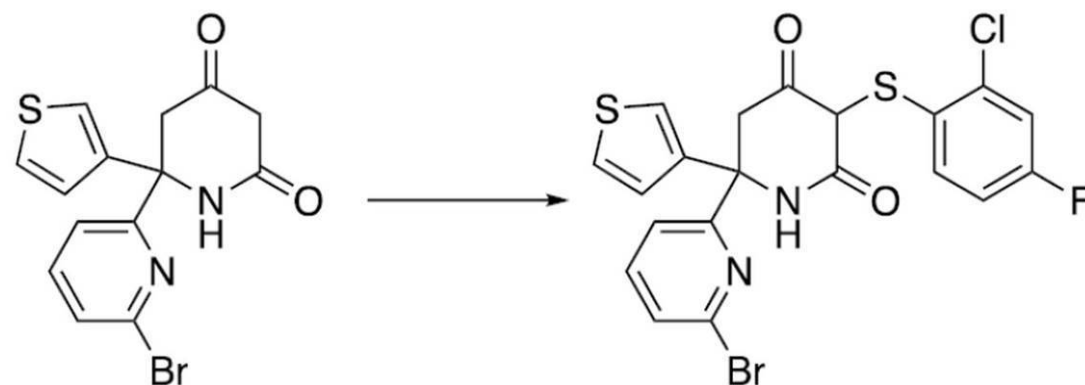
SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン／酢酸エチル：75／25）によって精製して、6-[6-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル]-3-[(2,4-ジクロロフェニル)スルファニル]-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオン(115mg、0.21mmol)を55%収率で得た。

¹H NMR (MeOD-d₄, 400 MHz): = 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 6.80 - 6.76 (m, 2H), 5.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.91 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 4H), 1.41 - 1.31 (m, 2H).

【0188】

実施例2-6-(6-プロモピリジン-2-イル)-3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファニル]-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオンの調製

【化33】



【0189】

MeOH(14mL)中の6-(6-プロモピリジン-2-イル)-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオン(500mg、1.4mmol、1当量)の溶液に、1,2-ビス(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ジスルファン(550mg、1.7mmol、1.2当量)および炭酸カリウム(593mg、4.3mmol、3当量)を添加した。反応物を還流下で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。水(10mL)およびHCl 1M(7mL)を添加し、水相を酢酸エチル(3×15mL)で抽出した。組み合わせられた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン／酢酸エチル：70／30～30／70）によって精製して、6-(6-プロモピリジン-2-イル)-3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファニル]-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオン(466mg、0.91mmol)を64%収率で得た。

【0190】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): = 11.79 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 8.0 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (td, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H).

4 Hz, 1H).

【0191】

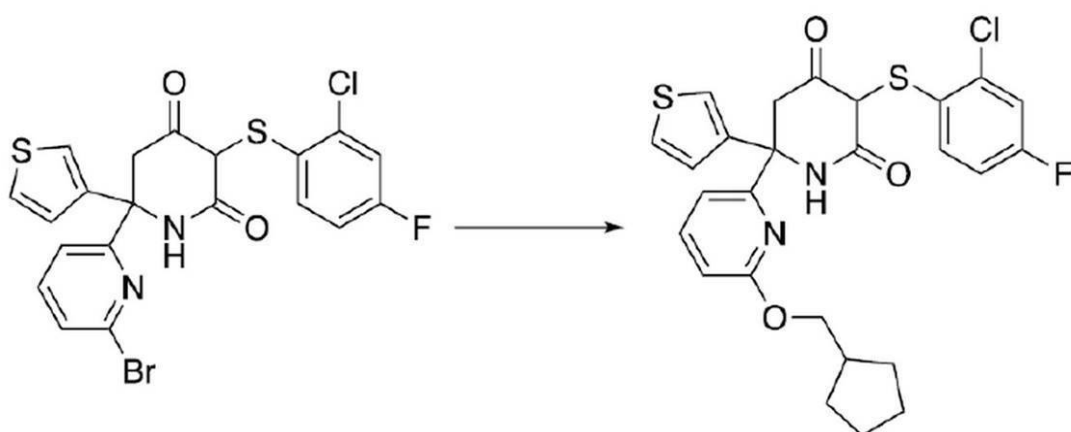
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ = 166.1, 164.4, 158.9 (d, J = 242 Hz), 144.4, 140.7, 140.1, 133.2 (d, J = 4 Hz), 129.3 (d, J = 10 Hz), 127.0, 127.0, 126.4, 125.8 (d, J = 7.7 Hz), 122.2, 120.6, 116.5 (d, J = 25 Hz), 114.2 (J = 21 Hz), 60.5.

【0192】

実施例 3 - 3 - [(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファニル]-6-[6-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル]-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオンの調製

10

【化34】



20

【0193】

シクロペンタンメタノール (263 μL 、2.5 mmol、5 当量) を、0 の THF (5 mL) 中の NaH (98 mg、2.5 mmol、5 当量) の懸濁液に添加した。反応物を 0 で 30 分間攪拌し、6-(6-プロモピリジン-2-イル)-3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファニル]-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオン (250 mg、0.49 mmol、1 当量) を添加した。反応物を次いで還流下で一晩攪拌し、水 (10 mL) および HCl 1 M (5 mL) の添加によってクエンチした。水相を酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出し、組み合わされた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン/酢酸エチル: 75/25) によって精製して、3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファニル]-6-[6-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル]-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオン (192 mg、0.36 mmol) を 74% 収率で得た。

30

【0194】

^1H NMR (MeOD- d_4 , 400 MHz): δ = 7.71 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 4.8, 2.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 3.87 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 4H), 1.39 - 1.29 (m, 2H).

40

【0195】

^{13}C NMR (MeOD- d_4 , 100 MHz): δ = 166.9, 161.6, 158.6 (d, J = 245 Hz), 157.2, 143.5, 138.2, 130.7

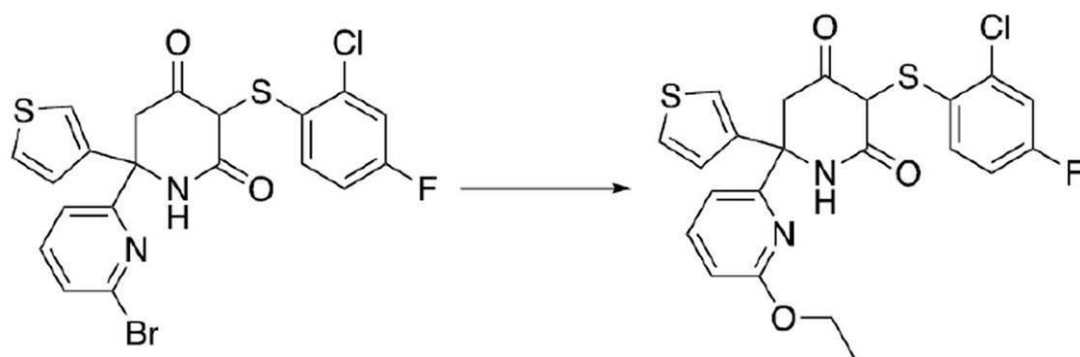
50

(d, J = 4 Hz), 124.8 (d, J = 8.5 Hz), 124.7, 124.5, 120.1, 114.7 (d, J = 25 Hz), 112.3 (d, J = 21 Hz), 111.8, 108.0, 100.0, 68.3, 59.3, 39.1, 37.3, 27.5, 23.4.

【0196】

実施例 4 - 3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)チオ) - 6 - (6 - エトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオンの調製

【化 35】



10

【0197】

20

この化合物を、エタノールおよび 6 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 3 - [(2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - (チオフェン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオンを用いて実施例 3 における手順に従って 90% 収率で調製した。

【0198】

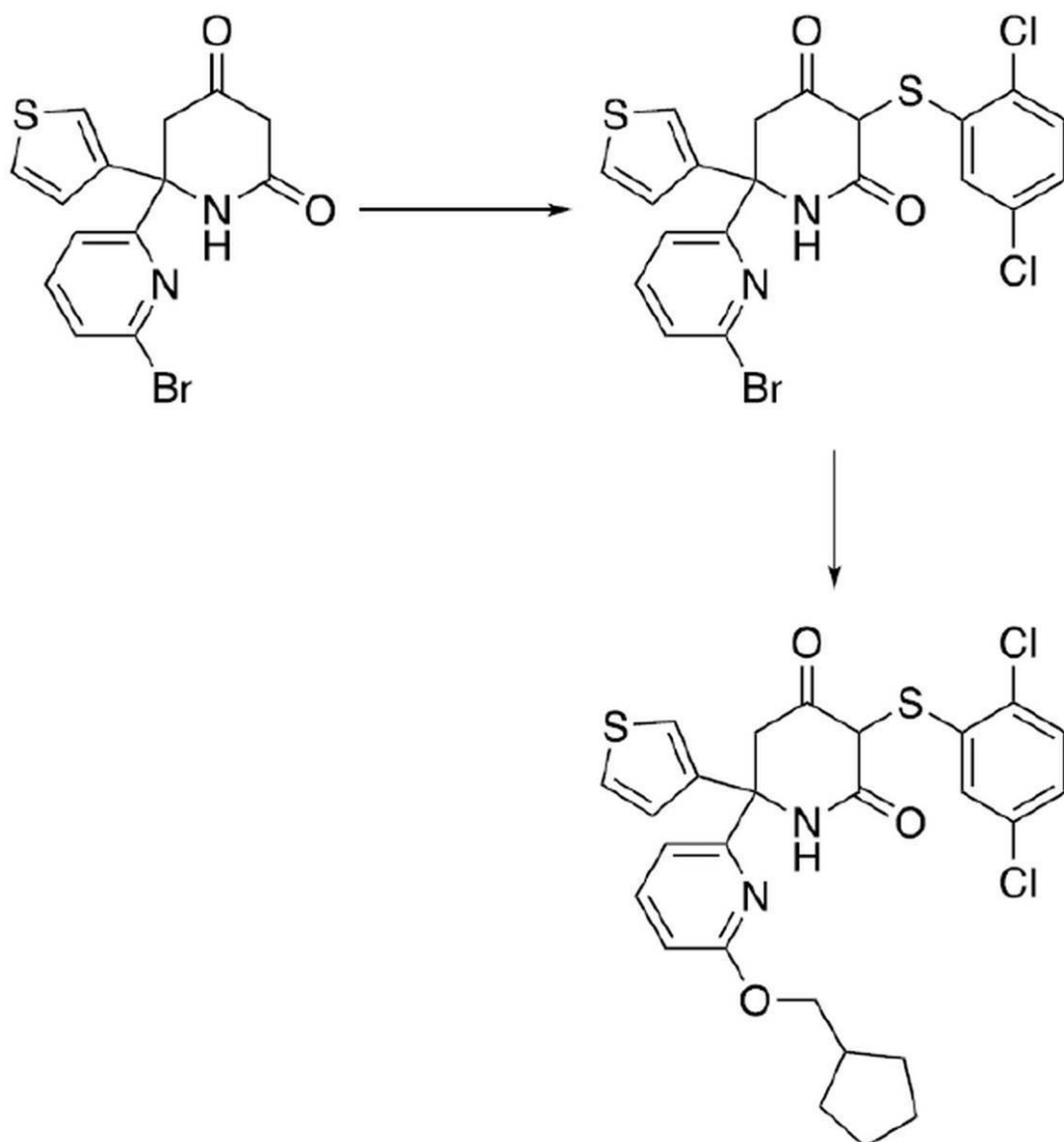
^1H NMR (MeOD - d_4 , 300 MHz): δ = 7.71 (dd, J = 8.1, 7.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 6.55 (td, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

30

【0199】

実施例 5 - 6 - [6 - (シクロペンチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル] - 3 - [(2, 5 - ジクロロフェニル)スルファニル] - 6 - (チオフェン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオンの調製

【化 3 6】



10

20

30

【0200】

ステップA：1, 2 - ビス (2 , 5 - ジクロロフェニル) ジスルファン (480 mg、1.4 mmol、0.6 当量) および炭酸カリウム (930 mg、6.8 mmol、3 当量) を、MeOH (23 mL) 中の 6 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオン (790 mg、2.3 mmol、1 当量) の溶液に添加した。反応物を還流下で 2 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。水 (10 mL) および HCl 1 M (7 mL) を添加し、水相を酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。組み合わされた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液：ヘプタン / 酢酸エチル：70 / 30 ~ 30 / 70) によって精製して、6 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 3 - [(2 , 5 - ジクロロフェニル) スルファニル] - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオン (179 mg、0.34 mmol) を 15 % 収率で得た。

40

【0201】

¹H NMR (MeOD - d₄, 400 MHz) : = 7.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.98 (d, J = 16.4 Hz,

50

1 H), 3.46 (d, J = 16.4 Hz, 1H).

【0202】

ステップB: シクロペンタンメタノール (172 μ L, 1.6 mmol, 5当量) を、0 の THF (3.5 mL) 中の NaH (64 mg, 1.6 mmol, 5当量) の懸濁液に添加した。反応物を 0 で 30 分間攪拌し、6 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 3 - [(2, 5 - ジクロロフェニル) スルファニル] - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2, 4 - ジオン (170 mg, 0.32 mmol, 1当量) を添加した。反応物を次いで還流下で一晩攪拌し、水 (10 mL) および HCl 1 M (5 mL) の添加によってクエンチした。水相を酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出し、組み合わされた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン / 酢酸エチル: 75 / 25) によって精製して、

6 - [6 - (シクロペンチルメトキシ) ピリジン - 2 - イル] - 3 - [(2, 5 - ジクロロフェニル) スルファニル] - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2, 4 - ジオン (104 mg, 0.19 mmol) を 59% 収率で得た。

【0203】

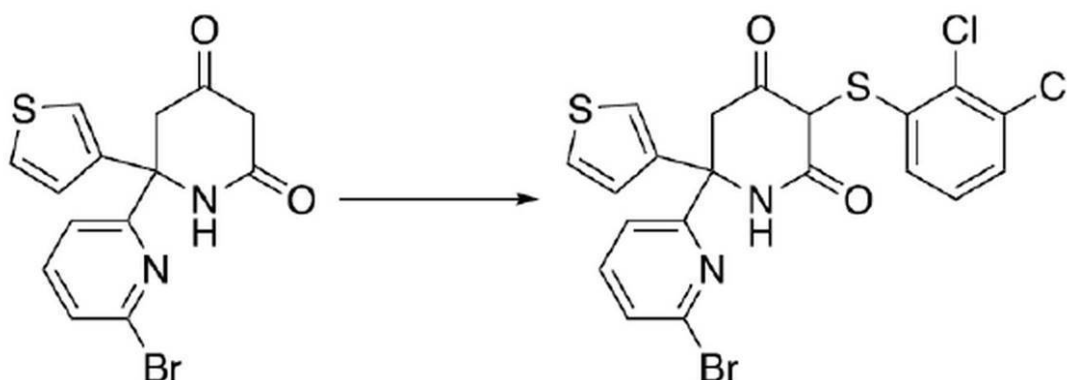
^1H NMR (MeOD - d_4 , 400 MHz): δ = 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 4.8, 3.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 7.12 - 7.09 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 9.25 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 4H), 1.40 - 1.29 (m, 2H).

【0204】

^{13}C NMR (MeOD - d_4 , 100 MHz): δ = 166.5, 161.6, 158.0, 143.7, 138.3, 137.5, 131.1, 128.5, 127.0, 124.7, 124.3, 123.5, 123.0, 119.9, 111.5, 68.2, 59.1, 39.1, 37.4, 27.6, 23.5.

【0205】

実施例 6 - 6 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 3 - [(2, 3 - ジクロロフェニル) スルファニル] - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2, 4 - ジオンの調製【化 37】



【0206】

1, 2 - ビス (2, 3 - ジクロロフェニル) ジスルファン (463 mg, 1.3 mmol, 1.2当量) および炭酸カリウム (456 mg, 3.3 mmol, 3当量) を、MeOH (11 mL) 中の 6 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2, 4 - ジオン (400 mg, 1.1 mmol, 1当量) の溶液に添加した。反応物を還流下で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。水 (10 mL) および HCl

1 1 M (7 m L) を添加し、水相を酢酸エチル (3 x 1 5 m L) で抽出した。組み合わせられた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : ヘプタン / 酢酸エチル : 7 0 / 3 0 ~ 3 0 / 7 0) によって精製して、6 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 3 - [(2 , 3 - クロロフェニル) スルファニル] - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオン (4 4 7 m g 、 0 . 8 5 m m o l) を 7 7 % 収率で得た。

【 0 2 0 7 】

^1H NMR (MeOD - d 4 , 4 0 0 M H z) : = 7 . 7 4 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 9 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 7 (d d , J = 5 . 2 , 3 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 0 (d d , J = 2 . 8 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 5 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 4 (d d , J = 2 . 8 , 1 . 2 H z , 1 H) , 6 . 7 9 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 5 . 9 9 (d , J = 8 . 0 , 1 H) , 3 . 8 9 (d , J = 1 6 . 4 H z , 1 H) , 3 . 4 9 (d , J = 1 6 . 4 H z , 1 H)

10

【 0 2 0 8 】

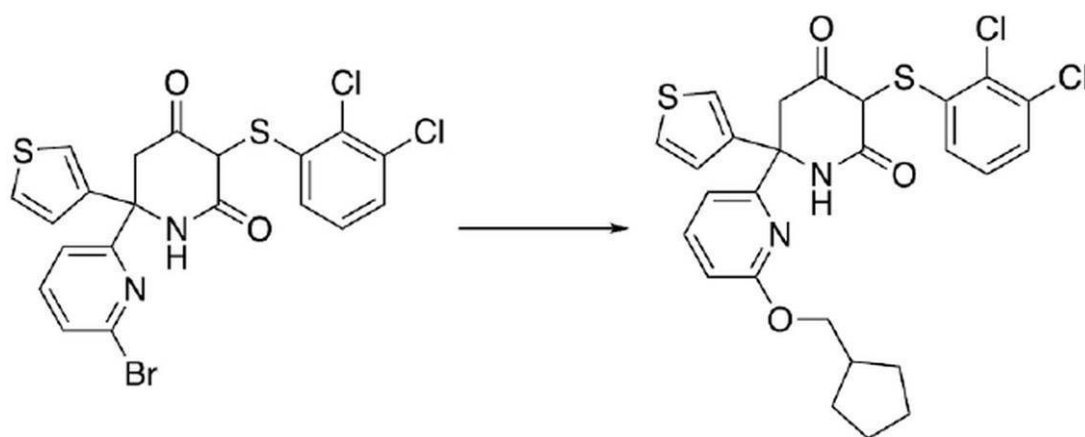
^{13}C NMR (MeOD - d 4 , 1 0 0 M H z) : = 1 7 6 . 6 , 1 6 9 . 4 , 1 6 4 . 9 , 1 4 5 . 7 , 1 4 2 . 1 , 1 4 1 . 3 , 1 4 1 . 0 , 1 3 4 . 0 , 1 2 9 . 2 , 1 2 8 . 6 , 1 2 8 . 4 , 1 2 8 . 0 , 1 2 7 . 3 , 1 2 7 . 0 , 1 2 4 . 6 , 1 2 3 . 5 , 1 2 1 . 6 , 9 5 . 5 , 6 2 . 1 , 4 1 . 9 , 1 4 . 5 .

20

【 0 2 0 9 】

実施例 7 - 6 - [6 - (シクロペンチルメトキシ) ピリジン - 2 - イル] - 3 - [(2 , 3 - ジクロロフェニル) スルファニル] - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンの調製

【 化 3 8 】



30

【 0 2 1 0 】

シクロペンタンメタノール (1 5 1 μL 、 1 . 4 m m o l 、 5 当量) を、0 の THF (3 . 5 m L) 中の NaH (5 6 m g 、 1 . 4 m m o l 、 5 当量) の懸濁液に添加した。反応物を 0 で 3 0 分間攪拌し、6 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) - 3 - [(2 , 3 - ジクロロフェニル) スルファニル] - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオン (1 5 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l 、 1 当量) を添加した。反応物を次いで還流下で一晩攪拌し、水 (1 0 m L) および HCl 1 M (5 m L) の添加によってクエンチした。水相を酢酸エチル (3 x 1 5 m L) で抽出し、組み合わせられた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : ヘプタン / 酢酸エチル : 7 5 / 2 5 ~ 5 0 / 5 0) によって精製して、6 - [6 - (シクロペンチルメトキシ) ピリジン - 2 - イル] - 3 - [(2 , 3 - ジクロロフェニル) スルファニル] - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオン (7 3 m g 、 0 . 1 3 m m o l) を 4 8 % 収率で得た。

40

【 0 2 1 1 】

50

^1H NMR (MeOD - d_4 , 400 MHz): δ = 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 3H), 6.76 - 6.69 (m, 2H), 5.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.88 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 4H), 1.37 - 1.30 (m, 2H).

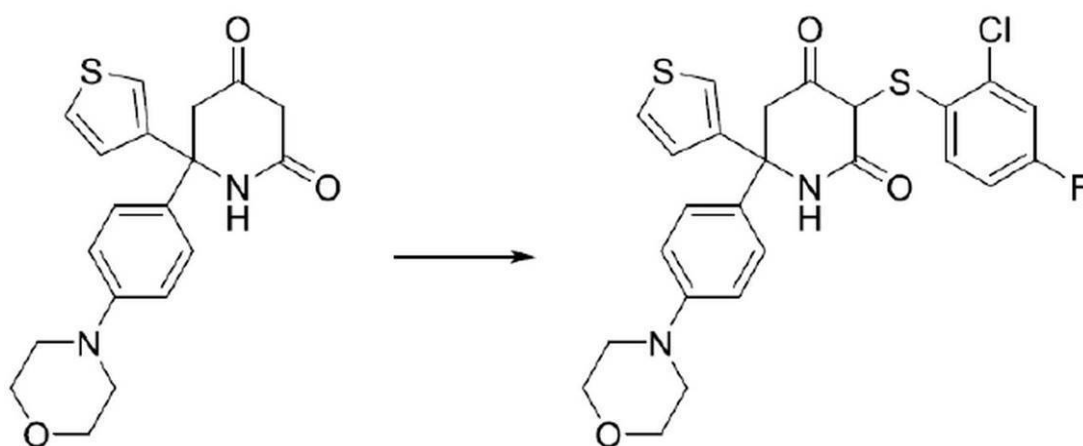
^{13}C NMR (MeOD - d_4 , 100 MHz): δ = 169.8, 164.5, 161.1, 146.4, 141.2, 133.9, 129.1, 128.4, 127.6, 127.4, 126.9, 124.6, 123.0, 114.8, 110.9, 71.2, 62.2, 42.1, 40.2, 30.5, 26.3.

10

【0212】

実施例 8 - 3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオンの調製

【化39】



20

【0213】

この化合物を、6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオンおよび 1, 2 - ビス((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)ジスルファン)を用いて、55%収率で、実施例 2 に従って調製した。

30

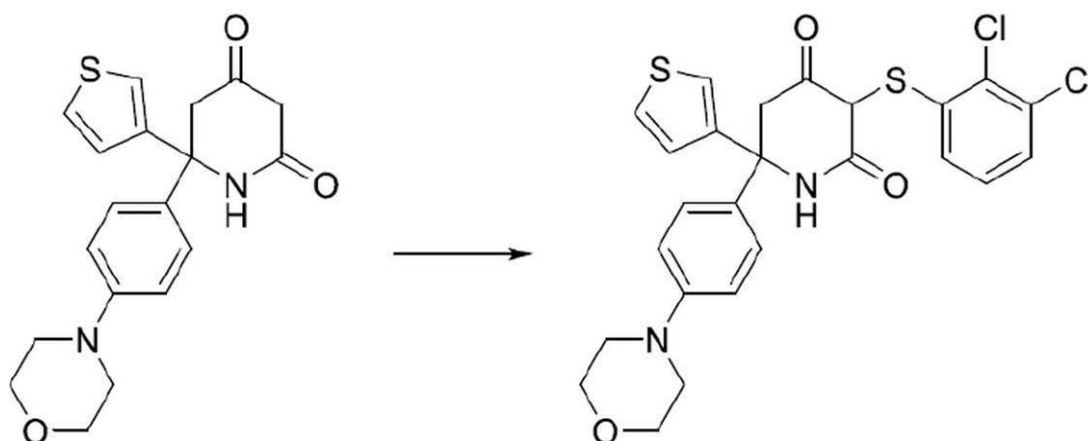
^1H NMR (MeOD - d_4 , 400 MHz): δ = 7.56 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4H), 3.28 (s, 2H), 3.20 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H).

【0214】

実施例 9 - 3 - ((2, 3 - ジクロロフェニル)チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオンの調製

40

【化 4 0】



10

【 0 2 1 5】

この化合物を、6-(4-モルホリノフェニル)-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオンおよび1,2-ビス(2,3-ジクロロフェニル)ジスルファンを用いて、55%収率で、実施例2に従って調製した。この例では、出発材料の調製におけるステップBは、ラセミ体の代わりに(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドを用いて実施した。

20

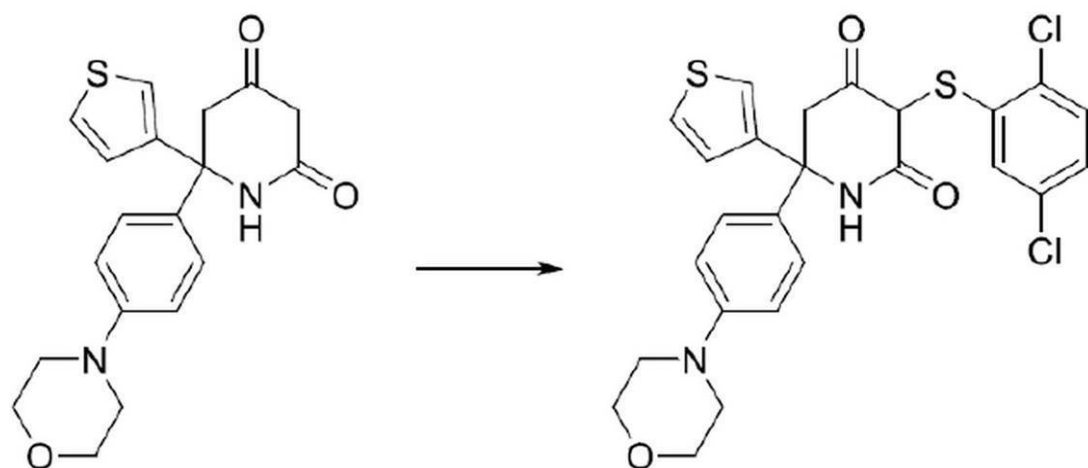
^1H NMR (MeOD-d₄, 300 MHz): δ = 7.51 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.87-3.84 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.21-3.17 (m, 4H).

【 0 2 1 6】

実施例10-3-(2,5-ジクロロフェニル)チオ)-6-(4-モルホリノフェニル)-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオンの調製

30

【化 4 1】



40

【 0 2 1 7】

この化合物を、6-(4-モルホリノフェニル)-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオンおよび1,2-ビス(2,5-ジクロロフェニル)ジスルファンを用いて、55%収率で、実施例2に従って調製した。

^1H NMR (MeOD-d₄, 400 MHz): δ = 7.50 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J =

50

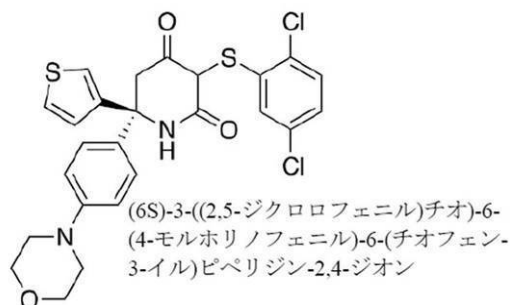
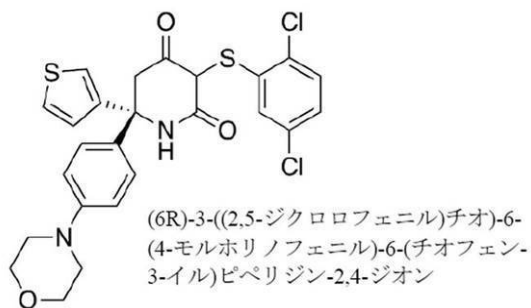
8.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.03 - 7.01 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.30 (d, $J = 2.8$ Hz), 3.84 - 3.82 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.20 - 3.17 (m, 4H).

【0218】

実施例10を、ラセミ体として、および加えて単一エナンチオマーとしてアッセイで試験した。エタノール/アセトニトリル/ジエチルアミン(90/10/0.1)溶媒系を用いる最終生成物のキラル分取HPLCによって個別のエナンチオマーを得ることができた。同じ溶媒系を用いるChiralpak ICカラム上でのHPLCによるエナンチオマーの分析は、エナンチオマーが、100.0% (エナンチオマー1: $R_t = 5.0$ 分) および99.4% (エナンチオマー2: $R_t = 7.0$ 分) e. e. で単離されたことを明らかにした。

10

【化42】

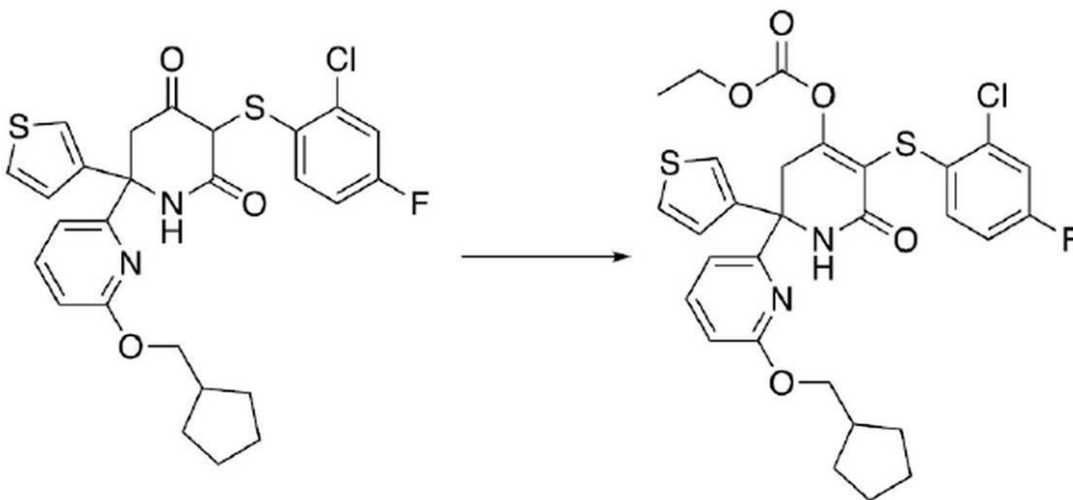


20

【0219】

実施例11-5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファニル] - 2 - [6 - (シクロペンチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル] - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルエチルカーボネートの調製

【化43】



30

40

【0220】

0 のDCM(1.5mL)中の3-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)チオ)-6-(6-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル)-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオン(80mg、0.15mmol、1当量)の溶液に、ジイソプリルアミンエチルアミン(40μL、0.23mmol、1.5当量)を添加した。0 で5分後、クロロギ酸エチル(17μL、0.18mmol、1.2当量)を添加し、反応物を0 で1.5時間撹拌した。反応物をNH₄Cl(2mL)および水(5mL)の飽和水性溶液の添加によってクエンチし、水相を酢酸エチル(3×10mL)

50

で抽出した。組み合わせられた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン/酢酸エチル：80/20～50/50）によって精製して、5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファニル]-2-[6-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル]-6-オキソ-2-(チオフェン-3-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イルエチルカーボネート(55 mg、91 μmol)を61%収率で得た。

^1H NMR (MeOD- d_4 , 400 MHz): δ = 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (td, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 3H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 3.94 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 4H), 1.38 - 1.27 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

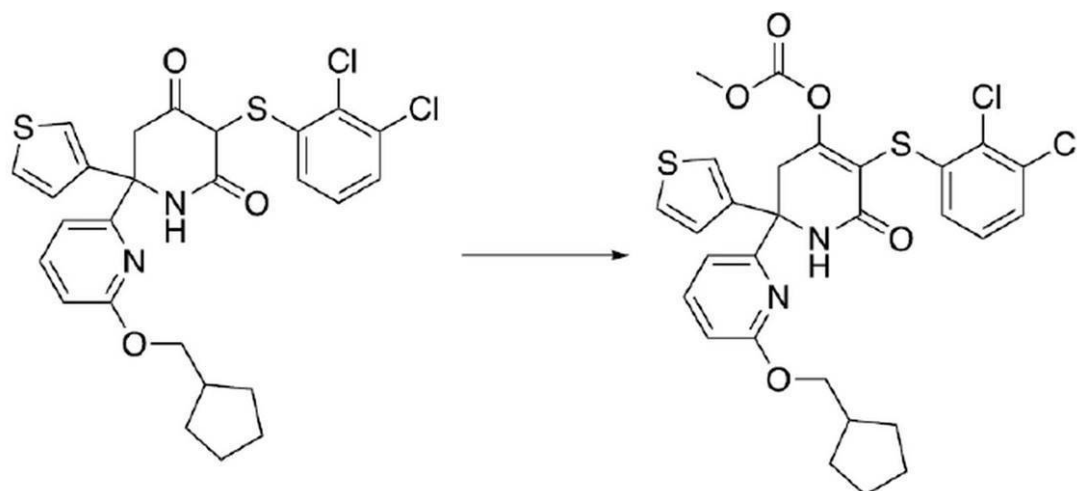
【0221】

^{13}C NMR (MeOD- d_4 , 100 MHz): δ = 166.1, 164.5 (d, J = 22.1 Hz), 164.4, 160.6, 151.8, 145.7, 141.1, 134.5 (d, J = 10.6 Hz), 131.5 (d, J = 8.6 Hz), 131.2 (d, J = 3.6 Hz), 127.7, 127.4, 123.5, 117.8 (d, J = 25.5 Hz), 116.1, 115.5 (d, J = 21.7 Hz), 115.1, 111.1, 71.3, 67.0, 62.8, 41.3, 40.2, 30.49, 30.43, 26.36, 26.32, 14.3

【0222】

実施例12-6'-[(シクロペンチルメトキシ)-5-((2,3-ジクロロフェニル)チオ)-6-オキソ-2-(チオフェン-3-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-[2,2'-ビピリジン]-4-イルメチルカーボネートの調製

【化44】



【0223】

この化合物を、クロロギ酸メチルおよび6-(6-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル)-3-((2,3-ジクロロフェニル)チオ)-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオンを用いて、51%収率で、実施例11に従って調製した。

【0224】

^1H NMR (MeOD- d_4 , 400 MHz): δ = 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7

. 09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 2H), 6.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 3.98 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 4H), 1.39 - 1.30 (m, 2H).

【0225】

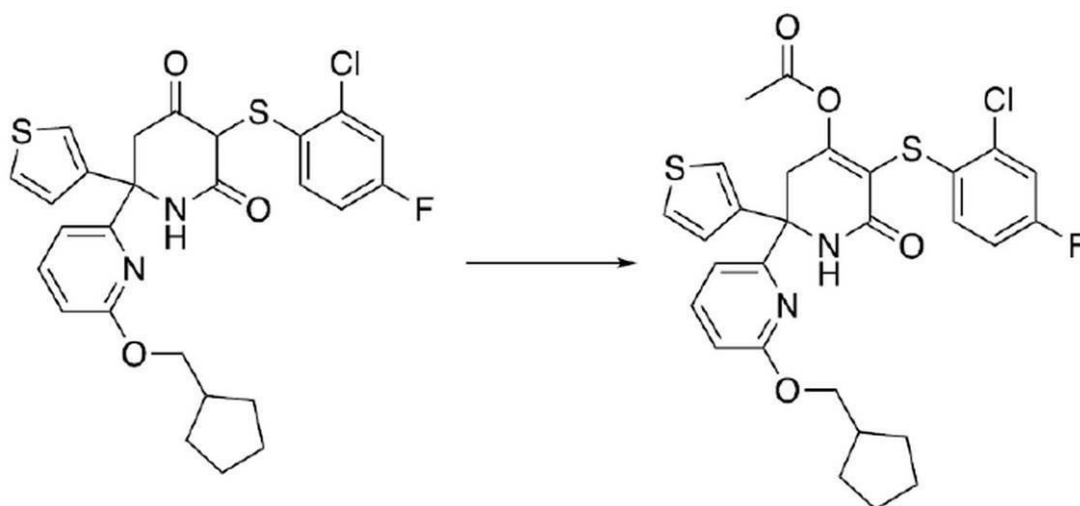
^{13}C NMR (MeOD-d₄, 101 MHz): = 167.0, 165.9, 164.5, 160.6, 152.4, 149.7, 145.7, 141.1, 138.9, 134.2, 130.4, 128.6, 128.2, 127.7, 127.5, 127.0, 123.6, 115.4, 115.2, 111.2, 71.3, 62.9, 56.8, 40.2, 30.46, 30.44, 26.3.

10

【0226】

実施例 13 - 5 - ((2-クロロ-4-フルオロフェニル)チオ)-6'-(シクロペンチルメトキシ)-6-オキソ-2-(チオフエン-3-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-[2,2'-ビピリジン]-4-イルアセテートの調製

【化45】



20

30

【0227】

この化合物を、塩化アセチルおよび3-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)チオ)-6-(6-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル)-6-(チオフエン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオンを用いて、42%収率で、実施例11に従って調製した。

【0228】

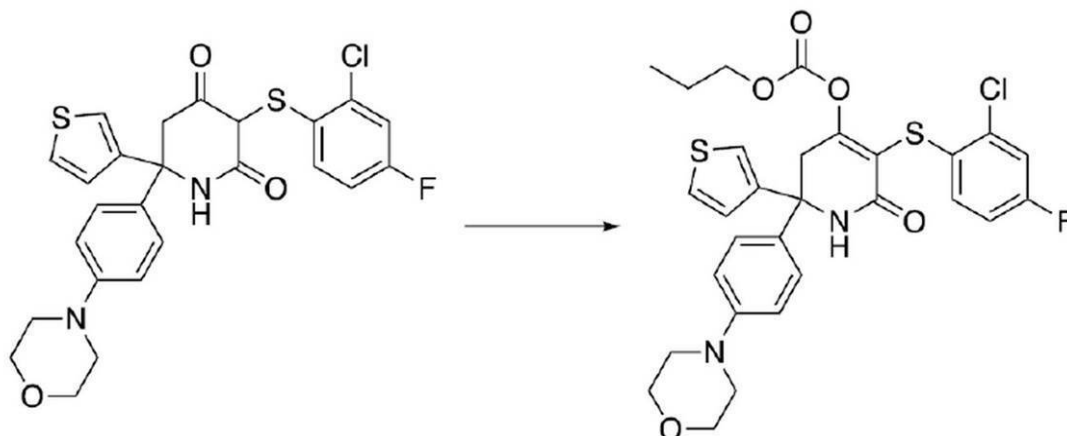
^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): = 7.66 (br s, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.23 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.62 - 6.57 (m, 2H), 6.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 4H), 3.25 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 4H), 1.40 - 1.32 (m, 2H).

40

【0229】

実施例 14 - 5 - ((2-クロロ-4-フルオロフェニル)チオ)-2-(4-ホルリノフェニル)-6-オキソ-2-(チオフエン-3-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イルプロピルカーボネートの調製

【化 4 6】



10

【 0 2 3 0】

この化合物を、3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンおよびクロロギ酸 n - プロピルを用いて、68%収率で、実施例 11 に従って調製した。

【 0 2 3 1】

^1H NMR (MeOD - d₄ , 400 MHz) : δ = 7.52 (dd , J = 5.2 , 2.8 Hz , 1H) , 7.35 - 7.33 (m , 1H) , 7.31 (d , J = 8.8 Hz , 2H) , 7.16 - 7.13 (m , 2H) , 7.00 (d , J = 8.8 Hz , 2H) , 6.64 (td , J = 8.4 , 2.8 Hz , 1H) , 6.20 (dd , J = 8.8 , 6.0 Hz , 1H) , 4.17 (t , J = 6.4 Hz , 2H) , 3.87 - 3.85 (m , 4H) , 3.60 (br s , 2H) , 3.21 - 3.18 (m , 4H) , 1.71 (sext , J = 7.2 Hz , 2H) , 0.97 (t , J = 7.2 Hz , 3H) .

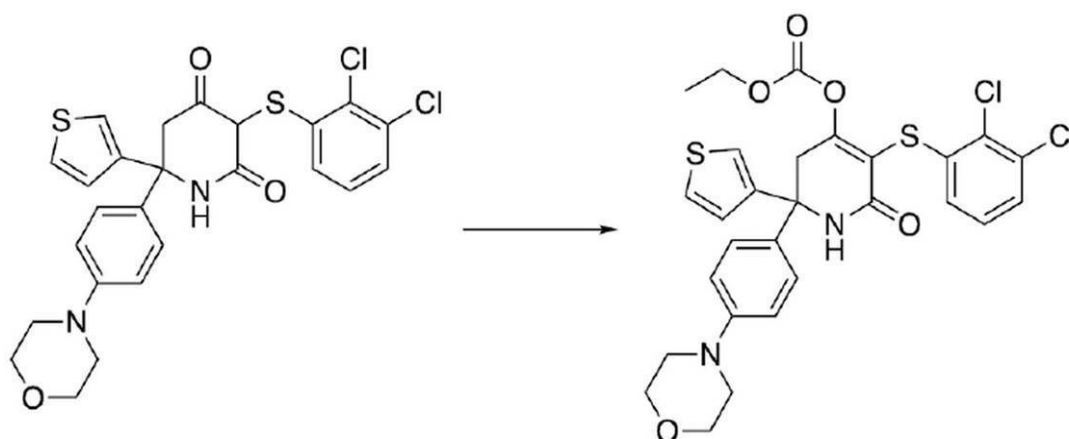
20

【 0 2 3 2】

実施例 15 - 5 - ((2 , 3 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルエチルカーボネートの調製

30

【化 4 7】



40

【 0 2 3 3】

この化合物を、3 - ((2 , 3 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンおよびクロロギ酸エチルを用いて、60%収率で、実施例 11 に従って調製した。

【 0 2 3 4】

^1H NMR (MeOD - d₄ , 300 MHz) : δ = 7.51 (dd , J = 5.1 , 3.0 Hz , 1H) , 7.35 (dd , J = 6.0 , 1.5 Hz , 1H) , 7.3

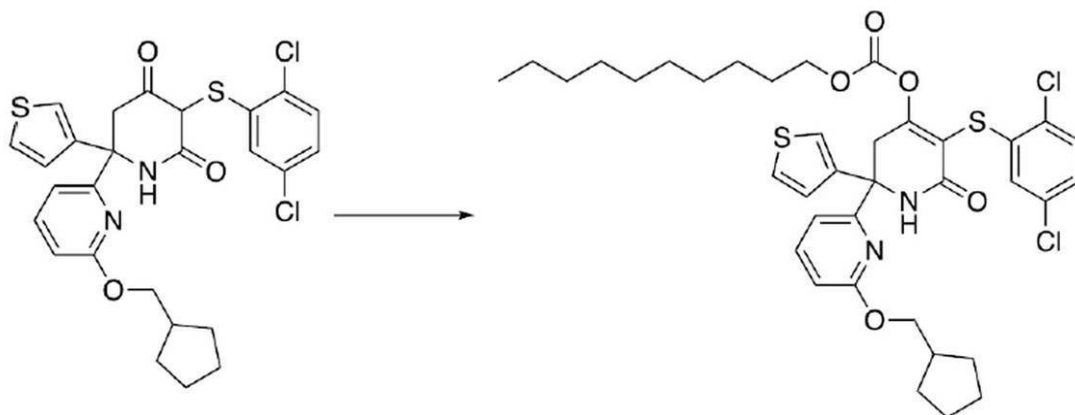
50

1 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.78 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.19 - 3.16 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 4H).

【0235】

実施例 16 - 6' - (シクロペンチルメトキシ) - 5 - ((2, 5 - ジクロロフェニル)チオ) - 6 - オキソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - [2, 2' - ビピリジン] - 4 - イルデシルカーボネートの調製
【化 48】

10



20

【0236】

この化合物を、6 - (6 - (シクロペンチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 3 - ((2, 5 - ジクロロフェニル)チオ) - 6 - (チオフエン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオンおよびデシルカルボノクロリドを用いて、50%収率で、実施例 11 に従って調製した。

^1H NMR (MeOD - d_4 , 400 MHz): δ = 7.80 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 4.8, 2.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 3H), 6.80 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 4H), 4.09 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.38 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 6H), 1.42 - 1.32 (m, 16H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

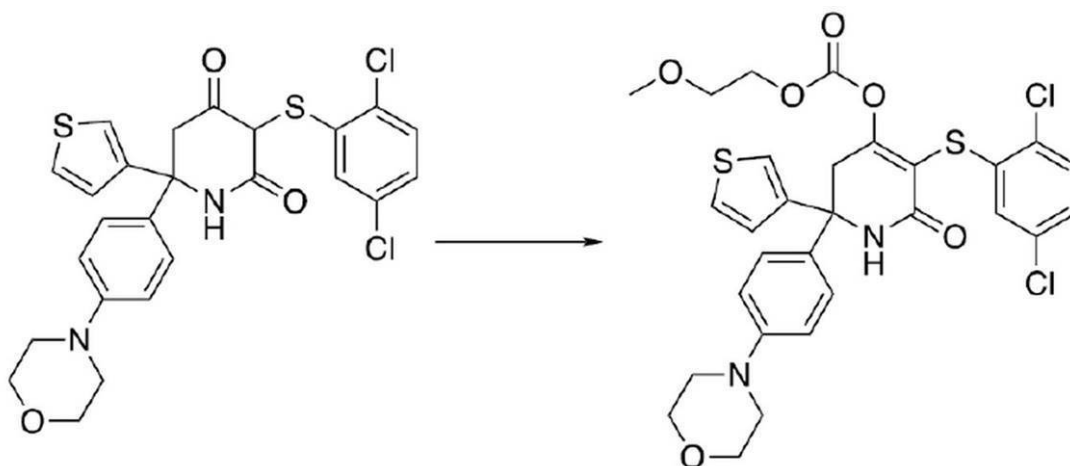
^{13}C NMR (MeOD - d_4 , 100 MHz): δ = 166.5, 164.5, 164.1, 160.7, 151.6, 146.0, 141.6, 138.1, 133.9, 131.9, 130.7, 128.13, 127.98, 127.96, 127.6, 123.4, 115.0, 114.6, 111.4, 101.2, 71.11, 71.09, 62.6, 32.9, 30.52, 30.49, 30.48, 30.32, 30.15, 29.4, 26.6, 26.37, 26.33, 23.7, 14.8.

40

【0237】

実施例 17 - 5 - ((2, 5 - ジクロロフェニル)チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフエン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル(2 - メトキシエチル)カーボネートの調製

【化 4 9】



10

【0238】

この化合物を、3 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンおよびクロロギ酸 2 - (メトキシ) エチルを用いて、60%収率で、実施例 11 に従って調製した。

【0239】

^1H NMR (MeOD - d_4 , 300 MHz) : δ = 7.46 (dd , J = 5.1 , 3.0 Hz , 1H) , 7.31 - 7.28 (m , 2H) , 7.28 - 7.25 (d , J = 8.4 Hz , 2H) , 7.10 (dd , J = 5.1 , 1.5 Hz , 1H) , 7.05 (d , J = 8.7 , 2.4 Hz , 1H) , 6.98 (d , J = 9.0 Hz , 2H) , 6.42 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 4.57 (s , 1H) , 4.34 - 4.31 (m , 2H) , 3.84 - 3.81 (m , 4H) , 3.63 - 3.59 (m , 4H) , 3.34 (s , 3H) , 3.18 - 3.15 (m , 4H) .

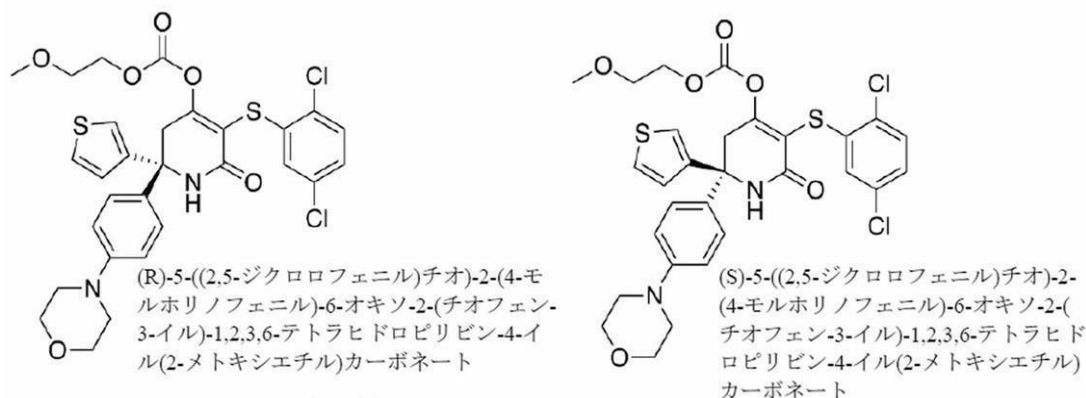
20

【0240】

実施例 17 の化合物を、ラセミ体として、および加えて単一エナンチオマーとしてアッセイで試験した。エタノール / アセトニトリル / ジエチルアミン (90 / 10 / 0.1) 溶媒系を用いる出発材料のキラル分取 HPLC によって個別のエナンチオマーを得ることができた。同じ溶媒系を用いる Chiral Pak IC カラム上での分析 HPLC によるエナンチオマーの分析は、エナンチオマーが、100% (エナンチオマー 1 : R_t = 5.0 分) および 99.4% (エナンチオマー 2 : R_t = 7.0 分) e . e . で単離されたことを明らかにした。実施例 11 における方法が次いで各エナンチオマーに対して個別に行われ得る。

30

【化 5 0】



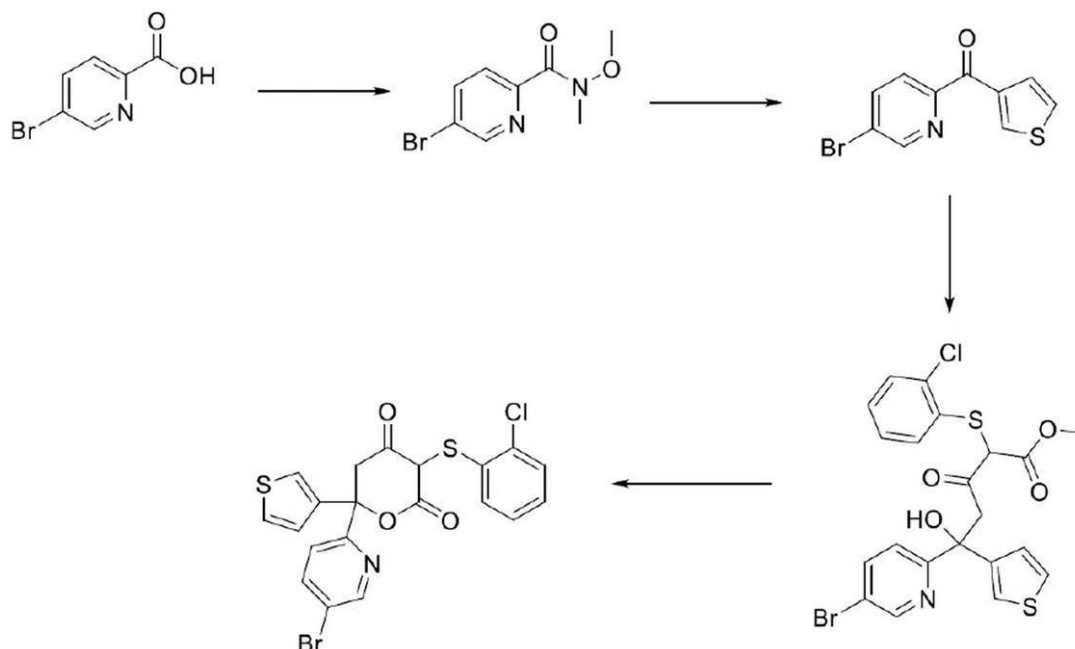
40

【0241】

実施例 18 - 6 - (6 - プロモ - 2 - ピリジル) - 3 - (2 - クロロフェニル) スルファニル - 6 - (3 - チエニル) テトラヒドロピラン - 2 , 4 - ジオンの調製

50

【化 5 1】



10

【0242】

20

ステップ A : 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (21.1 g、130 mmol) を、0 の DCM 中の 5 - ブロモピコリン酸 (20.2 g、100 mmol) の溶液に添加した。混合物を 0 で 2 時間攪拌し、トリメチルアミン (42 mL、300 mmol) を添加した。攪拌を 0 で 45 分間継続し、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (12.7 g、130 mmol) を添加した。混合物を、一晚室温まで加温し、DCM (300 mL) で希釈した。有機相を水性飽和 NH_4Cl (2 回)、水、および水性飽和 NaHCO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、5 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチルピコリンアミドを 58 % 収率で得た。

【0243】

30

ステップ B : - 78 のジイソプロピルエーテル (175 mL) 中の 3 - プロモチオフェン (6.5 mL、69 mmol) の溶液に、ヘキサン中の n - ブチルリチウム (27.6 mL、69 mmol) の溶液を 15 分かけてゆっくり添加した。混合物を - 78 で 30 分間攪拌し、ジイソプロピルエーテル (10 mL) 中の 5 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチルピコリンアミド (14.1 g、57.6 mmol) を添加した。混合物を - 78 ~ - 70 °C で 2 時間攪拌した。飽和水性 NH_4Cl (75 mL) を添加し、水相を酢酸エチル (3 回) で抽出した。組み合わせられた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶出液 : ヘプタン / 酢酸エチル = 20 % ~ 30 ~ 50) によって精製して、(5 - ブロモピリジン - 2 - イル) (チオフェン - 3 - イル) メタノン を 66 % 収率で得た。

【0244】

40

ステップ C : - 78 の THF (4 mL) 中のジイソプロピルアミン (309 μL 、2.2 mmol) の溶液に、ヘキサン中の n - ブチルリチウム (0.84 mL、2.1 mmol) の溶液を添加した。- 78 で 10 分後、THF (2 mL) 中の 2 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 3 - オキソブタン酸メチル (259 mg、1.0 mmol) を添加した。混合物を 0 で 30 分間攪拌し、THF (2 mL) 中の (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) (チオフェン - 3 - イル) メタノン (161 mg、0.6 mmol) を添加した。0 で 1.5 時間後、反応物を水性飽和 NH_4Cl でクエンチし、水相を酢酸エチル (3 回) で抽出した。組み合わせられた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶出液 : ヘプタン / 酢酸エチル = 10 % ~ 20) によって精製して、メチル 5 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イ

50

ル) - 2 - ((2 - クロロフェニル)チオ) - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 5 - (チオフェン - 3 - イル)ペンタノエートを 83% 収率で得た。

【0245】

ステップ D: メタノール (2.4 mL) 中のメチル 5 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - ((2 - クロロフェニル)チオ) - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 5 - (チオフェン - 3 - イル)ペンタノエート (255 mg、0.48 mmol) および K_2CO_3 (200 mg、1.44 mmol) の溶液を、60 で 6 時間を撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水および水性 HCl で希釈した。水相を酢酸エチル (3 回) で抽出し、組み合わされた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶出液: ヘプタン / 酢酸エチル = 20%) によ

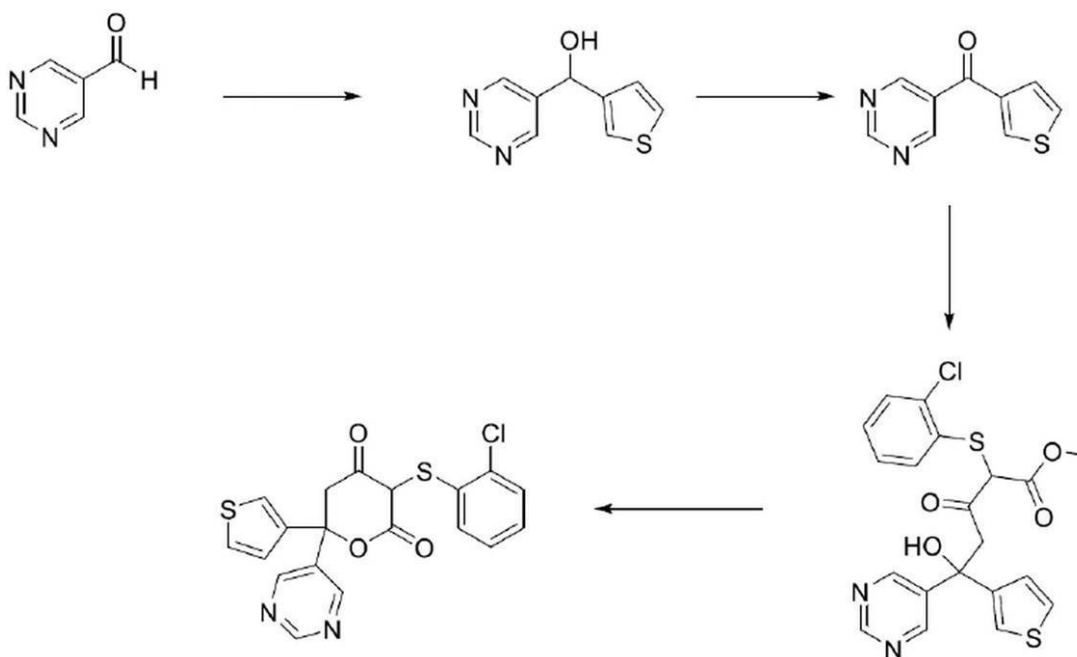
10

って精製して、6 - (6 - プロモ - 2 - ピリジル) - 3 - (2 - クロロフェニル)スルファニル - 6 - (3 - チエニル)テトラヒドロピラン - 2, 4 - ジオンを 61% 収率で得た。
 1H NMR (300 MHz): δ = 8.61 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 17.4 Hz, 1H)

20

【0246】

実施例 19 - 3 - ((2 - クロロフェニル)チオ) - 6 - (ピリミジン - 5 - イル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル)ジヒドロ - 2H - ピラン - 2, 4 (3H) - ジオンの調製
 【化 52】



30

40

【0247】

ステップ A: -78 の THF (63 mL) 中のピリミジン - 5 - カルボアルデヒド (1.0 g、6.3 mmol) の溶液に、ヘキサン中のテトラメチルエチレンジアミン (1.4 mL、9.5 mmol) および n - ブチルリチウム (2.8 mL、6.9 mmol) を添加した。-78 で 30 分後、チオフェン - 3 - カルボアルデヒド (830 μ L、9.5 mmol) を添加し、混合物を 1.5 時間の期間かけて -40 まで加温し、-40 でさらに 30 分間撹拌した。反応物を、水性飽和 NH_4Cl の添加によって停止し、酢

50

酸エチルで希釈した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出液：ヘプタン/酢酸エチル＝30%～50～70）によって精製して、ピリミジン-5-イル（チオフェン-3-イル）メタノールを41%収率で得た。

【0248】

ステップB：0 のジクロロメタン中のピリミジン-5-イル（チオフェン-3-イル）メタノール（480mg、2.5mmol）の溶液に、TEMPO（3.9mg、25 μ mol）、KBr（20mg、0.25mmol）、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（41mg、0.12mmol）、およびNaOCl水溶液（2.4mL、3.2mmol）を添加した。混合物を0 で1.5時間激しく攪拌し、水で希釈した。水相をジクロロメタン（2回）で抽出し、組み合わせられた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出液：ヘプタン/酢酸エチル＝20%～30～50）によって精製して、ピリミジン-5-イル（チオフェン-3-イル）メタノールを60%収率で得た。

10

【0249】

ステップC：メチル2-（（2-クロロフェニル）チオ）-5-ヒドロキシ-3-オキソ-5-（ピリミジン-5-イル）-5-（チオフェン-3-イル）ペンタノエートを、ピリミジン-5-イル（チオフェン-3-イル）メタノールを用いて、56%収率で、実施例18、ステップCに従って調製した。

20

【0250】

ステップD：メタノール中のメチル2-（（2-クロロフェニル）チオ）-5-ヒドロキシ-3-オキソ-5-（ピリミジン-5-イル）-5-（チオフェン-3-イル）ペンタノエート（250mg、0.78mmol）および K_2CO_3 （323mg、2.34mmol）の溶液を、還流下で7時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水および水性HClで希釈した。水相を酢酸エチル（3回）で抽出し、組み合わせられた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出液：DCM/MeOH＝0%～1～2%）によって精製して、3-（（2-クロロフェニル）チオ）-6-（ピリミジン-5-イル）-6-（チオフェン-3-イル）ジヒドロ-2H-ピラン-2,4（3H）-ジオンを30%収率で得た。

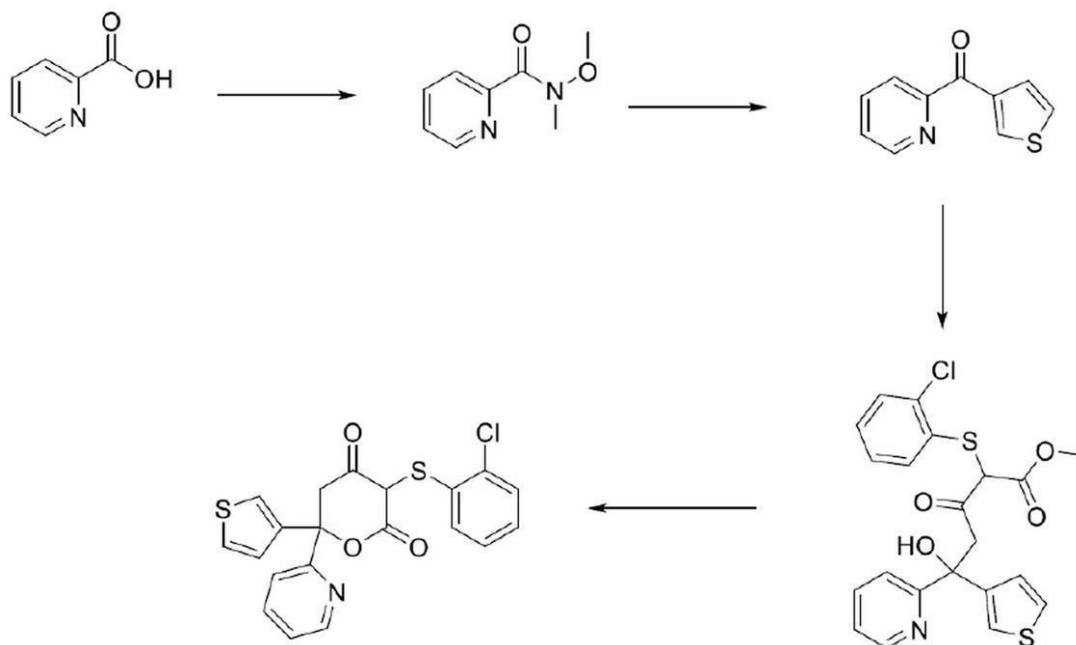
30

^1H NMR（300 MHz）： δ ＝9.11（s，1H），8.81（s，2H），7.48-7.47（m，2H），7.21-7.13（m，2H），6.95-6.90（m，1H），6.80-6.75（m，1H），5.90（d，J＝8.1 Hz，1H），3.63（d，J＝17.4 Hz，1H），3.48（d，J＝17.4 Hz，1H）。

【0251】

実施例20-3-（（2-クロロフェニル）チオ）-6-（ピリジン-2-イル）-6-（チオフェン-3-イル）ジヒドロ-2H-ピラン-2,4（3H）-ジオンの調製

【化 5 3】



10

20

【0252】

ステップA：0 のDCM中の2-ピコリン酸（5.0g、41mmol）の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール（8.6g、53mmol）を添加した。混合物を0 で1.5時間攪拌し、トリメチルアミン（17mL、120mmol）およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（5.2g、53mmol）を添加した。混合物を、一晚室温まで加温し、DCM（300mL）で希釈した。有機相を、水性HCl 1Mおよび水性飽和NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出液：ヘプタン/酢酸エチル＝30%～50～70%）によって精製して、N-メトキシ-N-メチルピコリンアミドを81%収率で得た。

30

【0253】

ステップB：ピリジン-2-イル（チオフェン-3-イル）メタノンを、N-メトキシ-N-メチルピコリンアミドを用いて、91%収率で、実施例18、ステップBに従って調製した。

【0254】

ステップC：メチル2-（（2-クロロフェニル）チオ）-5-ヒドロキシ-3-オキソ-5-（ピリジン-2-イル）-5-（チオフェン-3-イル）ペンタノエートを、ピリジン-2-イル（チオフェン-3-イル）メタノンを用いて、79%収率で、実施例18、ステップCに従って調製した。

【0255】

ステップD：3-（（2-クロロフェニル）チオ）-6-（ピリジン-2-イル）-6-（チオフェン-3-イル）ジヒドロ-2H-ピラン-2,4（3H）-ジオンを、61%収率で、実施例18、ステップDに従って調製した。

40

¹H NMR（300 MHz）： = 8.40 - 8.38（m, 1H）, 7.65 - 7.57（m, 2H）, 7.22 - 7.13（m, 3H）, 7.09 - 6.95（m, 2H）, 6.71（td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H）, 6.56（td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H）, 5.71（dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H）, 3.86（d, J = 17.4 Hz, 1H）, 3.45（d, J = 17.4 Hz, 1H）。

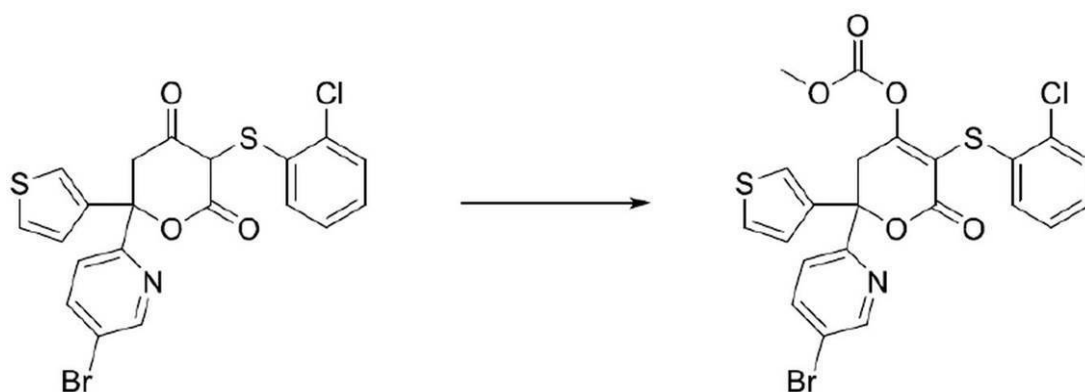
【0256】

実施例21-2-（5-プロモピリジン-2-イル）-5-（（2-クロロフェニル）チオ）-6-オキソ-2-（チオフェン-3-イル）-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン

50

- 4 - イルメチルカーボネートの調製

【化 5 4】



10

【 0 2 5 7 】

0 の D C M 中の 6 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 3 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオンの溶液に、ジイソプロピルアミンエチルアミンを添加した。0 で 5 分後、クロロギ酸メチルを添加し、反応物を 0 で 1 . 5 時間撹拌した。反応物を水 (2 m L) の添加によってクエンチし、水相を D C M (3 x 1 0 m L) で抽出した。組み合わされた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : ヘプタン / 酢酸エチル : 9 0 / 1 0 ~ 7 0 / 3 0) によって精製して、2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 5 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチルカーボネートを 2 4 % 収率で得た。

20

【 0 2 5 8 】

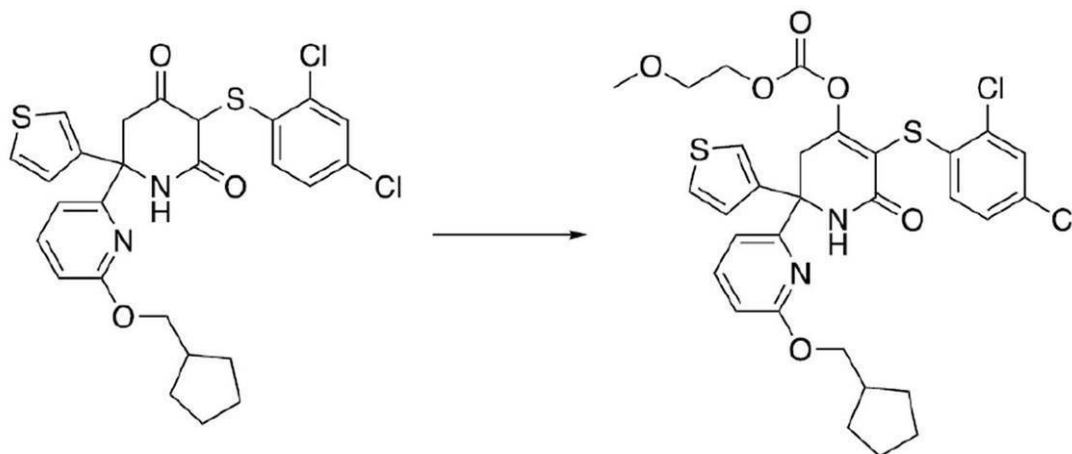
^1H NMR (3 0 0 M H z) : δ = 8 . 6 2 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (d d , J = 8 . 7 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 4 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 3 5 (m , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 2 7 - 7 . 2 4 (m , 1 H) , 7 . 1 2 - 7 . 0 3 (m , 2 H) , 6 . 9 1 - 6 . 8 5 (m , 1 H) , 6 . 3 4 (d d , J = 7 . 8 , 1 . 5 H z , 1 H) , 4 . 0 7 (d , J = 1 8 . 0 H z , 1 H) , 3 . 8 7 (s , 3 H) , 3 . 7 9 (d , J = 1 8 . 0 H z , 1 H) .

30

【 0 2 5 9 】

実施例 2 2 - 6 ' - (シクロペンチルメトキシ) - 5 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2 , 2 ' - ピピリジン] - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネートの調製

【化 5 5】



40

【 0 2 6 0 】

50

この化合物を、6 - (6 - (シクロペンチルメトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - ((2 , 4 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンおよびクロロギ酸 2 - メトキシメチルを用いて、58%収率で、実施例 21 に従って調製した。

【 0 2 6 1 】

^1H NMR (300 MHz) : δ = 7.59 (dd , J = 8.4 , 7.2 Hz , 1H) , 7.32 (dd , J = 5.1 , 3.0 Hz , 1H) , 7.22 - 7.20 (m , 2H) , 7.04 (dd , J = 5.1 , 1.5 Hz , 1H) , 6.88 (dd , J = 7.2 , 0.6 Hz , 1H) , 6.82 (dd , J = 8.4 , 2.4 Hz , 1H) , 6.70 (dd , J = 8.4 , 0.6 Hz , 1H) , 6.30 (d , J = 8.4 Hz , 1H) , 4.35 - 4.32 (m , 2H) , 4.17 - 4.15 (m , 2H) , 3.60 (d , J = 17.1 Hz , 1H) , 3.64 - 3.61 (m , 2H) , 3.38 (s , 3H) , 3.34 (d , J = 17.1 Hz , 1H) , 2.36 - 2.27 (m , 1H) , 1.86 - 1.76 (m , 2H) , 1.67 - 1.53 (m , 4H) , 1.39 - 1.30 (m , 2H) .

10

【 0 2 6 2 】

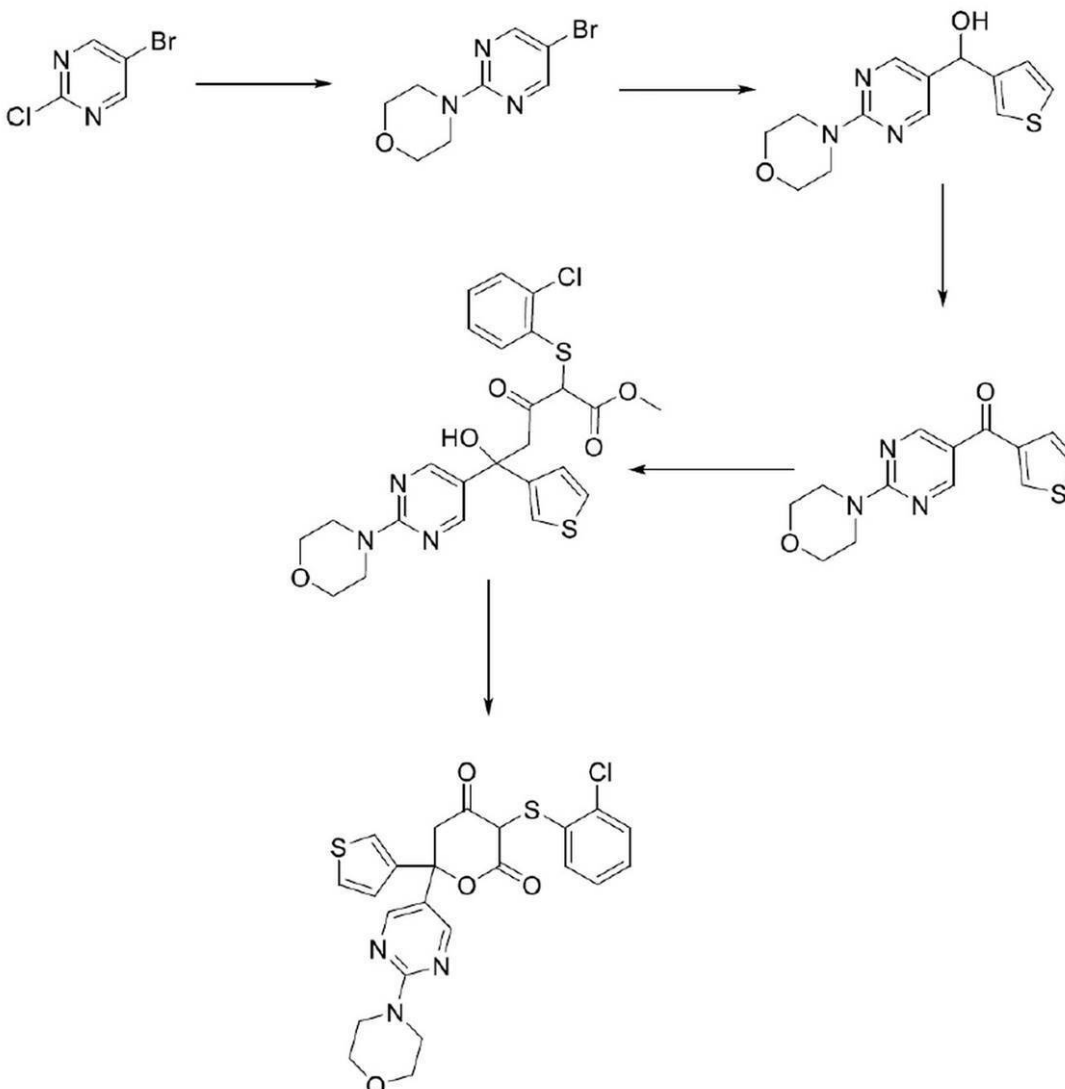
実施例 23 - 3 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 6 - (2 - モルホリノピリジン - 5 - イル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオンの調製

20

【 化 5 6 】

30

40



【 0 2 6 3 】

50

ステップA：室温のMeCN（70 mL）中のモルホリン（1.44 g、16.5 mmol）の溶液に、K₂CO₃（2.28 g、16.5 mmol）を添加した。室温で1時間後、5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン（2.90 g、15 mmol）を添加し、反応混合物を還流で18時間撹拌した。反応を水（50 mL）の添加によって停止し、相を分離した。水相を酢酸エチル（2 x 50 mL）で抽出し、組み合わせられた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-（5-ブロモピリミジン-2-イル）モルホリンを定量的収率で得た。

【0264】

ステップB：-78 のTHF（150 mL）中の4-（5-ブロモピリミジン-2-イル）モルホリン（3.6 g、14.9 mmol）の溶液に、ヘキサン中のTMEDA（3.33 mL、22.4 mmol）およびn-ブチルリチウム（6.6 mL、16.4 mmol）を添加した。-78 で30分後、チオフェン-3-カルボアルデヒド（1.96 mL、22.4 mmol）を添加し、混合物を-78 ~ -70 で2時間撹拌した。反応物を、水性飽和NH₄Clの添加によって停止し、酢酸エチル（2 x 100 mL）で抽出した。組み合わせられた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出液：ヘプタン/酢酸エチル = 15 ~ 20 ~ 30 ~ 50 ~ 70 %）によって精製して、（2-モルホリノピリミジン-5-イル）（チオフェン-3-イル）メタノールを76 %収率で得た。

10

【0265】

ステップC：0 のDCM（2 mL）中の（2-モルホリノピリミジン-5-イル）（チオフェン-3-イル）メタノール（310 mg、1.12 mmol）、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（19.0 mg、0.06 mmol）、KBr（13.3 mg、0.11 mmol）、およびTEMPO（1.8 mg、0.01 mmol）の溶液に、NaOCl水溶液（1.08 g、1.45 mmol）を添加した。反応混合物を0 で1.5時間撹拌し、水性飽和Na₂S₂O₃（5 mL）および水性飽和NaHCO₃（5 mL）の添加によって停止した。水相をDCM（3 x 10 mL）で抽出し、組み合わせられた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘプタン/EA：20 ~ 30 ~ 50 %）によって精製して、（2-モルホリノピリミジン-5-イル）（チオフェン-3-イル）メタノールを78 %収率で得た。DMF（36 mL）中のアセト酢酸メチル（1.3 mL、12.1 mmol）、2-クロロ-フェニル-ジスルフィド（3.8 g、13.3 mmol）、およびK₂CO₃（5.0 g、36 mmol）の混合物を、95 で4時間撹拌した。混合物を、メチルtert-ブチルエーテル（100 mL）および水性HCl 1 M（50 mL）で希釈した。有機相をブライン（3 x 100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出液：ヘプタン/酢酸エチル：1 % ~ 2 ~ 3 ~ 5 %）によって精製して、2-（（2-クロロフェニル）チオ）-3-オキソブタン酸メチルを39 %収率で得た。

20

30

【0266】

ステップD：-78 のTHF（5 mL）中のジイソプロピルアミン（0.34 mL、2.4 mmol）の溶液に、ヘキサン中のn-ブチルリチウム（0.88 mL、2.2 mmol）をゆっくり添加した。-78 で10分後、THF（2 mL）中の2-（（2-クロロフェニル）チオ）-3-オキソブタン酸メチル（285 mg、1.1 mmol）を添加し、撹拌を0 で30分間継続した。

40

THF（2 mL）中の（2-モルホリノピリミジン-5-イル）（チオフェン-3-イル）メタノール（230 mg、0.84 mmol）を添加し、混合物を0 で1時間撹拌した。反応を水性飽和NH₄Cl（5 mL）の添加によって停止し、水相を酢酸エチル（3 x 10 mL）で抽出し、組み合わせられた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出液：DCM ~ 1 % MeOH ~ 2 ~ 4 %）によって精製して、メチル2-（（2-クロロフェニル

50

）チオ） - 5 - ヒドロキシ - 5 - （ 2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル） - 3 - オキソ - 5 - （チオフェン - 3 - イル）ペンタノエートを 98% 収率で得た。

【 0 2 6 7 】

ステップ E：メタノール（ 4 mL ）中のメチル 2 - （（ 2 - クロロフェニル）チオ） - 5 - ヒドロキシ - 5 - （ 2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル） - 3 - オキソ - 5 - （チオフェン - 3 - イル）ペンタノエート（ 439 mg、 0.82 mmol ）および K_2CO_3 （ 340 mg、 2.5 mmol ）の溶液を、還流で 5 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水（ 5 mL ）および水性 HCl 1 M（ 5 mL ）で希釈した。水相を酢酸エチル（ 3 x 10 mL ）で抽出し、組み合わせられた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶出液：DCM ~ 1% MeOH ~ 2 ~ 4%）によって精製して、3 - （（ 2 - クロロフェニル）チオ） - 6 - （ 2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル） - 6 - （チオフェン - 3 - イル）ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2, 4（ 3 H） - ジオンを 43% 収率で得た。

10

【 0 2 6 8 】

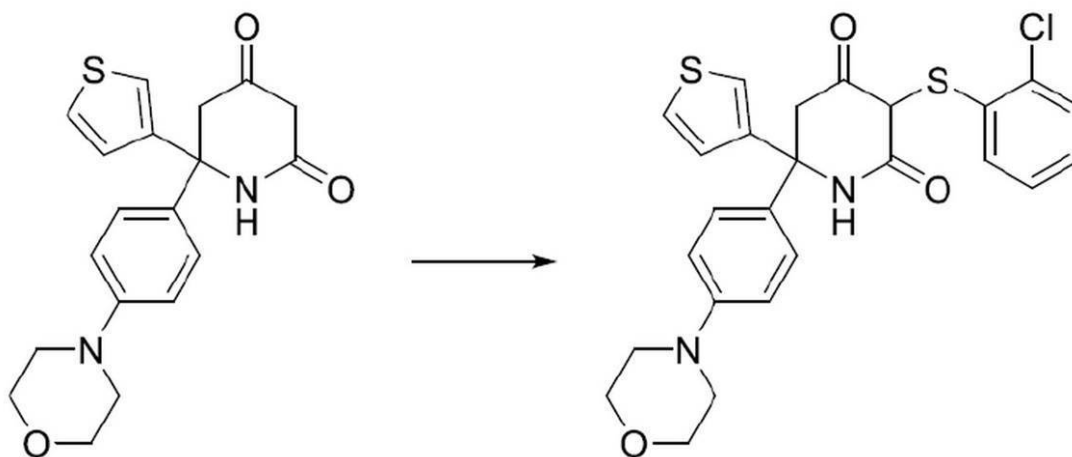
1H NMR（ 300 MHz ）： δ = 8.31（ s, 2 H ）, 7.43 - 7.40（ m, 1 H ）, 7.34（ dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1 H ）, 7.29 - 7.26（ m, 1 H ）, 7.11（ dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1 H ）, 7.05（ td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1 H ）, 6.88（ td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1 H ）, 6.21（ dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1 H ）, 3.98 - 3.94（ m, 1 H ）, 3.83 - 3.73（ m, 8 H ）, 3.47（ s, 2 H ）。

20

【 0 2 6 9 】

実施例 24 - 3 - （（ 2 - クロロフェニル）チオ） - 6 - （ 4 - モルホリノフェニル） - 6 - （チオフェン - 3 - イル）ピペリジン - 2, 4 - ジオンの調製（ WO 2015 / 142903 における実施例 44 ）

【 化 5 7 】



30

【 0 2 7 0 】

メタノール（ 1.5 mL ）中の 6 - （ 4 - モルホリノフェニル） - 6 - （チオフェン - 3 - イル）ピペリジン - 2, 4 - ジオン（ 50 mg、 0.14 mmol ）, 1, 2 - ビス（ 2 - クロロフェニル）ジスルファン（ 48 mg、 0.17 mmol ）, および K_2CO_3 （ 58 mg、 0.42 mmol ）の溶液を、還流で 2 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水（ 3 mL ）および水性 HCl 1 M（ 1 mL ）で希釈した。水相を酢酸エチル（ 3 x 5 mL ）で抽出し、組み合わせられた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、ヘプタン / 酢酸エチル： 2 / 1 ~ 1 / 1 ~ 1 / 3 ）によって精製して、3 - （（ 2 - クロロフェニル）チオ） - 6 - （ 4 - モルホリノフェニル） - 6 - （チオフェン - 3 - イル）ピペリジン - 2, 4 - ジオンを 61% 収率で得た。分析データは、文献（ ACS Med. Chem. Lett. 7 : 896 - 901, 2016 ）と同一であった。

40

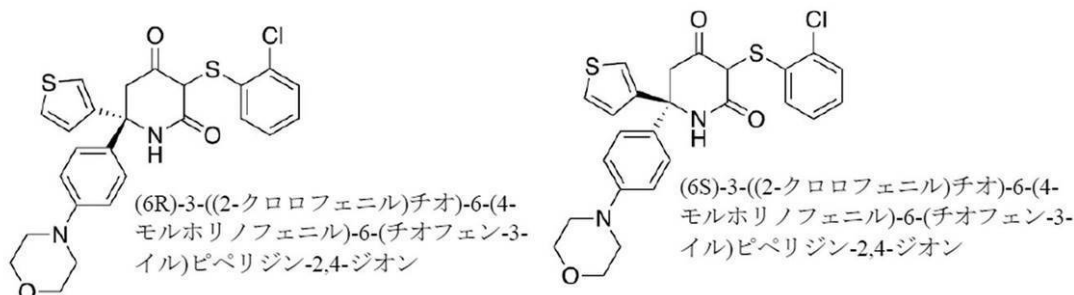
50

【0271】

実施例24の化合物を、ラセミ体として、および加えて単一エナンチオマーとしてアッセイで試験した。エタノール/アセトニトリル/ジエチルアミン(90/10/0.1)溶媒系を用いる最終生成物のキラル分取HPLCによって個別のエナンチオマーを得ることができた。同じ溶媒系を用いるChiral Pak ICカラム上での分析HPLCによるエナンチオマーの分析は、エナンチオマーが、100%(エナンチオマー1: R_t = 5.5分)および97%(エナンチオマー2: R_t = 7.5分)e.e.で単離されたことを明らかにした。

【化58】

10

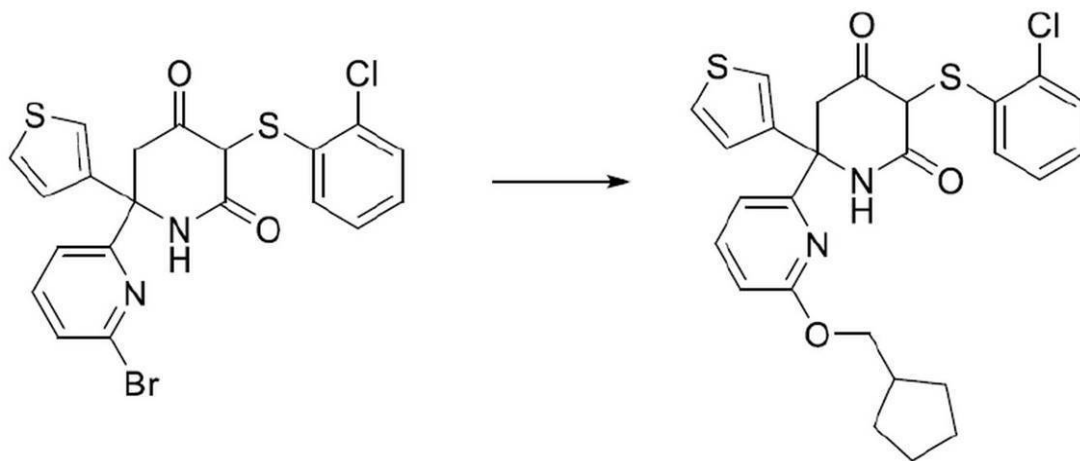


【0272】

実施例25 - 3 - ((2-クロロフェニル)チオ) - 6 - (6 - (シクロペンチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル)ピペリジン - 2, 4 - ジオンの調製(WO2015/142903における実施例194)

20

【化59】



30

【0273】

0のTHF(3mL)中のNaH(61mg、1.5mmol)の懸濁液に、CpMeOH(0.16mL、1.5mmol)を添加した。0で30分後、6-(6-プロモピリジン-2-イル)-3-((2-クロロフェニル)チオ)-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオン(150mg、0.30mmol)を添加し、反応混合物を還流で18時間撹拌した。反応を水(10mL)およびHCl 1M(3mL)の添加によって停止した。水相を酢酸エチル(3x10mL)で抽出し、組み合わされた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出液:ヘプタン/酢酸エチル:8/2~7/3~1/1)によって精製して、3-((2-クロロフェニル)チオ)-6-(6-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル)-6-(チオフェン-3-イル)ピペリジン-2,4-ジオンを62%収率で得た。

40

【0274】

¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄): δ = 7.70(t, J = 7.8

50

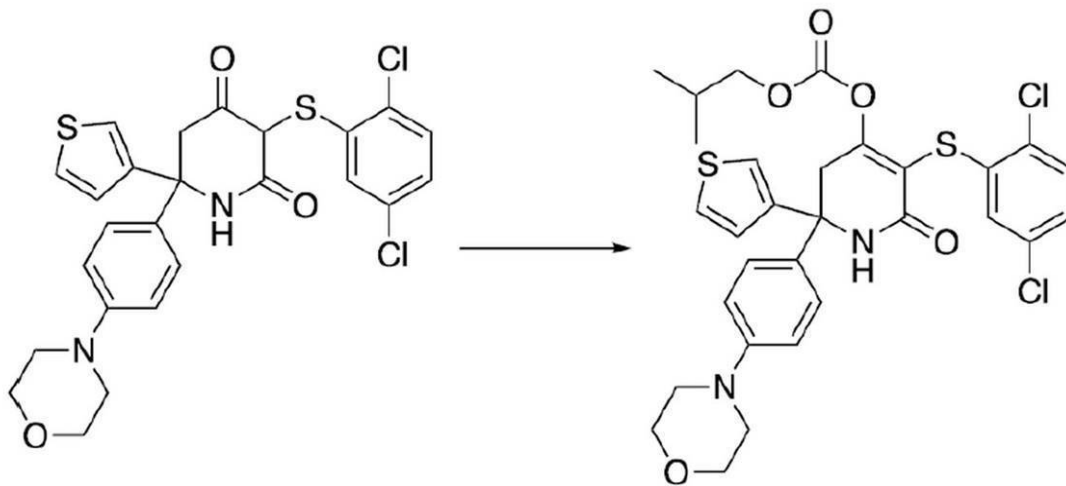
H z , 1 H) , 7 . 4 3 (d d , J = 5 . 0 , 3 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 8 (b r s , 1 H) , 7 . 2 2 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 1 5 - 7 . 1 2 (m , 2 H) , 6 . 9 4 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 7 7 - 6 . 7 3 (m , 2 H) , 5 . 9 8 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 2 2 (m , 2 H) , 3 . 9 1 (d , J = 1 6 . 4 H z , 1 H) , 3 . 4 5 (d , J = 1 6 . 4 H z , 1 H) , 3 . 4 5 (s , 1 H) , 2 . 3 5 - 2 . 2 8 (m , 1 H) , 1 . 8 2 - 1 . 7 3 (m , 2 H) , 1 . 6 4 - 1 . 5 1 (m , 4 H) , 1 . 3 8 - 1 . 3 0 (m , 2 H) .

【 0 2 7 5 】

実施例 2 6 - 5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルイソブチルカーボネートの調製

10

【 化 6 0 】



20

【 0 2 7 6 】

この化合物を、3 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンおよびクロロギ酸イソブチルを用いて、60%収率で、実施例 1 1 における方法に従って調製した。

¹ H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : = 7 . 3 7 (d d , J = 5 . 1 , 3 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (d , J = 8 . 9 H z , 2 H) , 7 . 1 9 - 7 . 1 7 (m , 1 H) , 7 . 1 8 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 6 . 9 7 (d d , J = 2 . 7 , 1 . 5 H z , 1 H) , 6 . 9 5 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 6 . 9 0 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 5 3 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 3 9 (b r s , 1 H) , 4 . 9 6 (d , J = H z , 2 H) , 3 . 8 7 - 3 . 8 4 (m , 4 H) , 3 . 5 5 (s , 2 H) , 3 . 1 9 - 3 . 1 6 (m , 4 H) , 1 . 9 7 (h e p t , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 1 . 2 6 (t , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 0 . 9 2 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) .

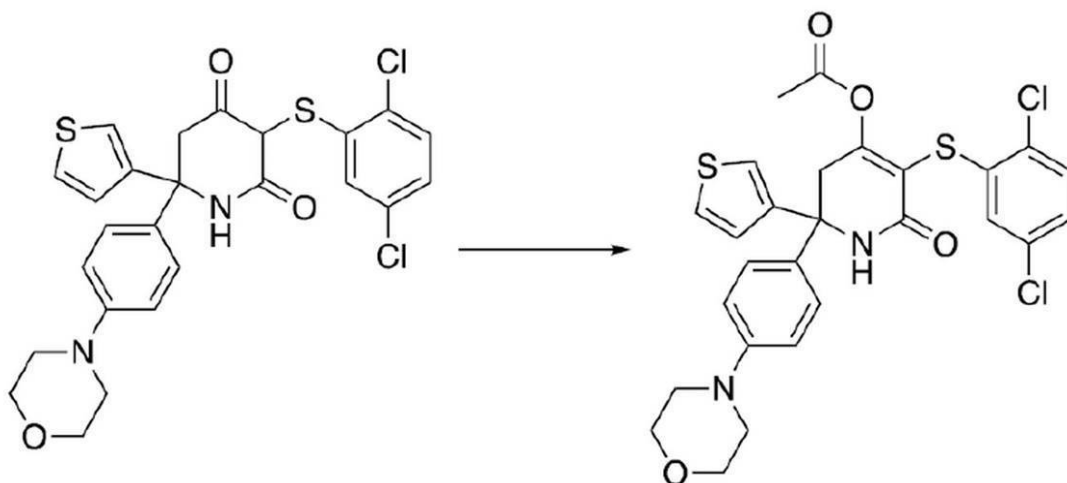
30

【 0 2 7 7 】

実施例 2 7 - 酢酸 5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルの調製

40

【化 6 1】



10

【0278】

この化合物を、3 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンおよび塩化アセチルを用いて、42 % 収率で、実施例 11 における方法に従って調製した。

【0279】

^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) : δ = 7.37 (dd , J = 5.0 , 3.0 Hz , 1H) , 7.23 (d , J = 8.9 Hz , 2H) , 7.17 (dd , J = 3.0 , 1.4 Hz , 1H) , 7.17 (d , J = 8.5 Hz , 1H) , 6.99 - 6.97 (m , 1H) , 6.97 - 6.95 (m , 1H) , 6.90 (d , J = 8.9 Hz , 2H) , 6.52 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 6.45 (br s , 1H) , 3.87 - 3.84 (m , 4H) , 3.51 (s , 2H) , 3.19 - 3.16 (m , 4H) , 2.16 (s , 3H) .

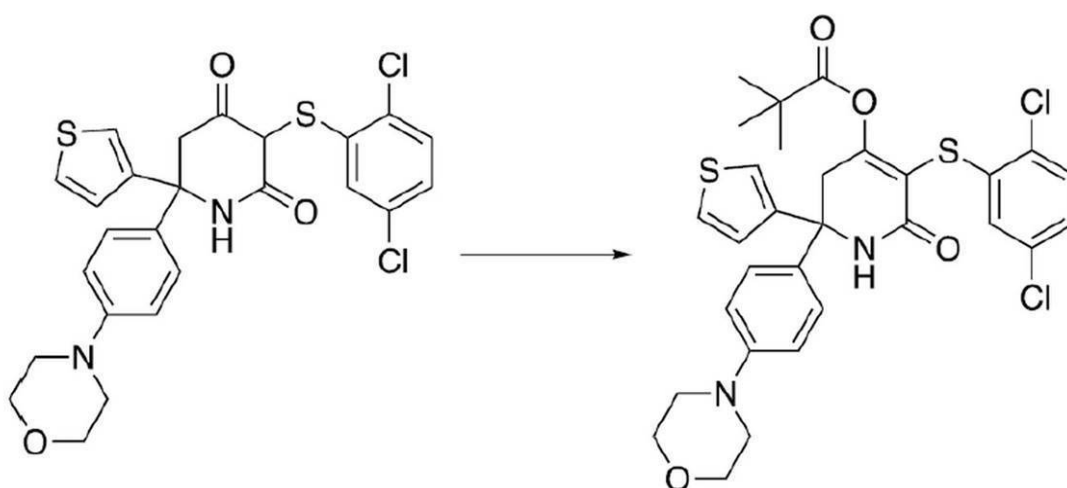
20

【0280】

実施例 28 - ピバル酸 5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルの調製

30

【化 6 2】



40

【0281】

この化合物を、3 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンおよび塩化ピバロイルを用いて、48 % 収率で、実施例 11 における方法に従って調製した。

^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) : δ = 7.37 (dd , J = 5.1 , 3.0 Hz , 1H) , 7.23 (d , J = 8.9 Hz , 2H) , 7.17 (dd , J = 3.0 , 1.4 Hz , 1H) , 7.17 (d , J = 8.5 Hz , 1H) , 6.99 - 6.97 (m , 1H) , 6.97 - 6.95 (m , 1H) , 6.90 (d , J = 8.9 Hz , 2H) , 6.52 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 6.45 (br s , 1H) , 3.87 - 3.84 (m , 4H) , 3.51 (s , 2H) , 3.19 - 3.16 (m , 4H) , 2.16 (s , 3H) .

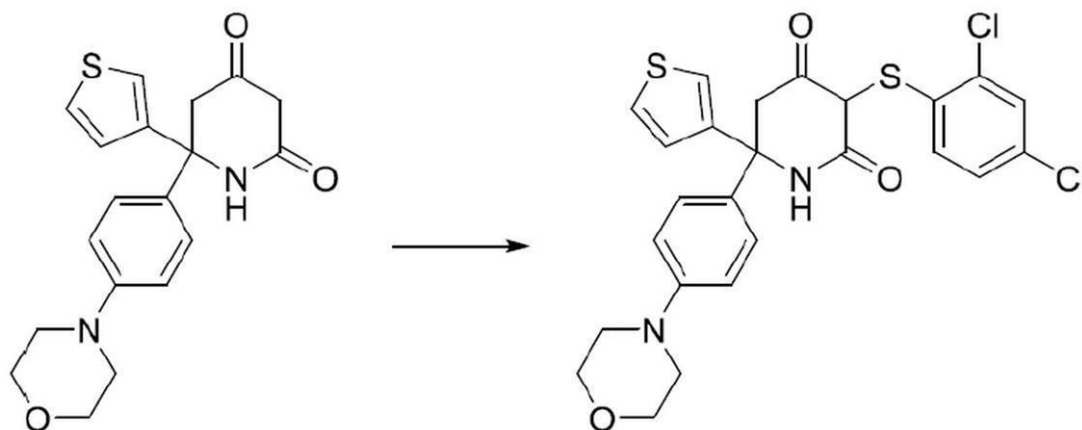
50

1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.19 - 3.16 (m, 4H), 1.17 (s, 9H).

【0282】

実施例 29 - 3 - ((2, 4 - ジクロロフェニル)チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2, 4 - ジオンの調製

【化 6 3】



10

20

【0283】

この化合物を、6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2, 4 - ジオンおよび 1, 2 - ビス(2, 4 - ジクロロフェニル)ジスルファンを用いて、50%収率で、実施例 2 における方法に従って調製した。

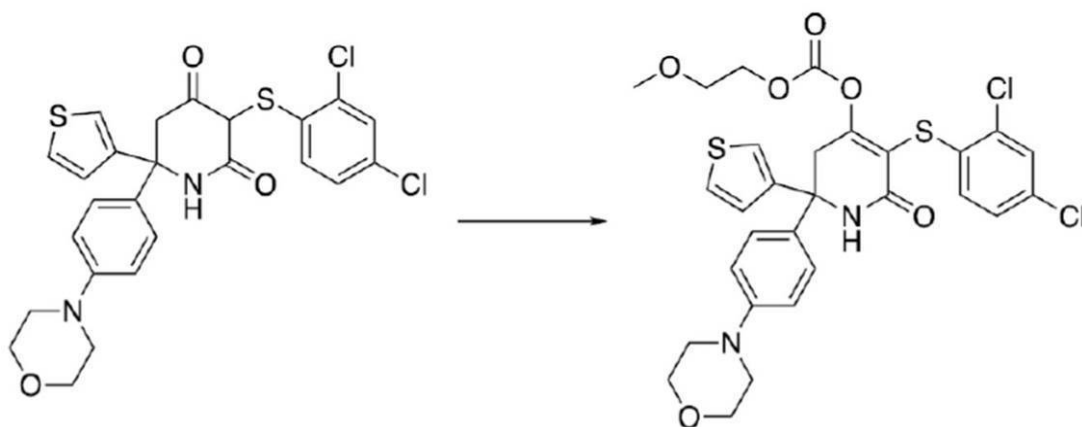
¹H NMR (MeOD - d₄, 300 MHz): = 7.49 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.72 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 8.7 Hz), 3.86 - 3.83 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.20 - 3.17 (m, 4H).

30

【0284】

実施例 30 - 5 - ((2, 4 - ジクロロフェニル)チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル(2 - メトキシエチル)カーボネートの調製

【化 6 4】



40

【0285】

この化合物を、3 - ((2, 4 - ジクロロフェニル)チオ) - 6 - (4 - モルホリノフ

50

エニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2, 4 - ジオンおよびクロロギ酸 2 - (メトキシ) エチルを用いて、47%収率で、実施例 11 における方法に従って調製した。

【0286】

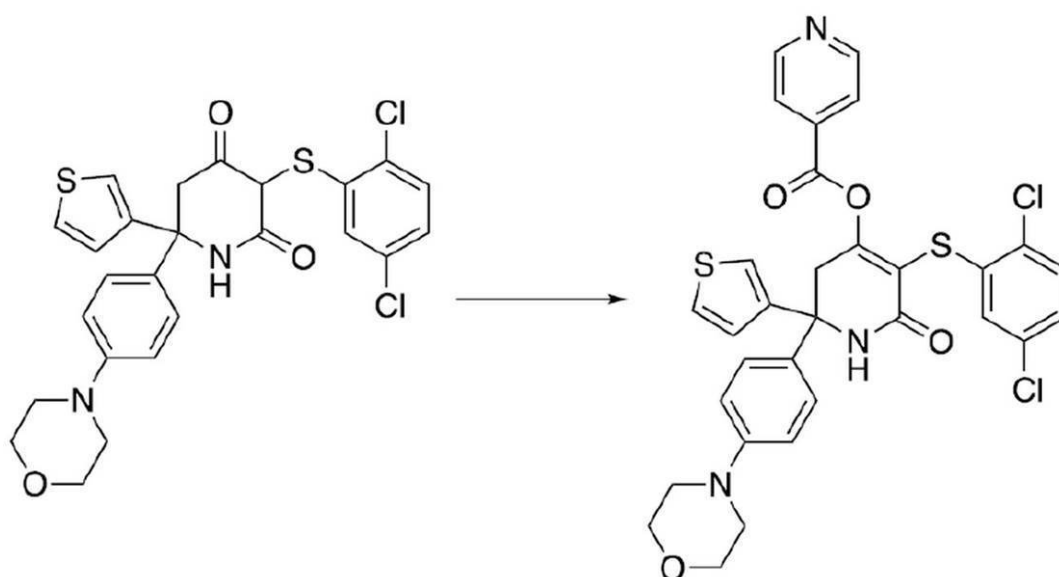
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.39 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 3.89 - 3.86 (m, 4H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 3.52 (br s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.20 - 3.17 (m, 4H).

10

【0287】

実施例 31 - イソニコチン酸 5 - ((2, 5 - ジクロロフェニル)チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルの調製

【化 65】



20

30

【0288】

この化合物を、3 - ((2, 5 - ジクロロフェニル)チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2, 4 - ジオンおよび塩化イソニコチノイル塩酸塩を用いて、42%収率で、実施例 11 における方法に従って調製した。

【0289】

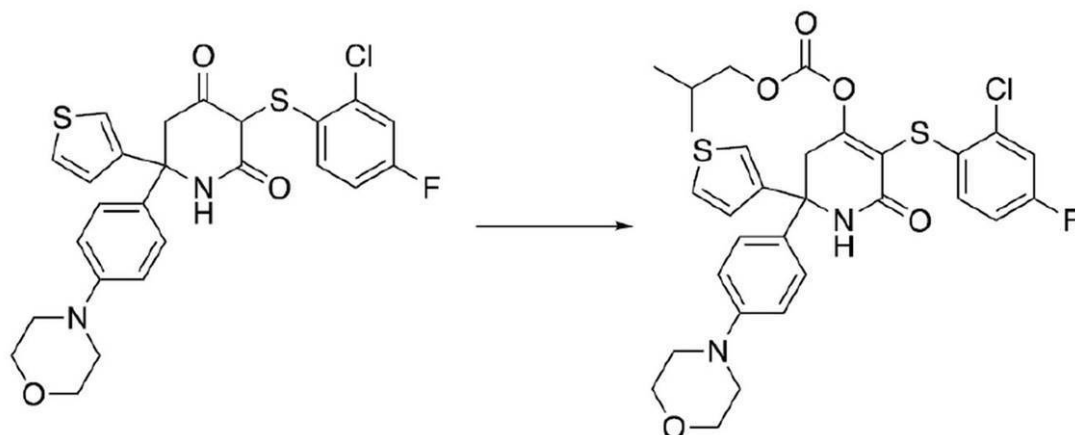
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.79 (br s, 2H), 7.73 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 4H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.87 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.22 - 3.19 (m, 4H).

40

【0290】

実施例 32 - 5 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イルイソブチルカーボネートの調製

【化 6 6】



10

【0291】

この化合物を、3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンおよびクロロギ酸イソブチルを用いて、76%収率で、実施例11における方法に従って調製した。この例では、3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンは、改変された方法に従って調製され、6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 -

20

【0292】

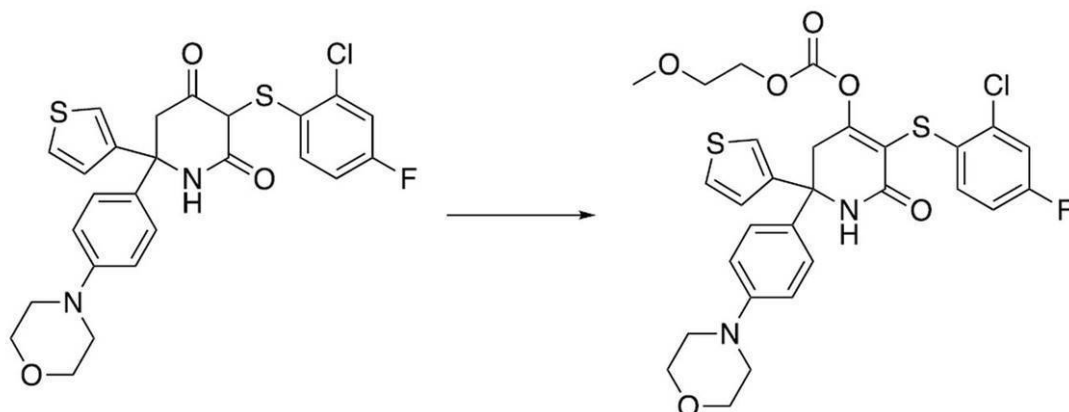
^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : δ = 7.36 (dd , J = 5.0 , 3.0 Hz , 1H) , 7.19 (d , J = 8.9 Hz , 2H) , 7.18 - 7.16 (m , 1H) , 6.99 (dd , J = 8.4 , 2.7 Hz , 1H) , 6.95 (dd , J = 5.0 , 1.5 Hz , 1H) , 6.87 (d , J = 8.9 Hz , 2H) , 6.62 - 6.55 (m , 2H) , 6.42 (dd , J = 8.8 , 5.8 Hz , 1H) , 3.96 (d , J = 7.7 Hz , 2H) , 3.88 - 3.85 (m , 4H) , 3.49 (br s , 2H) , 3.19 - 3.16 (m , 4H) , 1.96 (hept , J = 6.7 Hz , 2H) , 1.25 (t , J = 7.1 Hz , 2H) , 0.93 (d , J = 6.7 Hz , 6H) .

30

【0293】

実施例33 - 5 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネートの調製。

【化 6 7】



10

【 0 2 9 4】

この化合物を、3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンおよびクロロギ酸 2 - メトキシエチルを用いて、40 % 収率で、実施例 1 1 における方法に従って調製した。この例では、3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) チオ) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンは、改変された方法に従って調製され、6 - (4 - モルホリノフェニル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンの合成におけるステップ B は、ラセミ体の代

20

【 0 2 9 5】

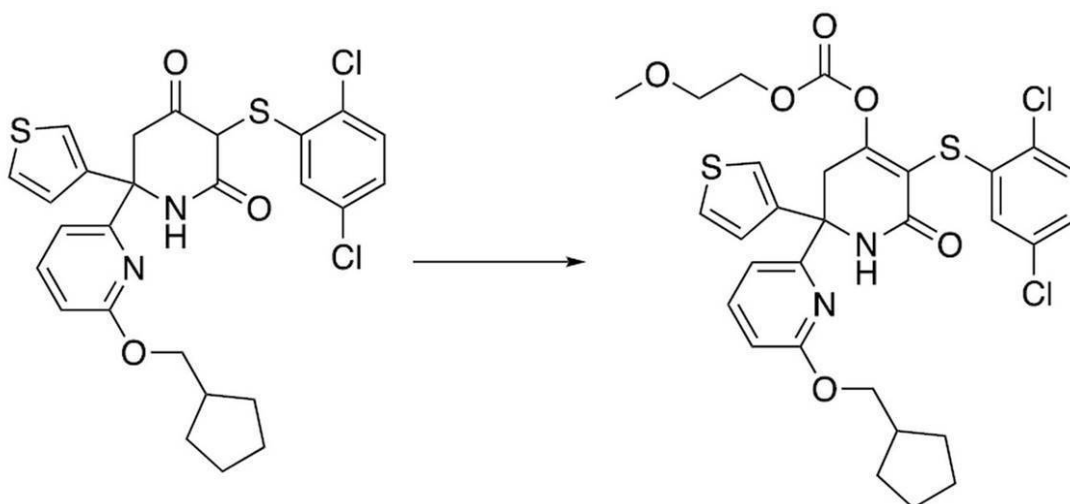
^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : δ = 7 . 38 - 7 . 36 (m , 1 H) , 7 . 20 (d , J = 8 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 17 (m , 1 H) , 7 . 00 (dd , J = 8 . 3 , 2 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 96 (d , J = 5 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 92 - 6 . 88 (m , 2 H) , 6 . 58 (td , J = 8 . 4 , 2 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 39 (dd , J = 8 . 7 , 5 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 34 - . 432 (m , 2 H) , 3 . 89 (m , 4 H) , 3 . 63 - 3 . 61 (m , 2 H) , 3 . 50 (d , J = 2 . 6 Hz , 2 H) , 3 . 38 (s , 3 H) , 3 . 20 - 3 . 18 (m , 4 H) .

30

【 0 2 9 6】

実施例 3 4 - 6 ' - (シクロペンチルメトキシ) - 5 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - [2 , 2 ' - ビピリジン] - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネートの調製

【化 6 8】



10

【0297】

この化合物を、6 - (6 - (シクロペンチルメトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - ((2 , 5 - ジクロロフェニル) チオ) - 6 - (チオフェン - 3 - イル) ピペリジン - 2 , 4 - ジオンおよびクロロギ酸 2 - (メトキシ) エチルを用いて、63%収率で、実施例 1 における方法に従って調製した。

20

【0298】

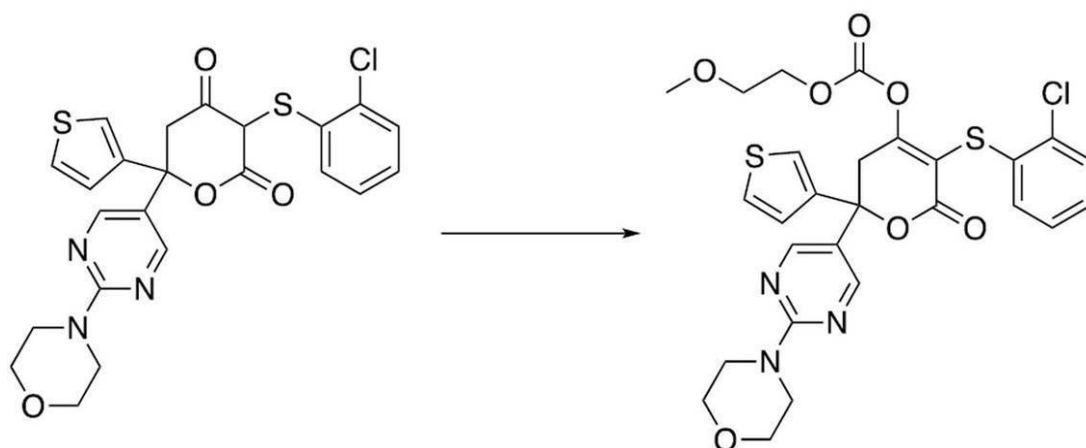
^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) : δ = 7.60 (dd , J = 8.2 , 7.5 Hz , 1H) , 7.30 (dd , J = 5.0 , 3.0 Hz , 1H) , 7.20 (dd , J = 3.0 , 1.5 Hz , 1H) , 7.17 (d , J = 8.5 Hz , 2H) , 7.01 (dd , J = 5.0 , 1.4 Hz , 1H) , 6.98 (dd , J = 8.5 , 1.4 Hz , 1H) , 6.91 (d , J = 7.3 Hz , 1H) , 6.68 (d , J = 8.2 Hz , 1H) , 6.58 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 4.35 - 4.32 (m , 2H) , 4.16 (d , J = 7.0 Hz , 2H) , 3.86 (d , J = 17.0 Hz , 1H) , 3.64 - 3.58 (m , 3H) , 3.37 (s , 3H) , 2.35 - 2.26 (m , 1H) , 1.86 - 1.74 (m , 2H) , 1.65 - 1.56 (m , 4H) , 1.41 - 1.31 (m , 2H) .

30

【0299】

実施例 35 - 5 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 2 - (2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) - 6 - オキソ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル (2 - メトキシエチル) カーボネートの調製

【化 6 9】



40

【0300】

この化合物を、3 - ((2 - クロロフェニル) チオ) - 6 - (2 - モルホリノピリミジ

50

ン - 5 - イル) - 6 - (チオフェン - 3 - イル)ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオンおよびクロロギ酸 2 - (メトキシ)エチルを用いて、38%収率で、実施例 1 に従って調製した。

【0301】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.29 (s, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 4.43, 2.17 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.66, 1.54 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 7.63, 1.44 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 7.93, 1.52 Hz, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 2H), 3.90 - 3.71 (m, 10H), 3.66 - 3.59 (m, 5H).

10

【0302】

実施例 36 - 結合ジアホラーゼアッセイ

化合物の阻害特性を、乳酸脱水素酵素 (LDH) 反応をジアホラーゼによる蛍光レゾルフィンの産生と関連付ける結合酵素アッセイを用いて調査した。

【0303】

ヒト乳酸脱水素酵素 (LDH) は、ピルビン酸と乳酸との間の可逆的相互変換を触媒する。LDH は、 NADH または NAD^+ のいずれかを補因子として用いて、正 (ピルビン酸から乳酸) および逆 (乳酸からピルビン酸) 反応の両方を触媒することができる。反応は、基質利用可能性、必要な補因子の存在、温度、および pH などの様々な因子に応じていずれかの方向で進行する。酵素の異なるアイソフォーム (LDH A、B、および C) は、異なる反応方向を好み、LDH A がピルビン酸から乳酸への変換を好む一方で、LDH B は優先的に乳酸をピルビン酸へと酸化させる。

20

【0304】

結合アッセイは、LDH (アイソフォーム A、B、および C) による乳酸のピルビン酸への変換全体を通した NAD^+ の NADH への酸化に依存する。産生した NADH は、非蛍光レサズリンを蛍光レゾルフィンに還元する、ジアホラーゼ反応における補因子として機能する。したがって、アッセイは、ピルビン酸産生率を間接的に監視する。分子の固有の蛍光 (励起: 340 nm、発光: 460 nm) によって NADH の消費を直接監視することができないが、直接読み出し方法と関連した問題がある。化学ライブラリーにおける多くの化合物は、 NADH と類似した蛍光特性によってアッセイに干渉することが示されている。LDH 反応をジアホラーゼによるレサズリンの蛍光レゾルフィンへの変換と関連付けることによってアッセイをより長い波長にシフトすることは、この化合物の干渉を低減する。アッセイ方向はよって、ロバストで信頼できるアッセイを提供するように選択された。

30

【0305】

NADH の NAD^+ への酸化下でのピルビン酸の乳酸への変換について好ましい方向で LDH A 反応を適用することは、LDH A 反応を 80% 完了まで行い、 NADH についての酵素完了を回避するために、後でジアホラーゼアッセイ試薬を追加することを必要とするであろう。結果として、そのような方法は、高過ぎる変換率が得られた IC_{50} 値の軽減につながるので、よりエラーが発生しやすいと予想されるであろう (Davis et al., ASSAY and Drug Dev. Tech. 14 (3): 175 - 179, 2016)。アッセイを LDH A について好ましい方向で行っていない場合、他の LDH A 阻害剤化合物について先に公表された結果と比較して、より保守的な IC_{50} 値が得られると予想されるであろう。したがって、実際の IC_{50} 値はよって、より低くなると予想され得る。

40

【0306】

IC_{50} 値の決定について、結合ジアホラーゼアッセイは、Bembenek et al. (A Fluorescence - Based Coupling Reaction for Monitoring the Activity of Recombinant Human NAD Synthetase. ASSAY and Dru

50

g Development Technologies, 2005.3(5):533-541) から採用した。化合物は、5000 μ M から開始して30 μ M までの11の個別の濃度を含む2倍、3倍、または4倍段階希釈物を用いて2通り試験した。100%阻害またはオキサメート阻害対照を表す非基質対照(アッセイにおける28.7 mM 最終オキサメート濃度)および完全に阻害されていない反応を表す完全基質溶液およびDMSOを含有する対照を追加した。オキサメートは、高い特異性でインビトロでmM 範囲のLDH 酵素活性を阻害する十分に特徴付けられたLDH の阻害剤である(Papacostantinou et al., J. Biol. Chem. 236:278-284, 1961)。対照は各データ点についての阻害パーセンテージ計算を可能にした。アッセイバッファは、50 mM HEPES pH 7.4、5 mM $MgCl_2$ 、および0.05% プルロン酸F-127で構成した。4~7 nM のLDHA または6 nM のLDHB、および反応ウェル中0.2 U/ml のジアホラーゼの最終濃度をもたらす酵素溶液を、CyBi(登録商標)-SELMAR ボットピペッターを用いて384 ウェルプレート(Greiner bio-one)に分注した。化合物希釈物および酵素を、室温で少なくとも20分間インキュベートした。その後、基質溶液を添加し(最終濃度:500 μ M 乳酸、150 μ M NAD^+ 、3 μ M レサズリン)、反応を10分間進行させた。反応を停止溶液の添加によってクエンチした(最終濃度:20 mM EDTA、400 mM NaCl、40 mM ピルビン酸)。蛍光を、5分のインキュベーション後、Perkin Elmer Victor Xプレートリーダーで560 nm の励起波長および590 nm の発光波長で読み出した。

【0307】

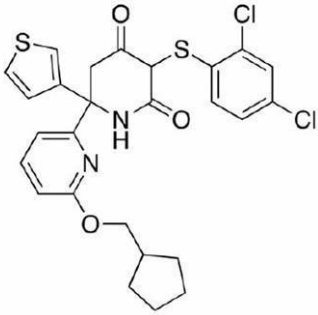
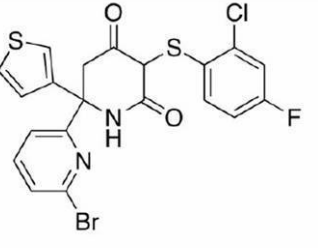
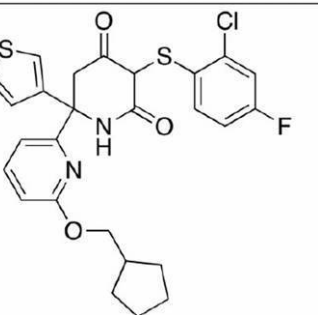
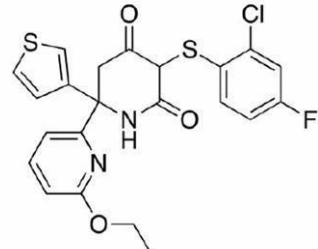
カウンタースクリーンを使用して、ジアホラーゼ反応のみを阻害する偽陽性を除去した。したがって、ジアホラーゼのみを含有する酵素溶液を、化合物希釈系列とインキュベートした。15 μ M のNADH および3 μ M のレサズリンの最終濃度をもたらす基質溶液を添加し、本明細書に記載されるようにアッセイを行った。レサズリンのみを含有する基質溶液を100%阻害対照として使用した。

【0308】

蛍光データを、DMSO および阻害対照に対して正規化し、各化合物濃度についての阻害パーセンテージを得た。用量応答曲線を、標準的な4パラメータフィット(Levenberg-Marquardt あてはめ手順)を用いてKaleidaGraph(www.synergy.com)またはDotmaticsソフトウェアパッケージ(www.dotmatics.com)にあてはめ、試験化合物の IC_{50} 値を得た。結果を表1に表す。

【表 1 - 1】

表 1

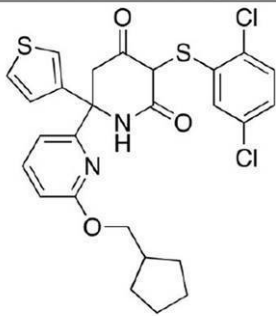
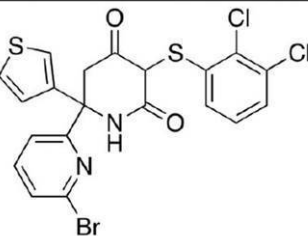
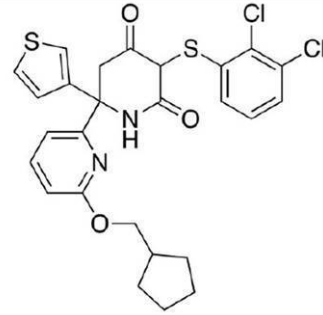
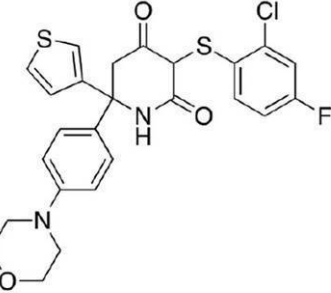
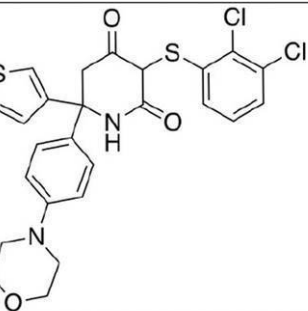
実施例番号	化合物	IC ₅₀ LDHA [μM]	IC ₅₀ LDHB [μM]
1		-	---
2		-	---
3		+	---
4		-	---

10

20

30

【表 1 - 2】

5		++	-
6		---	---
7		-	---
8		++	++
9		+	---

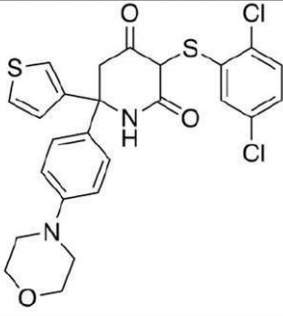
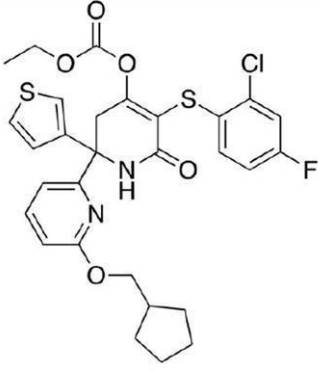
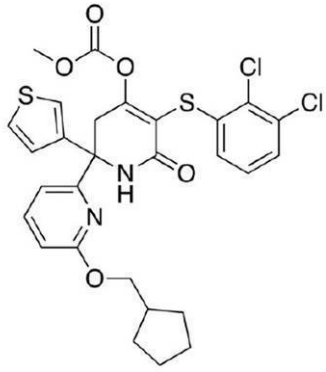
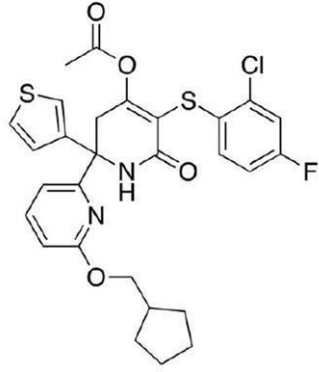
10

20

30

40

【表 1 - 3】

10		++	++
11		---	---
12		---	---
13		---	---

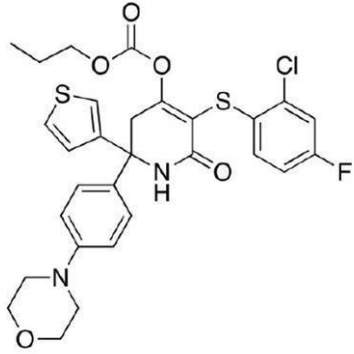
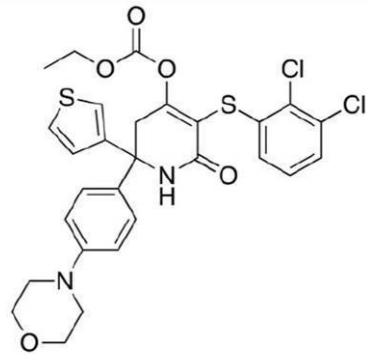
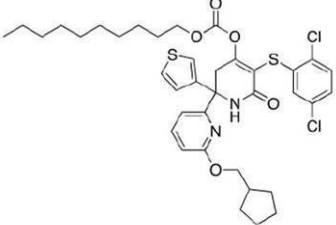
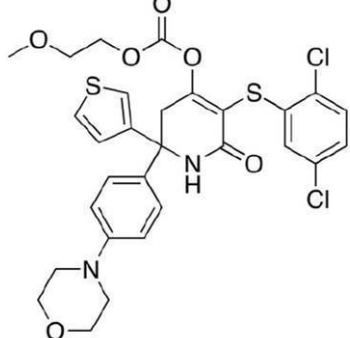
10

20

30

40

【表 1 - 4】

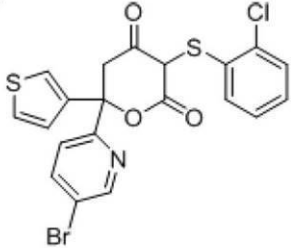
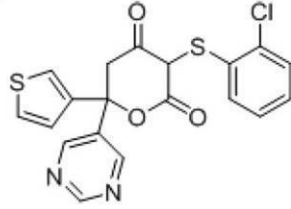
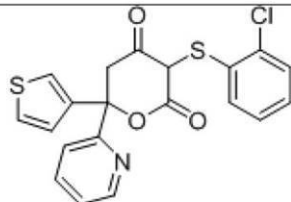
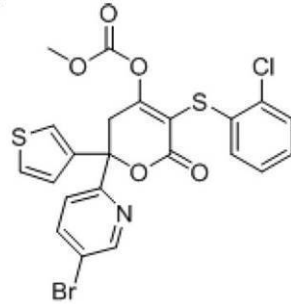
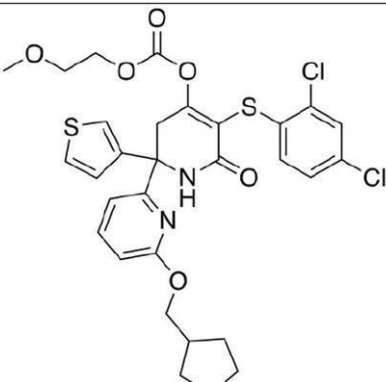
14		--	--
15		--	---
16		---	---
17		-	-

10

20

30

【表 1 - 5】

18			+	-
19			+	-
20			+	+
21			-	-
22			---	---

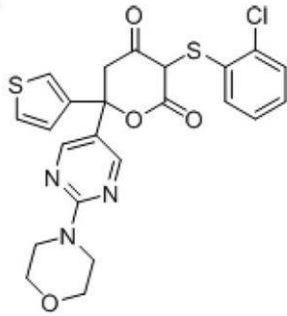
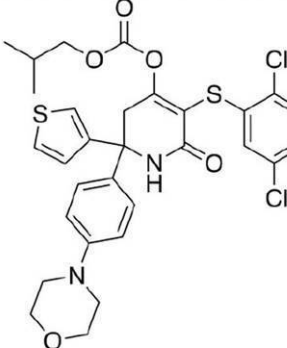
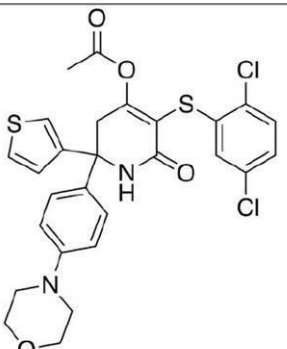
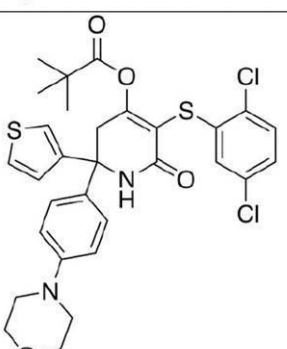
10

20

30

40

【表 1 - 6】

23			+	+
26			--	---
27			-	--
28			-	--

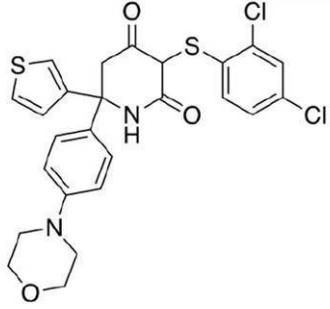
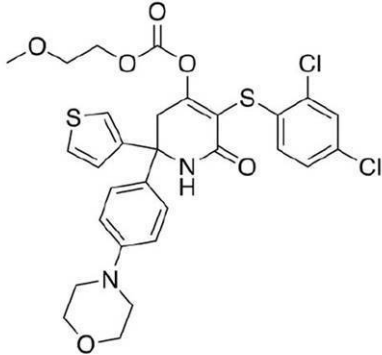
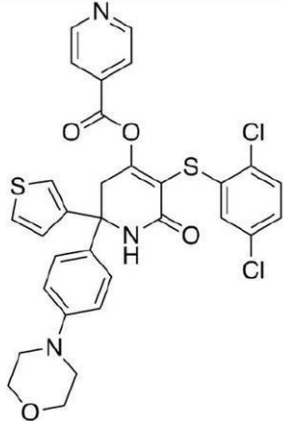
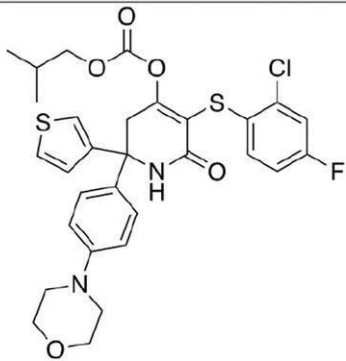
10

20

30

40

【表 1 - 7】

29		--	---
30		---	---
31		+	+
32		---	---

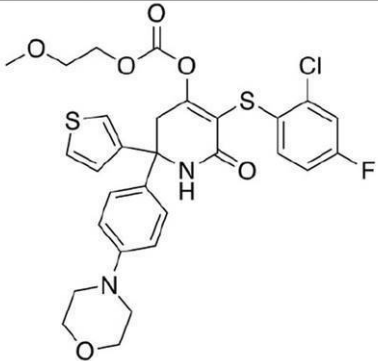
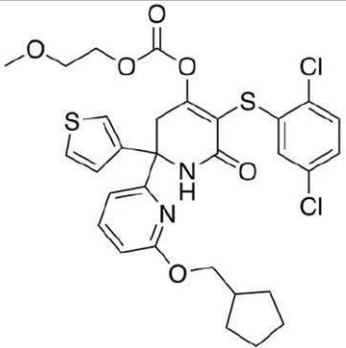
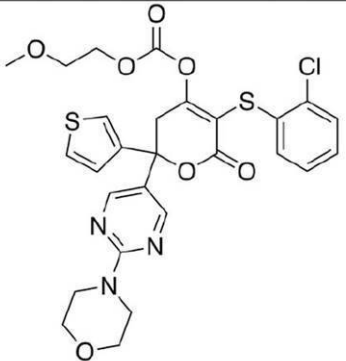
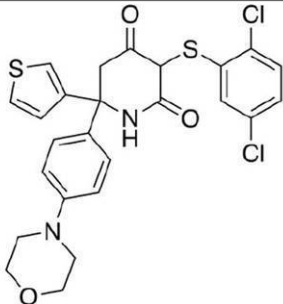
10

20

30

40

【表 1 - 8】

33		+	---
34		---	---
35		-	-
10 エナンチオマ ー1		+	-

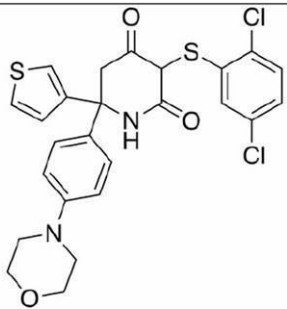
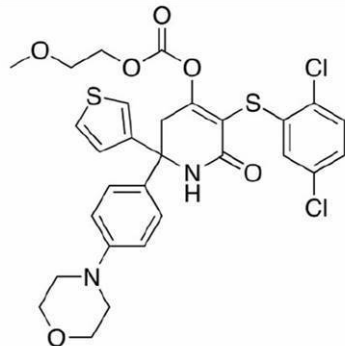
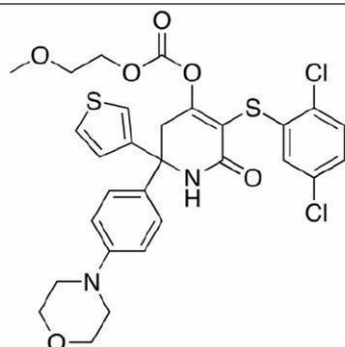
10

20

30

40

【表 1 - 9】

10 エナンチオマー -2		-	---
17 エナンチオマー -1		-	--
17 エナンチオマー -2		+	---

+++0.01~0.1 μ M++>0.1~0.5 μ M+>0.5~10 μ M->10~50 μ M-->50~100 μ M--->100 μ M

【0309】

実施例 37 - 等温滴定熱量測定 (ITC)

【0310】

ITC実験を、Mico r Cal PEAQ ITC装置を用いて行った。実験前に、LDHAを、50 mMのリン酸カリウムバッファ pH 7.4、150 mMのNaCl、0.002%ブルオン酸F-127に対して、4 で一晩、GE Healthcareからのミニ透析キットを用いて透析した。試験された化合物を100 mMまでDMSOに溶解した。透析後、タンパク質を14,000 rpm、4 で30分間遠心分離した。参照セルのためのバッファおよびMilli Q水を使用前に脱気した。タンパク質濃度を、Nanodropを用いてA280 nm測定によって決定した。全てのITC実験を、750 rpmで撹拌しながら、25 °Cで行った。典型的な実験では、目的の化合物を試料セルに20 μ Mで装填し、LDHA (シリンジ中200 μ M)を連続的な注射で化合物溶液に滴定した。NADH (1 mM) およびDMSO濃度 (2%) は、全ての溶液におい

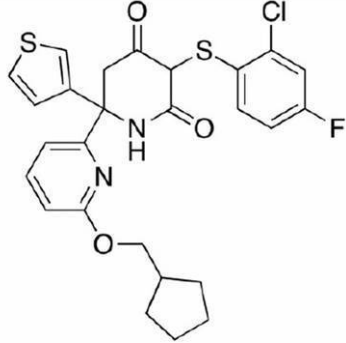
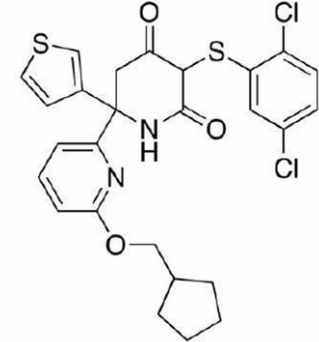
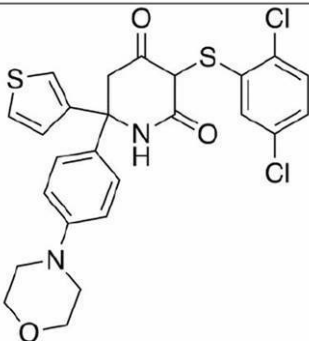
て一致していた。データを、MicroCal PEAQ-ITC分析ソフトウェアを用いて分析し、単一部位結合モデルにあてはめ、結合定数 K_d 、エンタルピー ΔH 、エントロピー ΔS 、および化学量論 N を得た。

【0311】

実施例3、5、および10の化合物の結合結果を表2に表す。これらは、化合物がL D H Aに特異的であり、これに結合することを示す。

【表2】

表2

実施例番号	化合物	K_d [nM]	ΔH [kJ/mol]	$-T\Delta S$ [kJ/mol]	N
3		373	-15.4	21.4	0.721
5		671	-18.2	17	0.548
10		43.2	-46	3.95	0.796

【0312】

実施例38 - 癌細胞株MDA-MB-231、MDA-MB-468、およびMIA PaCa-2におけるインビトロ試験

【0313】

細胞培養：

ヒト乳癌細胞株MDA-MB-468、MDA-MB-231、および膵臓癌細胞株MIA PaCa-2 (American Type Culture Collection (ATCC)) を、10% 熱不活性化ウシ胎児血清 (FBS) および抗生物質 (ストレプトマイシンおよびペニシリン) が補足されたダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM + F12) で、5% CO_2 を有する37 °Cのインキュベーターにおいて培養した。全ての細胞培養試薬はSigma Aldrichによって製造された。

【0314】

スクリーニング細胞生存率アッセイ：

細胞生存率に対する化合物の効果を、Alexa Fluor（登録商標）488 Annexin V/Dead Cell Apoptosis Kit（Thermo Fisher）を用いて決定した。アネキシンVは、アポトーシス細胞上のホスファチジルセリンに結合するが、第2の色素ヨウ化プロピジウム（PI）は核酸に結合する。このマーカーは、インタクトな細胞には入らず、よって死細胞を選択的に染色する。細胞を、200 μ L 培養培地において96ウェル培養プレートにウェルあたり10,000細胞で播種した。16時間のインキュベーション後、化合物を細胞に、最高濃度を100 μ Mとして濃度依存的に添加した。細胞生存率を、24、72、および120時間後に決定した。上清を、脱離した細胞を含むように収集した。接着細胞を、0.05%トリプシンで脱離させ、上清と組み合わせた。試料を、リン酸緩衝食塩水（PBS）で洗浄し、アネキシン結合バッファー中のアネキシンVおよびPIと15分間インキュベートした。細胞を、インキュベーション直後にLSRFortessa（またはLSRII）フローサイトメーターを用いて分析した。以下の対照 - 未処理細胞、DMSOのみの対照、および2-デオキシ-グルコース（2-DOG）を評価に含めた。2-DOGは、解糖の既知の阻害剤であり（Wicket al., J. Biol Chem. 224, (2): 953-959, 1957）、この場合では細胞死の陽性対照として使用した。データを、FlowJo（TreeStar）を用いて分析した。

10

【0315】

上記フローベースのアネキシン細胞生存率アッセイを、異なる条件を用いる多くの化合物の試験を促進するために、96ウェルフォーマットにおける低細胞数でのスクリーニングアッセイとして使用した。異なる癌細胞タイプの解糖経路およびそれらのアポトーシス特性に対する特定の化合物の効果を、それぞれ、乳酸アッセイおよびカスパーゼアッセイを用いて評価した。

20

【0316】

乳酸アッセイ：

解糖経路に対する化合物の阻害効果を、癌細胞の乳酸産生を測定することによって試験した。細胞を、96ウェル培養プレートに、プレートあたり20,000細胞の密度で、200 μ L 完全培養培地において播種した。翌日、培地を除去し、新鮮な培地、および90 μ Mの開始濃度での10の個別のデータ点を含む2倍段階希釈物を添加した。細胞を37で75分間さらにインキュベートした。各ウェルの合計100 μ Lの細胞培養培地のうちの50 μ Lを、50 μ Lの「微小透析」-乳酸試薬（製造業者の指示に従って調製）と混合することによってアッセイした。赤-紫色のキノンイミンの形成は、15分後に530 nmで測光的に測定され、細胞において産生される乳酸に比例する。標準曲線を、0~20 nモルの範囲の乳酸の希釈系列（Abcam）を用いて、各実験と並行して作製した。データを、KaleidaGraph（www.synergy.com）を用いて分析し、IC₅₀値を、標準的な4パラメータフィット（Levenberg-Marquardtあてはめ手順）を用いて決定した。

30

【0317】

カスパーゼアッセイ：

細胞生存率に対する選択される化合物の効果を、CellEvent（商標）Caspase-3/7 Green Detection Reagent（Thermo Fisher）を用いて詳細に決定した。組織培養培地に添加される場合、この非蛍光基質は、細胞膜を通り、そこでこれはアポトーシス細胞の活性化カスパーゼ-3/7によって切断され、緑色蛍光色素の放出および核DNAの染色をもたらす。カスパーゼ-3/7の動力学的活性化は、Incucyte（登録商標）ベーシックアナライザーを用いて監視および定量化することができる。

40

【0318】

（Lenti、EF-1アルファでのレンチウイルス形質導入によって導入され、ピュ

50

ーロマイシンで選択される) C y t o L i g h t R e d 蛍光色素を安定に発現する M D A - M B - 4 6 8 細胞を、

1 0 0 μ L 培養培地において 9 6 ウェル培養プレートにウェルあたり 2 , 0 0 0 細胞で播種した。2 0 時間のインキュベーション後、培地を除去し、新鮮な培地および化合物を細胞に、最高濃度を 1 0 0 μ M として濃度依存的に添加した。細胞生存率を、3 時間毎に緑色および赤色蛍光シグナルのフィルターで撮像することによって決定した。総細胞数(赤色シグナル)に対するアポトーシス細胞(緑色シグナル)の割合を、I n c u C y t e 分析プログラム(E s s e n b i o s c i e n c e s) および K a l e i d a G r a p h ソフトウェアを用いて分析した。

【0319】

実施例 1 ~ 2 3 の様々な化合物(化合物 1 ~ 2 3 と示される)についてのスクリーニングアッセイからの結果を、それぞれ乳癌細胞株 M D A - M B - 2 3 1 および M D A - M B - 4 6 8 について、図 1 および図 2 に示す。

【0320】

これらの実験を実施例 2 4 および 2 5 の既知の化合物に関して繰り返し、結果を本発明による構造的に類似の化合物と比較した。実施例 2 4 の化合物(W O 2 0 1 5 / 1 4 2 9 0 3 における化合物 4 4) ならびに実施例 8 および 1 0 の化合物についての結果を図 3 に示す。

【0321】

図 4 は、実施例 2 5 の化合物(W O 2 0 1 5 / 1 4 2 9 0 3 における化合物 1 9 6) ならびに実施例 1、3、および 5 の化合物についての結果を示す。

【0322】

実施例 1 0 および 1 7 の化合物についての結果の比較を図 5 に示す。実施例 1 7 は、実施例 1 0 の化合物の誘導体である。

【0323】

実施例 1 ~ 2 3 の化合物(化合物 1 ~ 2 3 と示される)についての結果を、乳癌細胞株 M D A - M B - 4 6 8 および膵臓癌細胞株 M I A P a C a - 2 について図 6 に示す。

【0324】

図 7 は、実施例 2 4 の既知の化合物(W O 2 0 1 5 / 1 4 2 9 0 3 における化合物 4 4) との比較における実施例 8、9、1 0、および 2 9 の構造的に類似の化合物についての結果を示す。

【0325】

図 8 は、実施例 2 5 の化合物(W O 2 0 1 5 / 1 4 2 9 0 3 における化合物 1 9 6) との比較における実施例 1、3、5、および 7 の化合物についての結果を示す。

【0326】

実施例 1 0 および 1 7 および 3 1 の化合物についての結果の比較を図 9 に示す。実施例 1 7 の化合物は、実施例 1 0 の化合物の誘導体である。

【0327】

図 1 0 は、実施例 8 の化合物との比較における実施例 1 4、3 2、および 3 3 の化合物の効果を示す。

【0328】

図 1 1 は、M D A - M B - 4 6 8 細胞株に対する実施例 1 0 の化合物の富化エナンチオマー(エナンチオマー 1) と比較したラセミ混合物として使用される実施例 1 0 の化合物の比較を示す(左側の図)。この図は、同様に示される様々な他の示される細胞株に対する実施例 1 0 の化合物の富化エナンチオマーについての結果も示す(右側の図)。

【0329】

図 1 2 は、1 2 0 時間の時間経過中の M D A - M B - 4 6 8 細胞株の細胞生存率に対する実施例 1 0 の化合物の効果(左側の図) および異なる濃度の実施例 1 0 の化合物との 9 6 時間のインキュベーション後の未処理 M D A - M B - 4 6 8 細胞の生細胞%(右側の図)を示す。

10

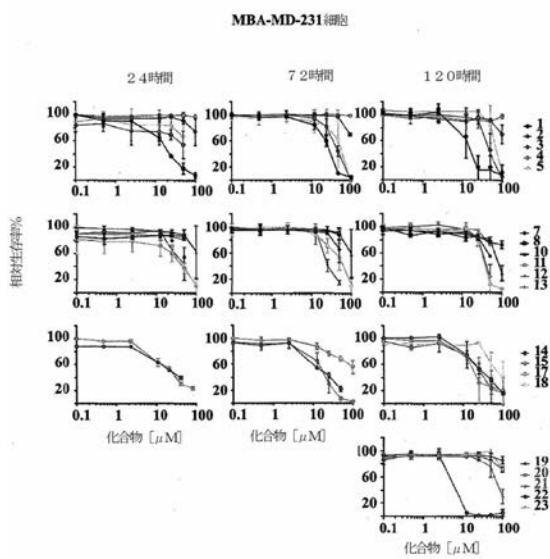
20

30

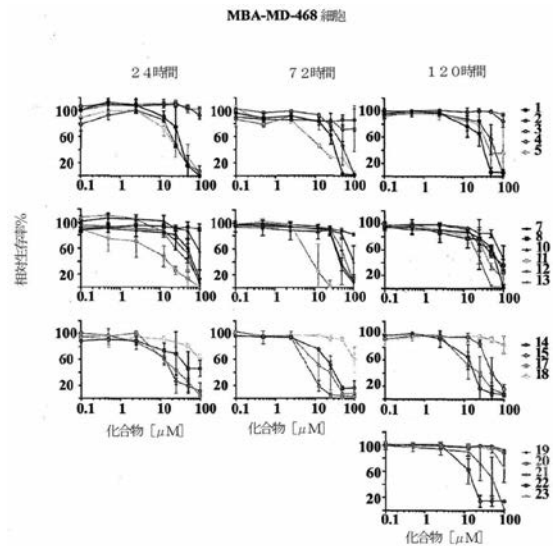
40

50

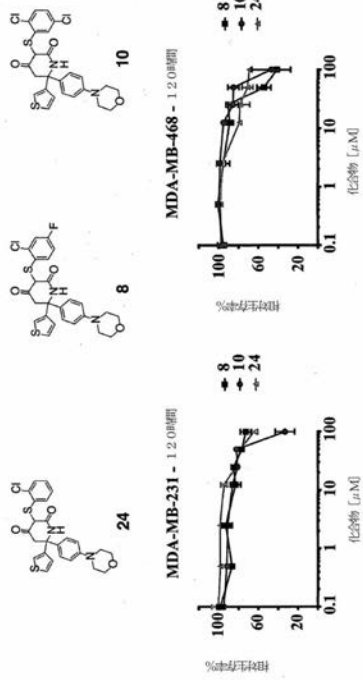
【 図 1 】



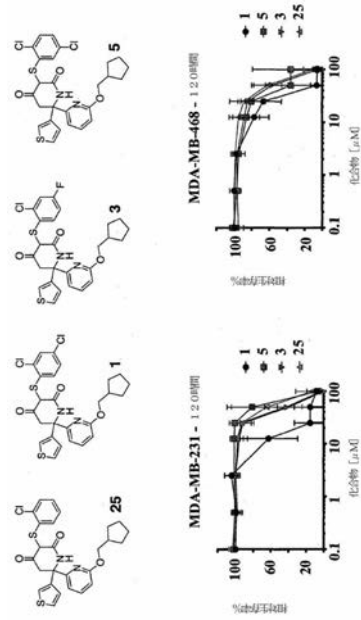
【 図 2 】



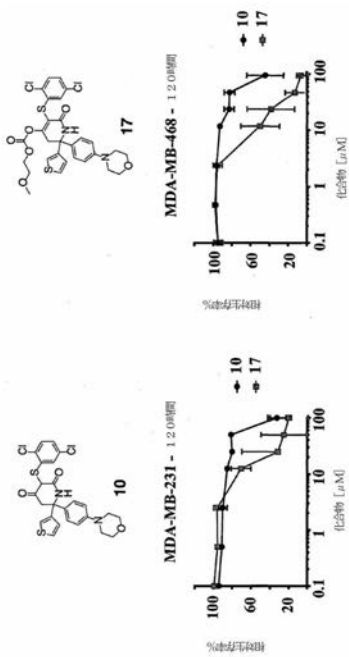
【図 3】



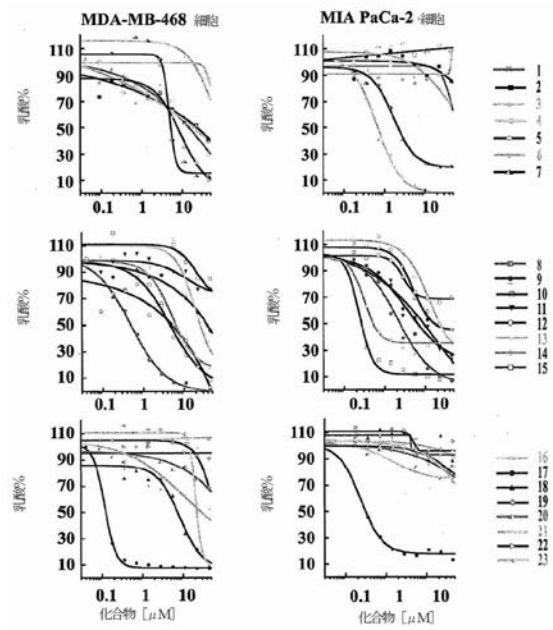
【図 4】



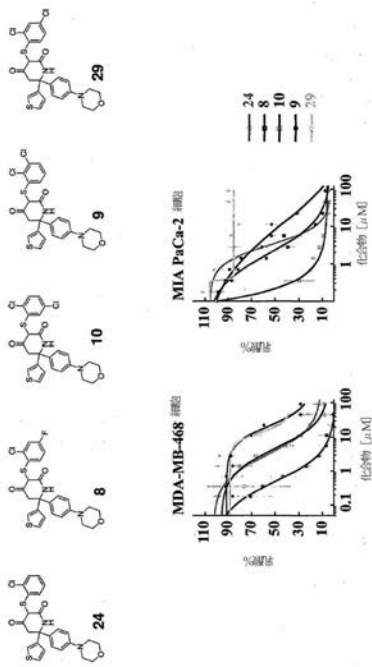
【図 5】



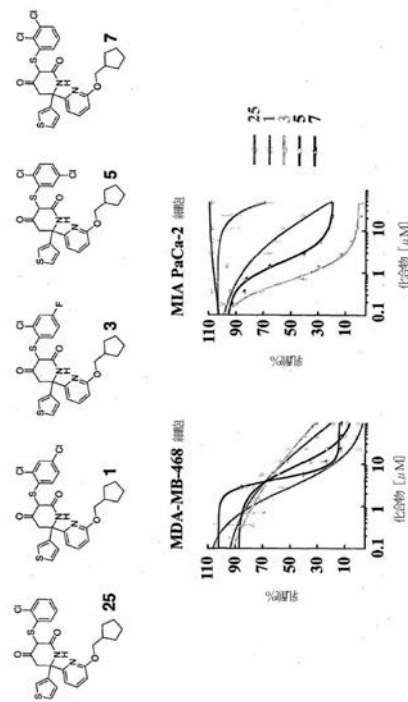
【図 6】



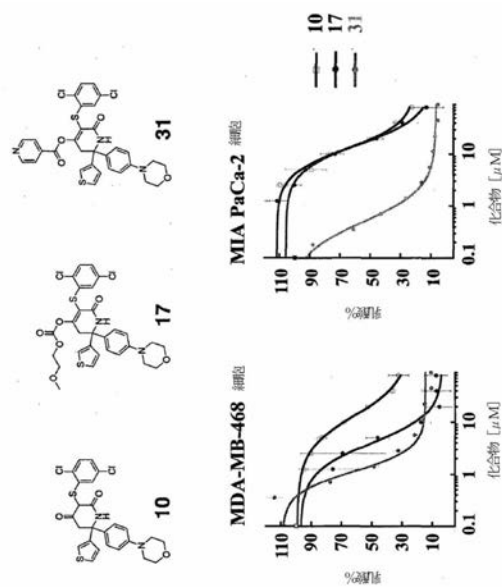
【図 7】



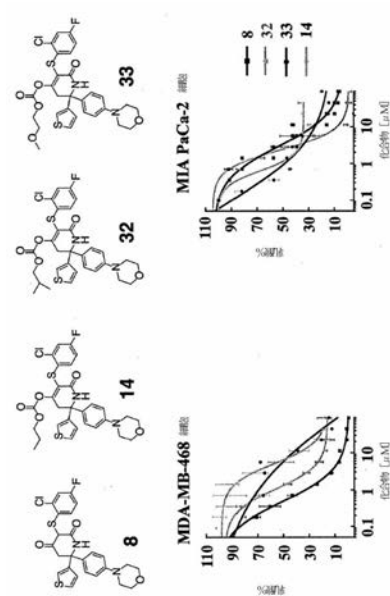
【図 8】



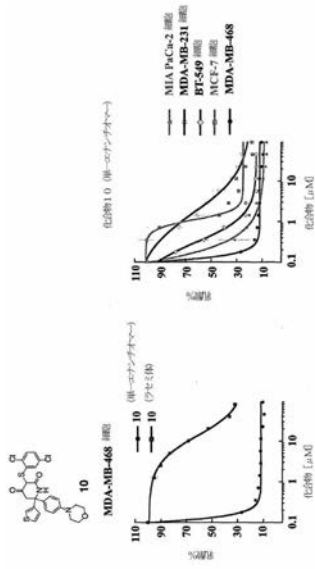
【図 9】



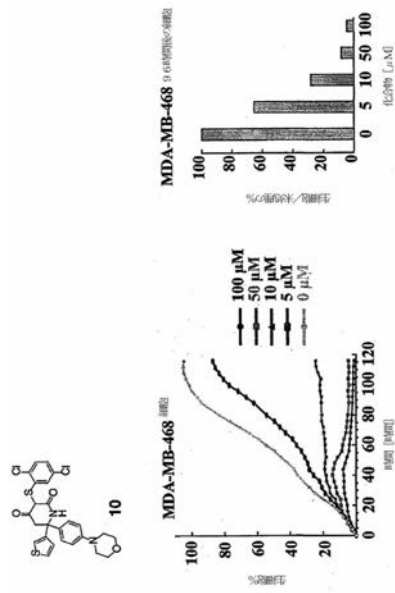
【図 10】



【図 1 1】



【図 1 2】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2018/051333

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D409/04 C07D409/14 A61K31/427 A61K31/444 A61K31/506
A61P35/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/140133 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; GENENTECH INC [US]) 24 September 2015 (2015-09-24) cited in the application claim 1 -----	1-50
A	WO 2015/142903 A2 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 24 September 2015 (2015-09-24) cited in the application claim 1 -----	1-50
A	PURKEY H. E.: "Cell Active Hydroxylactam Inhibitors of Human Lactate Dehydrogenase with Oral Bioavailability in Mice", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 7, 26 August 2016 (2016-08-26), pages 898-901, XP002782174, the whole document -----	1-50



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 2018

Date of mailing of the international search report

04/07/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2018/051333

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015140133	A1	24-09-2015	CA 2935071 A1 24-09-2015 CN 106573906 A 19-04-2017 EP 3119760 A1 25-01-2017 JP 2017512783 A 25-05-2017 KR 20160132470 A 18-11-2016 RU 2016137674 A 18-04-2018 US 2017001990 A1 05-01-2017 WO 2015140133 A1 24-09-2015
WO 2015142903	A2	24-09-2015	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/02 (2006.01) A 6 1 P 35/02

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

(72)発明者 シエン、ボラ

ノルウェー国 0 3 7 9 オスロ ウラーンチャウシーン 6 4 オーシーシーアイ - レッド ビルディング アークティック ファルマ アーエス内

(72)発明者 ランドバル、シュテフィ

ノルウェー国 0 3 7 9 オスロ ウラーンチャウシーン 6 4 オーシーシーアイ - レッド ビルディング アークティック ファルマ アーエス内

(72)発明者 ボーエン、クラウドディア アレハンドラ

ノルウェー国 0 3 7 9 オスロ ウラーンチャウシーン 6 4 オーシーシーアイ - レッド ビルディング アークティック ファルマ アーエス内

(72)発明者 ニーダー、カトリン

ノルウェー国 0 3 7 9 オスロ ウラーンチャウシーン 6 4 オーシーシーアイ - レッド ビルディング アークティック ファルマ アーエス内

F ターム(参考) 4C063 AA03 BB01 CC92 DD11 DD78 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC73 GA02 GA04 GA07 GA08 GA12

MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC20

【要約の続き】

している。