

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号
特許第6092118号
(P6092118)

(45) 発行日 平成29年3月8日(2017.3.8)

(24) 登録日 平成29年2月17日(2017.2.17)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 265/18

(2006.01)

C O 7 D 265/36

(2006.01)

C O 7 D 413/12

(2006.01)

A 6 1 K 31/536

(2006.01)

A 6 1 K 31/538

(2006.01)

C O 7 D 265/18

C S P

C O 7 D 265/36

C O 7 D 413/12

A 6 1 K 31/536

A 6 1 K 31/538

請求項の数 13 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-546384 (P2013-546384)	(73) 特許権者	511223394
(86) (22) 出願日	平成23年12月21日 (2011.12.21)		アジオス ファーマシューティカルズ、
(65) 公表番号	特表2014-500330 (P2014-500330A)		インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成26年1月9日 (2014.1.9)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/066595		1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ス
(87) 国際公開番号	W02012/088314		トリート 8 8
(87) 国際公開日	平成24年6月28日 (2012.6.28)	(74) 代理人	100078282
審査請求日	平成26年12月18日 (2014.12.18)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/425, 557	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成22年12月21日 (2010.12.21)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100181674
(31) 優先権主張番号	61/425, 499		弁理士 飯田 貴敏
(32) 優先日	平成22年12月21日 (2010.12.21)	(74) 代理人	100181641
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニ環式 P K M 2 活性化剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I a) :

【化 1】

(Ia)

(式中 :

X と Y は各々独立して、O および N (- L - R ¹) から選択され ;
L の各々は独立して、結合、 - C (O) - 、 - (C R ^a R ^b) _m - 、 C (O) N (R ^c) - または - C (O) O - から選択され ;
A はアリールまたはヘテロアリールであり、その各々は、 0 ~ 3 個の存在の R ^d で置換されており ;
R ¹ の各々は独立して、水素、C ₁ ~ 4 アルキル、ハロ C ₁ ~ 4 アルキル、アルキル - O - アルキレン、C ₃ ~ 10 シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され ; アルキル - O - アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、 0 ~ 3 個の存在

10

20

の R^f で置換されており、アルキルおよびハロアルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^g により置換されており；

R^a の各々および R^b の各々は独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキルから選択されるか、または同一炭素原子に結合した R^a と R^b は、前記炭素原子と一緒になってシクロアルキルを形成しており；

R^c の各々は独立して、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

R^d の各々は独立して、ハロ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ニトロ、シアノ、 $-OH$ および $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^d は、それらが結合している前記原子と一緒に、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

10

R^f の各々は独立して、ハロ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ニトロ、シアノ、 $-OH$ および $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^f は、それらが結合している前記原子と一緒に、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^g の各々は独立して、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^g は、それらが結合している前記原子と一緒に、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^2 の各々は独立して、ハロ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシおよびヒドロキシルから選択され；

m の各々は独立して、1、2 または 3 であり；

20

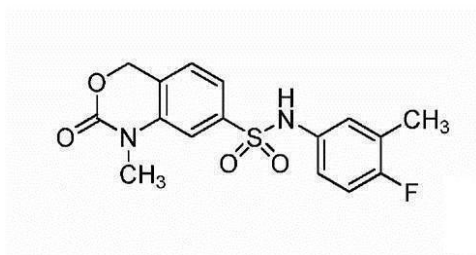
n の各々は独立して、0、1、2 または 3 である）

の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 2】

前記化合物が、以下：

【化 3】



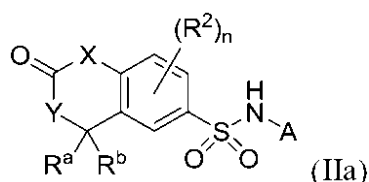
30

である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 3】

式 (IIa)：

【化 4】



40

(式中：

X と Y は各々独立して、 O および $N-L-R^1$ から選択され；

L の各々は独立して、結合、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $C(O)NR^c-$ または $-C(O)O-$ から選択され；

A はアリールまたはヘテロアリールであり、その各々は、0 ~ 3 個の存在の R^d により置換されており；

R^1 の各々は独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、アルキル- O -アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され；アルキル- O -

50

アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、0～3個の存在の R^f により置換されており、アルキルおよびハロアルキルの各々は、0～3個の存在の R^g により置換されており；

R^a の各々および R^b の各々は独立して、水素、 C_{1-4} アルキルから選択されるか、または同一炭素原子に結合した R^a と R^b は、前記炭素原子と一緒になってシクロアルキルを形成し；

R^c の各々は独立して、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

R^d の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、ニトロ、シアノ、 $-OH$ および $-O(C_{1-4}$ アルキル)から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つの R^d は、それらが結合している前記原子と一緒になって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

10

R^f の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、ニトロ、シアノ、 $-OH$ および $-O(C_{1-4}$ アルキル)から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つの R^f は、それらが結合している前記原子と一緒になって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^g の各々は独立して、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つの R^g は、それらが結合している前記原子と一緒になって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^2 の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよびヒドロキシルから選択され；

20

m の各々は独立して、1、2または3であり；

n の各々は独立して、0、1、2または3であり；ただし、

前記化合物が：

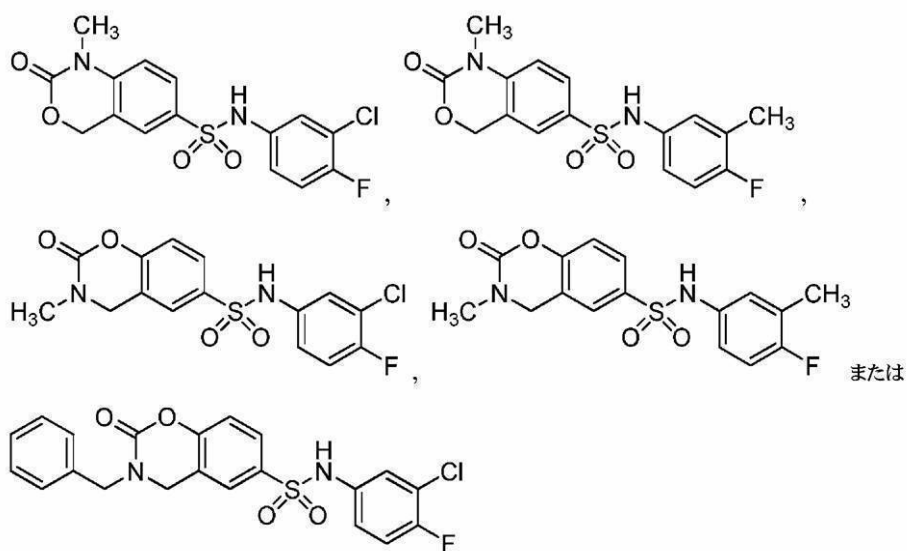
i) N-(2, 6-ジメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 3-ジメチル-2-オキソ-6-キナゾリンスルホンアミドではないという条件である)の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項4】

下記の化合物：

【化6】

30



40

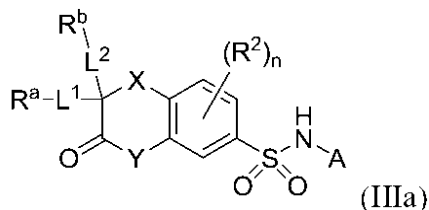
のうちのいずれか1つから選択される請求項3に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

50

【請求項 5】

式 (IIIa) :

【化 7】



(式中:

XとYは各々独立して、OおよびN - R¹から選択され;

L¹とL²は各々は独立して、結合、-O-、C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NR^c-、-NR^cC(O)-、-S-、-SO-および-SO₂-から選択され;

Aはアリールまたはヘテロアリールであり、その各々は、0~3個の存在のR^fにより置換されており;

R¹の各々は独立して、水素またはC₁~4アルキルから選択され、C₁~4アルキルの各々は、0~3個の存在のR^fにより置換されており;

R^aとR^bの各々は独立して、水素、C₁~4アルキル、ハロC₁~4アルキル、アルキル-O-アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され;アルキル-O-アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、0~3個の存在のR^fにより置換されており、アルキルおよびハロアルキルの各々は、0~3個の存在のR^gにより置換されているか;または

R^aまたはR^bのうちの1つは、R¹およびそれぞれ結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換された5員ヘテロシクリルを形成し;

R^cの各々は独立して、水素およびC₁~4アルキルから選択され;

R^dの各々は独立して、ハロ、ハロC₁~4アルキル、C₁~4アルキル、ニトロ、-NR^cR^c、-NHCH(NR^cR^c)NR^cR^c、-NHC(=NR^cR^c)NR^cR^c、-C(O)NR^cR^c、シアノ、-SR^cおよび-OR^cから選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つのR^dは、それらが結合している前記原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し;

R^fの各々は独立して、ハロ、ハロC₁~4アルキル、C₁~4アルキル、ニトロ、シアノ、-OHおよび-O(C₁~4アルキル)から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つのR^fは、それらが結合している前記原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し;

R^gの各々は独立して、ニトロ、シアノ、-OH、-O(C₁~4アルキル)から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つのR^gは、それらが結合している前記原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し;

R²の各々は独立して、ハロ、ハロC₁~4アルキル、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシおよびヒドロキシルから選択され;

nは、0、1、2または3であり;ただし、

1) YはNHではなく;および

2) 前記化合物が:

i) N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-4-メチル-3-オキソ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-スルホンアミド;または

ii) N-(3,4-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-6-スルホンアミドではないという条件である)

10

20

30

40

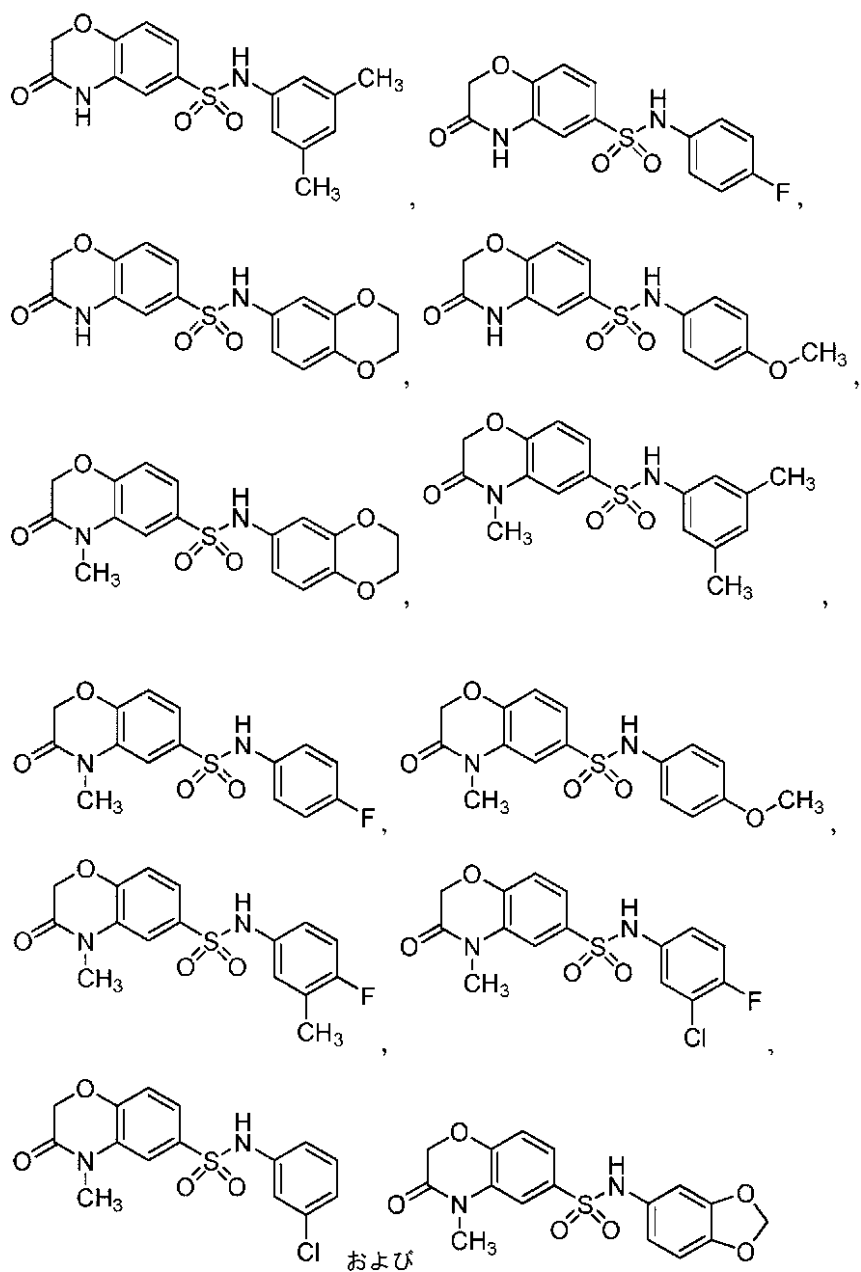
50

の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 6】

下記：

【化 9】

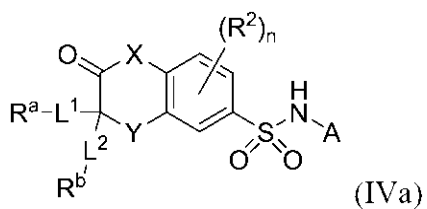


からなる群から選択される、化合物。

【請求項 7】

式 (IVa)：

【化 10】



(式中：

10

20

30

40

50

XとYは各々独立して、OおよびN - R¹から選択され；

L¹とL²は各々は独立して、結合、-O-、C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NR^c-、-NR^cC(O)-、-S-、-SO-および-SO₂-から選択され；

Aは、アリールまたはヘテロアリールであり、その各々は、0～3個の存在のR^dにより置換されており；

R¹の各々は独立して、水素またはC₁～₄アルキルから選択され、C₁～₄アルキルの各々は、0～3個の存在するR^fにより置換されており；

R^aとR^bの各々は独立して、水素、C₁～₄アルキル、ハロC₁～₄アルキル、アルキル-O-アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され；アルキル-O-アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、0～3個の存在のR^fで置換されており、アルキルおよびハロアルキルの各々は、0～3個の存在のR^gにより置換されており；

R^aまたはR^bのうちの1つは、Y-R¹またはX-R¹およびそれらがそれぞれ結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換された5員ヘテロシクリルを形成し；

R^cの各々は独立して、水素およびC₁～₄アルキルから選択され；

R^dの各々は独立して、ハロ、ハロC₁～₄アルキル、C₁～₄アルキル、ニトロ、-NR^cR^c、-NHCH(NR^cR^c)NR^cR^c、-NHC(=NR^cR^c)NR^cR^c、-C(O)NR^cR^c、シアノ、-SR^cおよび-OR^cから選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つのR^dは、それらが結合している前記原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^fの各々は独立して、ハロ、ハロC₁～₄アルキル、C₁～₄アルキル、ニトロ、シアノ、-OHおよび-O(C₁～₄アルキル)から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つのR^fは、それらが結合している前記原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^gの各々は独立して、ニトロ、シアノ、-OH、-O(C₁～₄アルキル)から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つのR^gは、それらが結合している前記原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R²の各々は独立して、ハロ、ハロC₁～₄アルキル、C₁～₄アルキル、C₁～₄アルコキシおよびヒドロキシルから選択され；

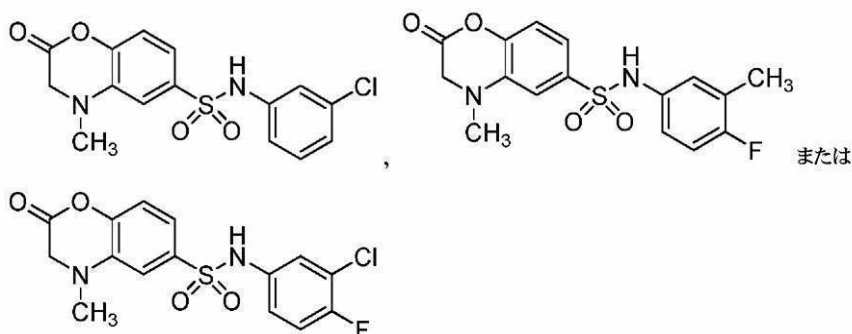
nは、0、1、2または3であり；ただし、

YがOである場合、XはN-R¹ではないという条件である）
の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 8】

下記の化合物：

【化 1 2】



10

20

30

40

50

のうちのいずれか1つから選択される請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩および薬学的に許容可能な担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項10】

P K M 2 活性の調節を必要とする対象においてP K M 2 活性を調節するための、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物または請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

P K M 2 活性に関連する癌の治療を必要とする対象においてP K M 2 活性に関連する癌を治療するための、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物または請求項9に記載の医薬組成物。

10

【請求項12】

P K M 2 に関連する癌を治療するための、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項13】

P K M 2 に関連する癌を治療するための薬剤の製造における請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

優先権の主張

本出願は、2010年12月21日出願の米国特許出願第61/425,557号明細書、2010年12月21日出願の米国特許出願第61/425,499号明細書、2010年12月21日出願の米国特許出願第61/425,513号明細書、および2010年12月21日出願の米国特許出願第61/425,528号明細書からの優先権を主張する。これらの各々は、参照としてその全体が本明細書に援用されている。

【0002】

癌細胞は、細胞エネルギーおよび脂質およびヌクレオチドの生合成に関する生化学的中间体を生成するために、主に解糖作用に依っており、一方、成人組織における「正常」細胞の多くは好気呼吸を利用している。細胞代謝における癌細胞と正常細胞との間のこの基本的な違いはワールブルグ効果(Warburg Effect)と称され、診断目的に利用されてきたが、まだ治療上の利益を目的に利用されてはいない。

30

【背景技術】

【0003】

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

40

【0004】

全ての腫瘍細胞がもっぱらピルビン酸キナーゼの胎児性M2イソ体を表すことは、PK M2が癌治療のための潜在的標的となり得ることを示唆している。PK M2はまた、脂肪組織および活性化T細胞にも発現する。したがって、PK M2の調節(例えば、活性化)は、例えば、肥満、糖尿病、自己免疫病態、および増殖依存性疾患、例えば、良性前立腺肥大(BPH)の治療に有効であり得る。ピルビン酸キナーゼの現行の調節剤が選択的ではないことが、ピルビン酸キナーゼの機能に関連した疾患の治療を困難にしている。

【0005】

50

さらに、PKM2に対するホスホチロシンペプチドの結合により、PKM2からのFBPの解離とPKM2の活性、四量体形態から非活性形態へのコンフォメーション変化に至る。PKM2に結合し、酵素を活性コンフォメーションに固定する化合物は、解糖からの生化学的中間体をヌクレオチドおよび脂質の生合成へとバイパスするのに必要なPKM2のアロステリック制御の損失をもたらす。したがって、PKM2の活性化により、癌細胞、活性化免疫細胞、および脂肪細胞の成長および増殖を阻害することもできる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

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

【課題を解決するための手段】

【0007】

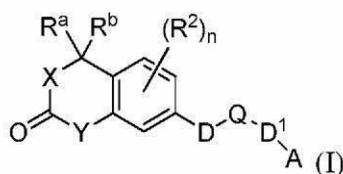
ピルビン酸キナーゼM2（PKM2）を調節する化合物および薬学的に許容可能なそれらの塩類、例えば、PKM2を活性化する化合物が、本明細書に記載されている。本発明はまた、組成物および薬学的キットであって、例えば、癌、糖尿病、肥満、自己免疫障害、および良性前立腺肥大（BPH）など、ピルビン酸キナーゼの機能（例えば、PKM2の機能）に関連する疾患および病態を治療する方法における本発明の化合物ならびにこのような組成物および薬学的キットの使用を含んでなる組成物および薬学的キットも提供する。

【0008】

一態様において、本発明は、式（I）

式（I）：

【化1】



（式中、

XとYは各々独立して、OおよびN（-L-R¹）から選択され；

Qは、C（O）、SO₂または-（CH₂）_n-であり；

Lの各々は独立して、結合、-C（O）-、-（CR^aR^b）_m-、-C（O）N（R^c）-または-C（O）O-から選択され；

DとD¹が双方とも結合ではないという条件で、DとD¹は各々独立して、結合、OおよびN（R^c）から選択され；

Aはアリールまたはヘテロアリールであり、それらの各々は、0～3個の存在のR^dで置換されており；D-Q-D¹-Aは、OCH₂-フェニルではなく；

R¹の各々は独立して、水素、C₁～₄アルキル、ハロC₁～₄アルキル、アルキル-O-アルキレン、C₃～₁₀シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され；アルキル-O-アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、0～3個の存在のR^fで置換されており、アルキルおよびハロアルキルの各々は、0～3個の存在のR^gにより置換されており；

R^aの各々およびR^bの各々は独立して、水素、C₁～₄アルキルから選択されるか、

または同一炭素原子に結合した R^a と R^b は、炭素原子と一緒になってシクロアルキルを形成しており；

R^c の各々は独立して、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

R^d の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、ニトロ、シアノ、 $-OH$ および $-O(C_{1-4}$ アルキル) から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^d は、それらが結合している原子と一緒になって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^f の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、ニトロ、シアノ、 $-OH$ および $-O(C_{1-4}$ アルキル) から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^f は、それらが結合している原子と一緒になって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^g の各々は独立して、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル) から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^g は、それらが結合している原子と一緒になって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^2 の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよびヒドロキシルから選択され；

h は、1、2 または 3 であり；

m の各々は独立して、1、2 または 3 であり；

n の各々は独立して、0、1、2 または 3 であり；

ただし、化合物が、2 - クロロ - N - (1, 4 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 2 H - 3, 1 - ベンゾキサジン - 7 - イル) - 5 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] スルホニル] - ベンズアミド；

4 - [2 - オキソ - 7 - (フェニルメトキシ) - 2 H - 1, 3 - ベンゾキサジン - 3 (4 H) - イル] , 安息香酸メチルエステル；

2 - クロロ - 5 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] スルホニル] - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 7 - キナゾリニル) - ベンズアミド；または

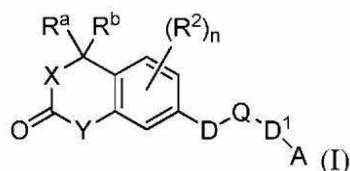
2 - クロロ - 5 - [[(1 - メチルエチル) アミノ] スルホニル] - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 7 - キナゾリニル) - ベンズアミドではないという条件である) の化合物に関するものである。

例えば、本発明は、以下の項目を提供する；

(項目 1)

式 (I)：

【化 1】



(式中：

X と Y は各々独立して、 O および $N(-L-R^1)$ から選択され；

Q は、 $C(O)$ 、 SO_2 または $-(CH_2)_h-$ であり；

L の各々は独立して、結合、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $C(O)N(R^c)$ - または $-C(O)O-$ から選択され；

D と D^1 が双方とも結合ではないという条件で、 D と D^1 は各々独立して、結合、 O および $N(R^c)$ から選択され；

A はアリールまたはヘテロアリールであり、その各々は、0 ~ 3 個の存在の R^d で置換

されており； $D - Q - D^1 - A$ は、 OCH_2 - フェニルではなく；

R^1 の各々は独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、アルキル - O - アルキレン、 C_{3-10} シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され；アルキル - O - アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、0 ~ 3個の存在の R^f で置換されており、アルキルおよびハロアルキルの各々は、0 ~ 3個の存在の R^g により置換されており；

R^a の各々および R^b の各々は独立して、水素、 C_{1-4} アルキルから選択されるか、または同一炭素原子に結合した R^a と R^b は、上記炭素原子と一緒になってシクロアルキルを形成しており；

R^c の各々は独立して、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

R^d の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、ニトロ、シアノ、 $-OH$ および $-O(C_{1-4}$ アルキル)から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つの R^d は、それらが結合している上記原子と一緒になって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^f の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、ニトロ、シアノ、 $-OH$ および $-O(C_{1-4}$ アルキル)から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つの R^f は、それらが結合している上記原子と一緒になって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^g の各々は独立して、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つの R^g は、それらが結合している上記原子と一緒になって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^2 の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよびヒドロキシルから選択され；

h は、1、2または3であり；

m の各々は独立して、1、2または3であり；

n の各々は独立して、0、1、2または3であり；

ただし、上記化合物が、2 - クロロ - $N - (1, 4 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 2H - 3, 1 - ベンゾキサジン - 7 - イル) - 5 - [[(1 - メチルエチル)アミノ]]スルホニル] - ベンズアミド；$

4 - [2 - オキソ - 7 - (フェニルメトキシ) - 2H - 1, 3 - ベンゾキサジン - 3 (4H) - イル]，安息香酸メチルエステル；

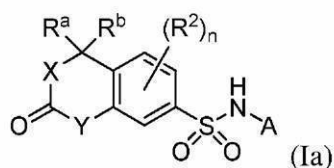
2 - クロロ - 5 - [[(1 - メチルエチル)アミノ]]スルホニル] - $N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 7 - キナゾリニル) - ベンズアミド；$ または

2 - クロロ - 5 - [[(1 - メチルエチル)アミノ]]スルホニル] - $N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 7 - キナゾリニル) - ベンズアミド$ ではないという条件である)の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

(項目2)

上記化合物が、式(Ia)；

【化2】



10

20

30

40

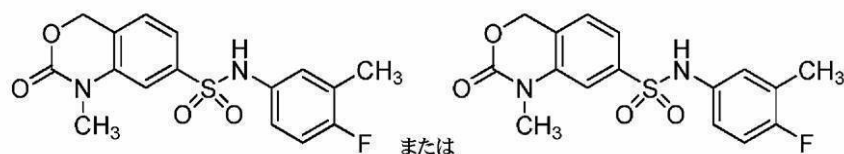
50

の化合物である項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

下記の化合物：

【化 3】



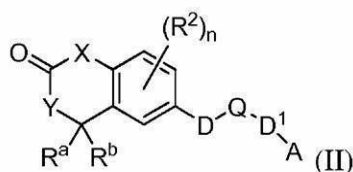
10

のうちのいずれか 1 つから選択される項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

式 (II)：

【化 4】



20

(式中：

X と Y は各々独立して、O および N - L - R¹ から選択され；

Q は、C(O)、SO₂ または -(CH₂)_n- であり；

L の各々は独立して、結合、-C(O)-、-(CR^aR^b)_m-、C(O)NR^c-
または -C(O)O- から選択され；

30

D と D¹ が双方とも結合ではないという条件で、D と D¹ は各々独立して、結合、O および NR^c から選択され；

A はアリールまたはヘテロアリールであり、その各々は、0 ~ 3 個の存在の R^d により置換されており；

R¹ の各々は独立して、水素、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ C₁ ~ 4 アルキル、アルキル - O - アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され；アルキル - O - アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されており、アルキルおよびハロアルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^g により置換されており；

40

R^a の各々および R^b の各々は独立して、水素、C₁ ~ 4 アルキルから選択されるか、または同一炭素原子に結合した R^a と R^b は、上記炭素原子と一緒にシクロアルキルを形成し；

R^c の各々は独立して、水素および C₁ ~ 4 アルキルから選択され；

R^d の各々は独立して、ハロ、ハロ C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキル、ニトロ、シアノ、-OH および -O(C₁ ~ 4 アルキル) から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^d は、それらが結合している上記原子と一緒に、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

50

R^f の各々は独立して、ハロ、ハロ $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ニトロ、シアノ、 $-OH$ および $-O(C_{1 \sim 4}$ アルキル) から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^f は、それらが結合している上記原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^g の各々は独立して、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1 \sim 4}$ アルキル) から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^g は、それらが結合している上記原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^2 の各々は独立して、ハロ、ハロ $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシおよびヒドロキシルから選択され；

h は、1、2 または 3 であり；

m の各々は独立して、1、2 または 3 であり；

n の各々は独立して、0、1、2 または 3 であり；ただし、

3) $D-Q-D^1-A$ が、i) O -ベンジル、ii) $NHSO_2-2$ -チオフェニル、iii) $NHC(O)$ -任意選択で置換されたフェニル、または iv) $NHSO_2$ -任意選択で置換されたフェニルではなく、かつ、

4) 上記化合物が：

i) $N-(2,6-ジメチルフェニル)-1,2,3,4$ -テトラヒドロ-1,3-ジメチル-2-オキソ-6-キナゾリンスルホンアミド；

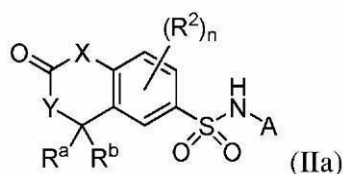
ii) $N-[2-[[[(1S)-2-シクロヘキシル-1-メチルエチル]アミノ]メチル]フェニル]-1,4$ -ジヒドロ-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-スルホンアミド；または

iii) $N-[2-[[[(1S)-2-シクロペンチル-1-メチルエチル]アミノ]メチル]フェニル]-1,4$ -ジヒドロ-2-オキソ-2H-3,1-ベンゾキサジン-6-スルホンアミドではないという条件である) の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

(項目 5)

上記化合物が、式 (IIa)：

【化 5】

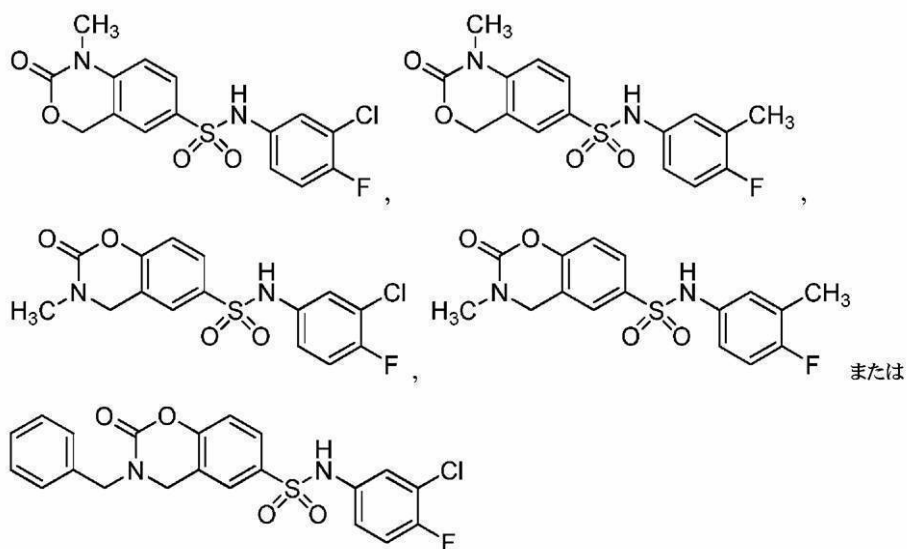


の化合物である項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

下記の化合物：

【化 6】



10

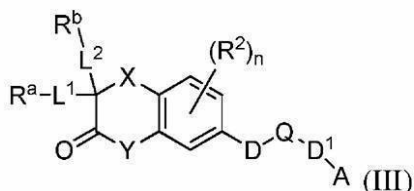
20

のうちのいずれか 1 つから選択される項目 4 に記載の化合物。

(項目 7)

式 (I I I) :

【化 7】



30

(式中 :

X と Y は各々独立して、O および N - R¹ から選択され ;

Q は、C (O)、S O₂ または - (C H₂)_n - であり ;

L¹ と L² は各々は独立して、結合、- O -、- C (O) -、- C (O) O -、- O C (O) -、- C (O) N R^c -、- N R^c C (O) -、- S -、- S O - および - S O₂ - から選択され ;

D と D¹ が双方とも結合ではないという条件で、D と D¹ は各々独立して、結合、O および N R^c から選択され ;

40

A はアリールまたはヘテロアリールであり、その各々は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されており ;

R¹ の各々は独立して、水素または C₁ ~ 4 アルキルから選択され、C₁ ~ 4 アルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されており ;

R^a と R^b の各々は独立して、水素、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ C₁ ~ 4 アルキル、アルキル - O - アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され ; アルキル - O - アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R

50

^fにより置換されており、アルキルおよびハロアルキルの各々は、0～3個の存在のR^gにより置換されているか；または

R^aまたはR^bのうちの1つは、R¹およびそれぞれ結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換された5員ヘテロシクリルを形成し；

R^cの各々は独立して、水素およびC₁～4アルキルから選択され；

R^dの各々は独立して、ハロ、ハロC₁～4アルキル、C₁～4アルキル、ニトロ、-NR^cR^c、-NHCH(NR^cR^c)NR^cR^c、-NHC(=NR^cR^c)NR^cR^c、-C(O)NR^cR^c、シアノ、-SR^cおよび-OR^cから選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つのR^dは、それらが結合している上記原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^fの各々は独立して、ハロ、ハロC₁～4アルキル、C₁～4アルキル、ニトロ、シアノ、-OHおよび-O(C₁～4アルキル)から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つのR^fは、それらが結合している上記原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^gの各々は独立して、ニトロ、シアノ、-OH、-O(C₁～4アルキル)から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している2つのR^gは、それらが結合している上記原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R²の各々は独立して、ハロ、ハロC₁～4アルキル、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシおよびヒドロキシルから選択され；

hは、1、2または3であり；

nは、0、1、2または3であり；ただし、

5) D-Q-D¹-Aが、-SO₃-フェニルまたは-SO₃-p-メチルフェニルではなく；

6) YがNR^cである場合、QはC(O)ではなく；

7) YがNHである場合、D-Q-D¹-がSO₂NR^cまたはNR^cSO₂ではなく；および

8) 上記化合物が：

i) N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-4-メチル-3-オキソ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-スルホンアミド；

ii) メチル4,5-ジメトキシ-2-(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-6-スルホンアミド)-フェネチルカルバメート；

iii) 1-(ジフルオロメチル)-N-(3,4-ジヒドロ-4-メチル-3-オキソ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド；

iv) N-(3,4-ジヒドロ-4-メチル-3-オキソ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-4-フルオロ-3-メチル-ベンゼンスルホンアミド；

v) 7-クロロ-N-(3,4-ジヒドロ-4-メチル-3-オキソ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-スルホンアミド；

vi) N-(3,4-ジヒドロ-4-メチル-3-オキソ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド；

vii) N-(3,4-ジヒドロ-4-メチル-3-オキソ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-2-フルオロ-5-メチル-ベンゼンスルホンアミド；または

viii) 5-クロロ-N-(3,4-ジヒドロ-4-メチル-3-オキソ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-2,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミドではないという条件である)の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

(項目8)

上記化合物が、式(IIIa)：

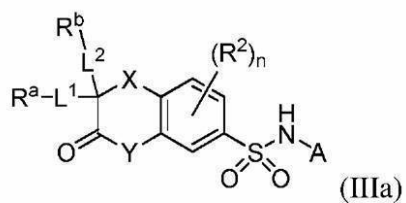
10

20

30

40

【化 8】



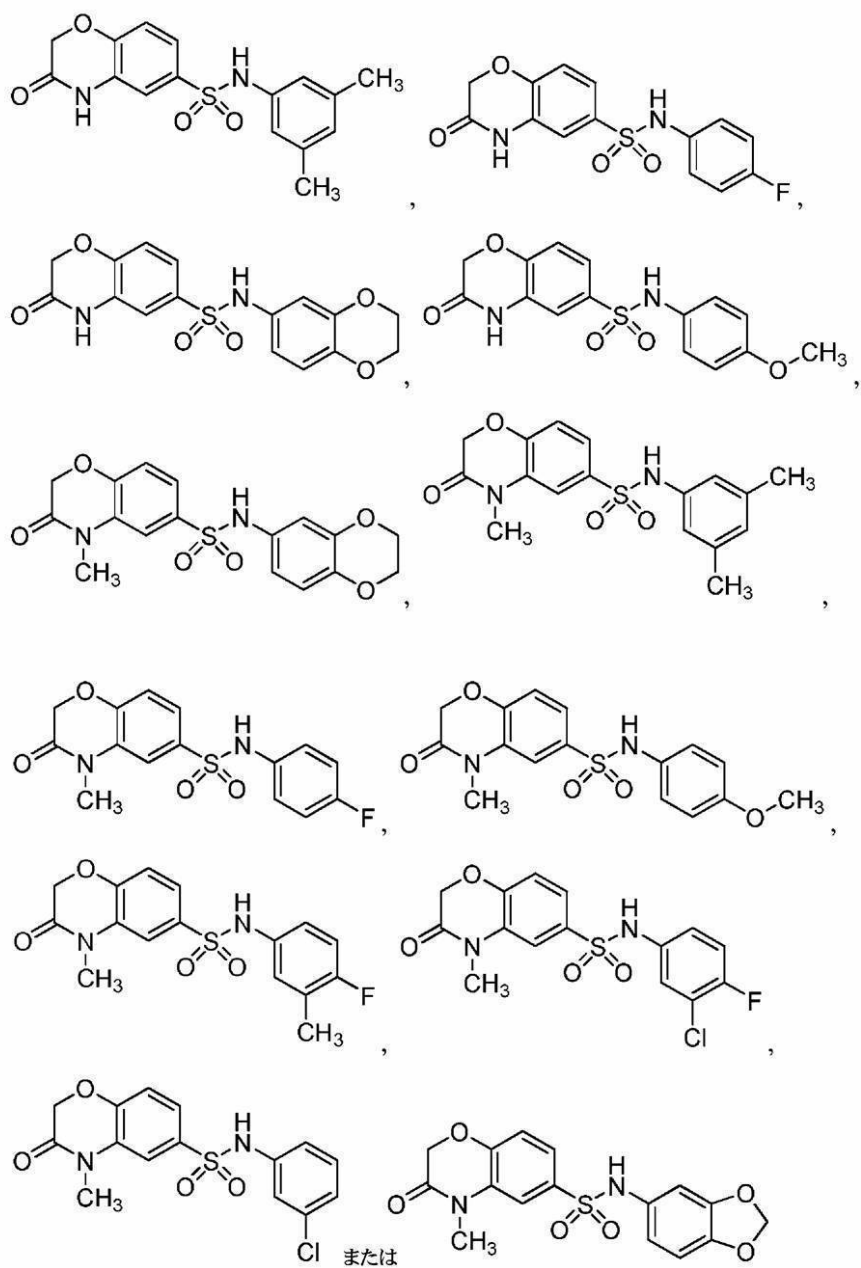
10

の化合物である項目 7 に記載の化合物。

(項目 9)

下記の化合物：

【化 9】



20

30

40

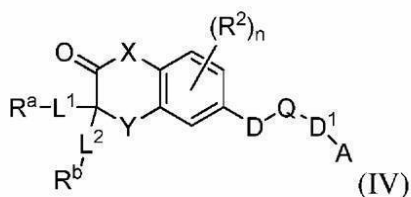
50

のうちのいずれか 1 つから選択される項目 7 に記載の化合物。

(項目 1 0)

式 (I V) :

【化 1 0】



10

(式中 :

X と Y は各々独立して、O および N - R¹ から選択され ;

Q は、C (O)、S O₂ または - (C H₂)_h - であり ;

L¹ と L² は各々は独立して、結合、- O -、C (O) -、- C (O) O -、- O C (O) -、- C (O) N R^c -、- N R^c C (O) -、- S -、- S O - および - S O₂ - から選択され ;

D と D¹ は各々独立して、D と D¹ が双方とも結合ではないという条件で結合、O および N R^c から選択され ;

20

A は、アリールまたはヘテロアリールであり、その各々は、0 ~ 3 個の存在の R^d により置換されており ;

R¹ の各々は独立して、水素または C₁ ~ 4 アルキルから選択され、C₁ ~ 4 アルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在する R^f により置換されており ;

R^a と R^b の各々は独立して、水素、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ C₁ ~ 4 アルキル、アルキル - O - アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され ; アルキル - O - アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^f で置換されており、アルキルおよびハロアルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^g により置換されており ;

30

R^a または R^b のうちの 1 つは、Y - R¹ または X - R¹ およびそれらがそれぞれ結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換された 5 員ヘテロシクリルを形成し ;

R^c の各々は独立して、水素および C₁ ~ 4 アルキルから選択され ;

R^d の各々は独立して、ハロ、ハロ C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキル、ニトロ、- N R^c R^c、- N H C H (N R^c R^c) N R^c R^c、- N H C (= N R^c R^c) N R^c R^c、- C (O) N R^c R^c、シアノ、- S R^c および - O R^c から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^d は、それらが結合している上記原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し ;

40

R^f の各々は独立して、ハロ、ハロ C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキル、ニトロ、シアノ、- O H および - O (C₁ ~ 4 アルキル) から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^f は、それらが結合している上記原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し ;

R^g の各々は独立して、ニトロ、シアノ、- O H、- O (C₁ ~ 4 アルキル) から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^g は、それらが結合している上記原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し ;

R² の各々は独立して、ハロ、ハロ C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシおよびヒドロキシルから選択され ;

h は、1、2 または 3 であり ;

50

n は、0、1、2 または 3 であり；ただし、

1) D - Q - D¹ - A が、O - ベンジルではなく；

2) Y が O である場合、X は N - R¹ではなく；

3) 式 (I V) の上記化合物が；

(E) - N - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパー 1 - エン - 1 - イル) ベンズアミド；

(E) - N - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - N - メチル - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパー 1 - エン - 1 - イル) ベンズアミド；

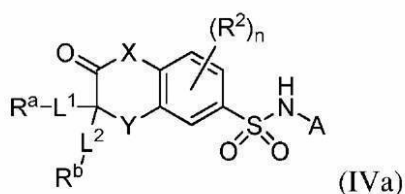
3 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - メチル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 2 - オン；または

4 - [[(3 , 4 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イル) アミノ] スルホニル] - 5 - メチル - 2 - フランカルボン酸エチルエステルではないという条件である) の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

(項目 1 1)

上記化合物が、式 (I V a) ；

【化 1 1】

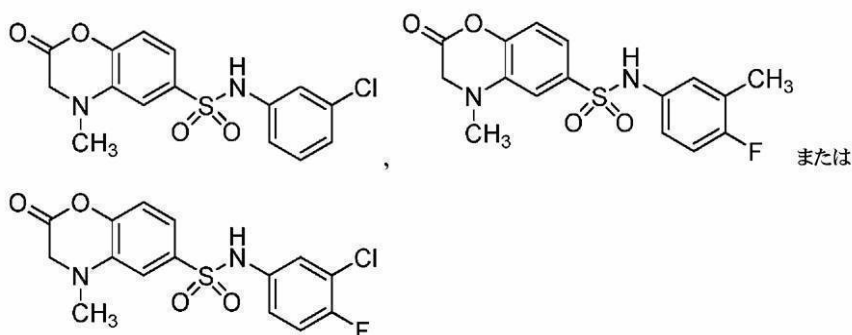


の化合物である項目 1 0 に記載の化合物。

(項目 1 2)

下記の化合物；

【化 1 2】



のうちのいずれか 1 つから選択される項目 1 0 に記載の化合物。

(項目 1 3)

項目 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩および薬学的に許容可能な担体を含んでなる医薬組成物。

(項目 1 4)

P K M 2 活性の調節を必要とする対象において P K M 2 活性を調節する方法であって、
項目 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物または項目 9 に記載の医薬組成物を上記対象
に投与することを含んでなる方法。

(項目 1 5)

P K M 2 活性に関連する癌の治療を必要とする対象において P K M 2 活性に関連する癌
を治療する方法であって、項目 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物または項目 1 3 に
記載の医薬組成物を上記対象に投与することを含んでなる方法。

(項目 1 6)

P K M 2 に関連する癌を治療するための項目 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物の
使用。

10

(項目 1 7)

P K M 2 に関連する癌を治療するための薬剤の製造における項目 1 ~ 1 2 のいずれか一
項に記載の化合物の使用。

【 発明を実施するための形態 】**【 0 0 0 9 】**

式 (I) の特定の実施形態において、D は結合である。

【 0 0 1 0 】

式 (I) のいくつかの実施形態において、D は $N(R^c)$ である。式 (I) のこれらの
実施形態の一態様において、 R^c は水素である。

20

【 0 0 1 1 】

式 (I) の特定の実施形態において、D は結合であり、 D^1 は $N(R^c)$ である。式 (I) のこれらの実施形態の一態様において、Q は SO_2 である。式 (I) のこれらの実施形態の別の態様において、Q は $C(O)$ である。式 (I) のこれらの実施形態のより特定の態様において、 D^1 は NH であり、Q は $C(O)$ である。式 (I) のこれらの実施形態の別の態様において、Q は $(CH_2)_h$ である。式 (I) のこれらの実施形態のより特定の態様において、Q は CH_2 である。式 (I) のこれらの実施形態のより特定の別の態様において、 D^1 は NH であり、Q は $(CH_2)_h$ である。式 (I) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D^1 は NH であり、Q は CH_2 である。

【 0 0 1 2 】

式 (I) のいくつかの実施形態において、 D^1 は酸素である。

30

【 0 0 1 3 】

式 (I) のいくつかの実施形態において、D は結合であり、 D^1 は酸素である。式 (I) のこれらの実施形態の一態様において、Q は $C(O)$ である。

【 0 0 1 4 】

式 (I) のいくつかの実施形態において、D は酸素である。式 (I) のこれらの実施形態の一態様において、Q は $C(O)$ であり、 D^1 は $N(R^c)$ である。

【 0 0 1 5 】

式 (I) のいくつかの実施形態において、 D^1 は $N(R^c)$ である。式 (I) のこれらの実施形態の一態様において、D は NH である。式 (I) のこれらの実施形態の別の態様において、Q は $C(O)$ であり、D は酸素である。

40

【 0 0 1 6 】

式 (I) の特定の実施形態において、Q は SO_2 である。

【 0 0 1 7 】

式 (I) のいくつかの実施形態において、Q は $(CH_2)_h$ である。式 (I) のこれらの実施形態の一態様において、h は 1 である。

【 0 0 1 8 】

式 (I) のいくつかの実施形態において、Q は $C(O)$ である。

【 0 0 1 9 】

式 (I) の特定の実施形態において、 R^a は水素である。

50

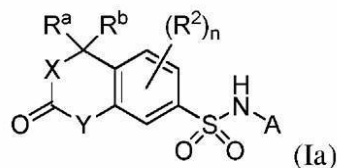
【 0 0 2 0 】

式 (I) の特定の実施形態において、 R^b は水素である。

【 0 0 2 1 】

別の態様において、本発明は、式 (I) の化合物に関するものであり、式中、D は結合であり、Q は $S(O)_2$ であり、 D^1 は $-NH-$ であり、化合物は式 (I a)

【 化 2 】



10

(式中、X、Y、L、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^f 、 R^g 、 R^1 、 R^2 、A、n および m は式 (I) に関する上記の通りである) を有する。

【 0 0 2 2 】

以下の実施形態およびその態様は、式 (I) および式 (I a) の双方に関するものである。

【 0 0 2 3 】

式 (I) および式 (I a) のいくつかの実施形態において、Y は $N-L-R^1$ である。

20

【 0 0 2 4 】

式 (I) および式 (I a) の特定の実施形態において、Y は $N-L-R^1$ であり、L は結合である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の一態様において、 R^1 は水素である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに別の態様において、 R^1 は 0 ~ 3 個の存在の R^g により置換された C_{1-4} アルキルである。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、0 個の存在の R^g により置換された C_{1-4} アルキル (例えば、メチル) である。

【 0 0 2 5 】

式 (I) および式 (I a) の特定の実施形態において、Y は $N-L-R^1$ であり、L は $-(CR^aR^b)_m-$ である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の特定の態様において、L は、 $-CR^aR^b-$ (例えば、m は 1) である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、L は、 $-CH_2-$ (例えば、 R^a と R^b は水素) である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の別の特定の態様において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されたアリールである。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、非置換フェニルである。

30

【 0 0 2 6 】

式 (I) および式 (I a) の特定の実施形態において、X は O である。

【 0 0 2 7 】

式 (I) および式 (I a) の特定の実施形態において、X は O であり、Y は $N-L-R^1$ である。

40

【 0 0 2 8 】

式 (I) および式 (I a) の特定の実施形態において、X は O であり、Y は $N-L-R^1$ であり、L は結合である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の一態様において、 R^1 は水素である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに別の態様において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^g により置換された C_{1-4} アルキルである。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、0 個の存在の R^g により置換された C_{1-4} アルキル (例えば、メチル) である。

【 0 0 2 9 】

50

式 (I) および式 (I a) の特定の実施形態において、X は O であり、Y は $N - L - R^1$ であり、L は $-(CR^aR^b)_m-$ である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の特定の態様において、L は、 $-CR^aR^b-$ (例えば、m は 1) である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、L は、 $-CH_2-$ (例えば、 R^a と R^b は水素) である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の別の特定の態様において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されたアリールである。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、非置換フェニルである。

【0030】

式 (I) および式 (I a) の特定の実施形態において、X は $N - L - R^1$ である。

10

【0031】

式 (I) および式 (I a) の特定の実施形態において、X は $N - L - R^1$ であり、L は結合である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の一態様において、 R^1 は水素である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに別の態様において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^g により置換された $C_1 - 4$ アルキルである。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、0 個の存在の R^g により置換された $C_1 - 4$ アルキル (例えば、メチル) である。

【0032】

式 (I) および式 (I a) のいくつかの実施形態において、X は $N - L - R^1$ であり、L は、 $-(CR^aR^b)_m-$ である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の特定の態様において、L は、 $-CR^aR^b-$ (例えば、m は 1) である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、L は、 $-CH_2-$ (例えば、 R^a と R^b は水素) である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の別の特定の態様において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されたアリールである。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、非置換フェニルである。

20

【0033】

式 (I) および式 (I a) のいくつかの実施形態において、Y は O である。

【0034】

式 (I) および式 (I a) のいくつかの実施形態において、Y は O であり、X は、 $N - L - R^1$ である。

30

【0035】

式 (I) および式 (I a) の特定の実施形態において、X は、 $N - L - R^1$ であり、Y は O であり、L は結合である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の一態様において、 R^1 は水素である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに別の態様において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換された $C_1 - 4$ アルキルである。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、0 個の存在の R^f により置換された $C_1 - 4$ アルキル (例えば、メチル) である。

【0036】

式 (I) および式 (I a) のいくつかの実施形態において、X は、 $N - L - R^1$ であり、Y は O であり、L は、 $-(CR^aR^b)_m-$ である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の特定の態様において、L は、 $-CR^aR^b-$ (例えば、m は 1) である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、L は、 $-CH_2-$ (例えば、 R^a と R^b は水素) である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の別の特定の態様において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されたアリールである。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、非置換フェニルである。

40

【0037】

式 (I) および式 (I a) の特定の実施形態において、n は 0 である。

【0038】

50

式 (I) および式 (I a) のいくつかの実施形態において、 n は 1 である。

【0039】

式 (I) および式 (I a) の特定の実施形態において、 A は、0 ~ 3 個の存在の R^d により置換されたアリール (例えば、単環式アリールまたは二環式アリール) である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の一態様において、 A は、0 ~ 3 個の存在の R^d により置換された 5 ~ 8 員の単環式アリールである。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 A は、0 ~ 3 個の存在の R^d により置換されたフェニルである。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 A は、0 個の存在の R^d により置換されたフェニルである。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに特定の別の態様において、 A は、1 個の存在の R^d により置換されたフェニルである。

10

【0040】

式 (I) および式 (I a) の実施形態のいくつかの態様において、 A が 1 個の存在の R^d により置換されたフェニルである場合、その R^d はハロゲンである (例えば、 A は、 p -フルオロフェニルまたは m -クロロフェニルである)。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の別の態様において、 A 上の R^d 置換基は、アルキル (例えば、メチルまたはエチル) である。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに別の態様において、 A 上の R^d 置換基は、 $-OR^a$ (例えば、 p -置換 $-OR^a$) である。式 (I) および式 (I a) のいくつかの実施形態において、 A 上の R^d 置換基は、アルコキシ (例えば、メトキシ) である。

20

【0041】

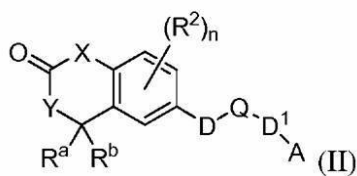
式 (I) および式 (I a) の特定の実施形態において、 A は、2 個の存在の R^d により置換されたフェニルである。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の一態様において、 A 上の R^d 置換基は双方ともハロゲンである (例えば、3-クロロ-4-フルオロフェニル)。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態の別の態様において、 A 上の R^d 置換基は双方ともアルキルである (例えば、3, 5-ジメチルフェニル)。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに別の態様において、 A 上の R^d 置換基の 1 つはアルキルであり、他方はハロゲンである (例えば、3-メチル-4-フルオロフェニル)。式 (I) および式 (I a) のこれらの実施形態のさらに別の態様において、同一または隣接の炭素原子に結合した A 上の 2 つの R^d 置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成する。

30

【0042】

別の態様において、本発明は、式 (II)

【化 3】



40

(式中、

X と Y は各々独立して、 O および $N-L-R^1$ から選択され；

Q は、 $C(O)$ 、 SO_2 または $-(CH_2)_h-$ であり；

L の各々は独立して、結合、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $C(O)NR^c-$ または $-C(O)O-$ から選択され；

D と D^1 が双方とも結合ではないという条件で、 D と D^1 は各々独立して、結合、 O および NR^c から選択され；

A はアリールまたはヘテロアリールであり、それらの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^d に

50

より置換されており；

R^1 の各々は独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、アルキル - O - アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され；アルキル - O - アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されており、アルキルおよびハロアルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^g により置換されており；

R^a の各々および R^b の各々は独立して、水素、 C_{1-4} アルキルから選択されるか、または同一炭素原子に結合した R^a と R^b は、前記炭素原子と一緒にになってシクロアルキルを形成し；

R^c の各々は独立して、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

R^d の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、ニトロ、シアノ、-OH および -O (C_{1-4} アルキル) から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^d は、それらが結合している原子と一緒にになって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^f の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、ニトロ、シアノ、-OH および -O (C_{1-4} アルキル) から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^f は、それらが結合している原子と一緒にになって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^g の各々は独立して、ニトロ、シアノ、-OH、-O (C_{1-4} アルキル) から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^g は、それらが結合している原子と一緒にになって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^2 の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよびヒドロキシルから選択され；

h は、1, 2 または 3 であり；

m の各々は独立して、1, 2 または 3 であり；

n の各々は独立して、0, 1, 2 または 3 であり；ただし、

1) D - Q - D¹ - A が、i) O - ベンジル、ii) NHSO₂ - 2 - チオフェニル、iii) NHC(O) - 任意選択で置換されたフェニル、または iv) NHSO₂ - 任意選択で置換されたフェニルではなく、かつ、

2) 化合物が：

i) N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 6 - キナゾリンスルホンアミド；

ii) N - [2 - [[(1S) - 2 - シクロヘキシル - 1 - メチルエチル] アミノ] メチル] フェニル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 2H - 3, 1 - ベンゾキサジン - 6 - スルホンアミド；または

iii) N - [2 - [[(1S) - 2 - シクロペンチル - 1 - メチルエチル] アミノ] メチル] フェニル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 2H - 3, 1 - ベンゾキサジン - 6 - スルホンアミドではないという条件である) の化合物に関するものである。

【0043】

式 (II) の特定の実施形態において、D は結合である。

【0044】

式 (II) のいくつかの実施形態において、D は N (R^c) である。式 (II) のこれらの実施形態の一態様において、 R^c は水素である。

【0045】

式 (II) の特定の実施形態において、D は結合であり、D¹ は、N (R^c) である。式 (II) のこの実施形態の一態様において、Q は SO₂ である。式 (II) のこれらの実施形態の別の態様において、Q は SO₂ であり、D¹ は、NH である。式 (II) のこれらの実施形態の別の態様において、Q は C(O) である。式 (II) のこれらの実施形

10

20

30

40

50

態のさらに特定の態様において、 D^1 は、 NH であり、 Q は $C(O)$ である。式(II)のこれらの実施形態の別の態様において、 Q は、 $(CH_2)_h$ である。式(II)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 Q は、 CH_2 である。式(II)のこれらの実施形態のさらに別の特定の態様において、 D^1 は、 NH であり、 Q は、 $(CH_2)_h$ である。式(II)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D^1 は、 NH であり、 Q は、 CH_2 である。

【0046】

式(II)のいくつかの実施形態において、 D^1 は酸素である。

【0047】

式(II)のいくつかの実施形態において、 D は結合であり、 D^1 は酸素である。式(II)のこれらの実施形態の一態様において、 Q は $C(O)$ である。 10

【0048】

式(II)のいくつかの実施形態において、 D^1 は、 $N(R^c)$ であり、 D^1 は酸素である。式(II)のこれらの実施形態の一態様において、 Q は $C(O)$ である。式(II)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D は NH であり、 Q は $C(O)$ である。

【0049】

式(II)のいくつかの実施形態において、 D は酸素である。式(II)のこれらの実施形態の一態様において、 Q は $C(O)$ であり、 D^1 は $N(R^c)$ である。式(II)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 Q は $C(O)$ であり、 D^1 は NH である。 20

【0050】

式(II)の特定の実施形態において、 Q は SO_2 である。式(II)のいくつかの実施形態において、 Q は、 $(CH_2)_h$ である。式(II)のこれらの実施形態の一態様において、 h は1である。

【0051】

式(II)のいくつかの実施形態において、 Q は $C(O)$ である。

【0052】

式(II)の特定の実施形態において、 R^a は水素である。

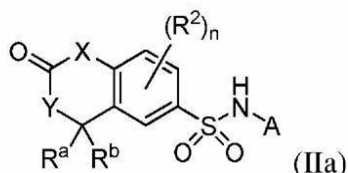
【0053】

式(II)の特定の実施形態において、 R^b は水素である。 30

【0054】

別の態様において、本発明は、式(II)の化合物に関するものであり、式中、 D は結合、 Q は $S(O)_2$ であり、 D^1 は、 $-NH-$ であり、化合物は式(IIa)

【化4】



40

(式中、 X 、 Y 、 L 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^f 、 R^g 、 R^1 、 R^2 、 A 、 n および m は式(II)に関する上記の通りである)を有する。

【0055】

以下の実施形態およびそれらの態様は、式(II)と式(IIa)の双方に関するものである。

【0056】

式(II)および式(IIa)の特定の実施形態において、 Y は $N-L-R^1$ である。 50

【 0 0 5 7 】

式 (I I) および式 (I I a) のいくつかの実施形態において、Y は $N - L - R^1$ であり、L は結合である。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態の一態様において、 R^1 は水素である。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態の別の態様において、 R^1 は 0 ~ 3 個の存在の R^g により置換された C_{1-4} アルキルである。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、0 個の存在の R^g により置換された C_{1-4} アルキル (例えば、メチル) である。

【 0 0 5 8 】

式 (I I) および式 (I I a) のいくつかの実施形態において、Y は $N - L - R^1$ であり、L は $-(C R^a R^b)_m-$ である。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態の特定の態様において、L は、 $-C R^a R^b-$ (例えば、m は 1) である。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、L は、 $-CH_2-$ (例えば、 R^a と R^b は水素) である。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態の別の態様において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されたアリールである。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、0 個の存在の R^f により置換されたアリールである。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、非置換フェニルである。

【 0 0 5 9 】

式 (I I) および式 (I I a) の特定の実施形態において、X は O である。

【 0 0 6 0 】

式 (I I) および式 (I I a) の特定の実施形態において、X は O であり、Y は $N - L - R^1$ である。

【 0 0 6 1 】

式 (I I) および式 (I I a) の特定の実施形態において、X は O であり、Y は $N - L - R^1$ であり、L は結合である。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態の一態様において、 R^1 は水素である。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態の別の態様において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^g により置換された C_{1-4} アルキルである。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、0 個の存在の R^g により置換された C_{1-4} アルキル (例えば、メチル) である。

【 0 0 6 2 】

式 (I I) および式 (I I a) の特定の実施形態において、X は O であり、Y は $N - L - R^1$ であり、L は $-(C R^a R^b)-$ である。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態の特定の態様において、L は、 $-C R^a R^b-$ (例えば、m は 1) である。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、L は、 $-CH_2-$ (例えば、 R^a と R^b は水素) である。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態の別の特定の態様において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^g により置換された C_{1-4} アルキルである。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、0 個の存在の R^g により置換された C_{1-4} アルキル (例えば、メチル) である。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態の別の特定の態様において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されたアリールである。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、0 個の存在の R^f により置換されたアリールである。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は非置換フェニルである。

【 0 0 6 3 】

式 (I I) および式 (I I a) の特定の実施形態において、X は $N - L - R^1$ である。

【 0 0 6 4 】

式 (I I) および式 (I I a) の特定の実施形態において、X は $N - L - R^1$ であり、L は結合である。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態の一態様において、 R^1 は水素である。式 (I I) および式 (I I a) のこれらの実施形態のさらに別の態様

10

20

30

40

50

において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^g により置換された $C_1 \sim 4$ アルキルである。式 (II) および式 (IIa) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、0 個の存在の R^g により置換された $C_1 \sim 4$ アルキル (例えば、メチル) である。

【0065】

式 (II) および式 (IIa) のいくつかの実施形態において、 X は $N-L-R^1$ であり、 L は、 $-(CR^aR^b)_m-$ である。式 (II) および式 (IIa) のこれらの実施形態の特定の態様において、 L は、 $-CR^aR^b-$ (例えば、 m は 1) である。式 (II) および式 (IIa) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 L は、 $-CH_2-$ (例えば、 R^a と R^b は水素) である。式 (II) および式 (IIa) のこれらの実施形態の別の特定の態様において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されたアリールである。式 (II) および式 (IIa) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、非置換フェニルである。

10

【0066】

式 (II) および式 (IIa) のいくつかの実施形態において、 Y は O である。

【0067】

式 (II) および式 (IIa) のいくつかの実施形態において、 Y は O であり、 X は、 $N-L-R^1$ である。

【0068】

式 (II) および式 (IIa) の特定の実施形態において、 X は、 $N-L-R^1$ であり、 Y は O であり、 L は結合である。式 (II) および式 (IIa) のこれらの実施形態の一態様において、 R^1 は水素である。式 (II) および式 (IIa) のこれらの実施形態のさらに別の態様において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^g により置換された $C_1 \sim 4$ アルキルである。式 (II) および式 (IIa) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、0 個の存在の R^g により置換された $C_1 \sim 4$ アルキル (例えば、メチル) である。

20

【0069】

式 (II) および式 (IIa) のいくつかの実施形態において、 X は、 $N-L-R^1$ であり、 Y は O であり、 L は、 $-(CR^aR^b)_m-$ である。式 (II) および式 (IIa) のこれらの実施形態の特定の態様において、 L は、 $-CR^aR^b-$ (例えば、 m は 1) である。式 (II) および式 (IIa) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 L は、 $-CH_2-$ (例えば、 R^a と R^b は水素) である。式 (II) および式 (IIa) のこれらの実施形態の別の特定の態様において、 R^1 は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されたアリールである。式 (II) および式 (IIa) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^1 は、非置換フェニルである。

30

【0070】

式 (II) および式 (IIa) の特定の実施形態において、 n は 0 である。

【0071】

式 (II) および式 (IIa) の特定の実施形態において、 A は、0 ~ 3 個の存在の R^d により置換されたアリール (例えば、単環式アリールまたは二環式アリール) である。式 (II) および式 (IIa) のいくつかの実施形態において、 A は、0 ~ 3 個の存在の R^d により置換された 5 ~ 8 員の単環式アリール (例えば、フェニル) である。式 (II) および式 (IIa) のいくつかの実施形態において、 A は、0 ~ 3 個の存在の R^d により置換されたフェニルである。

40

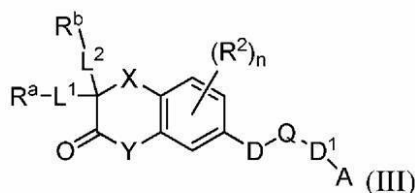
【0072】

式 (II) および式 (IIa) のいくつかの実施形態において、 A は、2 個の存在の R^d により置換されたフェニルである。式 (II) および式 (IIa) の特定の実施形態において、双方の R^d がハロである (例えば、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)。式 (II) および式 (IIa) のいくつかの実施形態において、1 つの R^d はアルキルであり、1 つの R^d はハロである (例えば、3 - メチル - 4 - フルオロフェニル)。

【0073】

50

別の態様において、本発明は、式 (I I I)
【化 5】



(式中、

X と Y は各々独立して、O および N - R¹ から選択され；

Q は、C (O)、S O₂ または - (C H₂)_h - であり；

L¹ と L² は各々は独立して、結合、- O -、C (O) -、- C (O) O -、- O C (O) -、- C (O) N R^c -、- N R^c C (O) -、- S -、- S O - および - S O₂ - から選択され；

D と D¹ が双方とも結合ではないという条件で、D と D¹ は各々独立して、結合、O および N R^c から選択され；

A はアリールまたはヘテロアリールであり、その各々は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されており；

R¹ の各々は独立して、水素または C₁ ~ 4 アルキルから選択され、C₁ ~ 4 アルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されており；

R^a と R^b の各々は独立して、水素、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ C₁ ~ 4 アルキル、アルキル - O - アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され；アルキル - O - アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されており、アルキルおよびハロアルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^g により置換されているか；または

R^a または R^b のうちの 1 つは、R¹ およびそれぞれ結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換された 5 員ヘテロシクリルを形成し；

R^c の各々は独立して、水素および C₁ ~ 4 アルキルから選択され；

R^d の各々は独立して、ハロ、ハロ C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキル、ニトロ、- N R^c R^c、- N H C H (N R^c R^c) N R^c R^c、- N H C (= N R^c R^c) N R^c R^c、- C (O) N R^c R^c、シアノ、- S R^c および - O R^c から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^d は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^f の各々は独立して、ハロ、ハロ C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキル、ニトロ、シアノ、- O H および - O (C₁ ~ 4 アルキル) から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^f は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^g の各々は独立して、ニトロ、シアノ、- O H、- O (C₁ ~ 4 アルキル) から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^g は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R² の各々は独立して、ハロ、ハロ C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシおよびヒドロキシルから選択され；

h は、1、2 または 3 であり；

n は、0、1、2 または 3 であり；ただし、

1) D - Q - D¹ - A が、- S O₃ - フェニルまたは - S O₃ - p - メチルフェニルではなく；

10

20

30

40

50

2) Yが NR^c である場合、Qは $\text{C}(\text{O})$ ではなく；

3) Yが NH である場合、 $\text{D}-\text{Q}-\text{D}^1$ が SO_2 NR^c または NR^c SO_2 ではなく；および

4) 前記化合物が：

i) $\text{N}-(3-\text{フルオロ}-2-\text{メチルフェニル})-3,4-\text{ジヒドロ}-4-\text{メチル}-3-\text{オキソ}-2\text{H}-1,4-\text{ベンゾキサジン}-6-\text{スルホンアミド}$ ；

ii) $\text{メチル}4,5-\text{ジメトキシ}-2-(4-\text{メチル}-3-\text{オキソ}-3,4-\text{ジヒドロ}-2\text{H}-\text{ベンゾ}[b][1,4]\text{オキサジン}-6-\text{スルホンアミド})-\text{フェネチルカルバメート}$ ；

iii) $1-(\text{ジフルオロメチル})-\text{N}-(3,4-\text{ジヒドロ}-4-\text{メチル}-3-\text{オキソ}-2\text{H}-1,4-\text{ベンゾキサジン}-6-\text{イル})-5-\text{メチル}-1\text{H}-\text{ピラゾール}-4-\text{スルホンアミド}$ ；

iv) $\text{N}-(3,4-\text{ジヒドロ}-4-\text{メチル}-3-\text{オキソ}-2\text{H}-1,4-\text{ベンゾキサジン}-6-\text{イル})-4-\text{フルオロ}-3-\text{メチル}-\text{ベンゼンスルホンアミド}$ ；

v) $7-\text{クロロ}-\text{N}-(3,4-\text{ジヒドロ}-4-\text{メチル}-3-\text{オキソ}-2\text{H}-1,4-\text{ベンゾキサジン}-6-\text{イル})-2,3-\text{ジヒドロ}-1,4-\text{ベンゾジオキシン}-6-\text{スルホンアミド}$ ；

vi) $\text{N}-(3,4-\text{ジヒドロ}-4-\text{メチル}-3-\text{オキソ}-2\text{H}-1,4-\text{ベンゾキサジン}-6-\text{イル})-1,5-\text{ジメチル}-1\text{H}-\text{ピラゾール}-4-\text{スルホンアミド}$ ；

vii) $\text{N}-(3,4-\text{ジヒドロ}-4-\text{メチル}-3-\text{オキソ}-2\text{H}-1,4-\text{ベンゾキサジン}-6-\text{イル})-2-\text{フルオロ}-5-\text{メチル}-\text{ベンゼンスルホンアミド}$ ；または

viii) $5-\text{クロロ}-\text{N}-(3,4-\text{ジヒドロ}-4-\text{メチル}-3-\text{オキソ}-2\text{H}-1,4-\text{ベンゾキサジン}-6-\text{イル})-2,4-\text{ジメトキシ}-\text{ベンゼンスルホンアミド}$ ではないという条件である)の化合物に関するものである。

【0074】

式(III)の特定の実施形態において、Dは結合である。

【0075】

式(III)のいくつかの実施形態において、Dは酸素である。

【0076】

式(III)のいくつかの実施形態において、Dは NR^c である。式(III)のこれらの実施形態の一態様において、Dは NH である。式(III)のこれらの実施形態の別の態様において、Dは、 $\text{N}(\text{C}_1\sim4\text{アルキル})$ である。式(III)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、Dは、 $\text{N}(\text{CH}_3)$ である。

【0077】

式(III)の特定の実施形態において、 D^1 はOである。

【0078】

式(III)の特定の実施形態において、 D^1 は NR^c である。式(III)のこれらの実施形態の一態様において、 D^1 は NH である。式(III)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D^1 は $\text{N}(\text{C}_1\sim4\text{アルキル})$ である。式(III)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D^1 は、 $\text{N}(\text{CH}_3)$ である。

【0079】

式(III)の特定の実施形態において、Qは SO_2 である。

【0080】

式(III)のいくつかの実施形態において、Qは、 $(\text{CH}_2)_h$ である。式(III)のこれらの実施形態の一態様において、hは1(すなわち、Qは CH_2)である。

【0081】

式(III)のいくつかの実施形態において、Qは、 $\text{C}(\text{O})$ である。

【0082】

式(III)の特定の実施形態において、Dは結合であり、 D^1 は NR^c であり、Qは SO_2 である。式(III)のこれらの実施形態の一態様において、 D^1 は NH である。

式(III)のこれらの実施形態の別の態様において、 D^1 は、 $N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ である。式(III)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D^1 は、 $N(CH_3)$ である。

【0083】

式(III)の特定の実施形態において、 D は結合であり、 D^1 は NR^c であり、 Q は、 $C(O)$ である。式(III)のこれらの実施形態の一態様において、 D^1 は NH である。式(III)のこれらの実施形態の別の態様において、 D^1 は、 $(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ である。式(III)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D^1 は、 $N(CH_3)$ である。

【0084】

式(III)の特定の実施形態において、 D は結合であり、 D^1 は NR^c であり、 Q は、 $(CH_2)_n$ である。式(III)のこれらの実施形態の一態様において、 h は1である。式(III)のこれらの実施形態の一態様において、 D^1 は NH である。式(III)のこれらの実施形態の別の態様において、 D^1 は $N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ である。式(III)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D^1 は $N(CH_3)$ である。

【0085】

式(III)の特定の実施形態において、 D は酸素であり、 Q は $C(O)$ であり、 D^1 は NR^c である。式(III)のこれらの実施形態の一態様において、 D^1 は NH である。

【0086】

式(III)の特定の実施形態において、 D は NR^c であり、 Q は $C(O)$ であり、 D^1 は酸素である。式(III)のこれらの実施形態の一態様において、 D は NH である。式(III)のこれらの実施形態の別の態様において、 D は $N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ である。式(III)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D は $N(CH_3)$ である。

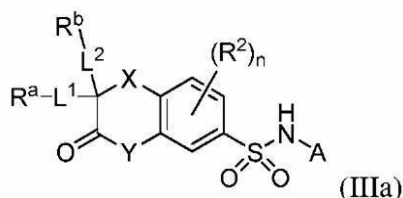
【0087】

式(III)の特定の実施形態において、 D は結合であり、 Q は $C(O)$ であり、 D^1 は酸素である。

【0088】

別の実施形態において、本発明は、 D が結合であり、 Q が $S(O)_2$ であり、 D^1 が $-NH-$ である式(III)の化合物に関するものであり、化合物は、式(IIIa)

【化6】



を有し、式中、 X 、 Y 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^f 、 R^g 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 A 、および n は上記の通りである。

【0089】

以下の実施形態およびそれらの態様は、式(III)と式(IIIa)の双方に関するものである。

【0090】

式(III)および式(IIIa)の特定の実施形態において、 X は O である。式(III)および式(IIIa)のこれらの実施形態の一態様において、 Y は $N-R^1$ である。式(III)および式(IIIa)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、

YはNHである。式(I I I)および式(I I I a)のこれらの実施形態の別の態様において、Yは、N(C₁ ~ 4 アルキル)であり、式中、C₁ ~ 4 アルキルは、0 ~ 3個の存在のR^fにより置換されている。式(I I I)および式(I I I a)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、Yは、N(C₁ ~ 4 アルキル)であり、式中、アルキルは、0個の存在のR^fにより置換されている。式(I I I)および式(I I I a)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、Yは、N(CH₃)である。

【0091】

式(I I I)および式(I I I a)のいくつかの実施形態において、XはN - R¹である。式(I I I)および式(I I I a)のこれらの実施形態の一態様において、R¹は水素である。

10

【0092】

式(I I I)および式(I I I a)のいくつかの実施形態において、YはN - R¹である。式(I I I)および式(I I I a)のこれらの実施形態の一態様において、R¹は水素である。

【0093】

式(I I I)および式(I I I a)の特定の実施形態において、YはOである。式(I I I)および式(I I I a)のこれらの実施形態の一態様において、XはN - R¹である。式(I I I)および式(I I I a)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、XはNHである。式(I I I)および式(I I I a)のこれらの実施形態の別の態様において、Xは、N(C₁ ~ 4 アルキル)であり、式中、C₁ ~ 4 アルキルは、0 ~ 3個の存在のR^fにより置換されている。式(I I I)および式(I I I a)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、Xは、N(C₁ ~ 4 アルキル)であり、式中、アルキルは、0個の存在のR^fにより置換されている。式(I I I)および式(I I I a)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、Xは、N(CH₃)である。

20

【0094】

式(I I I)および式(I I I a)の特定の実施形態において、nは0である。

【0095】

式(I I I)および式(I I I a)の特定の実施形態において、nは1である。

【0096】

式(I I I)および式(I I I a)の特定の実施形態において、R^aは水素である。

30

【0097】

式(I I I)および式(I I I a)の特定の実施形態において、R^bは水素である。

【0098】

式(I I I)および式(I I I a)の特定の実施形態において、L¹は結合である。式(I I I)および式(I I I a)のこの実施形態の一態様において、R^aは水素である。

【0099】

式(I I I)および式(I I I a)のいくつかの実施形態において、L²は結合である。式(I I I)および式(I I I a)のこの実施形態の一態様において、R^bは水素である。

【0100】

式(I I I)および式(I I I a)の特定の実施形態において、Aは、0 ~ 3個の存在のR^dにより置換されたアリール(例えば、単環式アリールまたは二環式アリール)である。式(I I I)および式(I I I a)のこれらの実施形態の一態様において、Aは、0 ~ 3個の存在のR^dにより置換された5 ~ 8員の単環式アリール(例えば、フェニル)である。式(I I I)および式(I I I a)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、Aは、0 ~ 3個の存在のR^dにより置換されたフェニルである。式(I I I)および式(I I I a)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、Aは、0個の存在のR^dにより置換されたフェニルである。

40

【0101】

式(I I I)および式(I I I a)のある特定の実施形態において、Aは、1個の存在

50

の R^d により置換されたフェニルである。式 (I I I) および式 (I I I a) のこれらの実施形態の一態様において、 R^d はハロ (例えば、p - フルオロフェニルまたは m - クロロフェニル) である。式 (I I I) および式 (I I I a) のいくつかの実施形態において、 R^d はアルキル (例えば、メチル) である。式 (I I I) および式 (I I I a) の別の実施形態において、 R^d は、 $-OR^c$ (例えば、p - 置換 - OR^c) である。式 (I I I) および式 (I I I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^d は、p - 置換 - OR^c である。式 (I I I) および式 (I I I a) のこれらの実施形態のさらに別の特定の態様において、 R^d は、 $-O$ - アルキル (例えば、 $-O$ - メチル) である。

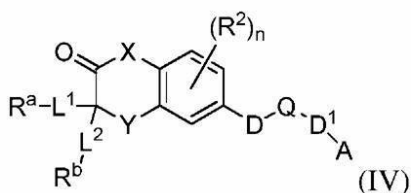
【 0 1 0 2 】

式 (I I I) および式 (I I I a) の特定の実施形態において、A は、2 個の存在の R^d により置換されたフェニルである。式 (I I I) および式 (I I I a) のこれらの実施形態の一態様において、双方の R^d がハロ (例えば、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) である。式 (I I I) および式 (I I I a) のこれらの実施形態の別の態様において、双方の R^d がアルキル (例えば、3 , 5 - ジメチルフェニル) である。式 (I I I) および式 (I I I a) のこれらの実施形態の別の態様において、1 つの R^d がアルキルであり、1 つの R^d がハロ (例えば、3 - メチル - 4 - フルオロフェニル) である。式 (I I I) および式 (I I I a) のこれらの実施形態のさらに別の態様において、同一または隣接の炭素原子に結合した 2 つの R^d は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成する。式 (I I I) および式 (I I I a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^d は各々、 $-OR^c$ であり、2 つの $-OR^c$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成する。式 (I I I) および式 (I I I a) のこれらの実施形態のさらに別の特定の態様において、2 つの $-OR^c$ は 3 , 4 - エチレンジオキシを形成する。式 (I I I) および式 (I I I a) のこれらの実施形態のさらに別の特定の態様において、2 つの $-OR^c$ は 3 , 4 - メチレンジオキシを形成する。

【 0 1 0 3 】

別の態様において、本発明は、式 (I V)

【 化 7 】



(式中、

X と Y は各々独立して、O および N - R^1 から選択され；

Q は、C (O)、S O ₂ または - (C H ₂) _n - であり；

L ¹ と L ² は各々は独立して、結合、 $-O-$ 、C (O) -、 $-C (O) O-$ 、 $-O C (O) -$ 、 $-C (O) N R^c-$ 、 $-N R^c C (O) -$ 、 $-S-$ 、 $-S O-$ および $-S O_2-$ から選択され；

D と D ¹ は各々独立して、D と D ¹ が双方とも結合ではないという条件で結合、O および N R ^c から選択され；

A は、アリールまたはヘテロアリールであり、それらの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^d により置換されており；

R^1 の各々は独立して、水素または C ₁ ~ 4 アルキルから選択され、C ₁ ~ 4 アルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^f により置換されており；

R^a と R^b の各々は独立して、水素、C ₁ ~ 4 アルキル、ハロ C ₁ ~ 4 アルキル、アル

キル - O - アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され；アルキル - O - アルキレン、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^f で置換されており、アルキルおよびハロアルキルの各々は、0 ~ 3 個の存在の R^g により置換されており；

R^a または R^b のうちの 1 つは、 $Y - R^1$ または $X - R^1$ およびそれらがそれぞれ結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換された 5 員ヘテロシクリルを形成し；

R^c の各々は独立して、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；

R^d の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、ニトロ、 $-NR^cR^c$ 、 $-NHCH(NR^cR^c)NR^cR^c$ 、 $-NHC(=NR^cR^c)NR^cR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、シアノ、 $-SR^c$ および $-OR^c$ から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^d は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^f の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、ニトロ、シアノ、 $-OH$ および $-O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^f は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^g の各々は独立して、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ から選択されるか、または同一または隣接炭素原子に結合している 2 つの R^g は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^2 の各々は独立して、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよびヒドロキシルから選択され；

h は、1、2 または 3 であり；

n は、0、1、2 または 3 であり；ただし、

1) $D - Q - D^1 - A$ が、O - ベンジルではなく；

2) Y が O である場合、 X は $N - R^1$ ではなく；

3) 式 (IV) の化合物が；

(E) - N - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロパー 1 - エン - 1 - イル) ベンズアミド；

(E) - N - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) - N - メチル - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロパー 1 - エン - 1 - イル) ベンズアミド；

3 - [2 - (4 - プロモフェニル) - 2 - オキソエチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 6 - メチル - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 2 - オン；または

4 - [[(3, 4 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 6 - イル) アミノ] スルホニル] - 5 - メチル - 2 - フランカルボン酸エチルエステルではないという条件である) の化合物に関するものである。

【0104】

式 (IV) の特定の実施形態において、 D は結合である。

【0105】

式 (IV) のいくつかの実施形態において、 D は酸素である。

【0106】

式 (IV) のいくつかの実施形態において、 D は NR^c である。式 (IV) のこれらの実施形態の一態様において、 D は NH である。式 (IV) のこれらの実施形態の別の態様において、 D は、 $N(C_{1-4} \text{ アルキル})$ である。式 (IV) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D は、 $N(CH_3)$ である。

【0107】

式 (IV) の特定の実施形態において、 D^1 は O である。

【0108】

式(IV)の特定の実施形態において、 D^1 は NR^c である。式(IV)のこれらの実施形態の一態様において、 D^1 はNHである。式(IV)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D^1 は $N(C_{1-4}\text{アルキル})$ である。式(IV)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D^1 は、 $N(CH_3)$ である。

【0109】

式(IV)の特定の実施形態において、Qは SO_2 である。

【0110】

式(IV)のいくつかの実施形態において、Qは、 $(CH_2)_h$ である。式(IV)のこれらの実施形態の一態様において、hは1(すなわち、Qは CH_2)である。

10

【0111】

式(IV)のいくつかの実施形態において、Qは、 $C(O)$ である。

【0112】

式(IV)の特定の実施形態において、Dは結合であり、 D^1 は NR^c であり、Qは SO_2 である。式(IV)のこれらの実施形態の一態様において、 D^1 はNHである。式(IV)のこれらの実施形態の別の態様において、 D^1 は、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})$ である。式(IV)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D^1 は、 $N(CH_3)$ である。

【0113】

式(IV)の特定の実施形態において、Dは結合であり、 D^1 は NR^c であり、Qは、 $C(O)$ である。式(IV)のこれらの実施形態の一態様において、 D^1 はNHである。式(IV)のこれらの実施形態の別の態様において、 D^1 は、 $(C_{1-4}\text{アルキル})$ である。式(IV)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D^1 は、 $N(CH_3)$ である。

20

【0114】

式(IV)の特定の実施形態において、Dは結合であり、 D^1 は NR^c であり、Qは、 $(CH_2)_h$ である。式(IV)のこれらの実施形態の一態様において、hは1である。式(IV)のこれらの実施形態の一態様において、 D^1 はNHである。式(IV)のこれらの実施形態の別の態様において、 D^1 は $N(C_{1-4}\text{アルキル})$ である。式(IV)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 D^1 は $N(CH_3)$ である。

30

【0115】

式(IV)の特定の実施形態において、Dは酸素であり、Qは $C(O)$ であり、 D^1 は NR^c である。式(IV)のこれらの実施形態の一態様において、 D^1 はNHである。

【0116】

式(IV)の特定の実施形態において、Dは NR^c であり、Qは $C(O)$ であり、 D^1 は酸素である。式(IV)のこれらの実施形態の一態様において、DはNHである。式(IV)のこれらの実施形態の別の態様において、Dは $N(C_{1-4}\text{アルキル})$ である。式(IV)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、Dは $N(CH_3)$ である。

【0117】

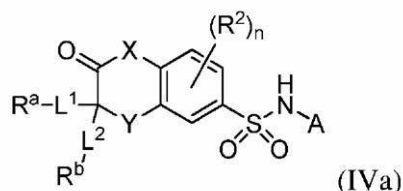
式(IV)の特定の実施形態において、Dは結合であり、Qは $C(O)$ であり、 D^1 は酸素である。

40

【0118】

別の態様において、本発明は、Dが結合であり、Qが $S(O)_2$ であり、 D^1 が-NH-である式(IV)の化合物に関するものであり、化合物は、式(IVa)

【化 8】



10

を有し、式中、X、Y、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^f 、 R^g 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、A、およびnは上記の通りである。

【0119】

以下の実施形態およびそれらの態様は、式(IV)と式(IVa)の双方に関するものである。

【0120】

式(IV)および式(IVa)の特定の実施形態において、XはOである。式(IV)および式(IVa)のこれらの実施形態の一態様において、YはN- R^1 である。式(IV)および式(IVa)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、YはNHである。式(IV)および式(IVa)のこれらの実施形態の別の態様において、Yは、N(C_{1-4} アルキル)であり、式中、 C_{1-4} アルキルは、0~3個の存在の R^f により置換されている。式(IV)および式(IVa)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、Yは、N(C_{1-4} アルキル)であり、式中、アルキルは、0個の存在の R^f により置換されている。式(IV)および式(IVa)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、Yは、N(CH_3)である。

20

【0121】

式(IV)および式(IVa)のいくつかの実施形態において、XはN- R^1 である。式(IV)および式(IVa)のこれらの実施形態の一態様において、 R^1 は水素である。

【0122】

式(IV)および式(IVa)のいくつかの実施形態において、YはN- R^1 である。式(IV)および式(IVa)のこれらの実施形態の一態様において、 R^1 は水素である。

30

【0123】

式(IV)および式(IVa)の特定の実施形態において、YはOである。式(IV)および式(IVa)のこれらの実施形態の一態様において、XはN- R^1 である。式(IV)および式(IVa)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、XはNHである。式(IV)および式(IVa)のこれらの実施形態の別の態様において、Xは、N(C_{1-4} アルキル)であり、式中、 C_{1-4} アルキルは、0~3個の存在の R^f により置換されている。式(IV)および式(IVa)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、Xは、N(C_{1-4} アルキル)であり、式中、アルキルは、0個の存在の R^f により置換されている。式(IV)および式(IVa)のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、Xは、N(CH_3)である。

40

【0124】

式(IV)および式(IVa)の特定の実施形態において、nは0である。

【0125】

式(IV)および式(IVa)の特定の実施形態において、nは1である。

【0126】

式(IV)および式(IVa)の特定の実施形態において、 R^a は水素である。

【0127】

50

式 (I V) および式 (I V a) のいくつかの実施形態において、 R^b は水素である。

【0128】

式 (I V) および式 (I V a) の特定の実施形態において、 L^1 は結合である。式 (I V) および式 (I V a) のこの実施形態の一態様において、 R^a は水素である。

【0129】

式 (I V) および式 (I V a) のいくつかの実施形態において、 L^2 は結合である。式 (I V) および式 (I V a) のこの実施形態の一態様において、 R^b は水素である。

【0130】

式 (I V) および式 (I V a) の特定の実施形態において、A は、0 ~ 3 個の存在の R^d により置換されたアリール (例えば、単環式アリールまたは二環式アリール) である。式 (I V) および式 (I V a) のこれらの実施形態の一態様において、A は、0 ~ 3 個の存在の R^d により置換された 5 ~ 8 員の単環式アリール (例えば、フェニル) である。式 (I V) および式 (I V a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、A は、0 ~ 3 個の存在の R^d により置換されたフェニルである。式 (I V) および式 (I V a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、A は、0 個の存在の R^d により置換されたフェニルである。

【0131】

式 (I V) および式 (I V a) のある特定の実施形態において、A は、1 個の存在の R^d により置換されたフェニルである。式 (I V) および式 (I V a) のこれらの実施形態の一態様において、 R^d はハロ (例えば、p - フルオロフェニルまたは m - クロロフェニル) である。式 (I V) および式 (I V a) のいくつかの実施形態において、 R^d はアルキル (例えば、メチル) である。式 (I V) および式 (I V a) の別の実施形態において、 R^d は、-OR^c (例えば、p - 置換 - OR^c) である。式 (I V) および式 (I V a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^d は、p - 置換 - OR^c である。式 (I V) および式 (I V a) のこれらの実施形態のさらに別の特定の態様において、 R^d は、-O - アルキル (例えば、-O - メチル) である。

【0132】

式 (I V) および式 (I V a) の特定の実施形態において、A は、2 個の存在の R^d により置換されたフェニルである。式 (I V) および式 (I V a) のこれらの実施形態の一態様において、双方の R^d がハロ (例えば、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) である。式 (I V) および式 (I V a) のこれらの実施形態の別の態様において、双方の R^d がアルキル (例えば、3, 5 - ジメチルフェニル) である。式 (I V) および式 (I V a) のこれらの実施形態の別の態様において、1 つの R^d がアルキルであり、1 つの R^d がハロ (例えば、3 - メチル - 4 - フルオロフェニル) である。式 (I V) および式 (I V a) のこれらの実施形態のさらに別の態様において、同一または隣接の炭素原子に結合した 2 つの R^d は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成する。式 (I V) および式 (I V a) のこれらの実施形態のさらに特定の態様において、 R^d は各々、-OR^c であり、2 つの -OR^c は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されたヘテロシクリルを形成する。式 (I V) および式 (I V a) のこれらの実施形態のさらに別の特定の態様において、2 つの -OR^c は 3, 4 - エチレンジオキシを形成する。式 (I V) および式 (I V a) のこれらの実施形態のさらに別の特定の態様において、2 つの -OR^c は 3, 4 - メチレンジオキシを形成する。

【0133】

別の態様において、本発明は、式 (I)、(I I)、(I I I) または (I V) の化合物の薬学的に許容可能な塩に関するものである。別の態様において、本発明は、式 (I a)、(I I a)、(I I I a) または (I V a) の化合物の薬学的に許容可能な塩に関するものである。

【0134】

別の態様において、本発明は、式 (I)、(I I)、(I I I) または (I V) の化合

10

20

30

40

50

物を含んでなる組成物（例えば、医薬組成物）に関するものである。いくつかの実施形態において、組成物は、薬学的に許容可能な担体をさらに含んでなる。別の態様において、本発明は、式（I a）、（I I a）、（I I I a）または（I V a）の化合物を含んでなる組成物（例えば、医薬組成物）に関するものである。

【0135】

一実施形態において、本発明は、PKM2活性のレベルおよび/または解糖の調節を必要とする患者において、PKM2活性のレベルおよび/または解糖を調節する（例えば、患者におけるPKM2をダウンレギュレートする細胞の内因性能力を調節する）方法を特徴とする。この方法は、本明細書に記載された化合物の有効量を、それを必要とする患者に投与し、それによって、患者におけるPKM2活性のレベルおよび/または解糖を調節する（例えば、増加させる）ステップを含んでなる。いくつかの実施形態において、患者における糖代謝を、同化過程ではなく異化過程へと変更させる手段として、増殖細胞におけるPKM2をその活性コンフォメーションに保持するか、またはビルビン酸キナーゼ活性を活性化するために、本発明の化合物である活性化剤が用いられる。

10

【0136】

別の実施形態において、本発明は、細胞増殖の阻害を必要とする患者における細胞増殖を阻害する方法を特徴とする。この方法は、本明細書に記載された化合物の有効量を、それを必要とする患者に投与し、それによって、患者における細胞増殖を阻害するステップを含んでなる。例えば、この方法は、形質転換細胞、例えば、癌細胞の成長を阻害することも、好氣的解糖を受けるPKM2依存性細胞の成長を一般的に阻害することもできる。

20

【0137】

別の実施形態において、本発明は、PKM2の機能に関連する疾患または障害に罹っている、またはそれに罹り易い患者の治療を、それを必要とする患者に施す方法を特徴とする。この方法は、本明細書に記載された化合物の有効量を、それを必要とする患者に投与し、それによって、患者における疾患または障害を治療、予防または寛解するステップを含んでなる。別の実施形態において、本発明の化合物は医薬組成物において提供される。

【0138】

別の実施形態において、この方法は、患者、より具体的には患者の臓器または細胞（例えば癌など、例えば単に障害の治療それ自体必要としているのとは対照的に）におけるPKM2活性のレベルを判定することにより、PKM2の調節（例えば、活性化）から利益を得ると考えられる患者を同定または選択する第一のステップを含む。PKM2活性の現在のレベルが、本発明の化合物による適正な治療かどうかを判定するために、PKM2のレベルを対照（例えば、障害（例えば癌）に罹っていない別の患者のPKM2活性、または同一患者の早期に得たPKM2活性）と比較する。一態様において、対照以下のPKM2活性レベルを有する患者は、本発明の化合物による治療候補と考えられる。

30

【0139】

別の実施形態において、この方法は、治療の有効性を判定するために、本発明の化合物による治療過程またはその後の治療の間、患者、より具体的には患者の臓器または細胞におけるPKM2活性のレベルをモニタリングする後続ステップを含む。PKM2活性が治療によって変化しており、したがって、治療の有効性の証拠を提供しているかどうかを判定するために、PKM2のレベルを対照（例えば、同一患者の治療直前に得たPKM2活性）と比較する。一態様において、後続の治療過程の間のPKM2活性の増加により、治療が有効であることが示された。

40

【0140】

別の実施形態において、選択された患者は、本明細書に特定された障害または疾患、例えば、望ましくない細胞の成長または増殖を特徴とする障害、例えば、癌、肥満、糖尿病、アテローム硬化症、再狭窄、および自己免疫病態に罹っているか、またはそれに罹り易い患者である。

【0141】

別の実施形態において、本明細書に記載された化合物は、乳酸産生または酸化的リン酸

50

化の増加に十分な用量と頻度で投与される。

【0142】

定義

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

【0143】

用語「アルキル」とは、指定された炭素原子数を含有する、直鎖または分枝鎖であり得る一価の炭化水素鎖のことである。例えば、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルは、その基がその中に1～12個（全て含む）の炭素原子を有し得ることを示している。用語「ハロアルキル」とは、1個以上の水素原子がハロにより置換されているアルキルのことであり、全ての水素がハロにより置換されているアルキル部分（例えば、ペルフルオロアルキル）を含む。用語「アリアルアルキル」または「アラルキル」とは、アルキル水素原子が、アリアル基により置換されているアルキル部分のことである。アラルキルとしては、2個以上の水素原子が、アリアル基により置換された基が挙げられる。「アリアルアルキル」または「アラルキル」の例としては、ベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、9-フルオレニル基、ベンズヒドリル基およびトリチル基が挙げられる。

10

【0144】

用語「アルキレン」とは、二価のアルキル、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、および $-CH_2CH_2CH_2-$ のことである。

【0145】

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

20

【0146】

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

30

【0147】

用語「アルキルアミノ」および「ジアルキルアミノ」とは、それぞれ $-NH$ （アルキル）基および $-NH$ （アルキル）₂基のことである。用語「アラルキルアミノ」とは、 $-NH$ （アラルキル）基のことである。用語アルキルアミノアルキルとは、（アルキル） NH -アルキル-基のことであり、ジアルキルアミノアルキルとは、（アルキル）₂ N -アルキル-基のことである。用語「アルコキシ」とは、 $-O$ -アルキル基のことである。用語「メルカプト」とは、 $-SH$ 基のことである。用語「チオアルコキシ」とは、 $-S$ -アルキル基のことである。用語「チオアリアルオキシ」とは、 $-S$ -アリアル基のことである。

【0148】

用語「アリアル」とは、芳香族単環式、二環式、または三環式炭化水素環系のことであり、置換可能な任意の環原子を（例えば、1つ以上の置換基により）置換することができる。アリアル部分の例としては、限定はしないが、フェニル、ナフチル、およびアントラセニルが挙げられる。

40

【0149】

本明細書に使用される用語「シクロアルキル」としては、3～12個の炭素を有する飽和環式、二環式、三環式、または多環式の炭化水素基が挙げられる。いずれの環原子も置換することができる（例えば、1つまたは複数の置換基によって）。シクロアルキル基は、融合環を含有することができる。融合環は、通常の炭素原子を共有する環である。シクロアルキル部分の例としては、限定はしないが、シクロプロピル、シクロヘキシル、メチ

50

ルシクロヘキシル、アダマンチル、およびノルボルニルが挙げられる。

【0150】

用語「ヘテロアリール」とは、単環式の場合は1～3個のヘテロ原子、二環式の場合は1～6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1～9個のヘテロ原子を有し、前記ヘテロ原子が、O、N、またはSから選択される完全芳香族の5～8員の単環式、8～12員の二環式、または11～14員の三環式環系のことである（例えば、炭素原子、ならびに単環式、二環式、または三環式の場合、O、N、またはSから独立して選択された、それぞれ、1～3個、1～6個、または1～9個のヘテロ原子）。任意の環原子を（例えば、1つ以上の置換基により）置換することができる。

【0151】

用語「ヘテロシクリル」とは、単環式の場合は1～3個のヘテロ原子、二環式の場合は1～6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1～9個のヘテロ原子を有し、前記ヘテロ原子が、O、N、またはSから選択される非芳香族の3～10員の単環式、8～12員の二環式、または11～14員の三環式環系のことである（例えば、炭素原子、ならびに単環式、二環式、または三環式の場合、N、O、またはSのそれぞれ、1～3個、1～6個、または1～9個のヘテロ原子）。ヘテロ原子は、任意選択で、ヘテロシクリル置換基の結合箇所であり得る。任意の環原子を（例えば、1つ以上の置換基により）置換することができる。ヘテロシクリル基は、融合環を含有することができる。融合環は、通常の炭素原子を共有する環である。ヘテロシクリルの例としては、限定はしないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリノ、ピロリニル、ピリミジニル、およびピロリジニルが挙げられる。

【0152】

1個以上のヘテロ原子および芳香族環と非芳香族環の双方を含有する二環式および三環式環系は、本定義に従ってヘテロシクリル基であると考えられる。

【0153】

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

【0154】

用語「シクロアルケニル」とは、5～12個の炭素、好ましくは5～8個の炭素を有する部分的不飽和炭化水素基、非芳香族炭化水素基、環式炭化水素基、二環式炭化水素基、三環式炭化水素基、または多環式炭化水素基のことである。不飽和炭素は、任意選択でシクロアルケニル置換基の結合点であり得る。いずれの環原子も（例えば、1つ以上の置換基により）置換することができる。シクロアルケニル基は、融合環を含有することができる。融合環は、通常の炭素原子を共有する環である。シクロアルケニル部分の例としては、限定はしないが、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、またはノルボルネニルが挙げられる。

【0155】

本明細書に用いられる用語「ヘトアルキル」および「ヘテロアルキル」とは、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基のことである。

【0156】

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

【0157】

用語「アシル」とは、アルキルカルボニル置換基、シクロアルキルカルボニル置換基、アリールカルボニル置換基、ヘテロシクリルカルボニル置換基、またはヘテロアリールカルボニル置換基のことであり、それらのいずれも、（例えば、1つ以上の置換基により）さらに置換することができる。

【0158】

用語「置換基」とは、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、

10

20

30

40

50

ヘテロシクリル基、シクロアルケニル基、アリール基、またはヘテロアリール基上の水素原子を、その基の任意の原子において置換する基のことである。任意の原子を置換することができる。好適な置換基としては、限定はしないが、アルキル（例えば、C 1、C 2、C 3、C 4、C 5、C 6、C 7、C 8、C 9、C 10、C 11、C 12の直鎖または分枝鎖アルキル）、シクロアルキル、ハロアルキル（例えば、C F₃などのペルフルオロアルキル）、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、アルコキシ、ハロアルコキシ（例えば、O C F₃などのペルフルオロアルコキシ）、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキシレート、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、S O₃ H、スルフェート、ホスフェート、メチレンジオキシ（酸素が近接原子に結合している - O C H₂ O - ）、エチレンジオキシ、オキソ、チオキソ（例えば、C = S）、イミノ（アルキル、アリール、アラルキル）、S (O)_n アルキル（式中nが0～2である）、S (O)_n アリール（式中nは0～2である）、S (O)_n ヘテロアリール（式中nは0～2である）、S (O)_n ヘテロシクリル（式中nは0～2である）、アミン（モノ - 、ジ - 、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、およびそれらの組み合わせ）、エステル（アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール）、アミド（モノ - 、ジ - 、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、およびそれらの組み合わせ）、スルホンアミド（モノ - 、ジ - 、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、およびそれらの組み合わせ）が挙げられる。一態様において、基上の置換基は独立して、任意の単一の置換基、または前述の置換基の任意のサブセットである。別の態様において、置換基はそれ自体、上記の置換基のうちの任意のもので置換することができる。

【 0 1 5 9 】

用語「選択的」とは、M 1よりも少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、または10倍以上高いM 2の調節（例えば、活性化）を意味する。

【 0 1 6 0 】

本明細書に用いられる用語「活性化剤」とは、ピルビン酸キナーゼ（例えば、P K M 2）の活性を、（測定可能に）増加させるか、またはピルビン酸キナーゼ（例えば、P K M 2）活性を、P K M 2の基礎活性レベルよりも高いレベルへと増加させる薬剤を意味する。例えば、活性化剤は、天然リガンド（例えば、F B P）により生じた作用を模倣し得る。薬剤により生じる活性化剤の作用は、天然リガンドにより生じる活性化作用と同じか、またはより大きい、またはより小さい程度であり得るが、同じタイプの作用が生じる。ペプチド、核酸、および小型分子は、活性化剤であり得る。薬剤に供された際のピルビン酸キナーゼの活性を直接的または間接的に測定することにより、その薬剤が活性化剤であるかどうかを評価して判定することができる。薬剤の活性は、例えば、対照物質に対して測定することができる。いくつかの場合、薬剤の測定された活性は、P K M 2の活性に関するものである。P K M 2の活性は、例えば、A T PまたはN A D Hなどの基質の濃度をモニタリングすることにより測定することができる。

【 0 1 6 1 】

略号M e、E t、P h、T f、N f、T s、M sは、それぞれメチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、p - トルエンシルホニルおよびメタンスルホニルを表す。当該技術分野の通常の有機化学者により利用される略号のより包括的なリストは、J o u r n a l o f O r g a n i c C h e m i s t r yの各巻の第一号に出ており；このリストは一般に、表題がS t a n d a r d L i s t o f A b b r e v i a t i o n sの表に示されている。前記リスト中に含有された略号および当該技術分野の通常の有機化学者により利用される全ての略号は、参照として本明細書に援用されている。

【 0 1 6 2 】

本発明は、その適用が以下の記述に記載された、または図面に示された成分の構造および配置の詳細に限定されない。本発明は、他の実施形態が可能であり、また様々な方法で

10

20

30

40

50

実践または実施することができる。また、本明細書に用いられた語句および用語は、説明を目的としており、限定と見なすべきではない。本明細書において、「含む」、「含んでなる」、または「有する」、「含有する」、「包含する」、およびそれらの変化形の使用は、その後に記載された項目およびそれらの均等物ならびに追加的な項目を包含することを意味している。

【0163】

化合物

PKM2を調節する、例えば、PKM2を活性化する化合物および組成物を本明細書に記載する。PKM2を調節する、例えば、PKM2を活性化する化合物は、新生物障害（例えば、癌）または脂肪関連障害（例えば、肥満）などの障害を治療するために用いることができる。化合物としては、本明細書に記載された式Iのものが挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載された化合物は、FBP結合ポケットと相互作用すること（例えば、結合すること）によりPKM2を調節する。例えば、本明細書に記載された化合物は、PKM2におけるFBPの結合と競合することができる。

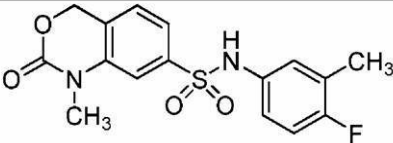
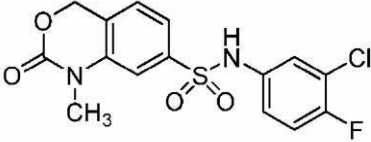
【0164】

本明細書に記載された化合物は、PKM2の活性化剤であり得る。説明を単純にするため、これらの化合物の賦活化活性は、下表および適用を通じて AC_{50} として表される。表1～4に典型的な化合物を示してある。表1～4に示されているように、Aは、 $AC_{50} < 100 \text{ nM}$ を有するPKM2の活性化剤のことである。Bは、 $100 \sim 500 \text{ nM}$ の AC_{50} を有するPKM2の活性化剤のことである。Cは、 500 nM 超の AC_{50} を有するPKM2の活性化剤のことである。

【0165】

【表1】

表1

化合物	AC_{50}
	A
化合物	AC_{50}
	A

【0166】

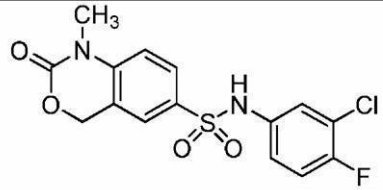
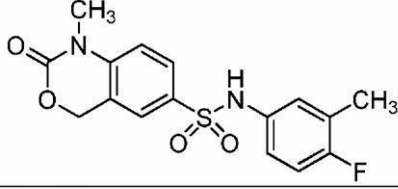
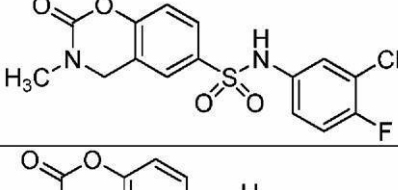
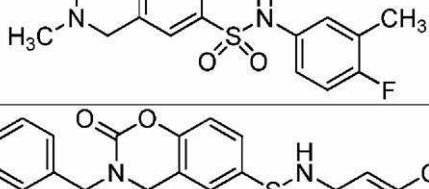
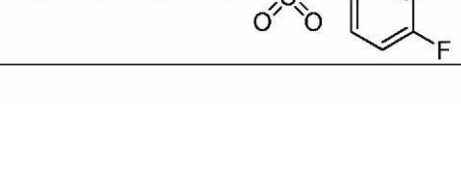
10

20

30

【表 2】

表2

化合物	AC ₅₀
	B
	B
	B
	B
	C

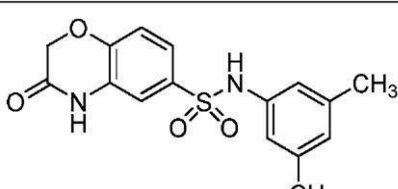
10

20

【 0 1 6 7 】

【表 3】

表3

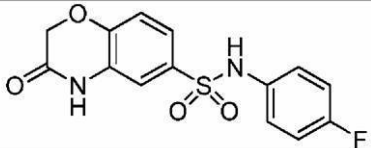
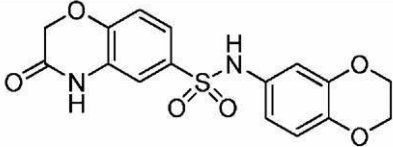
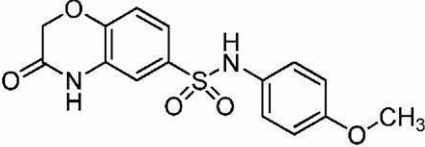
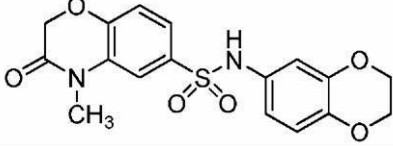
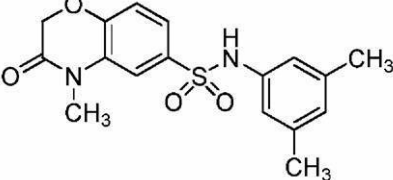
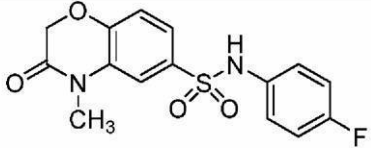
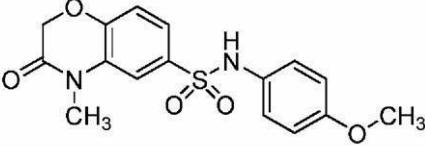
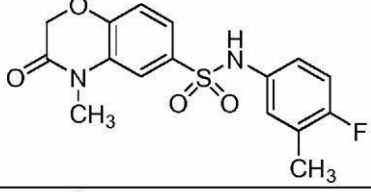
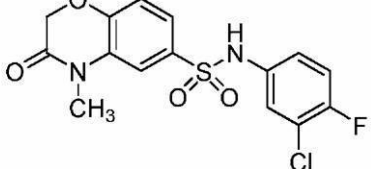
化合物	AC ₅₀
	C

30

40

【 0 1 6 8 】

【表 4】

化合物	AC ₅₀
	C
	C
	C
	C
	A
	C
	C
	A
	A

10

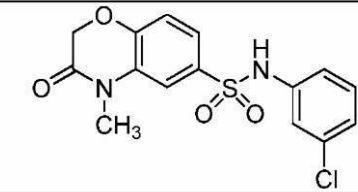
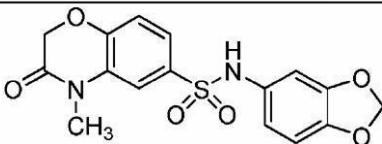
20

30

40

【 0 1 6 9 】

【表 5】

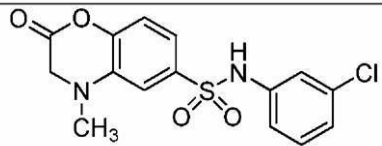
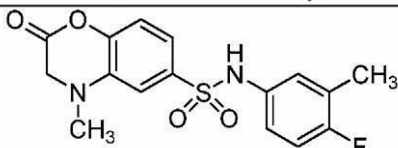
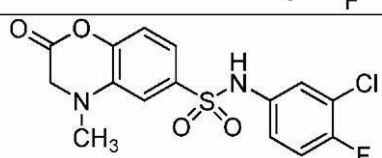
化合物	AC ₅₀
	A
	A

10

【 0 1 7 0 】

【表 6】

表4

化合物	AC ₅₀
	A
	A
	A

20

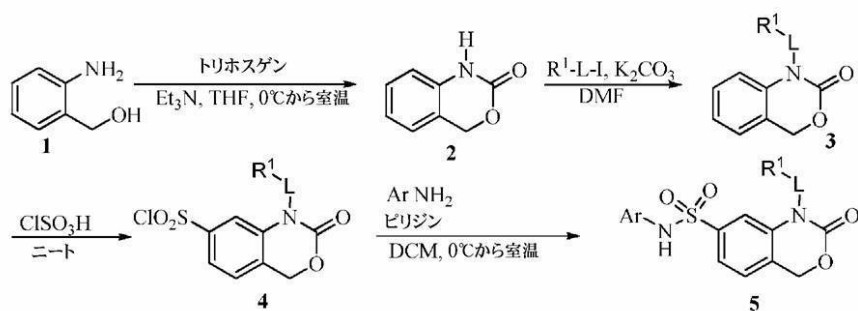
30

【 0 1 7 1 】

本明細書に記載された化合物は、種々の合成技法を用いて製造することができる。

スキーム 1 :

【化 9】



40

【 0 1 7 2 】

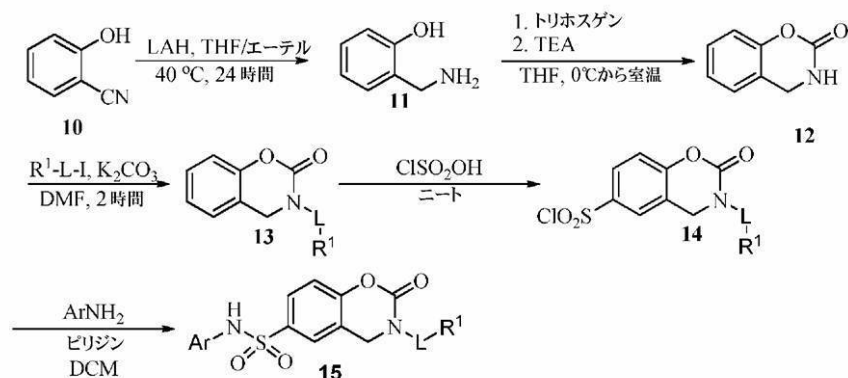
上記のスキーム 1 は、本明細書に記載された特定の化合物の代表的な合成を示す典型的

50

なスキームである。アニリン 1 を、トリホスゲンと塩基とで反応させて二環 2 を製造する。2 と適切なハロゲン化物および塩基との処理により、アルキル化二環 (3) が生じる。3 とクロロスルホン酸とを反応させて、塩化スルホニル 4 を提供した。4 を適切なアニリンにより処理して、標的分子 (5) を提供する。

スキーム 2 :

【化 10】



10

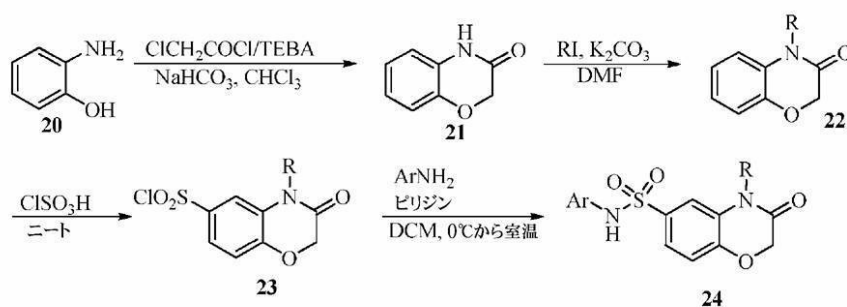
【0173】

上記のスキーム 2 は、本明細書に記載された特定の化合物の代表的な合成を示す典型的なスキームである。シアノフェノール (10) を水素化アルミニウムリチウムと反応させてアニリン 11 を提供する。アニリン 11 を、トリホスゲンと塩基により処理して二環 12 を製造する。12 を適切なハロゲン化物および塩基により処理して、アルキル化二環 (13) を生じる。13 とクロロスルホン酸とを反応させて、塩化スルホニル 14 を提供した。14 を適切なアニリンにより処理して、標的分子 (15) を提供する。

20

スキーム 3 :

【化 11】



30

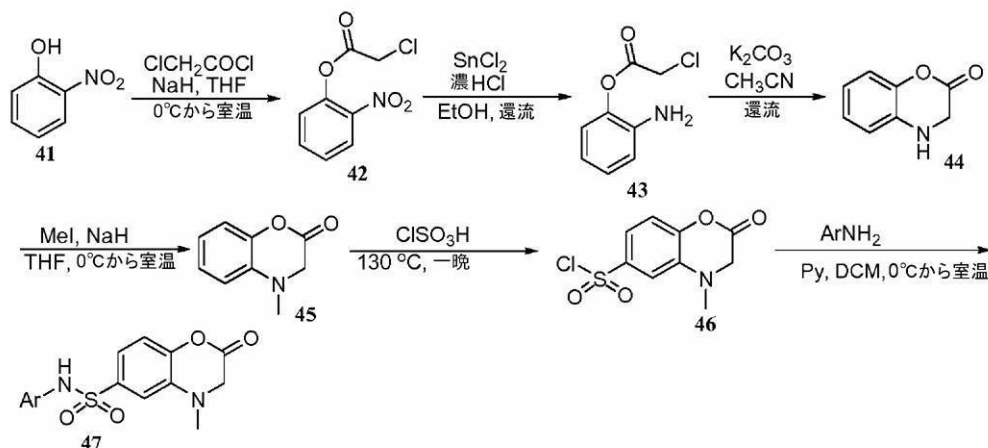
【0174】

上記のスキーム 3 は、本明細書に記載された特定の化合物の代表的な合成を示す典型的なスキームである。アニリン 20 を、TEBA、塩化クロロアセチルおよび塩基とで反応させて二環 21 を製造する。21 を適切なハロゲン化物および塩基により処理して、アルキル化二環 (22) が生じる。22 とクロロスルホン酸とを反応させて、塩化スルホニル 23 を提供した。23 を適切なアニリンにより処理して、標的分子 (24) を提供する。

40

スキーム 4 :

【化 1 2】



10

【0 1 7 5】

上記のスキーム 4 は、本明細書に記載された特定の化合物の代表的な合成を示す典型的なスキームである。フェノール 41 を、塩化クロロアセチルおよび塩基とで反応させて 42 を製造する。43 を酸中の塩化スズにより処理して、所望のアニン(43)が生じた。アニン 43 を塩基により処理して、二環 44 を製造した。44 と適切なハロゲン化物および塩基とを反応させて、アルキル化二環(45)が生成する。45 とクロロスルホン酸とを反応させて、塩化スルホニル 46 を提供した。46 を適切なアニンにより処理して、標的分子(47)を提供する。

20

【0 1 7 6】

当業者が理解されるように、本明細書における式の化合物を合成する方法は、通常の当業者には明白であろう。また、所望の化合物を提供するために、種々の合成ステップを、代わりの手順または順序で実施することができる。本明細書に記載された化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基の方法論(保護および脱保護)は当該技術分野で知られており、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989 年); T. W. Greene および P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991 年); L. Fieser および M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994 年); L. Paquette 編, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995 年) およびこれらの後続出版物に記載されたものなどが挙げられる。

30

【0 1 7 7】

本発明の化合物は、1 つまたは複数の不斉中心を含有してもよく、したがって、ラセミ体およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物として生じ得る。これらの化合物のこのような異性体の全ては、明らかに本発明に含まれる。本発明の化合物はまた、結合(例えば、炭素-炭素結合)または結合回転を制限し得る置換基、例えば、環または二重結合の存在から生じる制限を含有し得る。したがって、本発明には、全てのシス/トランスおよび E/Z 異性体が明らかに含まれる。

40

【0 1 7 8】

本発明の化合物は、複数の互変異性体としても表すことができ、このような場合、本発明は、単一の互変異性体だけが表されている、本明細書に記載された化合物の全ての互変異性体を明らかに含む(例えば、環系のアルキル化は、複数の部位におけるアルキル化をもたらすことができ、本発明はこのような全ての反応生成物を明らかに含む)。本発明

50

には、このような化合物のこのような全ての異性体が明らかに含まれる。本発明には、本明細書に記載された化合物の全ての結晶形が明らかに含まれる。

【0179】

本発明の化合物は、化合物それ自体、ならびに、適用可能な場合は、それらの塩を含む。例えば、塩は、アニオンと本明細書に記載された化合物上の正荷電置換基（例えば、アミノ）との間で形成され得る。好適なアニオンとしては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、スルフェート、ナイトレート、ホスフェート、シトレート、メタンスルホネート、トリフルオロアセテート、およびアセテートが挙げられる。同様に、カチオンと本明細書に記載された化合物上の負荷電の置換基（例えば、カルボキシレート）との間にも塩が形成され得る。好適なカチオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、およびテトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。

10

【0180】

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

【0181】

20

化合物を評価する方法

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

30

【0182】

組換えタンパク質の発現に関して、スクリーニング法に使用するためのPKM1およびPKM2は、当該技術分野で知られた任意の方法によって製造することができる。例えば、所望のポリペプチドをコード化する核酸を、発現に関して、種々の細胞型または無細胞系に導入することができる。PKM配列をプラスミドまたは他のベクターに導入し、次いでそれらを生細胞の形質転換に用いる真核性（例えば、COS、HEK293T、CHO、およびNIH細胞系）ならびに原核性（例えば、大腸菌（E. coli））の発現系を作出することができる。PKMのcDNAが全オープンリーディングフレームまたはその生物活性断片を含有する構築体を、正しい方向で発現プラスミドに挿入し、タンパク質発現に使用することができる。原核性および真核性発現系によって、アミノ末端側またはカルボキシ末端側上の同定および/または精製を容易にするタグ分子にPKMタンパク質が共有結合している融合タンパク質の発現および回収が可能になる。使用できるタグの例としては、ヘキサヒスチジン、HA、FLAG、およびc-mycエピトープタグが挙げられる。PKMタンパク質とタグ分子との間で酵素的または化学的な開裂部位を操作することができ、タグを精製後に除去できる。

40

【0183】

スクリーニングアッセイにおいて測定されるPKMの酵素活性は、例えば、反応混合物中に存在する基質（例えば、ATPまたはNADH）の濃度をモニタリングすることによって測定できる。ピルビン酸キナーゼの酵素活性により産生されるピルビン酸は、NAD

50

Hの消費を必要とする(NADH → NAD⁺)乳酸デヒドロゲナーゼによって乳酸へと変換される。したがって、PKM2の活性は、例えば、蛍光アッセイによりNADHの消費をモニタリングすることによって、間接的に測定することができる。また、PKM2の酵素活性は、ATPの産生を測定することによって直接モニタリングすることができる。ホスホエノールピルビン酸がピルビン酸へと変換される際にATPが産生されるからである。反応混合物中の基質の量をモニタリングする方法としては、例えば、吸光度アッセイ、蛍光アッセイ、ラマン散乱アッセイ、燐光アッセイ、発光アッセイ、ルシフェラーゼアッセイ、および放射能が挙げられる。

【0184】

スクリーニング操作には、反応混合物中における特定成分の存在が必要である。アッセイに利用される成分としては、例えば、ヌクレオシドジホスフェート(例えば、ADP)、ホスホエノールピルビン酸、NADH、乳酸デヒドロゲナーゼ、FBP、還元剤(例えば、ジチオトレイトール)、界面活性剤(例えば、Brij 35)、グリセロール、および溶媒(例えば、DMSO)が挙げられる。典型的な反応条件は表2に見られる。

【0185】

【表7】

表2

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

【0186】

活性化剤の候補化合物は、それらが、FBPの不在下におけるPKM2酵素の特異性および活性化を、FBPの存在下でのものより10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、または100%高いレベルに示す場合に選択される。さらに、PKM2の特定の活性化剤の候補は、ホスホチロシンペプチドの存在下または非存在下で評価することができる。PKM2に対するホスホチロシンペプチドの結合により、PKM2からFBPが解離され、活性である四量体形態から非活性形態へとPKM2のコンフォメーションが変化する。PKM2に結合して、たとえホスホチロシンペプチドの存在下でも酵素を活性コンフォメーションに固定する化合物は、解糖からの生化学的中間体を他の中間体の生合成へとバイパスするのに必要なPKM2のアロステリックな制御を失わせる。次いでこのことから、癌細胞、活性化免疫細胞および肥満細胞の成長阻害へと至る。

【0187】

治療の方法

本明細書に記載された化合物および組成物は、本明細書中の下記のものを含む種々の障

害を治療、予防、および/または診断するために、培養中の細胞に、例えば、インビトロもしくはエキスピボで、または、対象に、例えば、インビボで投与することができる。

【0188】

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

10

【0189】

本明細書に用いられる用語「予防する」は、障害または障害の症状の発症を予防するか、または遅延させる目的で、ある化合物を単独で、または1つまたは複数の追加の化合物と組み合わせて、その障害に対する素質を有する対象、例えば、患者に適用または投与することとして定義される。

【0190】

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

20

【0191】

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

【0192】

新生物性障害

本明細書に記載された化合物または組成物は、新生物性障害、特に新生物性障害に罹っていない患者（例えば、新生物性障害に罹る前の時点での同じ患者、または新生物性障害に罹っていない異なる患者）におけるPKM2レベルと比較して、患者におけるPKM2活性のレベルの変化（例えば、低下）を特徴とする新生物性障害を治療するために使用することができる。「新生物性障害」は、自律的な増殖または複製に関する能力を有する細胞を特徴とする疾患または障害、例えば、増殖性細胞増殖を特徴とする異常状態または病態である。典型的な新生物性障害としては、癌腫、肉腫、転移性障害（例えば、前立腺、結腸、肺、乳房および肝臓を起源として生じる腫瘍）、造血系新生物性障害、例えば、白血病、転移性腫瘍が挙げられる。よく見られる癌としては、乳癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、肝癌、および膵癌が挙げられる。化合物による治療は、新生物性障害の少なくとも1つの症状の寛解、例えば、細胞増殖の減少、腫瘍塊の減少などに有効な量で行うことができる。

30

40

【0193】

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

【0194】

理論に拘束されることはないが、性質または起源に関係なく全てのタイプの癌のサブセ

50

ットを特徴づけているのは、P K M 2 レベルの変化であると出願人らは考えている。したがって、本発明の化合物および方法は、P K M 2 レベルの変化を特徴とする任意のタイプの癌の治療に有用である。

【 0 1 9 5 】

典型的な癌としては：急性リンパ球性白血病、成人；急性リンパ球性白血病、小児；急性骨髄性白血病、成人；副腎皮質癌；副腎皮質癌、小児；A I D S - 関連リンパ腫；A I D S 関連悪性疾患；肛門癌；星細胞腫、小児小脳；星細胞腫、小児大脳；胆管癌、肝外；膀胱癌；膀胱癌、小児；骨癌、骨肉腫／悪性線維性組織球腫；脳幹膠腫、小児；脳腫瘍、成人；脳腫瘍、脳幹膠腫、小児；脳腫瘍、小脳星細胞腫、小児；脳腫瘍、小脳星細胞腫／悪性膠腫、小児；脳腫瘍、脳室上衣腫、小児；脳腫瘍、髄芽腫、小児；脳腫瘍、テント上
10 方原始的神経外胚葉腫瘍、小児；脳腫瘍、視覚経路および視床下部の膠腫、小児；脳腫瘍、小児（他）；乳癌；乳癌と妊娠；乳癌、小児；乳癌、男性；気管支腺腫／癌様体、小児；癌様体腫瘍、小児；癌様体腫瘍、胃腸管系；癌様体、副腎皮質性；癌様体、脾島細胞；未知の原発性癌様体；中枢神経系リンパ腫、原発性；小脳星細胞腫、小児；大脳星細胞腫／悪性膠腫、小児；子宮頸癌；小児性癌；慢性リンパ球性白血病；慢性骨髄性白血病；慢性骨髄増殖性疾患；腱鞘の透明細胞肉腫；大腸癌；結腸直腸癌、小児；皮膚T細胞リンパ腫；子宮体癌；脳室上衣腫、小児；上皮癌、卵巣；食道癌；食道癌、小児；ユーイングファミリーの腫瘍；頭蓋外胚細胞の腫瘍、小児；性腺外胚細胞の腫瘍；肝外胆管癌；眼癌、眼内黒色腫；眼癌、網膜芽細胞腫；胆嚢癌；ガストリック（胃）癌；ガストリック（胃）癌、小児；胃腸癌様体腫瘍；性細胞腫瘍、頭蓋外、小児；性細胞腫瘍、性腺外；性細胞腫瘍、卵巣；妊娠栄養膜腫瘍；膠腫、小児性脳幹；膠腫、小児性視覚経路と視床下部；毛様細胞性白血病；頭頸部癌；肝細胞（肝臓）癌、成人（原発性）；肝細胞（肝臓）癌、小児（原発性）；ホジキンリンパ腫、成人；ホジキンリンパ腫、小児；妊娠期ホジキンリンパ腫；下咽頭癌；視床下部と視覚経路膠腫、小児；眼内黒色腫；脾島癌（内分泌脾臓）；カポジ肉腫；腎癌；咽頭癌；咽頭癌、小児；白血病、急性リンパ芽球性、成人；白血病、急性リンパ芽球性、小児；白血病、急性骨髄性、成人；白血病、急性骨髄性、小児；白血病、慢性リンパ球性；白血病、慢性骨髄性；白血病、毛様細胞性；口唇および口腔癌；肝癌、成人（原発性）；肝癌、小児（原発性）；肺癌、非小細胞；肺癌、小細胞；リンパ球性白血病、成人急性；リンパ球性白血病、小児急性；リンパ球性白血病、慢性；リンパ腫、A I D S 関連；リンパ腫、中枢神経系（原発性）；リンパ腫、皮膚T細胞；ホジキンリン
20 パ腫、成人；ホジキンリンパ腫、小児；リンパ腫、妊娠期ホジキンリンパ腫；非ホジキンリンパ腫、成人；非ホジキンリンパ腫、小児；妊娠期非ホジキンリンパ腫；リンパ腫、原発性中枢神経系；ワルデンストレームマクログロブリン血症；男性乳癌；悪性中皮腫、成人；悪性中皮腫、小児；悪性胸腺腫；髄芽腫、小児；黒色腫；黒色腫、眼内；メルケル細胞癌；中皮腫、悪性；潜在的原発性転移扁平上皮頸癌；複合内分泌腺新生物症候群、小児；多発性骨髄腫／形質細胞性新生物；菌状息肉腫；脊髓形成異常性症候群；顆粒球性白血病、慢性；骨髄性白血病、小児急性；骨髄腫、多発性；骨髄増殖性疾患、慢性；鼻腔および副鼻腔癌；鼻咽頭癌；鼻咽頭癌、小児；神経芽細胞腫；非ホジキンリンパ腫、成人；非ホジキンリンパ腫、小児；妊娠期非ホジキンリンパ腫；非小細胞肝癌；口頭癌、小児；口腔および口唇癌；口咽頭癌；骨肉腫／骨の悪性線維性組織球腫；卵巣癌、小児；卵巣上皮癌；卵巣の生殖細胞腫瘍；卵巣の低悪性潜在性腫瘍；脾癌；脾癌、小児；脾癌、脾島細胞；副鼻腔および鼻腔癌；副甲状腺癌；陰茎癌；褐色細胞腫；松果体とテント上原始的神経外胚葉腫瘍、小児；下垂体腫瘍；形質細胞新生物／多発性骨髄腫；胸膜肺芽腫；妊娠と乳癌；妊娠とホジキンリンパ腫；妊娠と非ホジキンリンパ腫；原発性中枢神経系リンパ腫；原発性肝癌、成人；原発性肝癌、小児；前立腺癌；直腸癌；腎細胞（腎臓）癌；腎細胞癌、小児；腎盂と尿管、移行性細胞癌；網膜芽細胞腫；横紋筋肉腫、小児；唾液腺癌；唾液腺癌、小児；肉腫、ユーイングファミリーの腫瘍；カポジ肉腫；肉腫（骨肉腫）／骨の悪性線維性組織球腫；肉腫、横紋筋肉腫、小児；肉腫、軟組織、成人；肉腫、軟組織、小児；セザリー症候群；皮膚癌；皮膚癌、小児；皮膚癌（黒色腫）；皮膚癌、メルケル細胞；小細胞肺癌；小腸癌；軟組織肉腫、成人；軟組織肉腫、小児；潜在性原発の扁平上皮頸癌
30
40
50

、転移性；胃（ガストリック）癌；胃（ガストリック）癌、小児；テント上方原始的神経外胚葉腫瘍、小児；T細胞リンパ腫、皮膚；精巣癌；胸腺腫、小児；胸腺腫、悪性；甲状腺癌；甲状腺癌、小児；腎盂と尿管の移行性細胞癌；栄養膜の腫瘍、妊娠性；未知の原発性部位の癌、小児；小児の異常癌；尿管と腎盂、移行性細胞癌；尿道癌；子宮肉腫；膣癌；視覚経路と視床下部の膠腫、小児；外陰部癌；ワルデンストレームマクログロブリン血症；およびウィルムス腫瘍が挙げられる。前述の癌の転移もまた、本明細書に記載された方法に従って治療または予防することができる。

【0196】

癌の併用療法

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

【0197】

化学療法

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

【0198】

癌の治療に用いられる化学療法剤の例としては、例えば、代謝拮抗剤（例えば、葉酸、プリン、およびピリミジン誘導体）およびアルキル化剤（例えば、ナイトロジェンマスタード類、ニトロソ尿素類、白金、アルキルスルホネート類、ヒドラジン類、トリアゼン類、アジリジン類、紡錘体毒、細胞毒性剤、トポイソメラーゼ阻害剤他）が挙げられる。典型的な薬剤としては、アクリラルピシン、アクチノマイシン、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノプテリン、アミノレブリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレリド、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アトラセンタン、ペロテカン、ベキサロテン、ベンダムスチン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カンプトテシン、カベシタピン、カルボプラチン、カルボクオン、カルモフル、カルムスチン、セレコキシブ、クロラムブシル、クロルメチン、シスプラチン、クラドリピン、クロファラビン、クリサントスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デシタピン、デメコルシン、ドセタキセル、ドキソルピシン、エファプロキシラル、エレスクロモル、エルサミトリン、エノシタピン、エビルピシン、エストラムスチン、エトグルシド、エトポシド、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル（5FU）、フォテムスチン、ゲムシタピン、グリアデルインプランツ、ヒドロキシカルバミド、ヒドロキシウレア、イダルピシン、イホスファミド、イリノテカン、イロフルベン、イクサベピロン、ラロタキセル、ロイコボリン、リボソマルドキソルピシン、リボソマルダウノルピシン、ロニダミン、ロムスチン、ルカントン、マンノスルファン、マソプロコル、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メチルアミノレブリナート、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトタン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネダプラチン、ニムスチン、オブリメルセン、オマセタキシン、オルタタキセル、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペガスバルガーゼ、ベメトレキセド、ペントスタチン、ピラルピシン、ピクサントロン、プリカマイシン、ポルフィメルナトリウム、プレドニムスチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ルビテカン、サバシタピン、セムスチン、シチマゲンセラデノベク、サトラプラチン、ストレプトゾシン、タラポルフィン、テガフル-ウラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テセタキセル、テストラクトン、テトラニトレート、チオテパ、チアゾフラン、チオグアニン

10

20

30

40

50

、チピファルニブ、トポテカン、トラベクテジン、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、トリプラチン、トレチノイン、トレオスルファン、トロホスファミド、ウラムスチン、バルルピシン、ベルテポルフィン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピンフルニン、ピノレルピン、ポリノスタット、ゾルピシン、および本明細書に記載された他の細胞分裂抑制剤または細胞毒性剤が挙げられる。

【0199】

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

10

【0200】

標的化療法

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

20

【0201】

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

30

【0202】

免疫療法

いくつかの実施形態において、本明細書に記載された化合物は、免疫療法と共に投与される。癌免疫療法とは、腫瘍と戦うべく患者自身の免疫系を誘導するためにデザインされた多種多様な療法戦略セットを言う。腫瘍に対する免疫応答を生み出すための現代的な方法としては、表面的な膀胱癌に対する膀胱内BCG免疫療法ならびに腎細胞癌および黒色腫の患者の免疫応答を誘導するインターフェロン類と他のサイトカイン類の使用が挙げられる。

40

【0203】

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

【0204】

ホルモン療法

いくつかの実施形態において、本明細書に記載された化合物は、ホルモン療法と共に投

50

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

【0205】

肥満および脂肪障害

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

【0206】

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

【0207】

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

【0208】

組成物および投与経路

本明細書に描写された組成物は、本明細書に記載されたものなど、疾患または疾患の症状の調節を達成するのに有効な量で、本明細書に描写された化合物(例えば、本明細書に記載された化合物)、ならびに、存在する場合は追加の治療薬を含む。

【0209】

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

【0210】

本発明の医薬組成物に使用できる薬学的に許容可能な担体、アジュバントおよび媒体としては、限定はしないが、イオン交換樹脂、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d- -トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートなどの自己乳化性ドラッグデリバリーシステム(SEDDS)、ツイーン類または他の同様のポリマーデリバリーマトリックスなどの薬剤投与形態に用いられる界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン

酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、硫酸プロタミンなどの塩類または電解質、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩類、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベース物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート類、ワックス類、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー類、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。 - 、 - 、および - シクロデキストリンなどのシクロデキストリン類、または 2 - および 3 - ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリン類などの化学的修飾誘導体、または、本明細書に記載された式の化合物の送達を増強するために、他の溶解された誘導体を用いることも有利であり得る。

10

【0211】

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

【0212】

20

医薬組成物は、滅菌注射製剤の形態、例えば、滅菌注射用の水性または油性の懸濁液であり得る。この懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤（例えば、ツイーン 80 など）および懸濁剤を用いて、当該技術分野で知られた技法に従って製剤化することができる。また、滅菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射用の溶液または懸濁液、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用し得る媒体および溶媒の許容可能なものの中には、マンニトール、水、リンガー液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、溶媒または懸濁媒体として、滅菌不揮発性油が従来の用いられている。この目的で、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドなど、任意の無刺激不揮発性油が使用できる。注射用製剤の製剤化において、オリーブ油またはヒマシ油（特にポリオキシエチル化型において）などの天然の薬学的に許容可能な油のよう

30

【0213】

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

40

【0214】

また、本発明の医薬組成物は、経直腸投与のための座剤の形態でも投与できる。これらの組成物は、本発明の化合物と、室温では固体であるが直腸温度では液体である好適な非刺激性の賦形剤を混合することにより調製することができ、したがって、直腸で溶融して

50

活性成分を放出する。このような材料としては、限定はしないが、カカオ脂、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【 0 2 1 5 】

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

10

【 0 2 1 6 】

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

20

【 0 2 1 7 】

本発明の組成物が、本明細書に記載された式の化合物と 1 つまたは複数の追加の治療薬または予防薬の組み合わせを含んでなる場合、化合物と追加薬剤の双方が、単一療法で通常に投与される用量の約 1 % ~ 1 0 0 % の間、より好ましくは、約 5 % ~ 9 5 % の間の用量レベルで存在する必要がある。追加薬剤は、本発明の化合物から、複数の用量療法の一部として、個別に投与することができる。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物において本発明の化合物と共に混合された単回用量形態の一部であってもよい。

【 0 2 1 8 】

本明細書に記載された化合物は、約 0 . 5 m g / k g 体重 ~ 約 1 0 0 m g / k g 体重の用量範囲で、あるいは、4 時間 ~ 1 2 0 時間ごとに、1 m g / 回 ~ 1 0 0 0 m g / 回の間の用量で、または特定薬物の要件に従って、例えば、静脈内、動脈内、真皮下、腹腔内、筋肉内、または皮下への注射によって；または経口、舌下、経鼻腔、経粘膜、局所、眼用製剤において、または吸入によって投与することができる。本明細書における方法では、所望の、または表示された効果を達成するために、有効量の化合物または化合物の組成物を投与することが考えられている。典型的には、本発明の医薬組成物は、一日当たり約 1 回 ~ 約 6 回、あるいは、連続注入として投与される。このような投与は、慢性療法または急性療法として使用できる。単回用量形態を作製するために担体材料と組み合わせ得る活性成分の量は、治療を受けるホストおよび具体的な投与様式に依って変わるであろう。典型的な製剤は、約 5 % ~ 約 9 5 % (w / w) の活性化合物を含有する。あるいは、このような製剤は、約 2 0 % ~ 約 8 0 % の活性化合物を含有する。

30

40

【 0 2 1 9 】

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

【 0 2 2 0 】

患者の病態が改善したら、必要な場合は、本発明の化合物、組成物または組み合わせの維持用量を投与できる。引き続き、症状が所望のレベルまで軽減した場合は、病態の改善

50

が保持されるレベルまで、症状の関数として、投与の用量または回数、または双方を減少させることができる。しかし、患者は、疾患の症状が再発したら、長期ベースでの間欠的治療が必要になり得る。

【0221】

患者の選択およびモニタリング

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

10

【0222】

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

【0223】

本明細書に記載された化合物を投与されている患者を、例えば、病態の改善および/または有害作用に関してモニターすることができる。患者の病態の改善は、例えば、患者におけるPKM2の増加をモニターすることにより、癌（例えば、腫瘍）の成長、成長の欠如、または退縮をモニターすることによって評価することができる。いくつかの実施形態において、放射線アッセイ、または溶血性パラメータの評価を用いて患者が評価される。

20

【実施例】

【0224】

実施例1．PKM2アッセイ

手順：

- ・PKM2酵素原液を、反応緩衝液中に希釈した。
- ・まず2 μ Lの化合物を、各ウェルに添加してから、180 μ Lの反応混合物を加えた。
- ・化合物と反応混合物（ADPなし）を、4 で30分間インキュベートした。
- ・プレートを室温に再平衡化してから、20 μ LのADPを加えて反応を開始させた。
- ・反応の進行は、室温（25 ）で340 nmの波長における吸光度変化として測定した。

30

反応混合物：反応緩衝液中、PKM2（50 ng / ウェル）、ADP（0.7 mM）、PEP（0.15 mM）、NADH（180 μ M）、LDH（2単位）。

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

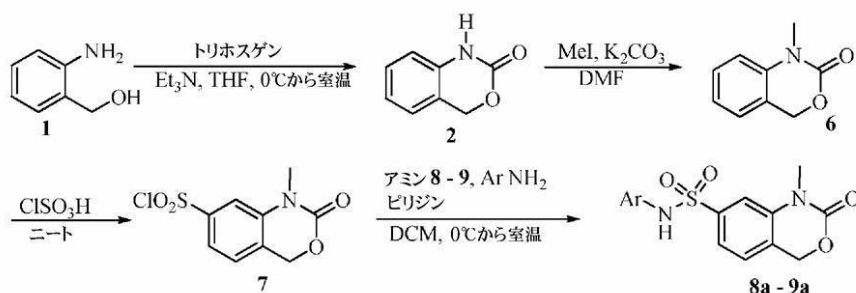
【0225】

実施例2．化合物とそれらの調製

スキーム5：

【化13】

40

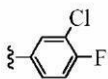
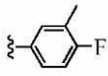


50

【 0 2 2 6 】

【表 8】

表 5:

アミン	Ar =	生成物
8		8a
9		9a

10

【 0 2 2 7 】

化合物 2 に関する一般法：

出発物質 1 (1 . 5 g m、1 2 . 1 0 m m o l) の乾燥 T H F 溶液に、T H F 中のトリホスゲン (4 . 3 g m、1 4 . 6 m m o l) を 0 でゆっくりと加えた。得られた混合物を、同一温度で 1 0 分間攪拌した。次にトリエチルアミン (6 . 1 m L、4 2 . 6 m m o l) を 0 で滴下により加え、反応混合物を室温でさらに 3 0 分間攪拌した。反応終了後、反応混合物を破碎氷に加え、酢酸エチルと水とで抽出した。有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮すると、6 6 . 6 6 % の収率 (1 . 8 1 g m) で固体生成物 2 を得た。

20

【 0 2 2 8 】

化合物 6 に関する一般法：

化合物 2 (3 . 0 g m、2 0 . 1 m m o l) の D M F 溶液に、炭酸カリウム (8 . 3 g m、6 0 . 4 m o l) を加え、次いでヨウ化メチル (2 m L、3 0 . 1 m m o l) を室温で加えた。得られた混合物を、同一温度で 2 時間攪拌した。反応終了後、混合物を酢酸エチルと水で洗浄し、有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮すると残渣が得られ、これをペンタン溶媒で洗浄すると固体化合物 6 (2 . 5 g m、7 8 . 1 2 % の収率) になった。得られた生成物は、精製することなく直接さらなるステップに用いた。

【 0 2 2 9 】

化合物 7 に関する一般法：

化合物 6 (3 . 0 g m、2 0 . 1 3 m m o l) を、クロロスルホン酸 (6 m L / g m、出発物質) の攪拌溶液に 0 で加え、得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、混合物を氷冷水に注ぎ入れ、E t O A c を加えて抽出した。水層を E t O A c (2 × 5 0 m l) で洗浄し、有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮すると粗製残渣が得られた。残渣を n - ヘキサンで洗浄すると、次の反応にとって十分純粋である固体化合物 7 (3 . 2 g m、6 5 . 3 0 % の収率) が得られた。

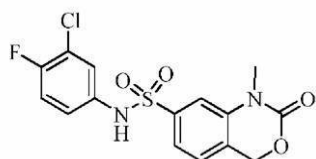
30

【 0 2 3 0 】

化合物 8 a の合成：

【化 1 4】

40



アミン 8 (0 . 1 3 g m、0 . 9 2 m m o l) の D C M 溶液に、塩化スルホニル 7 (0 . 2 g m、0 . 7 6 m m o l) を加え、次いでピリジン (1 0 m L / g m、出発物質) を 0 で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を水で希釈

50

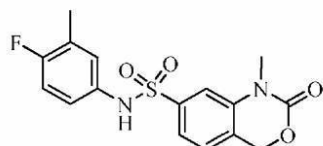
し、DCMで抽出した。有機層を、6N HClで洗浄し、Na₂SO₄で、減圧濃縮すると、生成物8aが70%の収率(0.28gm)で得られた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 3.21 (s, 3H)、5.31 (s, 1H)、7.04 (brs, 1H)、7.20 - 7.35 (3H)、7.75 - 7.68 (m, 2H)、10.45 (s, 1H); MS: 369 (M - 1ピーク)。

【0231】

化合物9aの合成:

【化15】



10

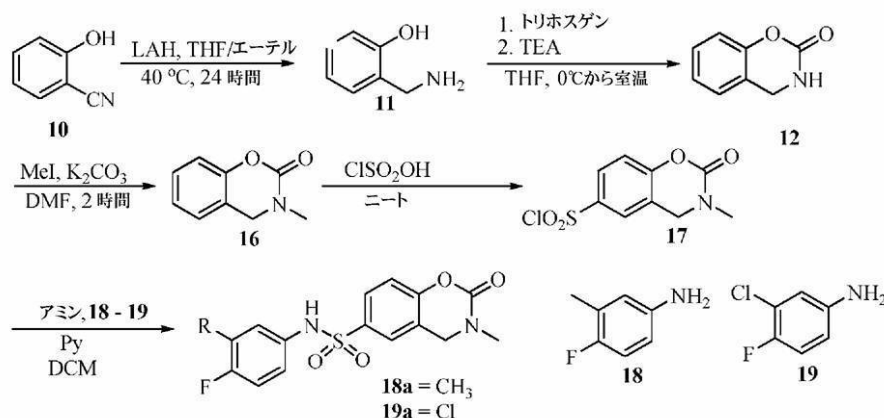
化合物9aの合成は、上記の合成化合物8aの合成に実施されたものと同様の方法に従って、化合物7(0.2gm, 0.76mmol)からアミン9を用いて、74%の収率(0.27gm)で実施された。

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 2.18 (s, 3H)、3.22 (s, 3H)、5.30 (s, 2H)、6.89 (brs, 1H)、6.99 (d, 2H)、7.21 (d, 1H)、7.72 - 7.65 (m, 2H)、10.18 (s, 1H); MS: 349 (M - 1ピーク)。

20

スキーム6:

【化16】



30

【0232】

化合物11に関する一般法:

40

THFとエーテルの乾燥溶媒混液中、2-シアノフェノール10(0.2gm, 0.075mmol)の溶液に、LiAlH₄(0.13gm, 0.018mmol)を0で少量ずつ加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次いで40で24時間攪拌した。反応終了後、混合物を、飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、酢酸エチルと水で抽出した。有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮すると、固体として生成物11が75%の収率(0.2gm)で得られた。

【0233】

化合物12に関する一般法:

出発物質11(0.1gm, 0.081mmol)の乾燥THF溶液に、トリホスゲン(0.29gm, 0.098mmol)を0でゆっくりと加えた。得られた混合物を、

50

同一温度で10分間攪拌し、次いでトリエチルアミンを滴下により加えた。反応混合物を室温に温めて30分間攪拌した。反応終了後、反応混合物を氷に加え、酢酸エチルと水とで抽出した。有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、固体(0.1gm、81.96%の収率)として生成物12を得た。

【0234】

化合物16に関する一般法：

化合物12(3.0gm、20.1mmol)のDMF溶液に、炭酸カリウム(8.3gm、60.4mmol)を加え、次いでヨウ化メチル(2mL、30.1mmol)を室温に加えた。得られた混合物を、同一温度で2時間攪拌した。反応終了後、混合物を酢酸エチルと水で洗浄し、有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮すると残渣が得られ、これをペンタン溶媒で洗浄すると固体化合物16(2.5gm、78.12%の収率)となった。得られた生成物は、精製することなく直接さらなるステップに用いた。

10

【0235】

化合物17に関する一般法：

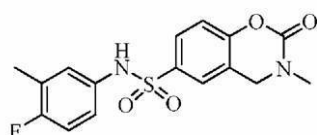
クロロスルホン酸(6mL/gm出発物質)の攪拌溶液に、化合物16(3.0gm、20.13mmol)を0で加え、得られた溶液を、室温で2時間攪拌した。反応終了後、混合物を氷冷水にあけて、EtOAcを加えて抽出した。水層をEtOAc(2×50mL)で洗浄し、有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮すると粗製残渣が得られた。残渣をn-ヘキサンで洗浄すると、次の反応にとって十分純粋である固体化合物17(3.2gm、65.30%の収率)が得られた。

20

【0236】

化合物18aの合成：

【化17】



アミン18(0.13gm、0.92mmol)のDCM溶液に、塩化スルホニル17(0.2gm、0.76mmol)を加え、次いでピリジン(10mL/gm出発物質)を0で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。終了後、反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を、6N HClで洗浄し、 Na_2SO_4 で、減圧濃縮すると、生成物18aが74%の収率(0.2gm)で得られた。

30

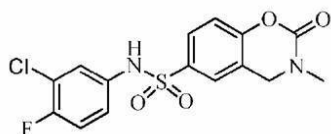
^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) 2.16(s、3H)、2.98(s、3H)、4.53(s、2H)、6.88(brs、1H)、7.02-6.98(m、3H)、7.19(d、1H)、7.61(s、2H)、10.19(s、1H)；MS：349(M-1ピーク)。

【0237】

化合物19aの合成：

40

【化18】



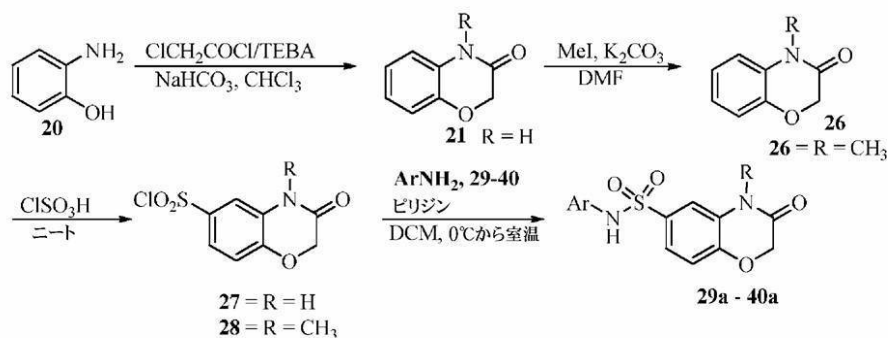
化合物19aの合成は、スキーム1において19aに関して記載されたものと同様の方法に従って化合物17(0.2gm、0.76mmol)から実施し、化合物71%の収率(0.2gm)で得られた。

50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2.98 (s, 3H)、4.55 (s, 2H)、7.06 (brs, 1H)、7.29 - 7.20 (m, 2H)、7.35 (t, 1H)、7.65 (t, 2H)、10.52 (s, 1H); MS: 369 (M - 1 ピーク)。

スキーム 7 :

【化 19】



10

【 0 2 3 8 】

【表 9】

20

表6

アミン	Ar =	R =	生成物
29		CH ₃	29a
30		CH ₃	30a
31		CH ₃	31a
32		CH ₃	32a
33		CH ₃	33a
34		CH ₃	34a
35		CH ₃	35a
36		CH ₃	36a
37		H	37a
38		H	38a
39		H	39a
40		H	40a

30

40

【 0 2 3 9 】

化合物 21 に関する一般法 :

50

2 - アミノフェノール 20 (3 . 0 g m、27 . 5 m m o l) のクロロホルム溶液に、TEBA (3 . 1 g m、13 . 7 m m o l) および NaHCO_3 を 0 で加えた。次にクロロアセチルクロリド (4 . 6 g m、41 . 2 m m o l) のクロロホルム溶液を、同一温度で 20 分かけて加え、得られた混合物を、60 で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を蒸発させ、DCM と水とで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。得られた溶液を、共溶媒としてペンタンとエーテルで洗浄すると、さらなる反応に直接使用するのに十分純粋である化合物 21 (3 . 2 g m、78 . 04 % の収率) を固体として得られた。

【0240】

化合物 26 に関する一般法：

10

化合物 21 (3 . 0 g m、20 . 1 m m o l) の DMF 溶液に、炭酸カリウム (8 . 3 g m、60 . 4 m o l) を加え、次いでヨウ化メチル (2 m L、30 . 1 m m o l) を室温で加えた。得られた混合物を、同一温度で 2 時間攪拌した。反応終了後、混合物を酢酸エチルと水で洗浄し、有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮すると残渣が得られ、これをペンタン溶媒で洗浄すると固体化合物 26 (2 . 5 g m、78 . 12 % の収率) になった。得られた生成物は、精製することなく直接さらなるステップに用いた。

【0241】

化合物 27 に関する一般法：

クロロスルホン酸 (6 m L / g m 出発物質) の攪拌溶液に、化合物 26 (3 . 0 g m、20 . 13 m m o l) を 0 で加え、得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、混合物を氷冷水に注ぎ入れ、EtOAc を加えて抽出した。水層を EtOAc (2 × 50 m l) で洗浄し、有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮すると粗製残渣が得られた。残渣を n - ヘキサンで洗浄すると、次の反応にとって十分純粋である固体化合物 27 (3 . 2 g m、65 . 30 % の収率) が得られた。

20

【0242】

化合物 28 に関する一般法：

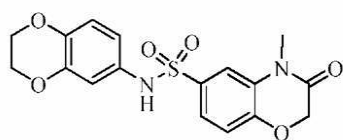
クロロスルホン酸 (6 m L / g m 出発物質) の攪拌溶液に、出発物質 26 (2 . 0 g m、12 . 2 m m o l) を 0 で加え、得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、混合物を氷冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルを加えて抽出した。水層を EtOAc (2 × 50 m l) で洗浄し、有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮すると残渣が得られた。残渣を n - ヘキサンで洗浄すると、固体化合物 28 (2 . 5 g m、78 . 1 % の収率) が得られた。得られた生成物を、さらなるステップに直接用いた

30

【0243】

化合物 29 a の合成：

【化20】



40

アミン 29 (0 . 07 g m、0 . 463 m m o l) の DCM 溶液に、塩化スルホニル 28 (0 . 14 g m、0 . 35 m m o l) を加え、次いでピリジン (10 m L / g m 出発物質) を 0 で加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。終了後、反応混合物を水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を、6 N HCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮すると、生成物 29 a (0 . 10 g m、58 . 8 の収率) が得られた。

^1H NMR (500 MHz、DMSO - d_6) 3 . 21 (s、3 H)、4 . 19 (s、4 H)、4 . 78 (s、2 H)、6 . 58 (d、1 H)、6 . 6 (s、1 H)、6 . 71 (d、1 H)、7 . 15 (d、1 H)、7 . 34 (d、1 H)、7 . 29 (s、1 H)

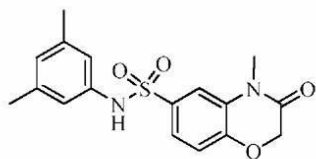
50

)、9.83 (s, 1H). MS: 375 (M - 1 ピーク)。

【0244】

化合物30aの合成：

【化21】



10

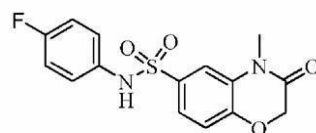
化合物30aの合成は、化合物29aに関して記載されたものと同様の方法に従って、アミン30を用いて実施し、化合物28 (0.18 g, 0.69 mmol) から60%の収率 (0.12 g) で生成物30aが得られた。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2.18 (s, 6H), 3.21 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 10.08 (s, 1H); MS: 345 (M - 1 ピーク)。

【0245】

化合物31aの合成：

【化22】



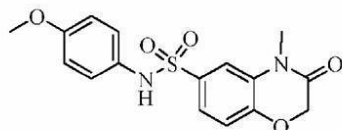
化合物31aの合成は、化合物29aに関して記載されたものと同様の方法に従って、アミン31を用いて実施し、化合物28 (0.2 g, 0.76 mmol) から61.1%の収率 (0.13 g) で生成物31aが得られた。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3.21 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 7.15 - 7.04 (m, 5H), 7.35 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 10.10 (s, 1H); MS: 335 (M - 1 ピーク)。

【0246】

化合物32aの合成：

【化23】



40

化合物32aの合成は、化合物29aに関して記載されたものと同様の方法に従って、アミン32を用いて実施し、化合物28 (0.18 g, 0.68 mmol) から63.15%の収率 (0.12 g) で生成物32aが得られた。

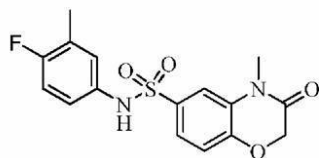
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 3.20 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 9.81 (s, 1H); MS: 349 (M + 1 ピーク)。

50

【 0 2 4 7 】

化合物 3 3 a の合成：

【 化 2 4 】



10

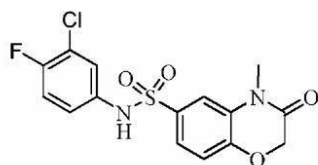
化合物 3 3 a の合成は、化合物 2 9 a に関して記載されたものと同様の方法に従って、アミン 3 3 を用いて実施し、化合物 2 8 (0 . 2 5 g m 、 0 . 9 6 m m o l) から 5 3 % の収率 (0 . 1 5 g m) で生成物 3 3 a が得られた。

^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 2 . 1 6 (s 、 3 H) 、 3 . 2 1 (s 、 3 H) 、 4 . 7 5 (s 、 3 H) 、 6 . 9 1 (b r s 、 7 . 1 4 - 6 . 9 0 (m 、 4 H) 、 7 . 4 0 - 7 . 3 2 (m 、 2 H) 、 1 0 . 1 5 (s 、 1 H) 。

【 0 2 4 8 】

化合物 3 4 a の合成：

【 化 2 5 】



20

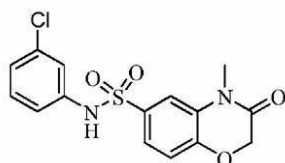
化合物 3 4 a の合成は、化合物 2 9 a に関して記載されたものと同様の方法に従って、アミン 3 4 を用いて実施し、化合物 2 8 (0 . 2 1 g m 、 0 . 8 2 m m o l) から 4 8 % の収率 (0 . 1 2 g m) で生成物 3 4 a が得られた。

^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 3 . 2 1 (s 、 3 H) 、 4 . 7 8 (s 、 2 H) 、 7 . 1 8 - 7 . 0 3 (m 、 2 H) 、 7 . 2 7 - 7 . 2 2 (m 、 4 H) 、 1 0 . 4 2 (s 、 1 H) 。

【 0 2 4 9 】

化合物 3 5 a の合成：

【 化 2 6 】



40

化合物 3 5 a の合成は、化合物 2 9 a に関して記載されたものと同様の方法に従って、アミン 3 5 を用いて実施し、化合物 2 8 (0 . 2 4 g m 、 0 . 9 4 m m o l) から 4 8 . 1 4 % の収率 (0 . 1 3 g m) で生成物 3 5 a が得られた。

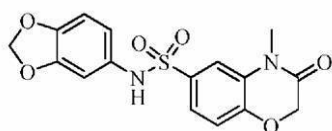
^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 3 . 2 2 (s 、 3 H) 、 4 . 7 8 (s 、 2 H) 、 7 . 2 1 - 7 . 0 2 (m 、 4 H) 、 7 . 2 9 (t 、 1 H) 、 7 . 4 1 (d 、 2 H) 、 1 0 . 5 5 (s 、 1 H) 。

【 0 2 5 0 】

50

化合物 36 a の合成：

【化 27】



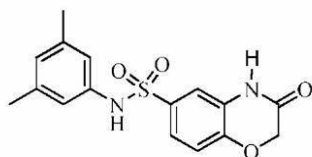
化合物 36 a の合成は、化合物 29 a に関して記載されたものと同様の方法に従って、アミン 36 を用いて実施し、化合物 28 (0.15 gm, 0.56 mmol) から 63 %
の収率 (0.10 gm) で生成物 36 a が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 3.21 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 9.93 (s, 1H); MS: 361 (M+1 ピーク)。

【0251】

化合物 37 a の合成：

【化 28】



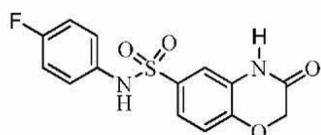
アミン 37 (0.07 gm, 0.57 mmol) の DCM 溶液に、塩化スルホニル 27 (0.17 gm, 0.69 mmol) を加え、次いでピリジン (10 mL / gm 出発物質) を 0 で加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。終了後、反応混合物を水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を、6N HCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮すると、生成物 37 a (0.12 gm, 63.15 % の収率) が得られた。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 2.18 (s, 6H), 4.63 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 10.05 (s, 1H), 10.97 (s, 1H); MS: 333 (M+1 ピーク)。

【0252】

化合物 38 a の合成：

【化 29】



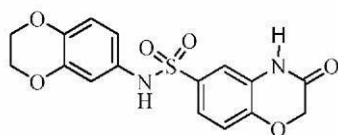
化合物 38 a の合成は、化合物 37 a に関して記載されたものと同様の方法に従って、アミン 38 を用いて実施し、化合物 27 (0.19 gm, 0.756 mmol) から 65 % の収率 (0.13 gm) で生成物 38 a が得られた。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 4.65 (s, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 5H), 7.25 (s, 2H), 10.09 (s, 1H), 10.97 (s, 1H); MS: 320 (M+2 ピーク)。

【 0 2 5 3 】

化合物 3 9 a の合成 :

【 化 3 0 】



10

化合物 3 9 a の合成は、化合物 3 7 a に関して記載されたものと同様の方法に従って、アミン 3 9 を用いて実施し、化合物 2 7 (0 . 1 4 g m 、 0 . 5 6 m m o l) から 6 2 % の収率 (0 . 1 0 g m) で生成物 3 9 a が得られた。

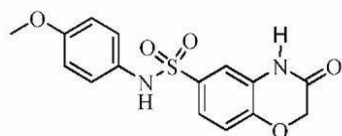
^1H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - d_6) 4 . 1 8 (s 、 4 H) 、 4 . 6 6 (s 、 2 H) 、 6 . 5 3 (d 、 1 H) 、 6 . 6 0 (s 、 1 H) 、 6 . 7 4 (s 、 1 H) 、 7 . 0 6 (d 、 1 H) 、 7 . 2 (d 、 2 H) 、 9 . 9 2 (s 、 1 H) 、 1 0 . 9 3 (s 、 1 H) ; M S : 3 6 1 (M - 1 ピーク) 。

【 0 2 5 4 】

化合物 4 0 a の合成 :

【 化 3 1 】

20



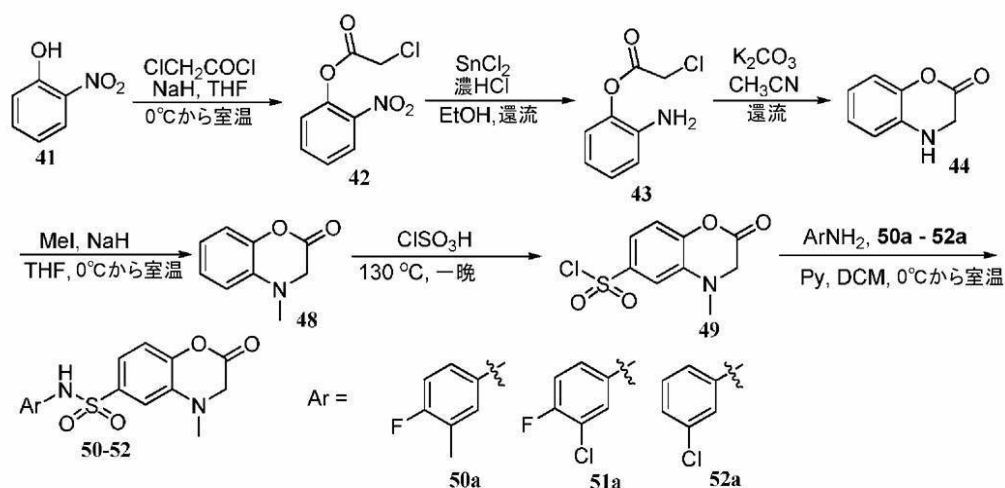
化合物 4 0 a の合成は、化合物 3 7 a に関して記載されたものと同様の方法に従って、アミン 4 0 を用いて実施し、化合物 2 7 (0 . 1 7 g m 、 0 . 6 8 m m o l) から 6 3 . 1 5 % の収率 (0 . 1 2 g m) で生成物 4 0 a が得られた。

30

^1H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - d_6) 3 . 6 5 (s 、 3 H) 、 4 . 6 4 (s 、 2 H) 、 6 . 8 (d 、 2 H) 、 6 . 9 7 (d 、 2 H) 、 7 . 0 3 (d 、 1 H) 、 7 . 2 5 - 7 . 2 0 (m 、 2 H) 、 9 . 9 3 (s 、 1 H) 、 1 0 . 9 3 (s 、 1 H) ; M S : 3 3 2 (M - 2 ピーク) 。

スキーム 2 :

【化 3 2】

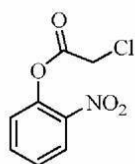


10

【 0 2 5 5】

化合物 4 2 に関する一般法：

【化 3 3】



20

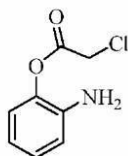
N₂ 雰囲気下、THF 中の活性化 NaH (0.24 g m、10.00 mmol) の攪拌懸濁液に、2-ニトロフェノール (41) (1.0 g m、7.1 mmol) を 0 で加えて 15 分間攪拌し、次いでクロロアセチルクロリド (1.2 g m、10.0 mmol) を同一温度で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、混合物を氷に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮すると、生成物 42 が 71 % の収率 (1.1 g m) で得られた。

30

【 0 2 5 6】

化合物 4 3 に関する一般法：

【化 3 4】



40

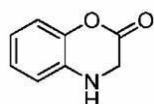
エタノール中、ニトロ化合物 42 (6.3 g m、29.3 mmol) の攪拌溶液に、濃 HCl (5 mL) を加え、次いで SnCl₂ (33.0 g m、146.5 mmol) を加えて窒素雰囲気下、2 時間還流した。反応終了後、エタノールを減圧留去し、得られた塊を水に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮すると生成物 43 (1.3 g m; 24.07 % の収率) が得られた。

【 0 2 5 7】

化合物 4 4 に関する一般法：

50

【化 3 5】



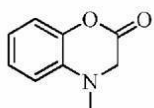
N_2 雰囲気下、アクリロニトリル中、アニリン 43 (1.0 gm、5.4 mmol) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (3.7 gm、27.0 mmol) を室温に加え、得られた混合物を一晩還流した。反応終了後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮すると生成物 (0.80 gm; 100% の収率) が得られた。

10

【0258】

化合物 48 に関する一般法：

【化 3 6】



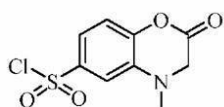
20

NaH (0.072 gm、3.0 mmol) の THF 溶液に、アミノラクトン 44 (0.31 ml、2.0 mmol) を 0 でゆっくりと加えて 30 分間攪拌し、次いで MeI (0.21 mL、3.0 mmol) を同一温度に加え、得られた混合物を 1 時間攪拌した。反応終了後、混合物を氷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮すると、生成物 (0.9 gm、90.0% の収率) が得られた。

【0259】

化合物 49 に関する一般法：

【化 3 7】



30

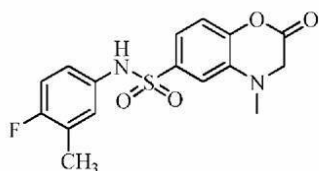
脱気 RB フラスコ中のアミノラクトン 48 (1.1 gm、6.0 mmol) に、クロロスルホン酸 (10 ml / gm 出発物質) を 0 でゆっくりと加え、得られた混合物を、160 に一晩加熱した。反応終了後、混合物を氷に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮すると生成物 (1.0 gm、58.8% の収率) が得られた。

40

【0260】

化合物 50 の合成

【化 3 8】



50

塩化スルホニル 49 (0.2 g m、0.76 mmol) およびピリジン (0.15 g m、1.91 mmol) の DCM 溶液に、アミン 50a (0.14 g m、1.07 mmol) を 0 で加え、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、DCM を減圧留去し、残渣を酢酸エチルと水とで抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を濃縮すると、生成物 50 が 74 % の収率 (0.1 g m) で得られた。

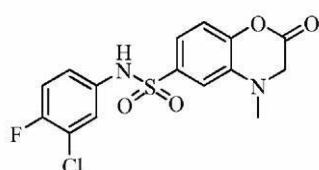
¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 2.21 (s、3H)、3.24 (s、3H)、4.70 (s、2H)、6.37 (s、1H)、6.96 - 6.80 (m、3H)、7.00 (d、1H)、7.39 (d、1H) ; MS : 349 (M - 1 ピーク)

10

【0261】

化合物 51 の合成 :

【化 39】



20

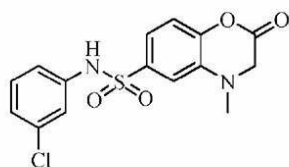
化合物 51 の合成は、化合物 50 と同様の方法に従って、50a の代わりに 51a を用いて実施し、化合物 49 (0.1 g m、0.38 mmol) から化合物 51 (0.13 g m、92.19 % の収率) が得られた。

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 3.30 (s、3H)、4.70 (s、2H)、6.55 (s、1H)、6.99 - 6.92 (m、1H)、7.08 - 7.01 (m、3H)、7.20 (br s、1H)、7.35 (s、1H)、7.40 (d、1H) ; MS : 369 (M - 1 ピーク)。

【0262】

化合物 52 の合成 :

【化 40】



30

化合物 52 の合成は、化合物 50 と同様の方法に従って、50a の代わりにアミン 52a を用いて実施し、化合物 49 (0.2 g m、0.76 mmol) から化合物 52 (0.2 g m、74.34 % の収率) が得られた。

40

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 3.21 (s、3H)、4.75 (s、2H)、7.18 - 7.02 (m、3H)、7.28 (t、1H)、7.41 (d、2H) ; MS : 351 (M + 1 ピーク)。

【0263】

このように本発明の少なくとも一つの実施形態のいくつかの態様を記載したが、当業者にとって種々の変形態、修正形態、および改良形態が容易に考え得ることは、当然認識されるであろう。このような変形態、修正形態、および改良形態は、本開示の一部であることが意図されており、また本発明の趣旨と範囲内にあることが意図されている。した

50

がって、前述の説明および図面は、例示のみを目的としている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 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

(31)優先権主張番号 61/425,513
 (32)優先日 平成22年12月21日(2010.12.21)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/425,528
 (32)優先日 平成22年12月21日(2010.12.21)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 230113332
 弁護士 山本 健策
 (72)発明者 サリトウロ, フランセスコ ジー.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01752, マールボロー, ベイカー ドライブ 25
 (72)発明者 サウンダーズ, ジェフリー オー.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01773, リンカーン, タワー ロード 188

審査官 清水 紀子

(56)参考文献 特表2009-532370(JP,A)
 国際公開第2011/137089(WO,A1)
 国際公開第2010/129596(WO,A1)
 国際公開第2010/042867(WO,A1)
 国際公開第2006/077821(WO,A1)
 米国特許出願公開第2005/0085470(US,A1)
 国際公開第2011/002816(WO,A1)
 STN Registry file [online], 2004年, RN 924845-87-4
 STN Registry file [online], 2008年, RN 696657-21-3, RN 1026607-41-9
 Morshed, Mohammad Neaz; Cho, Yong Seo; Seo, Seon Hee; Han, Ki-Cheol; Yang, Eun Gyeong;
 Pae, Ae Nim, Computational approach to the identification of novel Aurora-A inhibitor
 s, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011年, Vol.19, No.2, p.907-16, Available onl
 ine 4 December 2010
 MARTIN J. WALSH, 2-OXO-N-ARYL-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINE-6-SULFONAMIDES AS ACTIVATORS
 以下備考, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011年11月 1日, Vol.21, N
 o.21, p.6322-7, OF THE TUMOR CELL SPECIFIC M2 ISOFORM OF PYRUVATE KINASE

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 2 6 5 / 1 8
 A 6 1 K 3 1 / 5 3 6
 A 6 1 K 3 1 / 5 3 8
 A 6 1 P 4 3 / 0 0
 C 0 7 D 2 6 5 / 3 6
 C 0 7 D 4 1 3 / 1 2
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)