

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成24年12月27日(2012.12.27)

【公表番号】特表2012-508752(P2012-508752A)

【公表日】平成24年4月12日(2012.4.12)

【年通号数】公開・登録公報2012-015

【出願番号】特願2011-536447(P2011-536447)

【国際特許分類】

C 0 7 D 335/04	(2006.01)
A 6 1 K 31/714	(2006.01)
A 6 1 K 31/519	(2006.01)
A 6 1 K 33/26	(2006.01)
A 6 1 K 38/22	(2006.01)
A 6 1 K 45/00	(2006.01)
A 6 1 P 9/10	(2006.01)
A 6 1 P 11/00	(2006.01)
A 6 1 P 1/00	(2006.01)
A 6 1 P 13/12	(2006.01)
A 6 1 P 1/16	(2006.01)
A 6 1 P 27/02	(2006.01)
A 6 1 P 9/00	(2006.01)
A 6 1 P 7/06	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)
C 0 7 D 335/06	(2006.01)
A 6 1 K 31/382	(2006.01)
C 0 7 D 409/04	(2006.01)
A 6 1 K 31/506	(2006.01)
A 6 1 K 31/4436	(2006.01)
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D 335/04	
A 6 1 K 31/714	
A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 33/26	
A 6 1 K 37/24	
A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 335/06	C S P
A 6 1 K 31/382	
C 0 7 D 409/04	
A 6 1 K 31/506	

A 6 1 K 31/4436

A 6 1 K 31/4155

## 【手続補正書】

【提出日】平成24年11月6日(2012.11.6)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

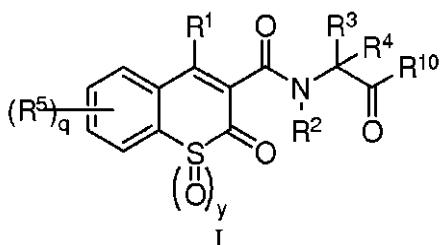
## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式Iの化合物：

## 【化10】



であって、ここで：

qは、0、1、2、3または4であり；

yは、0～2であり；

R<sup>1</sup>は、-OR<sup>1</sup><sup>8</sup>、ヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、チオ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環式チオ、置換複素環式チオ、アミノ、置換アミノおよびアシルアミノからなる群から選択され；

R<sup>2</sup>は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R<sup>3</sup>は、水素、ジュウテリウム、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R<sup>4</sup>は、水素、ジュウテリウムおよびメチルからなる群から選択され；

各R<sup>5</sup>は、独立して、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、アシル、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、スルホニル、置換スルホニル、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環式チオ、置換複素環式チオ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または2つのR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5員または6員のアリールまたは置換アリールを形成し；

R<sup>1</sup><sup>0</sup>は、-NR<sup>1</sup><sup>1</sup>R<sup>1</sup><sup>2</sup>または-OR<sup>1</sup><sup>3</sup>であり；

R<sup>1</sup><sup>1</sup>およびR<sup>1</sup><sup>2</sup>は、独立して、水素、アルキル、アルキレン-シクロアルキル、複素環およびアリールからなる群から選択されるか；

または  $R^{1-1}$  および  $R^{1-2}$  は、それらが結合している窒素と一緒にになって、5員または6員の複素環、置換複素環、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを形成し；

$R^{1-3}$  は、陽イオン、水素、ならびに置換されていないか、またはシクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されたアルキルからなる群から選択され；そして

$R^{1-8}$  は、陽イオンである；

化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、单一の立体異性体、立体異性体の混合物、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項2】

$R^2$  が、水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$q$  が、1または2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

$R^1$  が、ヒドロキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

$R^1$  が、ヒドロキシであり、 $R^2$  が、水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

$R^1$  が、ヒドロキシであり； $R^4$  および  $R^2$  が、水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

各  $R^5$  が、独立して、ハロ、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

$R^5$  が、 $(C_1-C_3)$ -アルキル、 $(C_1-C_3)$ -アルキニルまたは $(C_1-C_3)$ -シクロアルキルから選択され；それらの各々が、必要に応じてアリールで置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

$R^5$  が、必要に応じてシクロアルキルまたはアリールで置換される $(C_1-C_6)$ -アルコキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

各  $R^5$  が、独立して、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；それらの各々が、メトキシ、クロロ、フルオロまたはトリフルオロメチルのうちの少なくとも1つで必要に応じて置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

2つの  $R^5$  が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5員または6員のアリールまたは置換アリールを形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

前記アリールが、フェニルである、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

$R^{1-0}$  が、-OR<sup>1-3</sup> であり；そして

$R^{1-3}$  が、陽イオン、水素およびアルキルからなる群から選択され；それらの各々が、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換される、

請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

$R^1$  が、ヒドロキシであり；

$R^2$  および  $R^4$  が、水素であり；

$R^3$  が、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；そして

各  $R^5$  が、独立して、ハロ、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリ-

ルおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

q が、1 または 2 であり；

R<sup>1</sup> が、ヒドロキシであり；

R<sup>2</sup> および R<sup>4</sup> が、水素であり；

R<sup>3</sup> が、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

各 R<sup>5</sup> が、独立して、ハロ、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；そして

R<sup>10</sup> が、-OR<sup>13</sup> であり；ここで、R<sup>13</sup> は、水素またはアルキルである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

q が、0 であり；

R<sup>1</sup> が、ヒドロキシであり；

R<sup>2</sup> および R<sup>4</sup> が、水素であり；

R<sup>3</sup> が、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；そして

R<sup>10</sup> が、-OR<sup>13</sup> であり；ここで、R<sup>13</sup> は、水素またはアルキルである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

q が、1 または 2 であり；

R<sup>1</sup> が、ヒドロキシであり；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、水素であり；

各 R<sup>5</sup> が、独立して、ハロ、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；そして

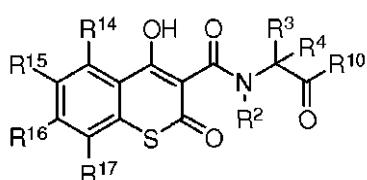
R<sup>10</sup> が、-OR<sup>13</sup> であり；ここで、R<sup>13</sup> は、水素またはアルキルである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

式 I I の化合物：

【化 1 1】



II

であって、ここで、

R<sup>2</sup> は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R<sup>3</sup> は、水素、ジュウテリウム、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R<sup>4</sup> は、水素、ジュウテリウムおよびメチルからなる群から選択され；

R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> は、独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、アシル、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、スルホニル、置換スルホニル、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、ヘテロアリールチオ、置換ヘ

テロアリールチオ、複素環式チオ、置換複素環式チオ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択されるか；

または  $R^{1-4}$  および  $R^{1-5}$ 、 $R^{1-5}$  および  $R^{1-6}$ 、または  $R^{1-6}$  および  $R^{1-7}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5員または6員のアリールまたは置換アリールを形成し；

$R^{1-0}$  は、-NR<sup>1-1</sup>R<sup>1-2</sup> または -OR<sup>1-3</sup> であり；

$R^{1-1}$  および  $R^{1-2}$  は、独立して、水素、アルキル、アルキレン-シクロアルキル、複素環およびアリールからなる群から選択されるか；

または  $R^{1-1}$  および  $R^{1-2}$  は、それらが結合している窒素と一緒にになって、5員または6員の複素環、置換複素環、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを形成し；そして  $R^{1-3}$  は、陽イオン、水素、ならびに置換されていないか、またはシクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されたアルキルからなる群から選択される；

化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、単一の立体異性体、立体異性体の混合物、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項19】

$R^{1-4}$  および  $R^{1-7}$  が、独立して、水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

$R^{1-5}$  および  $R^{1-6}$  が、独立して、水素、ハロ、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項18に記載の化合物。

【請求項21】

$R^2$  が、水素である、請求項18に記載の化合物。

【請求項22】

$R^4$  が、水素である、請求項18に記載の化合物。

【請求項23】

$R^2$  および  $R^4$  が、水素である、請求項18に記載の化合物。

【請求項24】

$R^3$  が、水素およびメチルからなる群から選択される、請求項18に記載の化合物。

【請求項25】

$R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  が、水素である、請求項18に記載の化合物。

【請求項26】

$R^{1-0}$  が、-OR<sup>1-3</sup> である、請求項18に記載の化合物。

【請求項27】

$R^{1-0}$  が、-OR<sup>1-3</sup> であり；  $R^{1-3}$  が、水素、または置換されていないか、もしくはシクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されたアルキルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項28】

$R^{1-0}$  が、-OR<sup>1-3</sup> であり；  $R^{1-3}$  が、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項29】

$R^{1-0}$  が、-OR<sup>1-3</sup> であり；  $R^{1-3}$  が、水素である、請求項18に記載の化合物。

【請求項30】

$R^2$  および  $R^4$  が、水素であり；

$R^3$  が、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；そして  $R^{1-4}$ 、 $R^{1-5}$ 、 $R^{1-6}$  および  $R^{1-7}$  が、独立して、水素、ハロ、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択さ

れる、

請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

R<sup>2</sup> および R<sup>4</sup> が、水素であり；

R<sup>3</sup> が、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R<sup>1</sup><sup>4</sup>、R<sup>1</sup><sup>5</sup>、R<sup>1</sup><sup>6</sup> および R<sup>1</sup><sup>7</sup> が、独立して、水素、ハロ、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；そして

R<sup>1</sup><sup>0</sup> が、-OR<sup>1</sup><sup>3</sup> であり；ここで、R<sup>1</sup><sup>3</sup> は、陽イオン、水素またはアルキルである、

請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、水素であり；

R<sup>1</sup><sup>4</sup> および R<sup>1</sup><sup>7</sup> が、独立して、水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sup>1</sup><sup>5</sup> および R<sup>1</sup><sup>6</sup> が、独立して、水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；そして

R<sup>1</sup><sup>0</sup> が、-OR<sup>1</sup><sup>3</sup> であり；ここで、R<sup>1</sup><sup>3</sup> は、水素またはアルキルである、

請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、水素であり；

R<sup>1</sup><sup>4</sup> および R<sup>1</sup><sup>5</sup> が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5員または6員のアリールまたは置換アリールを形成し；

R<sup>1</sup><sup>6</sup> が、水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sup>1</sup><sup>7</sup> が、水素、ハロ、アルキルおよびアルコキシからなる群から選択され；そして

R<sup>1</sup><sup>0</sup> が、-OR<sup>1</sup><sup>3</sup> であり；ここで、R<sup>1</sup><sup>3</sup> は、水素である、

請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、水素であり；

R<sup>1</sup><sup>4</sup> が、水素、ハロ、アルキルおよびアルコキシからなる群から選択され；

R<sup>1</sup><sup>5</sup> が、水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sup>1</sup><sup>6</sup> および R<sup>1</sup><sup>7</sup> が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5員または6員のアリールまたは置換アリールを形成し；そして

R<sup>1</sup><sup>0</sup> が、-OR<sup>1</sup><sup>3</sup> であり；ここで、R<sup>1</sup><sup>3</sup> は、水素である、

請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

[ (4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸； [ (4 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸； [ (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸； [ (6 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸； [ (7 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸； [ (4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸； { [ 4 - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸； { [ 4 - ヒドロ

キシ - 7 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; { [ 4 - ヒドロキシ - 7 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; { [ 7 - ( 3 , 5 - ジクロロ - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; { [ 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 7 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; [ ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 7 - フェニル - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 酢酸 ; { [ 7 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; [ ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 7 - ピリジン - 3 - イル - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 酢酸 ; [ ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 7 - ピリジン - 3 - イル - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 酢酸のナトリウム塩 ; { [ 7 - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; { [ 7 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; [ ( 4 - ヒドロキシ - 7 - ナフタレン - 2 - イル - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 酢酸 ; [ ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 7 - p - トリル - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 酢酸 ; [ ( 7 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 酢酸 ; [ ( 7 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 酢酸 ; [ ( 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 酢酸 ; [ ( 4 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 酢酸 ; [ ( 1 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 H - 4 - チア - フェナントレン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 酢酸 ; [ ( 1 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 H - ベンゾ [ f ] チオクロメン - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 酢酸 ; [ ( 7 - ブトキシ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 酢酸 ; [ ( 6 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 酢酸 ; 2 - ( S ) - [ ( 6 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸 ; { [ 7 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; { [ 7 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; 2 - ( S ) - { [ 7 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸 ; { [ 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 7 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; { [ 6 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; { [ 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 6 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; { [ 4 - ヒドロキシ - 6 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; { [ 6 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; { [ 6 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; { [ 6 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; { [ 4 - ヒドロキシ - 6 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; { [ 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 6 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル ) - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 酢酸 ; [ ( 6 - ベンゾイルアミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル ) - アミノ ] - 酢酸 ; [ ( 8 - ベンジル - 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキ

ソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 ; { [ 8 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸 ; [ ( 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 8 - フェニル - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 ; { [ 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 8 - ( 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸 ; [ ( 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 8 - ピリジン - 3 - イル - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 ; [ ( 8 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 ; { [ 8 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸 ; { [ 4 - ヒドロキシ - 8 - ( 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸 ; [ ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 8 - ピリジン - 3 - イル - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 ; [ ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 8 - フェニル - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 ; [ ( 5 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 ; [ ( 7 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 ; { [ 4 - ヒドロキシ - 7 - ( 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸 ; 2 - ( S ) - { [ 4 - ヒドロキシ - 7 - ( 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - プロピオン酸 ; [ ( 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 8 - フェニルエチニル - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 ; 2 - ( S ) - [ ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸 ; [ ( 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 ; 2 - ( S ) - [ ( 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸 ; [ ( 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 ; 2 - ( S ) - [ ( 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸 ; [ ( 6 - ベンジルオキシ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 ; [ ( 6 - シクロヘキシルメトキシ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 ; および [ ( 6 - ヘキシルオキシ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸からなる群から選択される化合物 ; またはその薬学的に許容され得る塩、単一の立体異性体、立体異性体の混合物、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

#### 【請求項 3 6】

請求項 1 または 1 8 に記載の 1 つ以上の化合物および薬学的に許容され得る賦形剤を含む、薬学的組成物。

#### 【請求項 3 7】

ビタミン B<sub>1,2</sub>、葉酸、硫酸第一鉄、組換えヒトエリトロポイエチンおよび赤血球生成刺激剤 (E S A) からなる群から選択される少なくとも 1 つの追加の治療薬剤をさらに含む、請求項 3 6 に記載の組成物。

#### 【請求項 3 8】

少なくとも部分的に低酸素誘導因子 (H I F) によって媒介される状態を処置するためか、前処置するためか、またはその発生もしくは進行を遅延させるための、請求項 3 6 に記載の組成物。

#### 【請求項 3 9】

少なくとも部分的に H I F によって媒介される前記状態が、虚血または低酸素に関連する

組織損傷である、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

前記虚血が、心筋梗塞、肺塞栓、腸梗塞、慢性腎不全、虚血性脳卒中および腎虚血再灌流傷害からなる群から選択される事象を伴う、請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記虚血が、心臓性肝硬変、一過性脳虚血発作、黄斑変性症、末梢動脈疾患およびうっ血性心不全からなる群から選択される事象を伴う、請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

少なくとも部分的にエリトロポイエチン (EPO) によって媒介される状態を処置するためか、前処置するためか、またはその発生もしくは進行を遅延させるための、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

貧血を処置するためか、前処置するためか、またはその発生もしくは進行を遅延させるための、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

HIF ヒドロキシラーゼの活性を阻害するための組成物であって、阻害有効量の請求項 1 または 18 に記載の化合物を含み、該組成物は該 HIF ヒドロキシラーゼと接触させられることを特徴とする、組成物。

【請求項 4 5】

前記 HIF ヒドロキシラーゼが、アスパラギニルヒドロキシラーゼである、請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記アスパラギニルヒドロキシラーゼが、HIF 阻害因子である、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記 HIF ヒドロキシラーゼが、プロリルヒドロキシラーゼである、請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記プロリルヒドロキシラーゼが、ヒト EGLN1、ヒト EGLN2 およびヒト EGLN3 からなる群から選択される、請求項 4 7 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

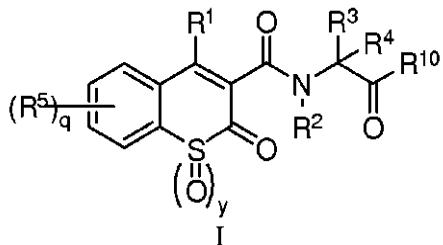
本発明は、少なくとも 1 つの HIF ヒドロキシラーゼの活性を阻害する方法にも関し、その方法は、HIF ヒドロキシラーゼと本発明の化合物とを接触させる工程を包含する。1 つの実施形態において、その HIF ヒドロキシラーゼは、HIF 阻害因子 (FIH) などのアスパラギニルヒドロキシラーゼである。別の実施形態において、その HIF ヒドロキシラーゼは、ヒト EGLN1、ヒト EGLN2 もしくはヒト EGLN3 または別の種に由来するオルソロガスな酵素からなる群から選択される HIF プロリルヒドロキシラーゼを含むがこれらに限定されないプロリルヒドロキシラーゼである。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 I の化合物：

【化10】

であって、ここで：qは、0、1、2、3または4であり；yは、0～2であり；R<sup>1</sup>は、-OR<sup>1-8</sup>、ヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、チオ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環式チオ、置換複素環式チオ、アミノ、置換アミノおよびアシルアミノからなる群から選択され；R<sup>2</sup>は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；R<sup>3</sup>は、水素、ジュウテリウム、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；R<sup>4</sup>は、水素、ジュウテリウムおよびメチルからなる群から選択され；各R<sup>5</sup>は、独立して、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、アシル、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、スルホニル、置換スルホニル、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環式チオ、置換複素環式チオ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択されるか；または2つのR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5員または6員のアリールまたは置換アリールを形成し；R<sup>1-0</sup>は、-NR<sup>1-1</sup>R<sup>1-2</sup>または-OR<sup>1-3</sup>であり；R<sup>1-1</sup>およびR<sup>1-2</sup>は、独立して、水素、アルキル、アルキレン-シクロアルキル、複素環およびアリールからなる群から選択されるか；またはR<sup>1-1</sup>およびR<sup>1-2</sup>は、それらが結合している窒素と一緒にになって、5員または6員の複素環、置換複素環、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを形成し；R<sup>1-3</sup>は、陽イオン、水素、ならびに置換されていないか、またはシクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されたアルキルからなる群から選択され；そしてR<sup>1-8</sup>は、陽イオンである；化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、单一の立体異性体、立体異性体の混合物、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。(項目2)R<sup>2</sup>が、水素である、項目1に記載の化合物。(項目3)qが、1または2である、項目1に記載の化合物。

(項目4)

R<sup>1</sup>が、ヒドロキシである、項目1に記載の化合物。

(項目5)

R<sup>1</sup>が、ヒドロキシであり、R<sup>2</sup>が、水素である、項目1に記載の化合物。

(項目6)

R<sup>1</sup>が、ヒドロキシであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>2</sup>が、水素である、項目1に記載の化合物。

(項目7)

各R<sup>5</sup>が、独立して、ハロ、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目8)

R<sup>5</sup>が、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキニルまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-シクロアルキルから選択され；それらの各々が、必要に応じてアリールで置換される、項目1に記載の化合物。

(項目9)

R<sup>5</sup>が、必要に応じてシクロアルキルまたはアリールで置換される(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルコキシである、項目1に記載の化合物。

(項目10)

各R<sup>5</sup>が、独立して、アリールおよびヘテロアリールから選択され；それらの各々が、メトキシ、クロロ、フルオロまたはトリフルオロメチルのうちの少なくとも1つで必要に応じて置換される、項目1に記載の化合物。

(項目11)

2つのR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5員または6員のアリールまたは置換アリールを形成する、項目1に記載の化合物。

(項目12)

前記アリールが、フェニルである、項目11に記載の化合物。

(項目13)

R<sup>1</sup><sup>0</sup>が、-OR<sup>1</sup><sup>3</sup>であり；そして

R<sup>1</sup><sup>3</sup>が、陽イオン、水素およびアルキルからなる群から選択され；それらの各々が、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換される、

項目1に記載の化合物。

(項目14)

R<sup>1</sup>が、ヒドロキシであり；

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>が、水素であり；

R<sup>3</sup>が、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；そして

各R<sup>5</sup>が、独立して、ハロ、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される、

項目1に記載の化合物。

(項目15)

qが、1または2であり；

R<sup>1</sup>が、ヒドロキシであり；

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>が、水素であり；

R<sup>3</sup>が、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

各R<sup>5</sup>が、独立して、ハロ、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択され；そして

R<sup>1</sup><sup>0</sup>が、-OR<sup>1</sup><sup>3</sup>であり；ここで、R<sup>1</sup><sup>3</sup>は、水素またはアルキルである、

項目1に記載の化合物。

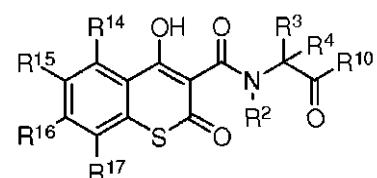
## (項目 16)

q が、0 であり；R<sup>1</sup> が、ヒドロキシであり；R<sup>2</sup> および R<sup>4</sup> が、水素であり；R<sup>3</sup> が、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；そしてR<sup>1</sup> 0 が、-OR<sup>1</sup> 3 であり；ここで、R<sup>1</sup> 3 は、水素またはアルキルである、項目 1 に記載の化合物。

## (項目 17)

q が、1 または 2 であり；R<sup>1</sup> が、ヒドロキシであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、水素であり；各 R<sup>5</sup> が、独立して、ハロ、アシリルアミノ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；そしてR<sup>1</sup> 0 が、-OR<sup>1</sup> 3 であり；ここで、R<sup>1</sup> 3 は、水素またはアルキルである、項目 1 に記載の化合物。

## (項目 18)

式 II の化合物：【化 11】

II

であって、ここで、R<sup>2</sup> は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；R<sup>3</sup> は、水素、ジュウテリウム、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；R<sup>4</sup> は、水素、ジュウテリウムおよびメチルからなる群から選択され；R<sup>1</sup> 4、R<sup>1</sup> 5、R<sup>1</sup> 6 および R<sup>1</sup> 7 は、独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、ハロ、ニトロ、アシリル、アミノ、置換アミノ、アシリルアミノ、スルホニル、置換スルホニル、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環式チオ、置換複素環式チオ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択されるか；または R<sup>1</sup> 4 および R<sup>1</sup> 5、R<sup>1</sup> 5 および R<sup>1</sup> 6、または R<sup>1</sup> 6 および R<sup>1</sup> 7 は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5員または6員のアリールまたは置換アリールを形成し；R<sup>1</sup> 0 は、-NR<sup>1</sup> 1 R<sup>1</sup> 2 または -OR<sup>1</sup> 3 であり；R<sup>1</sup> 1 および R<sup>1</sup> 2 は、独立して、水素、アルキル、アルキレン-シクロアルキル、複素環およびアリールからなる群から選択されるか；または R<sup>1</sup> 1 および R<sup>1</sup> 2 は、それらが結合している窒素と一緒にになって、5員または6員の複素環、置換複素環、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを形成し；そしてR<sup>1</sup> 3 は、陽イオン、水素、ならびに置換されていないか、またはシクロアルキル、複素

環、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されたアルキルからなる群から選択される；

化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、单一の立体異性体、立体異性体の混合物、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

(項目19)

R<sup>1</sup><sup>4</sup>およびR<sup>1</sup><sup>7</sup>が、独立して、水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される、項目18に記載の化合物。

(項目20)

R<sup>1</sup><sup>5</sup>およびR<sup>1</sup><sup>6</sup>が、独立して、水素、ハロ、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される、項目18に記載の化合物。

(項目21)

R<sup>2</sup>が、水素である、項目18に記載の化合物。

(項目22)

R<sup>4</sup>が、水素である、項目18に記載の化合物。

(項目23)

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>が、水素である、項目18に記載の化合物。

(項目24)

R<sup>3</sup>が、水素およびメチルからなる群から選択される、項目18に記載の化合物。

(項目25)

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、水素である、項目18に記載の化合物。

(項目26)

R<sup>1</sup><sup>0</sup>が、-OR<sup>1</sup><sup>3</sup>である、項目18に記載の化合物。

(項目27)

R<sup>1</sup><sup>0</sup>が、-OR<sup>1</sup><sup>3</sup>であり；R<sup>1</sup><sup>3</sup>が、水素、または置換されていないか、もしくはシクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されたアルキルである、項目18に記載の化合物。

(項目28)

R<sup>1</sup><sup>0</sup>が、-OR<sup>1</sup><sup>3</sup>であり；R<sup>1</sup><sup>3</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである、項目18に記載の化合物。

(項目29)

R<sup>1</sup><sup>0</sup>が、-OR<sup>1</sup><sup>3</sup>であり；R<sup>1</sup><sup>3</sup>が、水素である、項目18に記載の化合物。

(項目30)

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>が、水素であり；

R<sup>3</sup>が、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；そして

R<sup>1</sup><sup>4</sup>、R<sup>1</sup><sup>5</sup>、R<sup>1</sup><sup>6</sup>およびR<sup>1</sup><sup>7</sup>が、独立して、水素、ハロ、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される、

項目18に記載の化合物。

(項目31)

R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>が、水素であり；

R<sup>3</sup>が、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

R<sup>1</sup><sup>4</sup>、R<sup>1</sup><sup>5</sup>、R<sup>1</sup><sup>6</sup>およびR<sup>1</sup><sup>7</sup>が、独立して、水素、ハロ、アシルアミノ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択され；そして

R<sup>1</sup><sup>0</sup>が、-OR<sup>1</sup><sup>3</sup>であり；ここで、R<sup>1</sup><sup>3</sup>は、陽イオン、水素またはアルキルである

項目 18 に記載の化合物。(項目 32)R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、水素であり；R<sup>1</sup><sup>4</sup> および R<sup>1</sup><sup>7</sup> が、独立して、水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；R<sup>1</sup><sup>5</sup> および R<sup>1</sup><sup>6</sup> が、独立して、水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；そしてR<sup>1</sup><sup>0</sup> が、-OR<sup>1</sup><sup>3</sup> であり；ここで、R<sup>1</sup><sup>3</sup> は、水素またはアルキルである、項目 18 に記載の化合物。(項目 33)R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、水素であり；R<sup>1</sup><sup>4</sup> および R<sup>1</sup><sup>5</sup> が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5員または6員のアリールまたは置換アリールを形成し；R<sup>1</sup><sup>6</sup> が、水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；R<sup>1</sup><sup>7</sup> が、水素、ハロ、アルキルおよびアルコキシからなる群から選択され；そしてR<sup>1</sup><sup>0</sup> が、-OR<sup>1</sup><sup>3</sup> であり；ここで、R<sup>1</sup><sup>3</sup> は、水素である、項目 18 に記載の化合物。(項目 34)R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、水素であり；R<sup>1</sup><sup>4</sup> が、水素、ハロ、アルキルおよびアルコキシからなる群から選択され；R<sup>1</sup><sup>5</sup> が、水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；R<sup>1</sup><sup>6</sup> および R<sup>1</sup><sup>7</sup> が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、5員または6員のアリールまたは置換アリールを形成し；そしてR<sup>1</sup><sup>0</sup> が、-OR<sup>1</sup><sup>3</sup> であり；ここで、R<sup>1</sup><sup>3</sup> は、水素である、項目 18 に記載の化合物。(項目 35)

[ (4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸； [ (4 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸； [ (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸； [ (6 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸； [ (7 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸； [ (4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸； { [ 4 - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸； { [ 4 - ヒドロキシ - 7 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸； { [ 4 - ヒドロキシ - 7 - (2 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸； { [ 7 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸； { [ 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 7 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸； [ (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 7 - フェニル - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸； { [ 7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸； [ (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 7 - ピリミジン - 5 - イル - 2H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸； [ (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 7 - ピリジン - 3 - イル - 2H - チオクロメン - 3

- カルボニル) - アミノ] - 酢酸のナトリウム塩; { [ 7 - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; { [ 7 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; [ ( 4 - ヒドロキシ - 7 - ナフタレン - 2 - イル - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [ ( 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 7 - p - トリル - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [ ( 7 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [ ( 7 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [ ( 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [ ( 4 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [ ( 1 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 H - 4 - チア - フェナントレン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [ ( 1 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 H - ベンゾ [ f ] チオクロメン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [ ( 7 - ブトキシ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [ ( 6 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; 2 - ( S ) - { [ ( 6 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸; { [ 7 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; { [ 7 - ( 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; 2 - ( S ) - { [ 7 - ( 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - プロピオン酸; { [ 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 7 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; { [ 6 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; { [ 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 6 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; { [ 4 - ヒドロキシ - 6 - ( 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; { [ 6 - ( 2 - クロロ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; { [ 6 - ( 3 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; { [ 6 - ( 4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; { [ 4 - ヒドロキシ - 6 - ( 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; { [ 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 6 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; { [ 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 6 - ( 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; [ ( 6 - ベンゾイ ルアミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [ ( 8 - ベンジル - 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; { [ 8 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; [ ( 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; { [ 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 8 - ( 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; [ ( 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 8 - ピリジン - 3 - イル - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [ ( 8 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; { [ 8 - ( 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; { [ 4 - ヒドロキシ - 8 - ( 2 - メチル - 5 - ト

リフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; [(4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 8 - ピリジン - 3 - イル - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [(4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 8 - フェニル - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [(5 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [(7 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; {[4 - ヒドロキシ - 7 - (2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸; 2 - (S) - {[4 - ヒドロキシ - 7 - (2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル] - アミノ} - プロピオン酸; [(6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 8 - フェニルエチニル - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; 2 - (S) - [(4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸; [(6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; 2 - (S) - [(7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸; [(6 - ベンジルオキシ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; [(6 - シクロヘキシルメトキシ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸; および [(6 - ヘキシルオキシ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2 H - チオクロメン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸からなる群から選択される化合物; またはその薬学的に許容され得る塩、単一の立体異性体、立体異性体の混合物、エステル、互変異性体もしくはプロドラッグ。

## (項目36)

項目1または18に記載の1つ以上の化合物および薬学的に許容され得る賦形剤を含む、薬学的組成物。

## (項目37)

ビタミンB<sub>1,2</sub>、葉酸、硫酸第一鉄、組換えヒトエリトロポイエチンおよび赤血球生成刺激剤(ESA)からなる群から選択される少なくとも1つの追加の治療薬剤をさらに含む、項目36に記載の組成物。

## (項目38)

少なくとも部分的に低酸素誘導因子(HIF)によって媒介される状態を処置するか、前処置するか、またはその発生もしくは進行を遅延させる方法であって、該方法は、治療有効量の項目36に記載の組成物を患者に投与する工程を包含する、方法。

## (項目39)

少なくとも部分的にHIFによって媒介される前記状態が、虚血または低酸素に関連する組織損傷である、項目38に記載の方法。

## (項目40)

前記虚血が、心筋梗塞、肺塞栓、腸梗塞、慢性腎不全、虚血性脳卒中および腎虚血再灌流傷害からなる群から選択される事象を伴う、項目39に記載の方法。

## (項目41)

前記虚血が、心臓性肝硬変、一過性脳虚血発作、黄斑変性症、末梢動脈疾患およびうつ血性心不全からなる群から選択される事象を伴う、項目39に記載の方法。

## (項目42)

少なくとも部分的にエリトロポイエチン(EPo)によって媒介される状態を処置するか、前処置するか、またはその発生もしくは進行を遅延させる方法であって、該方法は、治療有効量の項目36に記載の組成物を患者に投与する工程を包含する、方法。

(項目43)

貧血を処置するか、前処置するか、またはその発生もしくは進行を遅延させる方法であって、該方法は、治療有効量の項目36に記載の組成物を患者に投与する工程を包含する、方法。

(項目44)

HIFヒドロキシラーゼの活性を阻害する方法であって、該方法は、該HIFヒドロキシラーゼと阻害有効量の項目1または18に記載の化合物とを接触させる工程を包含する、方法。

(項目45)

前記HIFヒドロキシラーゼが、アスパラギニルヒドロキシラーゼである、項目44に記載の方法。

(項目46)

前記アスパラギニルヒドロキシラーゼが、HIF阻害因子である、項目45に記載の方法。

(項目47)

前記HIFヒドロキシラーゼが、プロリルヒドロキシラーゼである、項目44に記載の方法。

(項目48)

前記プロリルヒドロキシラーゼが、ヒトEGLN1、ヒトEGLN2およびヒトEGLN3からなる群から選択される、項目47に記載の方法。