

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-508542

(P2025-508542A)

(43)公表日 令和7年3月26日(2025.3.26)

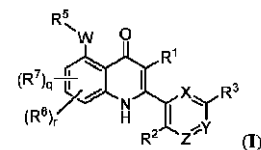
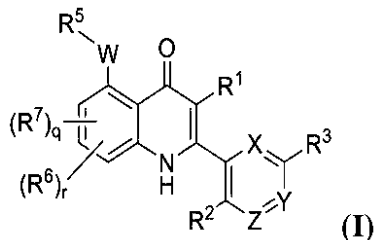
(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 215/22 (2006.01)	C 0 7 D 215/22	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全35頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2024-552725(P2024-552725)	(71)出願人	523333973
(86)(22)出願日	令和5年3月3日(2023.3.3)		フレア・セラピューティクス・インコーポレーテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年11月1日(2024.11.1)		Flare Therapeutics Inc.
(86)国際出願番号	PCT/US2023/063643		アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ファースト・ストリート 215, スイート 440
(87)国際公開番号	WO2023/172845	(74)代理人	100118902
(87)国際公開日	令和5年9月14日(2023.9.14)		弁理士 山本 修
(31)優先権主張番号	63/317,740	(74)代理人	100106208
(32)優先日	令和4年3月8日(2022.3.8)		弁理士 宮前 徹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100196508
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW), EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM), EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	弁理士 松尾 淳一
	最終頁に続く	(74)代理人	100187540
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 P P A R G インバースアゴニストおよびそれらの使用

(57)【要約】

P P A R Gに関連する様々な状態の処置に有用である、式 (I) :



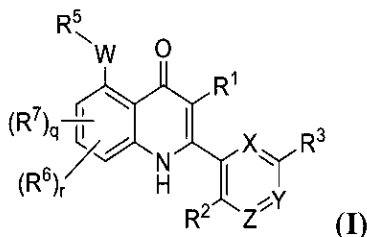
の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩および組成物が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

〔式中、

X、Y および Z は、それぞれ独立に、N および $-CR^4$ から選択され；W は、O および CR^aR^b から選択され； R^1 は、水素、ハロ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、およびヒドロキシルから選択され； R^2 は、ハロ、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-OR^a$ 、および $-SO(=NR^a)R^b$ から選択され； R^3 は、シアノおよびニトロから選択され； R^4 は、水素、ハロ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、およびヒドロキシルから選択され；

20

 R^5 は、フェニル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され、そのそれぞれは、 R^8 から選択される 1～3 個の基で任意選択で置換され；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立に、ハロ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、シアノ、オキソ、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル OR^a 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aSO_3H$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-NR^aC(S)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^cC(S)NR^aR^b$ 、 $-NR^cS(O)_2NR^aR^b$ 、 $-C(S)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-C(S)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(S)R^b$ 、 $-SR^a$ 、フェニル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールから選択され、前記フェニル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールのそれぞれは、任意選択で、独立に、 R^9 から選択される 1～3 個の基で置換され；

30

R^8 および R^9 は、それぞれ独立に、ハロ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、シアノ、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル OR^d 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)R^d$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^dR^e$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)NR^dR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル NR^dR^e 、 $-C(O)NR^dSO_3H$ 、 $-NR^dC(O)R^e$ 、 $-NR^dC(O)OR^e$ 、 $-NR^dC(S)OR^e$ 、 $-NR^fC(O)NR^dR^e$ 、 $-NR^fC(S)NR^dR^e$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^dR^e$ 、 $-C(S)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-C(S)OR^d$ 、 $-C(S)NR^dR^e$ 、 $-NR^dC(S)R^e$ 、および $-SR^d$ から選択され；

40

 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、それぞれ独立に、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、およびハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキルから選択され；q および r は、それぞれ独立に、0 または 1 である〕を有する化合物；
またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

50

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

【請求項 3】

X、Y、および Z が、それぞれ $-CR^4$ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^4 が、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、および $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシから選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^4 が水素である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 6】

R^3 がシアノである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^2 が、ハロ、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、および $-SO(=NR^a)R^b$ から選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^2 が、ハロおよび $-SO_2R^a$ から選択される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 9】

R^2 が、クロロおよび $-SO_2Me$ から選択される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^6 が、ハロ、オキソ、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル OR^d 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)OR^d$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル NR^dR^e 、 $-C(O)NR^dR^e$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)NR^dR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、および $-SR^d$ から選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 11】

r が 0 である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

q が 1 である、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

R^7 が、ハロ、オキソ、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル OR^d 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)OR^d$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル NR^dR^e 、 $-C(O)NR^dR^e$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)NR^dR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、および $-SR^d$ から選択される、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 14】

R^7 がハロである、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

50

R⁷ がフルオロである、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

W が、O および CH₂ から選択される、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

W が O である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

R⁵ が、フェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、そのそれぞれが、R⁸ から選択される 1～3 個の基で任意選択で置換される、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 19】

R⁵ が、フェニルおよびピラゾリルから選択され、そのそれぞれが、R⁸ から選択される 1～3 個の基で任意選択で置換される、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R⁸ が、ハロ、オキソ、シアノ、(C₁～C₄) アルキル、ハロ (C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) アルコキシ、ハロ (C₁～C₄) アルコキシ、-(C₁～C₄) アルキルOR^d、-(C₁～C₄) アルキルC(O)OR^d、-NR^dR^e、-(C₁～C₄) アルキルNR^dR^e、-C(O)NR^dR^e、-(C₁～C₄) アルキルC(O)NR^dR^e、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-S(O)₂R^d、-S(O)R^d、および-SR^d から選択される、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 21】

R⁸ が、ハロおよび (C₁～C₄) アルキルから選択される、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

R⁸ が、クロロおよびメチルから選択される、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

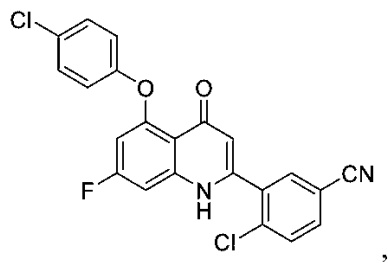
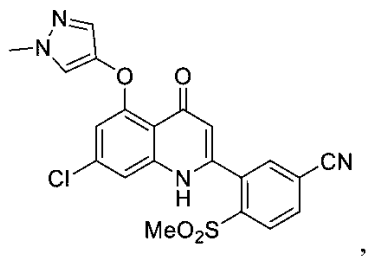
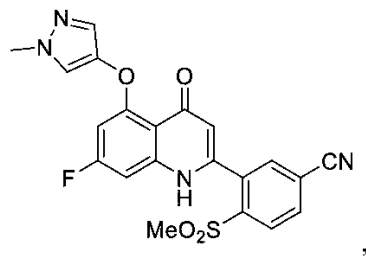
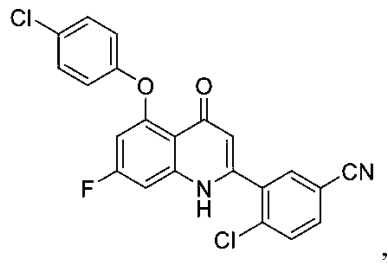
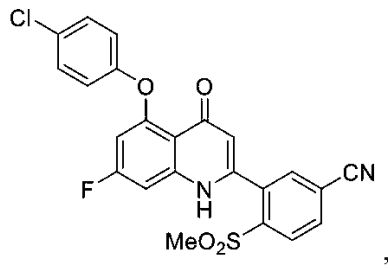
30

【請求項 23】

40

50

【化 2 - 1】



10

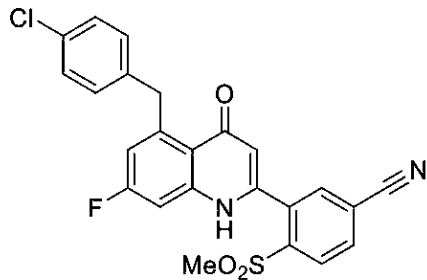
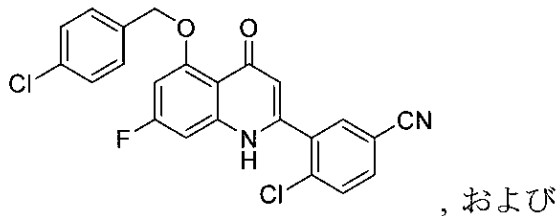
20

30

40

50

【化 2 - 2】



10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物；
または上述のいずれかの薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 4】

請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、
および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

20

【請求項 2 5】

対象において P P A R G の抑制に応答性であるがんを処置する方法であって、治療有効量の、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、対象に投与するステップを含む、方法。

【請求項 2 6】

がんが、乳がん、膵臓がん、卵巣がん、前立腺がん、腎がん、膀胱がん、精巣がん、尿路上皮がん、皮膚がん、黒色腫、結腸がん、腎臓がん、脳がんおよび造血器がんから選択される、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

がんが、膀胱がんである、請求項 2 5 または 2 6 に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

【0001】本出願は、2022年3月8日出願の米国仮出願第63／317,740号の優先権の利益を主張し、その全体の内容が、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

【0002】P P A R γ (P P A R G) は、レチノイド X 受容体 (R X R) との必須ヘテロ二量体 (o b l i g a t e h e t e r o d i m e r) として機能する I I 型リガンド依存性核内ホルモン受容体 (P P A R 核内受容体サブファミリーに属している) である。P P A R G は、脂肪組織、結腸、マクロファージ、および尿路上皮の内腔層で主に発現される。P P A R G は、脂肪細胞分化、脂肪酸貯蔵、およびグルコース代謝を制御する機能を持つ、脂肪形成の主要制御因子として知られる。P P A R G はまた、マクロファージの代謝および炎症においても重要な役割を果たしていることが示されており、I L 4 によって誘導され、グルタミン代謝を制御する。正常な尿路上皮では、P P A R G は、そのホメオスタシスおよび再生にとって重大な意味を持つ。

40

【0003】

【0003】がんにおける P P A R G の役割は、濾胞性甲状腺癌における P A X 8 - P P A

50

R G 染色体再配列を同定したゲノム研究から最初は推測された。さらに最近では、P P A R G は、尿路上皮がんのルミナルサブタイプで過剰発現し、遺伝子改変されていることが判明している。これは、P P A R G アゴニストの長期使用が尿路上皮がんの発生率の増加と関連しているという報告と整合する。ほとんどの尿路上皮がんは、尿路上皮癌であり、これらは、筋層非浸潤性尿路上皮がん（N M I U C、70%）、筋層浸潤性尿路上皮がん（M I U C、25%）または転移性尿路上皮がん（M U C、5%）のいずれかに分類される。M I U C は、通常、新規に診断されるが、最終的に進行する N M I U C 症例の 10～20% までが生じ得る。M I U C は、不均一で高悪性度の疾患であり、5 年生存率は、限局性疾患を伴う患者では 60%、遠隔転移を伴う患者では 10% 以下と関連する。N M I U C および M I U C の分子的理解は、分子サブタイプおよび尿路上皮分化との関連を含めて、著しく向上している。M I U C のいくつかの分子クラスが提案されており、それによって、活性化 P P A R G シグネチャーが、ルミナルサブタイプにおいて際立った特徴となる。ファーストライン処置は化学療法であり、化学療法不適格またはセカンドラインにおいていくつかの選択肢があるが、処置の選択肢は限定されており、全生存率は低い。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

【0004】N M I U C、M I U C、および M U C などのがんならびに関連する状態を処置するための有効な P P A R G モジュレーターを開発する必要性がある。

20

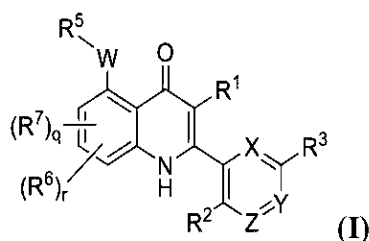
【課題を解決するための手段】

【0005】

【0005】式 I：

【0006】

【化 1】



30

【0007】

【式中、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、W、X、Y、Z、q および r は、本明細書中に記載される通りである】を有する化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩および組成物が本明細書に提供される。一態様において、開示された式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、（例えば、インバースアゴニストなどのアゴニストとして、P P A R G を調節し、例えば、がんの処置などの様々な治療用途において有用である。したがって、P P A R G の阻害に応答性である疾患を処置するためのそれらの使用が含まれる。

40

【0008】

【0006】開示された式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、ならびにそれらの調製のための方法も含まれる。

【発明を実施するための形態】

【0009】

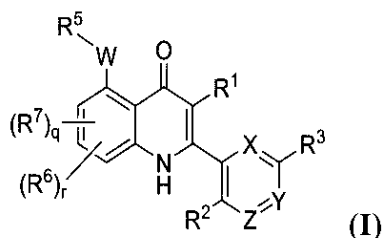
1. 化合物の一般的記述

【0007】第 1 の実施形態では、式 I：

【0010】

50

【化 2】



【0011】

10

〔式中、

X、YおよびZは、それぞれ独立に、Nおよび $-CR^4$ から選択され；

Wは、Oおよび CR^aR^b から選択され；

R^1 は、水素、ハロ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、およびヒドロキシルから選択され；

R^2 は、ハロ、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-OR^a$ 、および $-SO(=NR^a)R^b$ から選択され；

R^3 は、シアノおよびニトロから選択され；

R^4 は、水素、ハロ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、およびヒドロキシルから選択され；

R^5 は、フェニル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され、そのそれぞれは、 R^8 から選択される1～3個の基で任意選択で置換され；

20

R^6 および R^7 は、それぞれ独立に、ハロ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、シアノ、オキソ、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル OR^a 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aSO_3H$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-NR^aC(S)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^cC(S)NR^aR^b$ 、 $-NR^cS(O)_2NR^aR^b$ 、 $-C(S)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-C(S)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(S)R^b$ 、 $-SR^a$ 、フェニル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールから選択され、前記フェニル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールのそれぞれは、任意選択で、独立に、 R^9 から選択される1～3個の基で置換され；

30

R^8 および R^9 は、それぞれ独立に、ハロ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ニトロ、オキソ、シアノ、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル OR^d 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)R^d$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^dR^e$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)NR^dR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル NR^dR^e 、 $-C(O)NR^dSO_3H$ 、 $-NR^dC(O)R^e$ 、 $-NR^dC(O)OR^e$ 、 $-NR^dC(S)OR^e$ 、 $-NR^fC(O)NR^dR^e$ 、 $-NR^fC(S)NR^dR^e$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^dR^e$ 、 $-C(S)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-C(S)OR^d$ 、 $-C(S)NR^dR^e$ 、 $-NR^dC(S)R^e$ 、および $-SR^d$ から選択され；

40

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、および R^e は、それぞれ独立に、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、およびハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキルから選択され；

qおよびrは、それぞれ独立に、0または1である」の化合物；またはその薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

2. 定義

【0008】複数の付着点を有し得る化学基を説明することに関連させて用いる場合、ハイフン(－)は、その基が定義される変数へのその基の付着点を指定する。例えば、 $-NR$

50

$^b C(O)OR^c$ および $-NR^b C(S)OR^c$ は、この基についての結合点が窒素原子上に存在することを意味する。

【0012】

【0009】用語「ハロ」および「ハロゲン」とは、フッ素（フルオロ、 $-F$ ）、塩素（クロロ、 $-Cl$ ）、臭素（ブロモ、 $-Br$ ）、およびヨウ素（ヨード、 $-I$ ）から選択される原子を指す。

【0013】

【0010】単独で用いられるまたはより大きな部分の一部としての、例えば「ハロアルキル」などの用語「アルキル」とは、飽和の直鎖または分枝状の一価の炭化水素基を意味する。

【0014】

【0011】「アルコキシ」とは、 $-O-$ アルキルにより表される、酸素連結原子（linking atom）によって結合される、アルキル基を意味する。例えば、「 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ」には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびブトキシが含まれる。

【0015】

【0012】用語「ハロアルキル」には、ハロゲンがフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から独立に選択される、モノ、ポリおよびペルハロアルキル基が含まれる。

【0013】「ハロアルコキシ」は、例えば、 $-OCHF_2$ または $-OCF_3$ などの酸素原子を介して、別の部分に結合されるハロアルキル基である。

【0016】

【0014】用語オキソとは、 $=O$ 基を意味する。

【0015】単独で用いられるまたはより大きな部分の一部としての、用語「ヘテロアリール」とは、N、O および S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含有する 5 員～12 員の芳香族基を指す。ヘテロアリール基は、単環式でも二環式でもよい。単環式ヘテロアリールには、例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアジニル、テトラジニル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル等が挙げられる。二環式ヘテロアリールには、単環式ヘテロアリール環が、1 つまたは複数のアリール環またはヘテロアリール環に縮合される基が含まれる。非限定的な例には、インドリル、イミダゾピリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキソジアゾリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、インドリジニル、ピュリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニルが含まれる。規定される場合、ヘテロアリール基における任意選択の置換基が、任意の置換可能な位置で存在し得、例えば、ヘテロアリールが結合される位置が含まれることが理解されるであろう。

【0017】

【0016】用語「ヘテロシクリル」とは、N、O、および S から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を含有する、5～12 員の飽和のまたは部分的に不飽和の複素環を意味する。これは、単環式、二環式（例えば、架橋環、縮合環、またはスピロ二環）、または三環式であり得る。複素環は、安定構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合することができる。かかる飽和のまたは部分的に不飽和の複素環式基の例には、それだけには限らないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピリジノニル、ピロリドニル、ピペリジニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、モルホリニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、オキセタニル、アゼチジニルおよびテトラヒドロピリミジニルが挙げられる。ヘテロシクリル基は、単環式でも二環式でもよい。用語「ヘテロシクリル」とは、例えば、別の不飽和複素環基またはアリールもしくはヘテロアリール環に縮合した不飽和複素

10

20

30

40

50

環基、例えば、テトラヒドロナフチリジン、インドリノン、ジヒドロピロロトリアゾール、イミダゾピリミジン、キノリノン、ジオキサスピロデカンなども挙げられる。規定される場合、ヘテロシクリル基における任意選択の置換基が、任意の置換可能な位置で存在し得、（例えば、任意選択で置換されるヘテロシクリルまたは任意選択で置換されるヘテロシクリルの場合において）例えば、ヘテロシクリルが結合される位置が含まれることも理解されるであろう。

【0018】

【0017】用語「スピロ」とは、1個の環原子（例えば、炭素）を共有する2つの環を指す。

【0018】用語「縮合した」とは、隣接する2個の環原子を互いに共有する2つの環を指す。

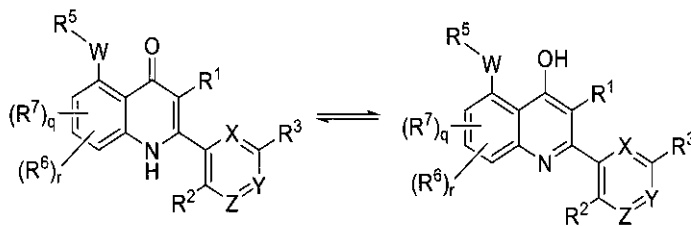
【0019】

【0019】用語「架橋された」とは、互いに3個の環原子を共有する2つの環を指す。

【0020】開示された化合物は、1つまたは複数の互変異性体の形態、例えば、以下のもので存在し得、本明細書に含まれる。

【0020】

【化3】



【0021】

【0021】用語「対象」および「患者」は、同義的に用いることができ、処置を必要とする哺乳動物、例えば、コンパニオン動物（例えば、イヌ、ネコなど）、農業用家畜（例えば、雌ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）を意味する。一般に、対象は、処置を必要とするヒトである。

【0022】

【0022】用語「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」には、生物学的活性またはプロセスのベースライン活性の低下が含まれる。

【0023】本発明で使用される場合、用語「処置」、「処置する」および「処置すること」とは、本明細書中に記載される通り、疾患もしくは障害、または1種もしくは複数のそれらの症状の開始を逆転する、緩和する、遅延させる、または疾患もしくは障害、または1種もしくは複数のそれらの症状の進行を抑制することを意味する。一部の態様では、処置は、1種または複数の症状が発症した後に施行することができる、すなわち、治療的処置である。他の態様では、処置は、症状の非存在下で投与することができる。例えば、処置は、（例えば、症状の病歴を考慮しておよび／または特定の生物体への曝露または他の感受性因子を考慮して）、症状の開始前に感受性の個体に投与することができる、すなわち、予防的処置である。処置は、症状が回復した後に、例えば、これらの再発を遅延させるために継続することもできる。

【0023】

【0024】用語「薬学的に許容される担体」とは、配合される化合物の薬理学的活性を破壊しない非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルを指す。本明細書に記載される組成物において用いることができる薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルには、それだけには限らないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン等；緩衝物質、例えば、リン酸塩、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グリセリド混合

物、水、塩または電解質、例えば、プロタミン硫酸塩、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、コロイドケイ酸、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が含まれる。

【0024】

【0025】医薬における使用のために、本明細書に記載される化合物の塩は、非毒性の「薬学的に許容される塩」を指す。薬学的に許容される塩の形態には、薬学的に許容される酸性／アニオン性塩または塩基性／カチオン性塩が含まれる。本明細書中に記載される化合物の適当な薬学的に許容される塩付加塩には、例えば、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、および硫酸など）の塩ならびに有機酸（例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸など）の塩が挙げられる。酸性基、例えば、カルボン酸との本教示の化合物は、薬学的に許容される塩基を用いて薬学的に許容される塩を形成することができる。適当な薬学的に許容される塩基性塩には、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩およびカリウム塩）およびアルカリ土類金属塩（例えば、マグネシウム塩およびカルシウム塩）が含まれる。第4級アンモニウム基を有する化合物は、対アニオン、例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、過塩素酸塩などをも含む。かかる塩の他の例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、安息香酸塩およびアミノ酸、例えば、グルタミン酸との塩が含まれる。

10

20

【0025】

【0026】用語「有効量」または「治療有効量」とは、対象の所望もしくはは有益な生物学的または医学的応答を誘発する、本明細書に記載される化合物の量、例えば0.01～100mg/kg体重/日の投与量を指す。

3. 化合物

【0027】第2の実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩中の R^1 は、水素であり、残りの変数は、式Iについて上記に記載した通りである。

【0026】

【0028】第3の実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩におけるX、Y、およびZは、それぞれ $-CR^4$ であり、残りの変数は、式Iまたは第2の実施形態について上記に記載した通りである。

30

【0027】

【0029】第4の実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩中の R^4 は、水素、($C_1 \sim C_4$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_4$)アルキルおよび($C_1 \sim C_4$)アルコキシであり、残りの変数は、式Iまたは第2または第3の実施形態について上記に記載した通りである。あるいは、第4の実施形態の一部として、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩中の R^4 は、水素であり、残りの変数は、式Iまたは第2もしくは第3の実施形態について上記に記載した通りである。

【0028】

【0030】第5の実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩中の R^3 は、シアノであり、残りの変数は、式Iまたは第2、第3、もしくは第4の実施形態について上記に記載した通りである。

40

【0029】

【0031】第6の実施形態では、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩中の R^2 は、ハロ、 $-SR^a$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、および $-SO(=NR^a)R^b$ から選択され、残りの変数は、式Iまたは第2、第3、第4もしくは第5の実施形態について上記に記載した通りである。あるいは、第6の実施形態の一部として、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩中の R^2 は、 $-SO_2R^a$ であり、残りの変数は、式Iまたは第2、第3、第4もしくは第5の実施形態について上記に記載した通りである。別の代替の実施形態では、第6の実施形態の一部として、式Iの化合物またはその薬学的に許容さ

50

れる塩中の R^2 は、クロロおよび $-SO_2Me$ であり、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4 もしくは第 5 の実施形態について上記に記載した通りである。

【0030】

【0032】第 7 の態様では、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩における R^6 は、ハロ、オキソ、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル OR^d 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)OR^d$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル NR^dR^e 、 $-C(O)NR^dR^e$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)NR^dR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、および $-SR^d$ から選択され、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4、第 5 もしくは第 6 の実施形態について上記に記載した通りである。

10

【0031】

【0033】第 8 の実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩中の r は、0 であり、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4、第 5、第 6 もしくは第 7 の実施形態について上記に記載した通りである。

【0032】

【0034】第 9 の実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩における q は、1 であり、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7 もしくは第 8 の実施形態について上記に記載した通りである。

【0033】

20

【0035】第 10 の態様では、式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩における R^7 は、ハロ、オキソ、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル OR^d 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)OR^d$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル NR^dR^e 、 $-C(O)NR^dR^e$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)NR^dR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、および $-SR^d$ から選択され、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8 もしくは第 9 の実施形態について上記に記載した通りである。あるいは、第 10 の実施形態の一部として、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩における R^7 は、ハロであり、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8 もしくは第 9 の実施形態について上記に記載した通りである。別の代替の実施形態では、第 10 の実施形態の一部として、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩中の R^7 は、フルオロであり、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8 もしくは第 9 の実施形態について上記に記載した通りである。

30

【0034】

【0036】第 11 の実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩における W は、O および CH_2 から選択され、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9 もしくは第 10 の実施形態について上記に記載した通りである。あるいは、第 11 の実施形態の一部として、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩における W は O であり、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9 もしくは第 10 の実施形態について上記に記載した通りである。

40

【0035】

【0037】第 12 の実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩における R^5 は、フェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、そのそれぞれは、 R^8 から選択される 1～3 個の基で任意選択で置換され、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10 もしくは第 11 の実施形態について上記に記載した通りである。あるいは、第 12 の実施形態の一部として、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩における R^5 は、フェニルおよびピラゾリルから選択され、そのそれぞれは、 R^8 から選択される 1～3 個の基で任意選択で置換され、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10 もしくは第 11 の

50

実施形態について上記に記載した通りである。

【0036】

[0038]第13の態様では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩における R^8 は、ハロ、オキソ、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル OR^d 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)OR^d$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル NR^dR^e 、 $-C(O)NR^dR^e$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル $C(O)NR^dR^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-S(O)R^d$ 、および $-SR^d$ から選択され、残りの変数は、式Iまたは第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11もしくは第12の実施形態について上記に記載した通りである。あるいは、第13の実施形態の一部として、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩における R^8 は、ハロおよび $(C_1 \sim C_4)$ アルキルから選択され、残りの変数は、式Iまたは第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11もしくは第12の実施形態について上記に記載した通りである。別の代替の実施形態では、第13の実施形態の一部として、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩中の R^8 は、ハロおよび $(C_1 \sim C_4)$ アルキルから選択され、残りの変数は、式Iまたは第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11もしくは第12の実施形態について上記に記載した通りである。別の代替の実施形態では、第13の実施形態の一部として、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩中の R^8 は、クロロおよびメチルから選択され、残りの変数は、式Iまたは第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11もしくは第12の実施形態について上記に記載した通りである。

10

20

【0037】

[0039]式Iを有する化合物は、実施例にさらに開示されており、本開示に含まれる。薬学的に許容されるその塩ならびに中性の形態が含まれる。

4. 使用、配合物および投与

[0040]本明細書に記載される化合物および組成物は、一般に、PPARGの活性を調節するために有用である。いくつかの態様では、本明細書に記載される化合物、薬学的に許容される塩、および医薬組成物は、PPARGの活性を抑制する。いくつかの態様では、本明細書に開示される化合物および医薬的に許容される塩は、PPARGのアゴニストである。いくつかの態様では、本明細書に開示される化合物および医薬的に許容される塩は、PPARGのアゴニストである。いくつかの態様では、本明細書に開示される化合物および医薬的に許容される塩は、PPARGのインバースアゴニストである。一態様では、「インバースアゴニスト」とは、アゴニストと同じ受容体結合部位（例えば、核内受容体の結合部位、例えば、PPARG）に結合し、アゴニストの作用に拮抗するだけでなく、さらに、（存在する場合）自発的な受容体シグナル伝達を抑制することによって、逆の作用を発揮する薬剤を指す。

30

【0038】

[0041]いくつかの態様では、本明細書に開示される化合物および医薬的に許容される塩は、PPARG活性の変化（突然変異、増幅もしくは過剰発現）またはRXRA活性化突然変異に起因するPPARG機能の活性化状態を克服する。いくつかの態様では、本明細書に開示される化合物および医薬的に許容される塩は、先行するインバースアゴニストのような以前に開示されたPPARGモジュレーターよりも高い程度に抑制状態（NCOR1の動員）を増加させる。かかる結果は、突然変異の状況においても生じる。例えば、例証セクション中のHT1197におけるNCOR1の動員およびPPARG標的遺伝子の抑制を定性的に評価している表を参照のこと。

40

【0039】

[0042]一部の態様では、本明細書に記載される化合物および医薬組成物は、PPARG機能に関連する障害を処置するのに有用である。したがって、PPARG機能に関連する障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または開示された化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含

50

む医薬組成物をそれを必要とする対象に投与するステップを含む、方法が本明細書において提供される。

【0040】

【0043】P P A R G機能に関連する障害を処置するための医薬の製造用の、本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または開示される化合物もしくははその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用もやはり提供される。P P A R Gに関連する障害を処置することにおける使用のための、本明細書に記載される化合物もしくははその薬学的に許容される塩、または開示された化合物もしくははその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物もやはり提供される。

【0041】

【0044】一態様では、P P A R Gに関連する障害は、がんである。いくつかの態様では、がんは、アップレギュレートされたペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（P P A R）シグナル伝達経路と関連する。いくつかの態様では、アップレギュレートされたP P A Rシグナル伝達経路は、ウロプラキン1 A（U P K 1 A）、ウロプラキンI B（U P K 1 B）、ウロプラキン（U P K 2）、ケラチン2 0（K R T 2 0）、G A T A結合タンパク質3（G A T A 3）、核内受容体コアプレッサー1（N C O R 1）、核内受容体コアプレッサー2（N C O R 2）、脂肪酸結合タンパク質4（F A B P 4）、フォークヘッドボックスA 1（F O X A 1）、C D 3 6分子（C D 3 6）、アシル-C o Aオキシダーゼ1（A C O X 1）、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-C o A合成酵素2（H M G C S 2）、アシル-C o A合成酵素長鎖ファミリーメンバー5（A C S L 5）、アラキドン酸5-リポキシゲナーゼ（A L O X 5）、アシル-C o A合成酵素長鎖ファミリーメンバー1（A C S L 1）、およびアンジオポエチン様4（A N G P T L 4）から選択される1種または複数の遺伝子の発現増加と関連する。

【0042】

【0045】いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、および医薬組成物によって処置されるがんは、乳がん、膵臓がん、卵巣がん、前立腺がん、腎がん、膀胱がん、精巣がん、尿路上皮がん（例えば、筋層非浸潤性尿路上皮がん、筋層浸潤性尿路上皮がん、転移性尿路上皮がん）、皮膚がん、黒色腫、結腸がん、腎臓がん、脳腫瘍および造血器がん（例えば、リンパ腫、多発性骨髄腫および白血病）から選択される。一態様では、本明細書に記載の、化合物、その薬学的に許容される塩、および医薬組成物によって処置されるがんは、尿路上皮がん、例えば、筋層非浸潤性尿路上皮がん、筋層浸潤性尿路上皮がん、および転移性尿路上皮がんなどである。

【0043】

【0046】がん以外の他の使用も企図され、例えば、代謝性疾患（例えば、骨粗鬆症、関節炎、関節症、肥満、I型およびII型糖尿病）、脂質代謝障害、膵炎、グルコース代謝障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性合併症、高尿酸血症、骨粗鬆症、関節炎、関節症炎症性疾患（例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、湿疹、尋常性ざ瘡、他の皮膚炎、およびそう痒症などの炎症性皮膚疾患）、肺障害（例えば、喘息および慢性閉塞性肺疾患）、自己免疫疾患、神経変性疾患（例えば、多発性硬化症、アルツハイマー病およびパーキンソン病）、心血管疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症、静脈および動脈閉塞性疾患から選択される）、侵襲的処置後の再狭窄、心筋症、心筋線維症、うっ血性心不全、腫瘍性疾患および腎疾患における血管新生および新生血管形成が挙げられる。

【0044】

【0047】いくつかの態様では、本明細書に記載される医薬組成物は、かかる組成物を必要とする患者への投与のために配合される。本明細書に記載される医薬組成物は、経口投与、非経口投与、吸入スプレーによる投与、局所投与、直腸投与、鼻腔投与、頬腔投与、膣投与、または植え込みリザーバを介して投与することができる。本明細書で使用される場合、用語「非経口的」には、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、肝内、局所内および頭蓋内注射または注入技術が含まれる。いくつかの実施形態では、組成物は、経口、腹腔内または静脈内に投与される。本明細書に記載される医薬組

成物の無菌注射液の形態は、水性懸濁液または油性懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、適当な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、当技術分野において公知の技法に従って配合することができる。

【0045】

【0048】一部の態様では、医薬組成物は経口投与される。

【0049】任意の特定の患者についてのある特定の投与量および処置レジメンは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、身体全体の健康、性別、食事、投与時間、排出の速度、薬剤の組合せ、および処置する医師の判断、および処置される特定の疾患の重症度を含めた、様々な要因に依存する。組成物中の本明細書に記載される化合物の量は、医薬組成物中の特定の化合物にも依存する。

10

【実施例】

【0046】

化学合成

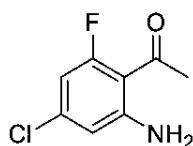
【0050】次に示される代表例は、本開示を例証する助けになることを目的とし、本発明の範囲を限定することを目的とせず、限定するものと解釈するべきではない。

【0047】

出発物質

【0048】

【化4】



20

【0049】

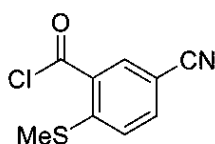
【0051】1-（2-アミノ-4-クロロ-6-フルオロフェニル）エタン-1-オン：3-クロロ-5-フルオロアニリン（20.0 g、137 mmol、1.0当量）のp-キシレン（40.0 mL）溶液に、BCl₃（182.7 mL、1 M、1.33当量）を0～5℃で2時間にわたって加え、次いで、混合物を22℃まで0.5 h加温し、20～22℃で10分間攪拌し、次いで、アセトニトリル（57.8 mL、1.1 mol、8.0当量）を25℃で20分間にわたって混合物に滴加した。混合物を、20～22℃で10分間攪拌し、次いで、p-キシレン（44.8 mL）を混合物に加えた。次いで、AlCl₃（10.3 g、76.9 mmol、4.2 mL、0.56当量）を混合物に1回で加えた。混合物を、22℃で1時間攪拌し、次いで、75～77℃で12時間攪拌した。HCl（4 N、200 mL）を加え、反応混合物を80℃で4時間攪拌した。混合物を、水（800 mL）に注ぎ、酢酸エチル（1.500 L）で抽出した。有機相をブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝50：1～20：1）により精製して、表題化合物（4.6 g、収率18%）を薄黄色の固体として生成した。LCMS [M+1] = 188.0 / 190.0. ¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 6.31-6.52 (m, 4H), 2.58 (d, J = 8.4 Hz, 3H).

30

40

【0050】

【化5】



【0051】

【0052】5-シアノ-2-（メチルチオ）ベンゾイルクロリド

50

【0053】ステップ1、メチル2-クロロ-5-シアノベンゾエート：2-クロロ-5-シアノ安息香酸（10 g、55.0 mmol、1.0当量）の溶液に、 SOCl_2 （82.0 g、689.2 mmol、50 mL、12.5当量）を加えた。反応混合物を、80℃で1時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を、THF（50 mL）に溶解し、MeOH（50 mL）に加えた。残留物を、飽和 NaHCO_3 水溶液（100 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、白色固体として表題化合物（9 g、収率84%）を生成した。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

10

【0052】

【0054】ステップ2、5-シアノ-2-メチルスルファニル安息香酸： NaSMe （35.83 g、511 mmol、2.5当量）のDMF（400 mL）溶液に、メチル2-クロロ-5-シアノベンゾエート（40 g、205 mmol、1.0当量）のDMF（400 mL）溶液を0℃で滴加した。次いで、混合物を、0℃で3時間攪拌した。反応混合物のpHを、HCl（1 M）でpH=1に調整した。混合物をろ過し、ろ過ケーキを真空下で脱水して、表題化合物（30 g、収率76%）を白色固体として生成した。LCMS [M-1] = 192.1. $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, DMSO-d_6 ） δ 13.53 (br s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

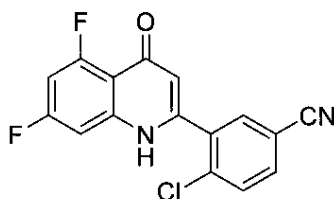
20

【0053】

【0055】ステップ3、5-シアノ-2-（メチルチオ）ベンゾイルクロリド：5-シアノ-2-（メチルチオ）安息香酸（4.2 g、22.0 mmol、1.0当量）の SOCl_2 （56 mL）溶液を、80℃で1時間攪拌した。混合物を、減圧下で濃縮して、黄色固体として表題化合物（4.6 g、収率99%）を生成した。生成物を、さらに精製せずに用いた。

【0054】

【化6】



30

【0055】

【0056】4-クロロ-3-（5,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル）ベンズニトリル

【0057】スキーム1. 2-クロロ-5-シアノベンゾイルクロリド：

【0058】2-クロロ-5-シアノ安息香酸（2.5 g、13.8 mmol）の SOCl_2 （25 mL）溶液を、80℃で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮して、黄色固体として表題化合物（2.8 g、粗）を生成し、本生成物を次のステップに直接用いた。

40

【0056】

【0059】ステップ1. 1-（2-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル）エタノン：

【0060】3,5-ジフルオロアニリン（8.9 g、68.9 mmol、1.0当量）の CH_3CN （85 mL）溶液に、0℃で BCl_3 （1 M、72.4 mL、1.05当量）を加えた。次いで、 AlCl_3 （10.1 g、75.8 mmol、4.1 mL、1.1当量）を混合物に3回に分けて加え、次いで、混合物を80℃で16時間攪拌した。混合物を、0℃に冷却し、次いで、HCl水溶液（4 M、80 mL）を加え、混合物を、80℃

50

で2時間攪拌した。混合物を、室温まで冷却し、EtOAc (2×150 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和NaHCO₃水溶液 (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、薄黄色の固体として表題化合物 (8.0 g、収率68%) を生成した。LCMS: [M+H]⁺に対して算出され、(C₈H₇F₂NO) はm/z = 172.0を要し、m/z = 172.1が見出された。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 6.5 (br s, 2H), 6.0 - 6.2 (m, 2H), 2.6 (d, J = 8.4 Hz, 3H).
【0057】

【0061】ステップ2. N-(2-アセチル-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド:

【0062】1-(2-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)エタノン (2 g、11.7 mmol、1.0当量) のTHF (20 mL) 溶液に、NaH (467 mg、11.7 mmol、油中60%分散、1.0当量) を0℃で加えた。混合物を30分間攪拌した後、2-クロロ-5-シアノベンゾイルクロリド (2.6 g、12.8 mmol、1.1当量) のTHF (10 mL) 溶液を滴加した。混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を15℃で飽和NH₄Cl水溶液 (15 mL) を加えることによりクエンチし、水 (20 mL) で希釈し、ろ過した。ろ過ケーキをEtOAc (20 mL) で摩砕し、ろ過して、表題化合物 (2.4 g、収率61%) を白色固体として生成した。LCMS: [M+H]⁺に対して算出され、(C₁₆H₉F₃N₂O₂) はm/z = 335.0を要し、m/z = 335.0が見出された。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (s, 1H), 8.1 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.0 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.8 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.5 - 7.5 (m, 1H), 7.3 (ddd, J = 11.2, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 2.5 - 2.6 (m, 3H).

10

20

【0058】

【0063】ステップ3. 4-クロロ-3-(5, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル)ベンズニトリル:

【0064】N-(2-アセチル-3, 5-ジフルオロフェニル)-2-クロロ-5-シアノベンズアミド (2.5 g、7.5 mmol、1.0当量) のジオキサン (40 mL) 溶液に、NaOH (3.0 g、74.7 mmol、10.0当量) を加えた。混合物を110℃で1.5時間攪拌した。反応混合物のpHを、HCl (1 M) 水溶液で5に調整し、次いで、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、未精製の残留物を生成し、これを分取HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 250×70 mm×10 μm; 移動相: 水中の15~45%アセトニトリル (10 mM NH₄HCO₃)) により精製した。これにより、減圧下で濃縮後、表題化合物 (570 mg、収率24%、純度98%) を白色固体として生成した。LCMS: [M+H]⁺に対して算出され、(C₁₆H₇ClF₂N₂O) は、m/z = 317.0を要し、m/z = 317.0が見出された。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.2 - 10.3 (m, 1H), 8.2 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.0 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.0 - 7.2 (m, 2H), 6.1 (s, 1H).

30

40

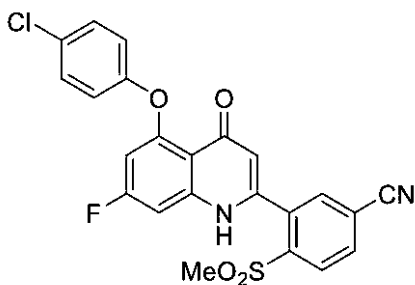
【0059】

実施例1

【0060】

50

【化 7】



10

【0061】

【0065】3-（5-（4-クロロフェノキシ）-7-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル）-4-（メチルスルホニル）ベンゾニトリル

【0066】ステップ1、2-ブロモ-1-（4-クロロフェノキシ）-5-フルオロ-3-ニトロ-ベンゼン：

【0067】DMA（50 mL）中の2-ブロモ-1,5-ジフルオロ-3-ニトロ-ベンゼン（20.0 g、84.0 mmol、1.0当量）および4-クロロフェノール（10.8 g、84.0 mmol、8.2 mL、1.0当量）の混合物に、 Cs_2CO_3 （30.1 g、92.4 mmol、1.1当量）を、 N_2 下で、RTで1回で加えた。混合物を65℃で5時間攪拌した。反応混合物を、氷水（500 mL）に注ぎ、10分間攪拌した。水相を、MTBE（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（100%石油エーテル）により精製して、表題化合物および2-ブロモ-5-（4-クロロフェノキシ）-1-フルオロ-3-ニトロ-ベンゼンの混合物（15.8 g、45.6 mmol）を黄色油として得た。位置異性体の混合物を、次のステップに進めた。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 2.4, 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.42 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 3H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.8, 9.0 Hz, 1H).

20

【0062】

【0068】ステップ2、2-ブロモ-3-（4-クロロフェノキシ）-5-フルオロ-アニリン：

【0069】2-ブロモ-5-（4-クロロフェノキシ）-1-フルオロ-3-ニトロ-ベンゼンおよび2-ブロモ-1-（4-クロロフェノキシ）-5-フルオロ-3-ニトロ-ベンゼンの混合物（14.8 g、42.7 mmol、1.0当量）および鉄（0）（11.9 g、213.5 mmol、5.0当量）のエタノール（300 mL）溶液に、 NH_4Cl （11.4 g、213.5 mmol、5.0当量）の水（100 mL）溶液を、 N_2 下で、RTで1回で加えた。混合物を、80℃で1時間攪拌した。混合物をセライトのパッドでろ過し、減圧下で元の体積の1/3まで濃縮した。得られた溶液を、水（200 mL）で希釈し、水相を酢酸エチル（2×200 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（2×200 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル50：1～8：1）により精製して、表題化合物（7.0 g、収率52%）を黄色油として、望まれない位置異性体2-ブロモ-5-（4-クロロフェノキシ）-3-フルオロ-アニリン（3.3 g、収率24%）を黄色油として生成した。LCMS [M-1] = 314.1/315.9. ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ = 7.34 - 7.28 (m, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.29 (dd, J = 2.5, 10.0 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 1.5, 2.5 Hz, 1H), 3.81 (br s, 2H).

40

【0063】

【0070】ステップ3、1-（2-アミノ-6-（4-クロロフェノキシ）-4-フルオ

50

ロフェニル) エタン-1-オン:

[0071] トルエン (10 mL) 中の 2-ブロモ-3-(4-クロロフェノキシ)-5-フルオロアニリン (1 g、3.16 mmol、1.0 当量) およびトリブチル (1-エトキシビニル) スタナン (586 μ L、1.74 mmol、0.55 当量) の混合物に、 N_2 下で RT で Pd (PPh₃)₄ (365 mg、316 μ mol、0.1 当量) を加えた。混合物を、 N_2 下で 120 °C で 4 時間攪拌した。次いで、反応を、RT まで冷却し、追加の分量のトリブチル (1-エトキシビニル) スタナン (586.4 μ L、1.74 mmol、0.55 当量) を加えた。混合物を 120 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を KF 水溶液 (20 mL) に注ぎ、2 時間攪拌した。水相を、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、3-(4-クロロフェノキシ)-2-(1-エトキシビニル)-5-フルオロアニリン (2.1 g、粗) を褐色油として生成し、さらに精製せずに、次のステップに用いた。

10

[0064]

[0072] 3-(4-クロロフェノキシ)-2-(1-エトキシビニル)-5-フルオロアニリン (970 mg、粗) の酢酸 (18 mL) および水 (2 mL) 溶液を、RT で 4 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、次いで、20 °C で NaHCO₃ の飽和水溶液 (70 mL) で処理した。水層を、酢酸エチル (4 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) により精製して、表題化合物 (530 mg、収率 60%) を黄色の固体として生成した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.52 - 6.11 (m, 2H), 6.08 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。

20

[0065]

[0073] ステップ 4、N-(2-アセチル-3-(4-クロロフェノキシ)-5-フルオロフェニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ベンズアミド:

[0074] 1-(2-アミノ-6-(4-クロロフェノキシ)-4-フルオロフェニル)エタン-1-オン (200 mg、715 μ mol、1.0 当量) の酢酸イソプロピル (3 mL) 溶液に、5-シアノ-2-メチルスルファニル-ベンゾイルクロリド (151 mg、715 μ mol、1.0 当量) を加えた。混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ過ケーキを MTBE で RT で 1 時間反応させて、表題化合物 (200 mg、収率 62%) を白色固体として生成した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 12.04 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 2.4, 11.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.32 (dd, J = 2.4, 9.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。

30

[0066]

[0075] ステップ 5、3-(5-(4-クロロフェノキシ)-7-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル)-4-(メチルチオ)ベンズニトリル:

[0076] N-(2-アセチル-3-(4-クロロフェノキシ)-5-フルオロフェニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ベンズアミド (200 mg、440 μ mol、1.0 当量) の 2-MeTHF (5 mL) 溶液に、LiOH (11.6 mg、484 μ mol、1.1 当量) を加えた。混合物を 95 °C で 14 時間攪拌した。溶液の pH を、1 M HCl 水溶液で pH = 1 に調整した。溶液から沈殿した固体をろ別し、アセトニトリルで RT で摩砕して、表題化合物 (200 mg、粗) を白色固体として生成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.79 - 6.69 (m, 2H), 2.60 (s, 3H)。

40

[0067]

[0077] ステップ 6、3-(5-(4-クロロフェノキシ)-7-フルオロ-4-オキ

50

ソー１，４－ジヒドロキノリン－２－イル）－４－（メチルスルホニル）ベンゾニトリル：

【００７８】３－（５－（４－クロロフェノキシ）－７－フルオロ－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－２－イル）－４－（メチルチオ）ベンゾニトリル（１１０ｍｇ、２５２μｍｏｌ、１当量）のアセトン（２．８ｍＬ）、水（１．６ｍＬ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）溶液に、オキソン（７７４ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を、４０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物をＮａ₂ＳＯ₃（８００ｍｇ）の飽和水（１０ｍＬ）溶液をＲＴで加えることにより、クエンチした。水層を、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をＮａ₂ＳＯ₄で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３μｍ；移動相：水中の１～５０％アセトニトリル（＋ギ酸））により精製して、表題化合物（４９．１ｍｇ、収率４２％）を白色固体として生成した。ＬＣＭＳ〔Ｍ＋１〕＝４６９．０．¹H　NMR（４００　MHz，メタノール-*d*₄）δ　８.３７（*d*，*J*＝８.０　Hz，１H），８.２０（*br d*，*J*＝８.４　Hz，１H），８.１３（*s*，１H），７.４１（*d*，*J*＝８.８　Hz，２H），７.０６（*d*，*J*＝８.８　Hz，２H），７.００（*br d*，*J*＝８.４　Hz，１H），６.５５（*br d*，*J*＝９.４　Hz，１H），６.３２－６.２２（*m*，１H），３.２０（*s*，３H）。

10

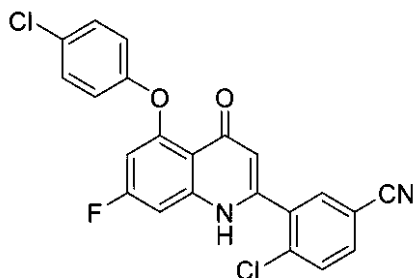
【００６８】

実施例２

【００６９】

【化８】

20



【００７０】

30

【００７９】４－クロロ－３－（５－（４－クロロフェノキシ）－７－フルオロ－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－２－イル）ベンゾニトリル

【００７１】

【００８０】ステップ１、Ｎ－（２－アセチル－３－（４－クロロフェノキシ）－５－フルオロフェニル）－２－クロロ－５－シアノベンズアミド：

【００８１】１－（２－アミノ－６－（４－クロロフェノキシ）－４－フルオロフェニル）エタノン（１００ｍｇ、３５８μｍｏｌ、１．０当量）の酢酸イソプロピル（２．０ｍＬ）溶液に、２－クロロ－５－シアノベンズイルクロリド（７８．６ｍｇ、３９３μｍｏｌ、１．１当量）を加えた。次いで、反応混合物を、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、ＲＴまで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を、アセトニトリルで摩砕して、表題化合物（８５ｍｇ、収率５１％）を黄色固体として生成した。¹H　NMR（４００　MHz，クロロホルム-*d*）δ　１１.８９－１１.７９（*m*，１H），８.３３（*dd*，*J*＝２.４，１０.８　Hz，１H），７.９３（*d*，*J*＝１.８　Hz，１H），７.７３－７.７１（*dd*，*J*＝２.０，８.０　Hz，１H），７.６４－７.６２（*d*，*J*＝８.４　Hz，１H），７.４４－７.４１（*m*，２H），７.０６－７.０３（*m*，２H），６.３６－６.３３（*dd*，*J*＝２.４，９.４　Hz，１H），２.６８（*s*，３H）。

40

【００７２】

【００８２】ステップ２、４－クロロ－３－（５－（４－クロロフェノキシ）－７－フルオロ－４－オキソー１，４－ジヒドロキノリン－２－イル）ベンゾニトリル：

【００８３】Ｎ－（２－アセチル－３－（４－クロロフェノキシ）－５－フルオロフェニル）－２－クロロ－５－シアノベンズアミド（８０ｍｇ、１８１μｍｏｌ、１．０当量）の

50

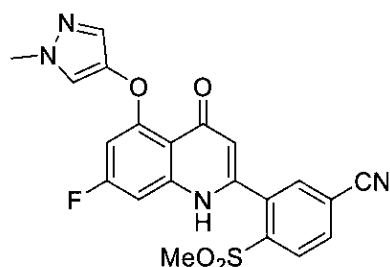
2-MeTHF (1.0 mL) 溶液に、LiOH (8.64 mg、361 μmol 、2.0 当量) を加えた。反応混合物を、 N_2 下で 80°C で 16 時間撹拌した。反応混合物の pH を、1 M HCl 水溶液で $\text{pH} = 3$ に調整した。pH 調整中に形成された沈殿物を、ろ過により収集した。粗生成物を、アセトニトリルで摩砕して、表題化合物 (36 mg、収率 46%) を白色固体として生成した。LCMS $[M+1] = 424.9$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.07 - 7.02 (m, 3H), 6.59 - 6.54 (m, 1H), 6.21 (br s, 1H).

【0073】

実施例 3

【0074】

【化 9】



10

20

【0075】

【0084】3-(7-フルオロ-5-((1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)オキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

【0076】

【0085】ステップ 1、N-(2-アセチル-3,5-ジフルオロフェニル)-5-シアノ-2-メチルスルファニル-ベンズアミド:

【0086】1-(2-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)エタノン (400 mg、2.34 mmol、1.0 当量) の酢酸イソプロピル (10 mL) 溶液に、5-シアノ-2-メチルスルファニル-ベンゾイルクロリド (544 mg、2.57 mmol、1.1 当量) を加えた。混合物を、 80°C で 16 時間撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、白色固体として表題化合物 (540 mg、収率 67%) を生成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

30

【0077】

【0087】ステップ 2、3-(5,7-ジフルオロ-4-オキソ-1H-キノリン-2-イル)-4-メチルスルファニル-ベンゾニトリル:

【0088】N-(2-アセチル-3,5-ジフルオロフェニル)-5-シアノ-2-メチルスルファニル-ベンズアミド (100 mg、288.7 μmol 、1.0 当量) のジオキサン (2 mL) 溶液に、LiOH (6.9 mg、289 μmol 、1.0 当量) を加えた。混合物を、 110°C で 2 時間撹拌した。反応混合物の pH を、1 M HCl 水溶液で $\text{pH} = 1$ に調整した。沈殿物を pH 調整中に形成した。沈殿物をろ別し、ろ過ケーキを真空下で乾燥させて、表題化合物 (80 mg、収率 84%) を黄色固体として生成した。

40

【0078】

【0089】ステップ 3、3-(7-フルオロ-5-((1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)オキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル)-4-(メチルチオ)ベンゾニトリル:

【0090】1-メチル-1H-ピラゾル-4-オール (300 mg、3.06 mmol、1.0 当量) の THF (2.0 mL) 溶液に、NaH (122 mg、3.06 mmol、1.0 当量; 油中 60% 分散) を加えた。混合物を、RT で 1 時間撹拌した。反応混合物

50

を、減圧下濃縮して、1-メチルピラゾル-4-イル)オキシナトリウム(368mg、粗)を白色固体として生成した。

【0079】

【0091】3-(5,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル)-4-(メチルチオ)ベンゾニトリル(400mg、1.22mmol、1.0当量)のDMF(2.0mL)溶液に、(1-メチルピラゾル-4-イル)オキシナトリウム(365.7mg、3.05mmol、2.5当量)を加えた。反応混合物を、100℃で16時間攪拌した。反応混合物のpHを、1M HCl水溶液でpH=1に調整した。pH調整中に沈殿物が形成され、これをろ別した。残留物を、分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18 75×30mm×3μm;移動相:水中の10~50%アセトニトリル(+ギ酸))により精製して、表題化合物(65.0mg、収率13%)を白色固体として生成した。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.85 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 1.8, 9.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 2.2, 10.8 Hz, 1H), 6.25 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.64 - 2.49 (m, 3H).

10

【0080】

【0092】ステップ4、3-(7-フルオロ-5-((1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)オキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル:

【0093】3-(7-フルオロ-5-((1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)オキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル)-4-(メチルチオ)ベンゾニトリル(50mg、123μmol、1.0当量)のアセトン(3.5mL)、水(2.0mL)、MeOH(2.5mL)およびTHF(2.5mL)に、オキソン(378mg、615μmol、5.0当量)を加え、反応混合溶液を30℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を、Na₂SO₃(9mg)の飽和水(1.0mL)溶液を20℃で加えることにより、クエンチした。水層を、DCM(2×5mL)で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、アセトニトリルで摩砕して、表題化合物(14.3mg、収率26%)を白色固体として生成した。LCMS [M+1] = 439.1. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.87 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 1.8, 10.8 Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 3H).

20

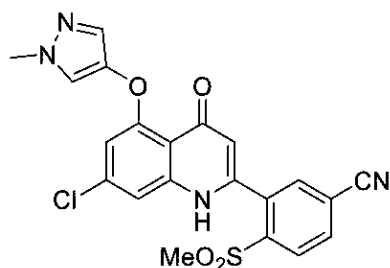
30

【0081】

実施例4

【0082】

【化10】



40

【0083】

【0094】3-(7-クロロ-5-((1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)オキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

【0095】表題化合物を、出発物質としてN-(2-アセチル-5-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ベンズアミドを用いて、3-(7-フル

50

オロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)オキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(実施例3)について記載したのと同様の方式で調製した。LCMS [M+1] = 455.0. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.31 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.21 (br s, 3H).

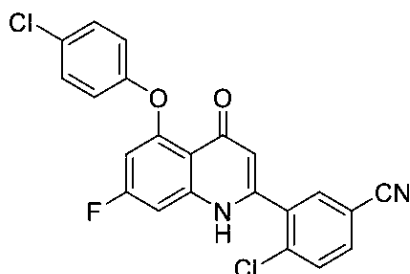
【0084】

実施例5

【0085】

【化11】

10



【0086】

20

[0096] 4-クロロ-3-(5-(6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)-7-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル)ベンゾニトリル:

[0097] 6-クロロピリジン-3-オール (105 mg、810.5 μmol、1.0 当量) の THF (2 mL) 溶液に、0℃で NaH (32.4 mg、811 μmol、1.0 当量; 油中60%分散) を加え、次いで、混合物溶液を20℃で2時間攪拌した。混合物を、減圧下で濃縮して、(6-クロロ-3-ピリジル)オキシナトリウム (123 mg、粗) を白色固体として生成した。

【0087】

[0098] 4-クロロ-3-(5,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル)ベンゾニトリル (100 mg、235 μmol、1.0 当量) の DMF (1.5 mL) 溶液に、(6-クロロ-3-ピリジル)オキシナトリウム (61.4 mg、474 μmol、1.0 当量) を加えた。混合物を、100℃で20時間攪拌した。混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm; 移動相: 水中の20~50%アセトニトリル(+ギ酸)) により精製して、表題化合物 (16.9 mg、収率10%) を黄色固体として生成した。LCMS [M+1] = 426.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 - 12.08 (m, 1H), 8.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.03 (br d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H).

30

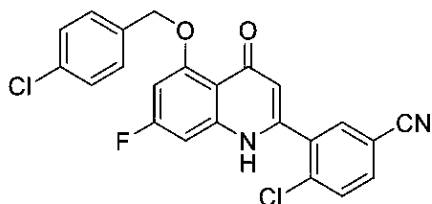
40

【0088】

実施例6

【0089】

【化 1 2】



【0090】

【0099】4-クロロ-3-(5-(4-クロロベンジル)オキシ)-7-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル)ベンゾニトリル:

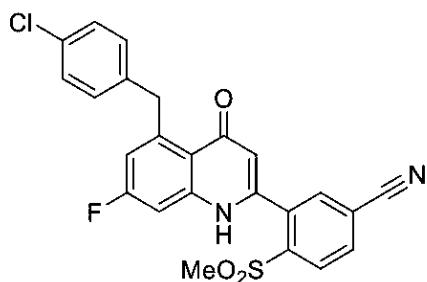
【00100】4-クロロ-3-(5,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル)ベンゾニトリル (500 mg、1.58 mmol、1.0 当量) の DMF (7 mL) 溶液に、(4-クロロフェニル)メタノール (270 mg、1.89 mmol、1.2 当量) およびカリウム *tert*-ブトキシド (532 mg、4.74 mmol、3.0 当量) を加えた。混合物を、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を、水および酢酸エチルで希釈した。有機相を、分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル 5:1) により精製した。次いで、残留物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm; 移動相: 水中の 45~75% アセトニトリル (+ギ酸)) により精製して、表題化合物 (22.0 mg、収率 3.2%) を白色固体として生成した。LCMS $[M+1] = 438.9$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.96 - 9.15 (m, 1H), 7.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 4H), 7.40 (dd, $J = 1.8, 10.1$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.79 (dd, $J = 2.0, 10.0$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H).

【0091】

実施例 7

【0092】

【化 1 3】



【0093】

【00101】3-(5-(4-クロロベンジル)-7-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル

【0094】

【00102】ステップ 1、1-ブromo-5-フルオロ-2-ヨード-3-ニトロベンゼン:

【00103】 H_2SO_4 (25.8 mL、純度 50%) および H_2O (6.5 mL) 中の 2-ブromo-4-フルオロ-6-ニトロアニリン (2.0 g、8.5 mmol、1.0 当量) の混合物に、 N_2 下で 0℃で NaNO_2 (769 mg、11.2 mmol、1.3 当量) を部分的に加えた。混合物を、0℃で30分間攪拌した後、KI (3.7 g、22.3 mmol、2.6 当量) を混合物に加え、得られた混合物を 0℃で40分間攪拌した。反応混合物を、氷水 (200 mL) に注ぎ、10分間攪拌した。水相を、酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせ有機層を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) お

よびブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 1 ~ 20 : 1) により精製して、表題化合物 (2.5 g、収率 50%) を黄色固体として生成した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.66 (dd, J = 2.8, 7.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.8, 7.3 Hz, 1H).

【00095】

【00104】ステップ 2、3-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨードアニリン：

【00105】エタノール (30 mL) および H_2O (10 mL) 中の 1-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨード-3-ニトロベンゼン (2.5 g、6.5 mmol、純度 90.0%、1.0 当量) および NH_4Cl (1.74 g、32.52 mmol、5.0 当量) の混合物に、 N_2 下で、20°C で Fe (1.8 g、32.5 mmol、5.0 当量) を 1 回で加えた。混合物を、80°C で 2 時間攪拌した。混合物を、セライトのパッド上でろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。残留物を、氷水 (200 mL) に注いだ。水相を、酢酸エチル (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 50 : 1 ~ 10 : 1) により精製して、表題化合物 (2.0 g、収率 97%) を薄黄色の固体として生成した。LCMS [$M+1$] = 315.8. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.84 (dd, J = 2.6, 8.2 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 2.6, 10.2 Hz, 1H), 4.48 (br s, 2H).

10

【00096】

【00106】ステップ 3、3-ブロモ-2-(1-エトキシビニル)-5-フルオロアニリン：

【00107】トルエン (100 mL) 中の 3-ブロモ-5-フルオロ-2-ヨードアニリン (7.0 g、22.2 mmol、1.0 当量) およびトリブチル (1-エトキシビニル) スタナン (8.8 g、24.4 mmol、1.1 当量) の混合物に、Pd (PPh_3)₄ (2.6 g、2.2 mmol、0.1 当量) を、 N_2 下で、20°C で 1 回で加えた。混合物を、 N_2 下で 120°C で 16 時間攪拌した。混合物を 20°C に冷却し、次いで、KF 水溶液 (100 mL) を加え、混合物を 20°C で 4 時間攪拌した。水相を、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 100 : 1 ~ 20 : 1) により精製して、表題化合物 (4.2 g、収率 73%) を黄色の固体として生成した。LCMS [$M-1$] = 258.0. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.71 (dd, J = 2.4, 8.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.18 (br s, 2H), 3.91 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

20

30

【00097】

【00108】ステップ 4、1-(2-アミノ-6-ブロモ-4-フルオロフェニル) エタノン：

【00109】酢酸 (72 mL) 中の 3-ブロモ-2-(1-エトキシビニル)-5-フルオロアニリン (4.2 g、16.2 mmol、1.0 当量) の混合物に、 H_2O (8 mL) を N_2 下で、20°C で 1 回で加えた。混合物を、20°C で 10 時間攪拌した。混合物を、減圧下で濃縮し、次いで、 NaHCO_3 の飽和水溶液 (200 mL) を加えた。水相を、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 99 : 1 ~ 20 : 1) により精製して、表題化合物 (1.9 g、収率 51%) を黄色の固体として生成した。LCMS [$M-1$] = 229.9. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.71 (dd, J = 2.4, 8.2 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.89 (br s, 2H), 2.66 (s, 3H).

40

【00098】

50

[00110]ステップ5、1- [2-アミノ-6- [(4-クロロフェニル) メチル] -4-フルオロフェニル] エタノン:

[00111]エタノール (8 mL) / H₂O (2 mL) 中の1- (2-アミノ-6-ブromo-4-フルオロフェニル) エタノン (1.0 g、4.3 mmol、1.0 当量)、K₃PO₄ (1.8 g、8.6 mmol、2.0 当量) および2- [(4-クロロフェニル) メチル] -4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.3 g、5.2 mmol、1.2 当量) に、N₂ 下で20℃で [2- (2-アミノフェニル) フェニル] -メチルスルホニルオキシ-パラジウム; ジtert-ブチル- [2- (2,4,6-トリイソプロピルフェニル) フェニル] ホスファン (342 mg、431 μmol、0.1 当量) を加えた。混合物を、N₂ 下で80℃で16時間攪拌した。混合物を20℃に冷却し、セライトのパッドを通してろ過した。ろ液を、水 (200 mL) に希釈し、水相を酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (25 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 50:1~20:1) により精製して、表題化合物 (274 mg、収率23%) を黄色の油として生成した。LCMS [M+1] = 278.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.30 (dd, J = 2.4, 10.2 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 4.59 (br s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

10

[00099]

[00112]ステップ6、N- [2-アセチル-3- [(4-クロロフェニル) メチル] -5-フルオロフェニル] -5-シアノ-2-メチルスルファニル-ベンズアミド:

20

[00113]酢酸イソプロピル (1 mL) 中の1- [2-アミノ-6- [(4-クロロフェニル) メチル] -4-フルオロフェニル] エタノン (220 mg、792 μmol、1.0 当量) および5-シアノ-2-メチルスルファニル-ベンゾイルクロリド (184 mg、871 μmol、1.1 当量) の混合物を、80℃で16時間攪拌した。混合物を、20℃に冷却し、次いで、減圧下で濃縮した。H₂O (10 mL) を残留物に加え、混合物を20℃で10分間攪拌した。沈殿物を真空でろ別した。粗生成物を、アセトニトリルで20℃、30分間摩砕して、表題化合物 (260 mg、収率73%) を白色固体として生成した。LCMS [M+1] = 453.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.29 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

30

[0100]

[00114]ステップ7、3- [5- [(4-クロロフェニル) メチル] -7-フルオロ-4-オキソ-1H-キノリン-2-イル] -4-メチルスルファニル-ベンゾニトリル:

[00115]ジオキサソ (3 mL) 中のN- [2-アセチル-3- [(4-クロロフェニル) メチル] -5-フルオロフェニル] -5-シアノ-2-メチルスルファニル-ベンズアミド (250 mg、552 μmol、1.0 当量) の混合物に、N₂ 下で、20℃でLiOH (14.5 mg、607 μmol、1.1 当量) を加えた。混合物を、110℃で5時間攪拌した。混合物を20℃に冷却し、次いで、H₂O (20 mL) で希釈した。混合物のpHを、1N HCl水溶液でpH = 4~5に調整した。形成された沈殿物をろ別し、水で洗浄した。粗固体を、アセトニトリルで1時間摩砕して、表題化合物 (200 mg、収率83%) を白色固体として生成した。LCMS [M+1] = 435.1. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.83 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 2.6, 9.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.4, 9.8 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).

40

[0101]

50

[00116]ステップ8、3-[5-[(4-クロロフェニル)メチル]-7-フルオロ-4-オキソ-1H-キノリン-2-イル]-4-メチルスルホニル-ベンゾニトリル：アセトン(1.4 mL)/H₂O(0.8 mL)/THF(1 mL)/MeOH(1 mL)中の3-[5-[(4-クロロフェニル)メチル]-7-フルオロ-4-オキソ-1H-キノリン-2-イル]-4-メチルスルファニル-ベンゾニトリル(100 mg、230 μmol、1.0当量)の混合物に、オキソン(424 mg、690 μmol、3.0当量)をN₂でRTで加えた。混合物を、50℃で16時間攪拌した。混合物をRTに冷却した後、飽和Na₂SO₃水溶液(3 mL)を加えた。得られた混合物を、RTで10分間攪拌した。水相を、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。有機層を、ブライン(5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム：Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm；移動相：水中の[35~65%アセトニトリル(+ギ酸)により精製して、表題化合物(28 mg、収率26%)を白色固体として生成した。

LCMS [M+1] = 467.0. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.17 (s, 3H).

【0102】

生化学的および細胞アッセイ

[00117]PPARγ-NCOR1 動員アッセイ：

[00118]PPARGへのNCOR1の動員の化合物効力(EC₅₀)および最大範囲を、ビオチン化NCOR1 ID2ペプチド(ビオチン-GHSFADPASNLGLEDIIRKALMG-アミド)のPPARG/RXRA LBDヘテロ二量体への会合を測定するTR-FRET結合アッセイで評価した。詳細には、25 mM MOPS (pH 7.4)、25 mM KCl、1 mM EDTA、0.01% BSA、0.01% Tween-20、1 mM TCEP中の2 nM WT PPARG LBD(大腸菌(e. coli)発現、His-TEV-Q203-Y477; Uniprot ID P37231-2)、2 nM WT RXRA LBDまたは変異体S427F RXRA LBD(大腸菌発現、Flag-TEV-E228-T462; P19793-1)、50 nM NCOR1、80 nM ロシグリタゾン、25 nM ストレプトアビジン-d2 (Cisbio)および0.3 nM Anti-His Tb (Cisbio)からなるTR-FRET 20マイクロリットルを、60 nL DMSO (0.3% f.c. DMSO (v/v))中に2回の10点用量反応滴定の化合物を含有する384穴プレートに加えた。混合物を3時間インキュベートし、EnVisionプレートリーダー(Perkin Elmer)でEx/Em 615/665で読み取った。力価(EC₅₀)およびNCOR1の動員の程度を決定するために、TR-FRET比をDMSO対照ウェルの平均比(0%)およびCDD Vaultにおける陽性対照化合物(T0070907(2-クロロ-5-ニトロ-N-4-ピリジニル-ベンズアミド); 100%と定義)の平均最大比に正規化し、Levenberg-Marquardtアルゴリズムを用いて解析した。

【0103】

[00119]PPARγ-MED1 遮断アッセイ：

[00120]PPARGへのMED1の相反の化合物効力(IC₅₀)および最大範囲を、ビオチン化MED1 LxxLLペプチド(ビオチン-VSSMAGNTKNHPMLMNLKDNPAQ-アミド)のPPARG/RXRA LBDヘテロ二量体への会合を測定するTR-FRET結合アッセイで評価した。詳細には、25 mM MOPS (pH 7.4)、25 mM KCl、1 mM EDTA、0.01% BSA、0.01% Tween-20および1 mM TCEP中の2 nM WT PPARG LBD(大腸菌発現、His-TEV-Q203-Y477; Uniprot ID P37231-2)、2 nM WT RXRA LBD(大腸菌発現、Flag-TEV-E228-T46

2 ; P19793-1)、350 nM NCOR1、80 nM ロシグリタゾン、175 nM ストレプトアビジン-d2 (Cisbio) および 0.3 nM Anti-His T b (Cisbio) からなる TR-FRET 20 マイクロリットルを、60 nL DMSO (0.3% DMSO f. c. (v/v)) 中に 2 回の 10 点用量反応滴定の化合物を含有する 384 穴プレートに加えた。混合物を 3 時間インキュベートし、EnVision プレートリーダー (Perkin Elmer) で Ex/Em 615/665 で読み取った。MED1 反発の効力 (IC₅₀) および程度を決定するために、TR-FRET 比を、DMSO 対照ウェルの平均比 (0%) および CDD Vault における陽性対照化合物 (GW9662 (2-クロロ-5-ニトロベンズアニリド); 100% と定義) の平均最小比に正規化し、Levenberg-Marquardt アルゴリズムを用いて解析した。

10

【0104】

[00121] 膀胱がん薬力学的アッセイ

[00122] 5637 (PPARG 増幅) 細胞および HT1197 (RXRA S427 F 変異) 細胞を、定量的 PCR を用いた PPARG 標的遺伝子の調節の評価に用いた。FABP4 (IDT、Cat: Hs. PT 58.20106818) および ANGPTL4 (IDT、Cat: Hs. PT 58.25480012) の発現の分析前に、細胞を PPARG インバースアゴニストで 24 時間処理し、ハウスキーピング遺伝子 TBP (IDT、Cat: Hs. PT 58v.39858774) の発現を用いてサンプル全般の発現を正規化した。定量的 PCR を、ABI QuantStudio 7 Flex Reaction システムを用いて行った。データを、比較 Ct 法 ($\Delta\Delta Ct$) を用いて DMSO 対照に対して分析し報告した。

20

【0105】

表 1

[00123] PPARG-NCOR 動員アッセイについて、EC₅₀ を次の通り表す。A : < 10 nM、B : 10 ~ 100 nM、C : 100 ~ 1,000 nM、D : 1,000 ~ 10,000 nM、E : > 10,000 nM。NCOR 動員 % を、次の通り表す。A : > 100% (> 対照化合物 T907)、B : < 100% (< 対照化合物 T907)。

【0106】

[00124] PPARG-MED1 動員アッセイについて、EC₅₀ を次の通り表す。A : < 10 nM、B : 10 ~ 100 nM、C : 100 ~ 1,000 nM、D : 1,000 ~ 10,000 nM、E : > 10,000 nM。MED1 遮断 % を、次の通り表す。A : > 100% (> 対照化合物 GW9662)、B : < 100% (< 対照化合物 GW9662)。

30

【0107】

[00125] HT1197 細胞アッセイについて、EC₅₀ を次の通り表す。A : < 10 nM、B : 10 ~ 100 nM、C : 100 ~ 1,000 nM、D : 1,000 ~ 10,000 nM、E : > 10,000 nM、ND = 未検。100 nM 化合物濃度における PPARG 標的遺伝子である ANGPTL4 の阻害 % を、DMSO 対照実験のパーセンテージとして表す。

40

【0108】

50

【表 1】

実施例 番号	<i>PPARG-NCOR</i> 動員アッセイ <i>EC</i> ₅₀ - <i>T907</i> に対する <i>NCOR</i> 動員%	<i>PPARG-MED1</i> 遮断アッセイ <i>EC</i> ₅₀ - <i>GW9662</i> に対する <i>MED1</i> 遮断%	<i>HT1197</i> 細胞アッセイ <i>EC</i> ₅₀ - <i>100nM</i> での <i>ANGPTL4</i> の阻害%
1	C - A	C - A	0.80 nM - 85%
2	C - A	C - B	NA - 91%
3	D - A	D - A	NA - 82%
4	C - A	C - A	0.35 nM - 86%
5	C - A	C - A	NA - 77%
6	C - A	C - A	NA - 25%
7	B - A	C - A	NA - 90%

10

【0109】

[00126]本発明者らは、多くの実施形態を記載し、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために、本発明者らの基本的な実施例を変更してもよいことは明らかである。したがって、本発明の範囲は、例として示されているある特定の実施形態により定義されるものではなく、添付した特許請求の範囲により定義されるものであることが理解されるであろう。

20

【0110】

[00127]本出願を通して引用される（文献参照、発行された特許、公開された特許出願、および同時係属中の特許出願を含めた）すべての参照の内容は、参照によりその全体が本明細書に明確に組み込まれる。別段定義されない限り、本明細書中で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者に一般に知られる意味と一致する。

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/063643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D215/233 C07D403/12 A61P35/00 A61K31/47 A61K31/4709
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61P C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 107 522 657 A (UNIV SHANGHAI TRADITIONAL CHINESE MEDICINE) 29 December 2017 (2017-12-29) abstract examples 1-7 claims 1-9	1-27
A	CN 105 982 884 A (UNIV SHANGHAI TRADITIONAL CHINESE MEDICINE) 5 October 2016 (2016-10-05) abstract examples 1-9 claims 1-10	1-27

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 2023

Date of mailing of the international search report

25/05/2023

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Dunet, Guillaume

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/063643

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ROY R. U. ET AL: "Anticancer evaluation of azetidinone and thiazolidinone derivatives of quinolone", INTERNATIONAL JOURNAL OF CHEMICAL SCIENCES, vol. 3, no. 3, March 2005 (2005-03), pages 529-536, XP055923708, IN ISSN: 0972-768X Retrieved from the Internet: URL:chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfendmkaj/https://www.tsijournals.com/articles/anticancer-evaluation-of-azetidinone-and-thiazolidinone-derivatives-of-quinolone.pdf> abstract page 531; compounds 4, 5 pages 532-533; tables 1, 2 -----	1-27
A	CN 107 661 333 A (UNIV TSINGHUA) 6 February 2018 (2018-02-06) abstract examples 1, 2 * compounds *; pages 8-13 claims 1-9 -----	1-27
A	WO 2008/028427 A1 (UNIV PALACKEHO [CZ]; KREJCI PETR [CZ] ET AL.) 13 March 2008 (2008-03-13) abstract examples 1-11 claims 1-19 -----	1-27
A	EP 3 498 694 A1 (MEDIBIOFARMA S L [ES]) 19 June 2019 (2019-06-19) abstract page 14; table 1 examples 1-32 claims 1-12 -----	1-27
A	EP 1 277 729 A1 (SANKYO CO [JP]) 22 January 2003 (2003-01-22) abstract examples 1-281 claims 1-24 -----	1-27
A	WO 2006/099479 A2 (IMMUNOMEDICS INC [US]; CT MOLECULAR MED & IMMUNOLOGY [US] ET AL.) 21 September 2006 (2006-09-21) abstract claims 1-25 -----	1-27
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 3

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/063643

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2022/187203 A1 (FLARE THERAPEUTICS INC [US]) 9 September 2022 (2022-09-09) abstract examples 1-119 claims 1-28 -----	1-27
A,P	WO 2023/014861 A1 (FLARE THERAPEUTICS INC [US]) 9 February 2023 (2023-02-09) abstract examples 1-34 claims 1-28 -----	1-27

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/063643

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 107522657	A	29-12-2017	NONE
CN 105982884	A	05-10-2016	NONE
CN 107661333	A	06-02-2018	NONE
WO 2008028427	A1	13-03-2008	CZ 300589 B6 24-06-2009 EP 2064200 A1 03-06-2009 US 2010022587 A1 28-01-2010 WO 2008028427 A1 13-03-2008
EP 3498694	A1	19-06-2019	AU 2018382461 A1 09-07-2020 BR 112020011558 A2 08-12-2020 CA 3084879 A1 20-06-2019 CN 111630030 A 04-09-2020 DK 3724165 T3 21-02-2022 EA 202091433 A1 09-09-2020 EP 3498694 A1 19-06-2019 EP 3724165 A1 21-10-2020 ES 2908938 T3 04-05-2022 HR P20220329 T1 13-05-2022 HU E058004 T2 28-06-2022 JP 7212235 B2 25-01-2023 JP 2021505641 A 18-02-2021 KR 20200098557 A 20-08-2020 LT 3724165 T 25-03-2022 PL 3724165 T3 25-04-2022 PT 3724165 T 06-04-2022 RS 63021 B1 29-04-2022 SI 3724165 T1 30-06-2022 US 2021171511 A1 10-06-2021 WO 2019115498 A1 20-06-2019
EP 1277729	A1	22-01-2003	AU 5261201 A 12-11-2001 BR 0110428 A 17-06-2003 CA 2407587 A1 08-11-2001 CN 1440383 A 03-09-2003 CZ 20023562 A3 12-03-2003 EP 1277729 A1 22-01-2003 HK 1049325 A1 09-05-2003 HU 0301146 A2 28-08-2003 JP 2002332266 A 22-11-2002 KR 20020089493 A 29-11-2002 MX PA02010651 A 10-03-2003 PL 357678 A1 26-07-2004 US 2003134859 A1 17-07-2003 WO 0183427 A1 08-11-2001
WO 2006099479	A2	21-09-2006	AU 2006223000 A1 21-09-2006 CA 2600712 A1 21-09-2006 EP 1858512 A2 28-11-2007 JP 2008533161 A 21-08-2008 US 2006217425 A1 28-09-2006 WO 2006099479 A2 21-09-2006
WO 2022187203	A1	09-09-2022	NONE
WO 2023014861	A1	09-02-2023	NONE

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International application No PCT/US2023/063643
Information on patent family members			
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/4709(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

弁理士 國枝 由紀子

(72)発明者 ウィルソン， ジョナサン・イー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 7 4，アーリントン，コテージ・アベニュー 6

Fターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC36 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA81
ZB26 ZC41