

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-524942

(P2010-524942A)

(43) 公表日 平成22年7月22日 (2010.7.22)

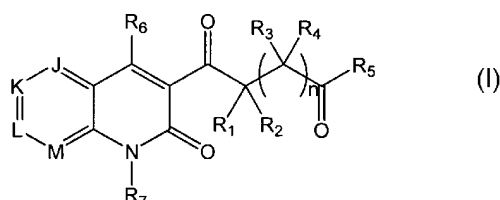
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 215/22 (2006.01)</b>	C O 7 D 215/22 C S P	4 C O 3 1
<b>C O 7 D 471/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 471/04 1 1 4 Z	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/4375 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4375	4 C O 6 5
<b>A 6 1 K 31/4704 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4704	4 C O 8 6
<b>C O 7 D 405/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 77 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-504084 (P2010-504084)	(71) 出願人	500049716 アムジエン・インコーポレーテッド アメリカ合衆国、カリフォルニア・913 20-1789、サウザンド・オークス、 ワン・アムジエン・センター・ドライブ (番地なし)
(86) (22) 出願日	平成20年4月16日 (2008.4.16)	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(85) 翻訳文提出日	平成21年12月9日 (2009.12.9)	(74) 代理人	100140523 弁理士 渡邊 千尋
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/004965	(74) 代理人	100103920 弁理士 大崎 勝真
(87) 国際公開番号	W02008/130600	(74) 代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(87) 国際公開日	平成20年10月30日 (2008.10.30)		
(31) 優先権主張番号	60/925,285		
(32) 優先日	平成19年4月18日 (2007.4.18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/927,748		
(32) 優先日	平成19年5月4日 (2007.5.4)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 プロリルヒドロキシラーゼを阻害するキノロン及びアザキノロン

## (57) 【要約】

式 I の化合物は、H I F プロリルヒドロキシラーゼの有用な阻害剤である。式 I の化合物は、以下の構造を有する



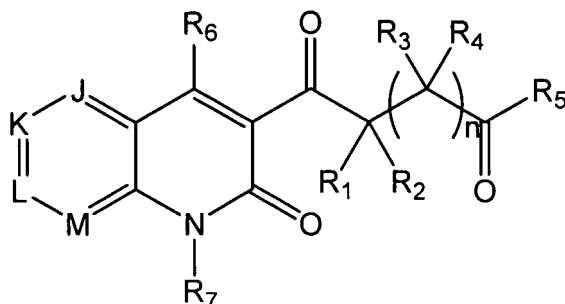
(変数の定義は、本明細書中に提供されている。 )。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

少なくとも 1 つの、式 I の化合物：

## 【化 1】



I

10

医薬として許容される該化合物の塩、該化合物の互変異性体又は互変異性体の医薬として許容される塩；若しくはこれらの溶媒和物；又は前記の何れかの混合物

( J、K、L 及び M は、C R<sub>8</sub> 又は N から独立に選択され、J、K、L 及び M の 0、1 又は 2 個は N であり；

n は、1 から 6 であり；

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、H、低級アルキル、置換された低級アルキル、低級ハロアルキル若しくは置換された低級ハロアルキルから独立に選択され、又は R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、互いに結合して、3 員環から 6 員環若しくは置換された 3 員環から 6 員環を形成することができ；

R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> は、H、低級アルキル、置換された低級アルキル、低級ハロアルキル若しくは置換された低級ハロアルキルから各事例において独立に選択され、又は R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> は、互いに結合して、3 員環から 6 員環若しくは置換された 3 員環から 6 員環を形成することができ；

R<sub>5</sub> は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、低級アルキル、置換された低級アルキル、低級アルコキシ、置換された低級アルコキシ又はスルファニルから選択され；

R<sub>6</sub> は、H、OH、低級アルコキシ、SH、NH<sub>2</sub>、NH SO<sub>2</sub> R<sub>9</sub> 又はスルホニルから選択され；

R<sub>7</sub> は、H、低級アルキル又は置換された低級アルキルから選択され；

各 R<sub>8</sub> は、H、F、Cl、Br、I、アルキル、置換されたアルキル、ハロアルキル、ベルハロアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、NR<sub>b</sub> R<sub>c</sub>、C(O)OR<sub>9</sub>、OR<sub>9</sub>、SR<sub>9</sub>、SO<sub>2</sub> R<sub>9</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、アリーール、置換されたアリーール、アリーールアルキル、置換されたアリーールアルキル、ヘテロアリーール、置換されたヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、置換されたヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、置換されたヘテロシクリルアルキル、アルコキシカルボニル、置換されたアルコキシカルボニル又は - Y - R<sub>10</sub> から選択され；

Y は、- N(R<sub>11</sub>) - Z - 又は - Z - N(R<sub>11</sub>) - から選択され；

Z は、C(O)、SO<sub>2</sub>、アルキレン、置換されたアルキレン、アルケニレン、置換されたアルケニレン、アルキニレン又は置換されたアルキニレンから選択され；

R<sub>9</sub> は、H、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル又は置換されたアルキニルから選択され；

R<sub>10</sub> は、H、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、アリーール、置換されたアリーール、ヘテロアリーール又は置換されたヘテロアリーールから選択され；

R<sub>11</sub> は、H、低級アルキル又は置換された低級アルキルから選択され；並びに

R<sub>b</sub> 及び R<sub>c</sub> は、H、低級アルキル、置換された低級アルキル、低級ハロアルキル若しくは置換された低級ハロアルキルから独立に選択され、又は R<sub>d</sub> 及び R<sub>e</sub> は、互いに結合して、3 員環から 6 員環若しくは置換された 3 員環から 6 員環を形成することができる。

20

30

40

50

）。

【請求項 2】

J、K、L 及び M の各々が C R<sub>8</sub> である、請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 3】

J、K、L 及び M の 1 つが N であり、並びに J、K、L 及び M の他の 3 つが C R<sub>8</sub> である、請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 4】

J が N であり、並びに K、L 及び M が C R<sub>8</sub> である、請求項 3 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 5】

10

K が N であり、並びに J、L 及び M が C R<sub>8</sub> である、請求項 3 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 6】

L が N であり、並びに J、K 及び M が C R<sub>8</sub> である、請求項 3 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 7】

M が N であり、並びに J、K 及び L が C R<sub>8</sub> である、請求項 3 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 8】

R<sub>5</sub> が OH である、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

20

【請求項 9】

R<sub>6</sub> が OH である、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 10】

R<sub>8</sub> の少なくとも 1 つの例が置換された若しくは置換されていないアリール、置換された若しくは置換されていないヘテロアリール、置換された若しくは置換されていないシクロアルキル又は置換された若しくは置換されていないヘテロシクリル基である、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 11】

R<sub>8</sub> の少なくとも 1 つの例がヘテロシクリル基である、請求項 10 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

30

【請求項 12】

R<sub>8</sub> の少なくとも 1 つの例がヘテロアリール基である、請求項 10 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 13】

R<sub>8</sub> の少なくとも 1 つの例がフェニル又は置換されたフェニル基である、請求項 10 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 14】

R<sub>8</sub> の少なくとも 1 つの例がハロ又は少なくとも 1 つのハロで置換された部分から選択される、請求項 1 から 13 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 15】

40

n が 1 である、請求項 1 から 14 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 16】

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が H 及び低級アルキルから独立に選択される、請求項 1 から 15 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 17】

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が何れも H である、請求項 16 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 18】

R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> が H 及び低級アルキルから独立に選択される、請求項 1 から 17 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 19】

50

R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> が H 及びメチルから独立に選択される、請求項 18 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 20】

R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> が何れも H である、請求項 18 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 21】

n が 1 であり；R<sub>1</sub> が H であり；R<sub>2</sub> が H であり；R<sub>3</sub> が H であり；R<sub>4</sub> が H であり；R<sub>5</sub> が OH であり；R<sub>6</sub> が OH である、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物又は医薬として許容されるその塩、その互変異性体、互変異性体の医薬として許容される塩又はこれらの混合物。

【請求項 22】

R<sub>7</sub> が H である、請求項 1 から 21 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 23】

R<sub>7</sub> が低級アルキルである、請求項 1 から 21 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 24】

R<sub>7</sub> がメチルである、請求項 1 から 21 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 25】

R<sub>7</sub> がアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル又はハロアルキルから選択される置換された低級アルキルである、請求項 1 から 21 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 26】

化合物が、以下の化合物の 1 つから選択され、又はその塩、その互変異性体又は互変異性体の塩である、請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの化合物：

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸；

4 - ( 8 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸；

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸；

4 - ( 7 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸；

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸；

4 - ( 1 - ベンジル - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸；

4 - ( 6 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸；

4 - ( 5 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸；

4 - ( 5 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸；

4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸；又は

4 - ( 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル ) 安息香酸。

【請求項 27】

化合物が、以下の化合物の 1 つから選択され、又はその塩、互変異性体又は互変異性体の塩である、請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの化合物：

10

20

30

40

50

4 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル ) 安息香酸 ;

4 - ( 6 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) 安息香酸 ;

6 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 ;

3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボン酸 ;

4 - ( 6 - シクロプロピル - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 8 - クロロ - 7 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 7 , 8 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

10

20

30

40

50

3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1  
 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - カルボン酸 ;  
 4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラ  
 ヒドロフラン - 3 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - ( トリフルオロメチル ) - 1 ,  
 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキ  
 ノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メ  
 チル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボン酸 ;  
 4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル  
 - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 7 - ( トリフルオロ  
 メチル ) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 1  
 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 1  
 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 1  
 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 1  
 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 6 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - ( トリフ  
 ルオロメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 1 - ベンジル - 7 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキ  
 ノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 7 - ( トリフルオロメチル ) - 1  
 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 -  
 イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフ  
 チリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 1 ,  
 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 7 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1  
 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 5 - ナフチ  
 リジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 1  
 , 2 - ジヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 1  
 , 2 - ジヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチ  
 リジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ -  
 1 , 7 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;  
 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1  
 , 2 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 6 - カルボン酸 ; 又は  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチ  
 リジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸。

10

20

30

40

50

## 【請求項 28】

PHD2IC<sub>50</sub> 値によって除されたCPH1IC<sub>50</sub> 値が10より大きい、請求項1から27の何れか一項の化合物。

## 【請求項 29】

医薬として許容される少なくとも1つの賦形剤及び請求項1から28の何れか一項の少なくとも1つの化合物の治療的有効量を含む医薬組成物。

## 【請求項 30】

少なくとも1つの化合物が、虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、癌又は炎症性疾患から選択される少なくとも1つの疾患の治療に対して有効な量で存在する、請求項29の医薬組成物。

10

## 【請求項 31】

少なくとも1つの化合物が対象の血中のエリスロポエチンの量を増加させるのに有効な量で存在する、請求項29の医薬組成物。

## 【請求項 32】

請求項1から28の何れか一項の化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、対象の血中のエリスロポエチンの量を増加させるための方法。

## 【請求項 33】

請求項1から28の何れか一項の少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、対象中のHIFレベル又は活性を増加又は安定化させる方法。

20

## 【請求項 34】

請求項1から28の何れか一項に記載の少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、HIF活性を調節することが望まれている症状を治療する方法。

## 【請求項 35】

前記症状が、虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、癌又は炎症性疾患の少なくとも1つから選択される、請求項34に記載の方法。

## 【請求項 36】

請求項1から28の何れか一項に記載の少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、対象中の低酸素又は虚血関連疾患を治療する方法。

30

## 【請求項 37】

請求項1から28の何れか一項に記載の少なくとも1つの化合物と細胞を接触させることを含む、細胞中のHIFの量を調節する方法。

## 【請求項 38】

請求項1から28の何れか一項に記載の少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、対象中のHIF水酸化を阻害する方法。

## 【請求項 39】

医薬の調製における、請求項1から28の何れか一項に記載の少なくとも1つの化合物の使用。

## 【請求項 40】

対象中のHIFレベル又は活性を増加又は安定化させるための医薬の調製における、請求項1から28の何れか一項に記載の少なくとも1つの化合物の使用。

40

## 【請求項 41】

HIF活性を調節することが望まれる症状を治療するための医薬の調製における、請求項1から28の何れか一項に記載の少なくとも1つの化合物の使用。

## 【請求項 42】

対象中の血液中のエリスロポエチンの量を増加させるための医薬の調製における、請求項1から28の何れか一項に記載の少なくとも1つの化合物の使用。

## 【請求項 43】

対象中の低酸素又は虚血関連疾患を治療するための医薬の調製における、請求項1から28の何れか一項に記載の少なくとも1つの化合物の使用。

50

## 【請求項 4 4】

細胞中の H I F の量を調節するための組成物の調製における、請求項 1 から 2 8 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

## 【請求項 4 5】

細胞中の H I F の量の調節における、請求項 1 から 2 8 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

## 【請求項 4 6】

対象中の H I F 水酸化を阻害するための医薬の調製における、請求項 1 から 2 8 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

## 【請求項 4 7】

対象の血液中のエリスロポエチンのレベルを増加させるための方法において使用するための、請求項 1 から 2 8 の何れか一項の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本願は、2007年4月18日に出願された米国仮出願60/925,285号及び2007年5月4日に出願された米国仮出願60/927,748号(何れも、本明細書中に完全に記載されている如く、参照により、その全体が、あらゆる目的のために本明細書に組み込まれる。)の利益を主張する。

## 【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は、H I F プロリルヒドロキシラーゼなどのプロリルヒドロキシラーゼを阻害することができる化合物、H I F レベルを調節する化合物、H I F を安定化させる化合物、これらの化合物を含む組成物及びH I F レベルを調節するためのこれらの使用方法に関する。前記化合物及び組成物は、虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、癌及び炎症性疾患など、H I F によって調節される疾病又は症状を治療するために使用され得る。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 3】

細胞転写因子H I F (低酸素誘導性因子)は、多岐にわたる生物中で、酸素の恒常性において中心的な位置を占めており、低酸素症に対する応答の中心的な制御因子である。H I F 転写活性によって制御される遺伝子は、血管新生、赤血球新生、ヘモグロビンF産生、エネルギー代謝、炎症、血管運動機能、アポトーシス及び細胞増殖において重大な役割を果たし得る。H I F は、癌(一般に、H I F が上方制御されている。)並びに虚血及び低酸素に対する病態生理学的応答においても役割を果たし得る。

## 【0 0 0 4】

H I F 転写複合体はヘテロ二量体を含む。H I F - は、酸素によって制御されるH I F - サブユニットと二量体を形成する恒常的核タンパク質である。酸素制御は、H I F - サブユニットの水酸化を通じて起こり、次いで、プロテアソームによって迅速に破壊される。酸素添加された細胞では、フォンヒッペル・リンダウ腫瘍抑制タンパク質(p V H L)は水酸化されたH I F - サブユニットに結合し、これにより、それらのユビキチン依存性タンパク質分解を促進する。このプロセスは、低酸素状態で抑制され、H I F - を安定化し、H I F 複合体による転写活性化を促進する。例えば、米国特許第6,787,326号を参照されたい。

## 【0 0 0 5】

H I F - サブユニットの水酸化は、プロリン及びアスパラギン残基上で起こり得、2-オキソグルタル酸依存性酵素のファミリーによって媒介され得る。このファミリーには、ヒトH I F 1 のPr o 4 0 2及びPr o 5 6 4を水酸化するH I F プロリルヒドロキシラーゼイソザイム(P H D)及びヒトH I F 1 のA s n 8 0 3を水酸化する因子阻害

10

20

30

40

50



H I F ( F I H ) が含まれる。F I H 又は P H D の阻害は、H I F 安定化及び転写活性化をもたらす。例えば、「Schofield and Ratcliffe, Nature Rev. Mol. Cell Biol., Vol 5, pages 343 - 354 (2004)」を参照されたい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第6,787,326号

【非特許文献】

【0007】

10

【非特許文献1】Schofield and Ratcliffe, Nature Rev. Mol. Cell Biol., Vol 5, pages 343 - 354 (2004)

【発明の概要】

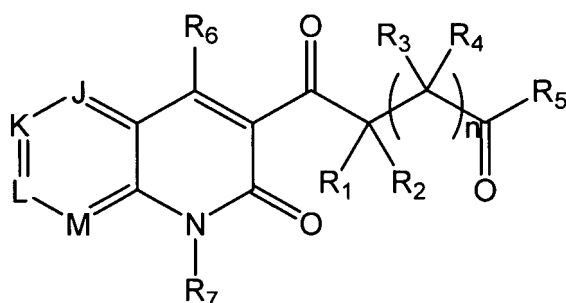
【0008】

一態様において、本発明は、式Iの少なくとも1つの化合物、医薬として許容されるその塩、その互変異性体若しくは互変異性体の医薬として許容される塩；又はこれらの溶媒和物；そのキレート、その非共有複合体、そのプロドラッグ又は前記の何れかの混合物を提供する。

【0009】

20

【化1】



I

30

式中、J、K、L及びMは、C R<sub>8</sub>又はNから独立に選択され、J、K、L及びMの0、1又は2個はNであり；

nは、1から6であり；

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、H、低級アルキル、置換された低級アルキル、低級ハロアルキル若しくは置換された低級ハロアルキルから独立に選択され、又はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、互いに結合して、3員環から6員環若しくは置換された3員環から6員環を形成することができ；

R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、H、低級アルキル、置換された低級アルキル、低級ハロアルキル若しくは置換された低級ハロアルキルから各事例において独立に選択され、又はR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、互いに結合して、3員環から6員環若しくは置換された3員環から6員環を形成することができ；

40

R<sub>5</sub>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、低級アルキル、置換された低級アルキル、低級アルコキシ、置換された低級アルコキシ又はスルファニルから選択され；

R<sub>6</sub>は、H、OH、低級アルコキシ、SH、NH<sub>2</sub>、NH SO<sub>2</sub> R<sub>9</sub>又はスルホニルから選択され；

R<sub>7</sub>は、H、低級アルキル又は置換された低級アルキルから選択され；

各R<sub>8</sub>は、H、F、Cl、Br、I、アルキル、置換されたアルキル、ハロアルキル、ベルハロアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、NR<sub>b</sub> R<sub>c</sub>、C(O)OR<sub>9</sub>、OR<sub>9</sub>、SR<sub>9</sub>、SO<sub>2</sub> R<sub>9</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、アリーール、置換されたアリーール、アリーールアルキル、置換されたアリーールアルキル、ヘテロア

50

リール、置換されたヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換されたヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、置換されたヘテロシクリルアルキル、アルコキシカルボニル、置換されたアルコキシカルボニル又は  $-Y-R_{10}$  から選択され；

$Y$  は、 $-N(R_{11})-Z-$  又は  $-Z-N(R_{11})-$  から選択され；

$Z$  は、 $C(O)$ 、 $SO_2$ 、アルキレン、置換されたアルキレン、アルケニレン、置換されたアルケニレン、アルキニレン又は置換されたアルキニレンから選択され；

$R_9$  は、 $H$ 、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル又は置換されたアルキニルから選択され；

$R_{10}$  は、 $H$ 、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールから選択され；

$R_{11}$  は、 $H$ 、低級アルキル又は置換された低級アルキルから選択され；並びに

$R_b$  及び  $R_c$  は、 $H$ 、低級アルキル、置換された低級アルキル、低級ハロアルキル若しくは置換された低級ハロアルキルから独立に選択され、又は  $R_d$  及び  $R_e$  は、互いに結合して、3員環から6員環若しくは置換された3員環から6員環を形成することができる。

#### 【0010】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $J$ 、 $K$ 、 $L$  及び  $M$  の各々は  $CR_8$  である。他の実施形態において、 $J$ 、 $K$ 、 $L$  及び  $M$  の1つは  $N$  であり、並びに  $J$ 、 $K$ 、 $L$  及び  $M$  の他の3つは  $CR_8$  である。幾つかのこのような実施形態において、 $J$  は  $N$  であり、並びに  $K$ 、 $L$  及び  $M$  は  $CR_8$  である。他のこのような実施形態において、 $K$  は  $N$  であり、並びに  $J$ 、 $L$  及び  $M$  は  $CR_8$  である。さらに別のこのような実施形態において、 $L$  は  $N$  であり、並びに  $J$ 、 $K$  及び  $M$  は  $CR_8$  である。さらに別のこのような実施形態において、 $M$  は  $N$  であり、並びに  $J$ 、 $K$  及び  $L$  は  $CR_8$  である。

#### 【0011】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $R_5$  は  $OH$  である。

#### 【0012】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $R_6$  は  $OH$ 、 $SH$ 、 $NH_2$ 、 $NHSO_2R_9$  又はスルホニルから選択される。幾つかのこのような実施形態において、 $R_6$  は  $OH$  である。

#### 【0013】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $R_8$  の少なくとも1つの例は、置換された若しくは置換されていないアリール、置換された若しくは置換されていないヘテロアリール、置換された若しくは置換されていないシクロアルキル又は置換された若しくは置換されていないヘテロシクリル基である。幾つかのこのような実施形態において、 $R_8$  の少なくとも1つの例はヘテロシクリル基である。他のこのような実施形態において、 $R_8$  の少なくとも1つの例はヘテロアリール基である。他のこのような実施形態において、 $R_8$  の少なくとも1つの例はフェニル又は置換されたフェニル基である。

#### 【0014】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $R_8$  の少なくとも1つの例は、ハロ又は少なくとも1つのハロで置換された部分から独立に選択される。例えば、幾つかの実施形態において、 $R_8$  の少なくとも1つの例は、ハロアルキルである。幾つかの実施形態において、 $R_8$  の少なくとも1つの例はペルハロアルキルである。幾つかのこのような実施形態において、ペルハロアルキルは、 $CF_3$  などのペルフルオロアルキル基である。

#### 【0015】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $n$  は1である。

#### 【0016】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $R_1$  及び  $R_2$  は、 $H$  及び低級アルキルから独立に選択される。幾つかのこのような実施形態において、 $R_1$  及び  $R_2$  の何れもが  $H$  である。幾つかのこのような実施形態において、 $n$  は1である。さらに別のこのような実施形態において、 $R_3$  及び  $R_4$  は  $H$  及び低級アルキルから選択され、幾つかのこのような実

10

20

30

40

50

施形態において、 $R_3$  及び  $R_4$  の何れもが H である。従って、幾つかの実施形態において、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  の全てが H であり、並びに  $n$  が 1 である。

【0017】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $R_3$  及び  $R_4$  は、H 及び低級アルキルから独立に選択される。幾つかのこのような実施形態において、 $R_3$  及び  $R_4$  は、H 及びメチルから独立に選択される。幾つかのこのような実施形態において、 $R_3$  及び  $R_4$  の何れもが H である。

【0018】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $n$  は 1 であり； $R_1$  は H であり； $R_2$  は H であり； $R_3$  は H であり； $R_4$  は H であり； $R_5$  は OH であり； $R_6$  は OH であり又はこれらの塩若しくはプロドラッグである。

10

【0019】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $R_7$  は H である。他の実施形態において、 $R_7$  は低級アルキル基である。幾つかのこのような実施形態において、 $R_7$  はメチルである。さらに別の実施形態において、 $R_7$  はアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル又はハロアルキルから選択される置換された低級アルキルである。

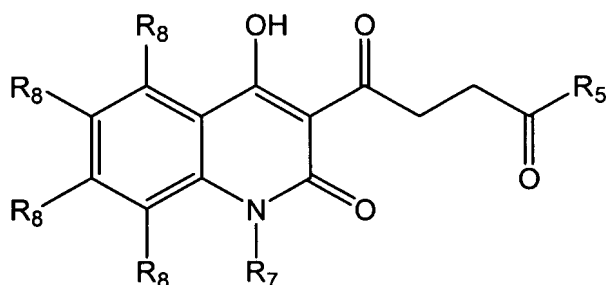
【0020】

幾つかの実施形態において、式 I の化合物は式 I A を有しており、変数  $R_5$ 、 $R_7$  及び各  $R_8$  は上に記載されている態様及び実施形態の何れかに提供されている定義を有する。

20

【0021】

【化 2】



IA

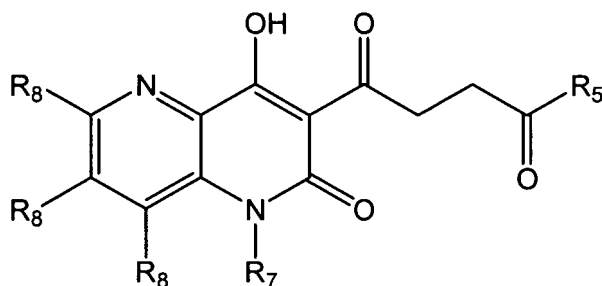
30

【0022】

幾つかの実施形態において、式 I の化合物は式 I B を有しており、変数  $R_5$ 、 $R_7$  及び各  $R_8$  は上に記載されている態様及び実施形態の何れかに提供されている定義を有する。

【0023】

【化 3】



IB

40

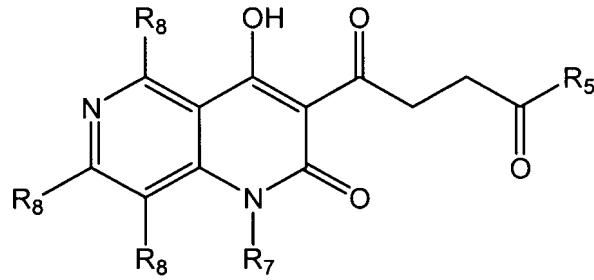
【0024】

幾つかの実施形態において、式 I の化合物は式 I C を有しており、変数  $R_5$ 、 $R_7$  及び各  $R_8$  は上に記載されている態様及び実施形態の何れかに提供されている定義を有する。

【0025】

50

## 【化 4】



IC

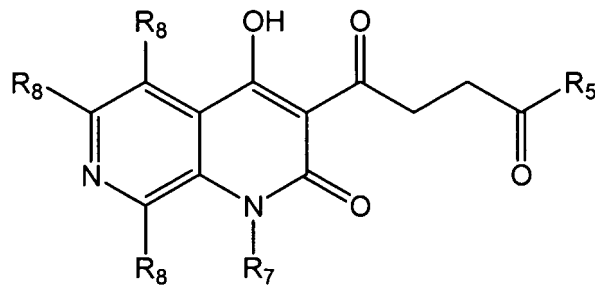
10

## 【0026】

幾つかの実施形態において、式 I の化合物は式 I D を有しており、変数  $R_5$ 、 $R_7$  及び各  $R_8$  は上に記載されている態様及び実施形態の何れかに提供されている定義を有する。

## 【0027】

## 【化 5】



ID

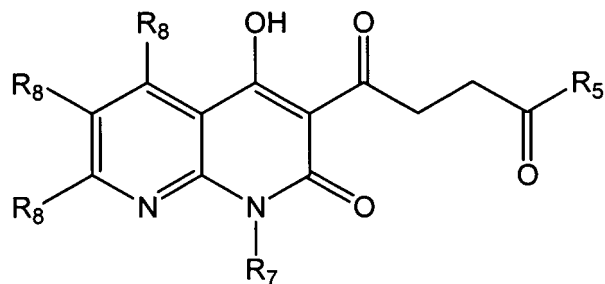
20

## 【0028】

幾つかの実施形態において、式 I の化合物は式 I E を有しており、変数  $R_5$ 、 $R_7$  及び各  $R_8$  は上に記載されている態様及び実施形態の何れかに提供されている定義を有する。

## 【0029】

## 【化 6】



IE

30

## 【0030】

他の実施形態において、化合物は、以下に列記されている化合物の何れか 1 つ若しくは全部から選択され、又はその塩、その互変異性体、又は互変異性体の塩である。

## 【0031】

4 - (4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - (8 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - (7 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノ

40

50

リン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 1 ベンジル - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 5 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 5 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ; 又は

4 - ( 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) 安息香酸。

#### 【 0 0 3 2 】

さらに他の実施形態において、化合物は、以下に列記されている化合物の何れか 1 つ若しくは全部から選択され、又はその塩、その互変異性体、又は互変異性体の塩である。

#### 【 0 0 3 3 】

4 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ( 4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ( 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ( 3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ( 4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ( 3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1

10

20

30

40

50

- , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 6 - ( 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) 安息香酸 ;
- 4 - ( 6 - ( 3 - カルボキシプロパノイル) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) 安息香酸 ;
- 6 - ( 3 - カルボキシプロパノイル) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 ;
- 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボン酸 ;
- 4 - ( 6 - シクロプロピル - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 6 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 8 - クロロ - 7 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 7 , 8 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - カルボン酸 ;
- 4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 6 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 7 - ( トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 7 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル) - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボン酸 ;
- 4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 6 - フェニル - 7 - ( トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 7 - ( チオフェン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 7 - ( チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 6 - ( チオフェン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 6 - ( チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 6 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 7 - ( トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 1 - ベンジル - 7 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキシ - 7 - ( トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキシ酪酸 ;
- 4 - ( 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフ

チリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 7 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 6 - カルボン酸 ; 又は

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸。

#### 【 0 0 3 4 】

幾つかの実施形態において、少なくとも 1 つの化合物は塩である。このような塩は無水物であり得、又は水和物として水と会合し得る。

#### 【 0 0 3 5 】

幾つかの実施形態において、化合物はプロドラッグである。幾つかのこのような実施形態において、化合物は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシルエステルなどの ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキルエステルである。

#### 【 0 0 3 6 】

幾つかの実施形態において、前記化合物は、 P H D 2 I C<sub>50</sub> 値によって除された C P H 1 I C<sub>50</sub> 値が 5 より大きい、 8 より大きい、 10 より大きい、 15 より大きい、 20 より大きい又はさらに大きい化合物である。幾つかのこのような実施形態において、 P H D 2 I C<sub>50</sub> 値によって除された C P H 1 I C<sub>50</sub> 値は 10 より大きい。

#### 【 0 0 3 7 】

医薬として許容される少なくとも 1 つの担体及び本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも 1 つの化合物の治療的有効量を含む医薬組成物も本明細書において提供される。このような実施形態において、少なくとも 1 つの化合物が、虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、癌又は炎症性疾患から選択される少なくとも 1 つの疾患の治療に対して有効な量で存在する。

#### 【 0 0 3 8 】

幾つかの実施形態において、本発明は、対象の血液中のエリスロポエチンの量を増加させるのに有効な量で前記実施形態の何れかの化合物を含む医薬組成物を提供する。

#### 【 0 0 3 9 】

赤血球新生刺激剤又は化学療法剤などの少なくとも 1 つのさらなる化合物と組み合わせ、医薬として許容される少なくとも 1 つの担体及び本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも 1 つの化合物の治療的有効量を含む医薬組成物がさらに提供される。

#### 【 0 0 4 0 】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも 1 つの化合物を対象に投与することによって、対象中の H I F レベル又は活性を増加又は安定化させる方法がさらに提供される。

#### 【 0 0 4 1 】

10

20

30

40

50

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、HIF活性を調節することが望まれている症状を治療する方法がさらに提供される。幾つかのこのような実施形態において、前記症状は、虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、癌又は炎症性疾患の少なくとも1つから選択される。

【0042】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、対象中の低酸素又は虚血関連疾患を治療する方法も提供される。

【0043】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、対象中の貧血を治療する方法も提供される。

10

【0044】

対象の血液又は血漿中のエリスロポエチンの量を増加させるための方法も提供される。このような方法は、実施形態の何れか1つの化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む。従って、幾つかの実施形態において、実施形態の何れか1つの化合物が対象の血液中のエリスロポエチンのレベルを増加させるための方法において使用される。

【0045】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物と細胞を接触させることを含む、細胞中のHIFの量を調節する方法がさらに提供される。

【0046】

20

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、対象中のヘモグロフィンFの量を増加させる方法がさらに提供される。

【0047】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、対象中の血管新生を治療する方法も提供される。

【0048】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物の治療的有効量を患者に投与することを含む、このような治療を必要としている患者中の少なくとも1つの疾病を治療する方法がさらに提供される。幾つかのこのような実施形態において、前記少なくとも1つの疾病は、虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、癌又は炎症性疾患から選択される。

30

【0049】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、対象中のHIF水酸化を阻害する方法も提供される。

【0050】

幾つかの実施形態において、化合物のHIFPHD阻害活性IC<sub>50</sub>値は40 μM又はそれ以下である。他の実施形態において、化合物のHIFPHD阻害活性IC<sub>50</sub>値は10 μM又はそれ以下である。

【0051】

幾つかの実施形態において、前記実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物は、医薬の調製において使用される。

40

【0052】

幾つかのこのような実施形態において、前記実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物は、対象中のHIFレベル又は活性を増加又は安定化させるための医薬の調製において使用される。

【0053】

幾つかのこのような実施形態において、前記実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物は、HIF活性を調節することが望まれる症状を治療するための医薬の調製において使用される。幾つかのこのような実施形態において、前記症状は、虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、癌又は炎症性疾患

50



の少なくとも１つから選択される。

【００５４】

幾つかのこのような実施形態において、前記実施形態の何れかの少なくとも１つの化合物は、対象中の低酸素又は虚血関連疾患を治療するための医薬の調製において使用される。

【００５５】

幾つかのこのような実施形態において、前記実施形態の何れかの少なくとも１つの化合物は、細胞中のＨＩＦの量を調節するための医薬の調製において使用される。幾つかの実施形態において、前記実施形態の何れかの少なくとも１つの化合物は、細胞中のＨＩＦの量を調節するために使用される。

10

【００５６】

幾つかの実施形態において、前記実施形態の何れかの少なくとも１つの化合物は、対象中の血管新生を調節するための医薬の調製において使用される。

【００５７】

幾つかの実施形態において、前記実施形態の何れかの少なくとも１つの化合物は、対象中のＨＩＦ水酸化を阻害するための医薬の調製において使用される。

【００５８】

幾つかの実施形態において、前記実施形態の何れかの少なくとも１つの化合物は、貧血を治療するための医薬の調製において使用される。

【００５９】

20

本発明の他の目的、特徴及び利点は、以下の記述及び特許請求の範囲から、当業者に明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【００６０】

【図１】図１は、ストレプトアビジン - APC - ヒドロキシプロリルＨＩＦ１ ペプチドとのEu - VCBの相互作用によって生じた、バックグラウンドに対する蛍光シグナルの比を表すグラフである。

【図２Ａ】図２Ａ及び２Ｂは、ストレプトアビジン - APC - HIF１ ペプチド（水酸化されていない）とのEu - VCBの相互作用によって生じた、バックグラウンドに対するストレプトアビジン - APC - ヒドロキシプロリルＨＩＦ１ ペプチドとのEu - VCBの相互作用によって生じたTR - FRETシグナルの比を表すグラフである。図２Ａは０から１２５ nMのペプチド範囲を表す。

30

【図２Ｂ】図２Ａ及び２Ｂは、ストレプトアビジン - APC - HIF１ ペプチド（水酸化されていない）とのEu - VCBの相互作用によって生じた、バックグラウンドに対するストレプトアビジン - APC - ヒドロキシプロリルＨＩＦ１ ペプチドとのEu - VCBの相互作用によって生じたTR - FRETシグナルの比を表すグラフである。図２Ｂは０から１０ nMのペプチド範囲を表す。

【図３Ａ】図３Ａ及び３Ｂは、HIF１ ペプチドのHIF PHD２水酸化を測定するためのVCB結合及びTR - FRET検出を表すグラフである。図３Ａは、HIF PDH２酵素の増加する量とともに、HIF１ ペプチドの水酸化に対する経時変化を表している。

40

【図３Ｂ】図３Ａ及び３Ｂは、HIF１ ペプチドのHIF PHD２水酸化を測定するためのVCB結合及びTR - FRET検出を表すグラフである。図３Ｂは、酵素濃度の増加とともに初速度を表している。

【図４】図４は、ビヒクル（底部の線）並びに実施例４、実施例７及び実施例８の各々の５０ mg / kg POの投与後の時間の関数としての血漿中のエリスロポエチン（Epo）のレベルを表すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【００６１】

別段の記載がなければ、本明細書及び特許請求の範囲中で使用されている成分の量、反

50

応の条件などを表す全ての数字は、全ての事例において「約」という用語によって修飾されているものと理解しなければならない。従って、別段の記載がなければ、以下の明細書及び添付の特許請求の範囲に記載されている数的パラメータは、それぞれの試験測定において見出される標準偏差に応じて変動し得る近似である。

【0062】

本明細書において使用される、全ての変数が化学式中に2回以上出現する場合には、各出現におけるその定義は、全ての他の出現におけるその定義とは独立している。化学構造と化学名が抵触する場合には、化学構造が化合物の種類を決定する。本開示の化合物は1つ又はそれ以上のキラル中心及び/又は二重結合を含有し得、従って、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、鏡像異性体又はジアステレオマーなどの立体異性体として存在し得る。従って、相対的立体配置とともに、全体又は部分が図示されている本明細書の範囲に属するあらゆる化学的構造は、立体異性体的に純粋な形態（例えば、幾何異性的に純粋、鏡像異性的に純粋又はジアステレオマーとして純粋）並びに鏡像異性体及び立体異性体の混合物などの表記化合物の全ての可能な鏡像異性体及び立体異性体を包含する。鏡像異性体及び立体異性体の混合物は、当業者に周知の分離技術又はキラル合成技術を用いて、成分の鏡像異性体又は立体異性体へ分割することができる。

10

【0063】

式Iの化合物には、式Iの化合物の光学異性体、ラセミ体及びこれらの他の混合物が含まれるが、これらに限定されない。これらの状況において、単一の鏡像異性体又はジアステレオマー、すなわち、光学的に活性な形態は、不斉合成によって又はラセミ体の分割によって取得することができる。ラセミ体の分割は、例えば、分割剤の存在下での結晶化、又は例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）カラムを使用するクロマトグラフィーなどの慣用法によって達成することができる。さらに、式Iの化合物には、二重結合を有する化合物のZ及びE形態（又はシス及びトランス形態）が含まれる。

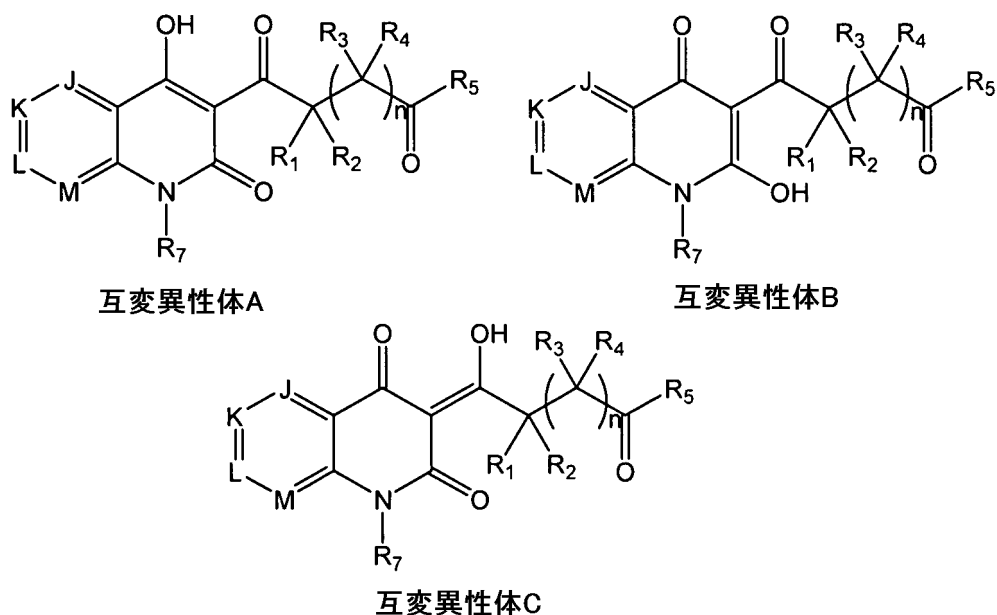
20

【0064】

本発明の化合物は、複数の互変異性形態で存在し得る。これらの形態は、「互変異性体A」、「互変異性体B」及び「互変異性体C」として以下で記載される。

【0065】

【化7】



30

40

【0066】

本発明の化合物は、構造的に図示され、「互変異性体A」形態の化合物として命名されている。しかしながら、化合物は、「互変異性体B」又は「互変異性体C」形態でも存在し得、「互変異性体B」形態又は「互変異性体C」形態又は別の互変異性体形態の化合物

50

が本発明の一部であると明示的に考えられることが具体的に想定される。

【0067】

本開示の化合物には、式 I の化合物及び医薬として許容されるその形態が含まれるが、これらに限定されない。本明細書中に記載されている化合物の医薬として許容される形態には、医薬として許容される塩、溶媒和物、結晶形態（多型及び包接化合物を含む。）、キレート、非共有複合体、プロドラッグ及びこれらの混合物が含まれる。ある種の実施形態において、本明細書中に記載されている化合物は医薬として許容される塩の形態である。本明細書において使用される「化合物」という用語は、化合物そのもののみならず、医薬として許容されるその塩、その溶媒和物、そのキレート、その非共有複合体、そのプロドラッグ及び前述のあらゆるものの混合物も包含する。

10

【0068】

上述されているように、プロドラッグも、化学的実体、例えば、式 I の化合物のエステル又はアミド誘導体の範囲に属する。「プロドラッグ」という用語は、患者に投与されたときに、例えば、プロドラッグの代謝的加工の際に、式 I の化合物になるあらゆる化合物を含む。プロドラッグの例には、アセタート、ホルマート、ベンゾアート、カルボメトキシ、カルボエトキシ及び式 I の化合物中の官能基の同様の誘導体（アルコール、カルボン酸、エーテル、エステル又はアミン基など）が含まれるが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、式 I の化合物のプロドラッグは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルエステルなどのエステルである。

【0069】

「溶媒和物」という用語は、溶媒と化合物の相互作用によって形成される化合物を表す。適切な溶媒和物は、水和物（一水和物及び半水和物を含む。）などの医薬として許容される水和物である。

20

【0070】

「アルキル」は、親アルカンの単一の炭素原子から 1 つの水素原子を除去することによって得られた飽和の、分岐、直鎖又は環状の一価炭化水素基を表す。典型的なアルキル基には、メチル、エチル、プロピル（プロパン - 1 - イル、プロパン - 2 - イル及びシクロプロパン - 1 - イルなど）、ブチル（ブタン - 1 - イル、ブタン - 2 - イル、2 - メチル - プロパン - 1 - イル、2 - メチル - プロパン - 2 - イル、シクロブタン - 1 - イル、tert - ブチルなど）などが含まれるが、これらに限定されない。ある種の実施形態において、アルキル基は 1 から 20 個の炭素原子を含む。本明細書において使用される「低級アルキル」という用語は、1 から 6 個の炭素原子を含むアルキル基を表す。

30

【0071】

「アルケニル」は、親アルケンの単一の炭素原子から 1 つの水素原子を除去することによって得られ、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を有する不飽和の、分岐、直鎖又は環状炭化水素基を表す。アルケニル基は、二重結合について、Z 型又は E 型（シス又はトランス）の何れかであり得る。典型的なアルケニル基には、エテニル；プロパ - 1 - エン - 1 - イル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル、プロパ - 2 - エン - 1 - イル（アリル）、プロパ - 2 - エン - 2 - イル、シクロプロパ - 1 - エン - 1 - イル；シクロプロパ - 2 - エン - 1 - イルなどのプロベニル；ブタ - 1 - エン - 1 - イル、ブタ - 1 - エン - 2 - イル、2 - メチル - プロパ - 1 - エン - 1 - イル、ブタ - 2 - エン - 1 - イル、ブタ - 2 - エン - 1 - イル、ブタ - 2 - エン - 2 - イル、ブタ - 1, 3 - ジエン - 1 - イル、ブタ - 1, 3 - ジエン - 2 - イル、シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル、シクロブタ - 1 - エン - 3 - イル、シクロブタ - 1, 3 - ジエン - 1 - イルなどのブテニルなどが含まれるが、これらに限定されない。ある種の実施形態において、アルケニル基は 2 から 20 個の炭素原子を有し、別の実施形態において、2 から 6 個の炭素原子を有する（すなわち、「低級アルケニル」）。

40

【0072】

「アルキニル」は、親アルキンの単一の炭素原子から 1 つの水素原子を除去することによって得られ、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する不飽和の、分岐又は直鎖炭

50

化水素を表す。典型的なアルキニル基には、エチニル；プロピニル；ブチニル、2 - ペンチニル、3 - ペンチニル、2 - ヘキシニル、3 - ヘキシニルなどが含まれるが、これらに限定されない。ある種の実施形態において、アルキニル基は2 から20個の炭素原子を有し、別の実施形態において、2 から6個の炭素原子を有する（すなわち、「低級アルキニル」）。

#### 【0073】

「アルコキシ」は、基 - OR（Rは、本明細書に定義されているアルキル基を表す。）を表す。代表的な例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロヘキシルオキシなどが含まれるが、これらに限定されない。典型的なアルコキシ基は、R基中に1 から10個の炭素原子、1 から6個の炭素原子又は1 から4個の炭素原子を含む。低級アルコキシ基は、(C<sub>1-6</sub>)アルキル基を含み、幾つかの実施形態においては、(C<sub>1-4</sub>)アルキル基を含み得る。

10

#### 【0074】

「アルコキシカルボニル」は、基 - C(O) - OR（Rは、「アルコキシ」に関して上に定義されているとおりである。）を表す。

#### 【0075】

「アルキレン」は、2つの水素原子の除去によって、親アルカンから誘導された二価の飽和炭化水素基を表す。アルキレン基の例には、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)(H)-などが含まれるが、これらに限定されない。

20

#### 【0076】

「アルケニレン」は、親アルケンから2つの水素原子を除去することによって誘導された、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を有する二価の不飽和炭化水素基を表す。アルケニル基は、二重結合について、Z型又はE型（シス又はトランス）の何れかであり得る。アルケニレン基の例には、-CH=CH-、-CH=C(H)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(H)=C(H)CH<sub>2</sub>-などが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0077】

「アルキニレン」は、親アルキンから2つの水素原子を除去することによって誘導された、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を有する二価の不飽和炭化水素基を表す。アルキニレン基の例には、-C≡C-、-CH<sub>2</sub>C≡C-、-CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>-が含まれるが、これらに限定されない。

30

#### 【0078】

「アリール」とは、親芳香環系の単一の炭素原子から1つの水素原子を除去することによって誘導された一価の芳香族炭化水素基を表す。アリールは、5員及び6員の炭素環式芳香環、例えば、ベンゼン；少なくとも1つの環が炭素環及び芳香族である二環式環系、例えば、ナフタレン、インダン及びテトラリン；並びに少なくとも1つの環が炭素環及び芳香族である三環式環系、例えば、フルオレンを包含する。例えば、アリールは、N、O及びSから選択される1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含有する5員から7員のヘテロ環式環に縮合された5員及び6員の炭素環式芳香環を含む。ある種の実施形態において、アリール基は6から10個の炭素原子を含むことができる。しかしながら、アリールは、以下で別途定義されているヘテロアリールを決して包含せず、又は重複しない。従って、1つ又はそれ以上の炭素環式芳香環が複素環式芳香環と縮合されている場合には、本明細書中での定義によれば、生じた環系はヘテロアリールであり、アリールではない。

40

#### 【0079】

「アリールアルキル」又は「アラルキル」は、炭素原子（典型的には（但し、常にではない。）末端の炭素原子）に結合されている水素原子の1つがアリール基で置換されている脂環式アルキル基を表す。典型的なアリールアルキル基には、ベンジル、2 - フェニルエタン - 1 - イル、ナフチルメチル、2 - ナフチルエタン - 1 - イル、ナフトベンジル、2 - ナフトフェニルエタン - 1 - イルなどが含まれるが、これらに限定されない。ある種の実施形態において、アリールアルキル基は、(C<sub>6-30</sub>)アリールアルキルであり

50

得、例えば、アリールアルキル基のアルキル基は ( $C_{1-10}$ ) であり得、アリール部分が ( $C_{5-20}$ ) であり得る。

【0080】

「アリールアルケニル」は、アルケニル基の水素原子の1つへの結合がアリール基への結合で置換されているアルケニル基を表す。

【0081】

「アリールアルキニル」は、アルキニル基の水素原子の1つへの結合がアリール基への結合で置換されているアルキニル基を表す。

【0082】

「カルボニル」は、基 - C ( O ) 基を表す。

10

【0083】

「カルボキシ」は、基 - C ( O ) OH を表す。

【0084】

「シアノ」は、基 - CN を表す。

【0085】

「シクロアルキル」は、飽和又は不飽和の環状アルキル基を表す。飽和の特定のレベルが予定されている場合には、「シクロアルカニル」又は「シクロアルケニル」という命名法が使用される。典型的なシクロアルキル基には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンなどから得られる基が含まれるが、これらに限定されない。ある種の実施形態において、シクロアルキル基は、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、例えば、 $C_{3-6}$  シクロアルキルなどであり得る。

20

【0086】

「複素環式」、「ヘテロシクロ」又は「ヘテロシクリル」は、1つ又はそれ以上の炭素原子（及び付随する全ての水素原子）が同一又は別異のヘテロ原子及びその付随する水素原子で、適宜、独立に置換されている飽和又は不飽和の、非芳香族の環状炭化水素基を表す。炭素原子を置換するための典型的なヘテロ原子には、N、O及びSが含まれるが、これらに限定されない。典型的なヘテロシクリル基には、エポキシド、イミダゾリジン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランなどから誘導される基が含まれるが、これらに限定されない。置換されたヘテロシクリルには、ピペリジニル N - オキシド、モルホリニル - N - オキシド、1 - オキソ - チオモルホリニル及び 1, 1 - ジオキソ - 1 - チオモルホリニルなど、1つ又はそれ以上のオキソ (= O) 又はオキシド (- O - ) 置換基で置換された環系も含まれる。

30

【0087】

「ヘテロシクリルアルキル」は、アルキルの水素原子の1つがヘテロシクリル基への結合で置換されているアルキル基を表す。ヘテロシクリルアルキル基の例には、モルホリニルメチル、モルホリニルエチル、テトラヒドロフラニルメチル、ピペリジニルメチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0088】

「疾病」とは、あらゆる疾病、疾患、症状、症候又は兆候を表す。

40

【0089】

「ハロ」又は「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード基を表す。

【0090】

「ハロアルキル」とは、少なくとも1つの水素がハロゲンで置換されているアルキル基を表す。従って、「ハロアルキル」という用語には、モノハロアルキル（1つのハロゲン原子で置換されたアルキル）及びポリハロアルキル（2つ又はそれ以上のハロゲン原子で置換されたアルキル）が含まれる。「ペルハロアルキル」という用語は、別段の記載がなければ、水素原子の各々がハロゲン原子で置換されているアルキル基を意味する。例えば、「ペルハロアルキル」という用語には、トリフルオロメチル、ペンタクロロエチル、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ブロモ - 2 - クロロエチルなどが含まれるが、これらに限

50

定されない。

【0091】

「ヘテロアリアル」は、親ヘテロ芳香環系の単一原子から1つの水素原子を除去することによって得られた一価のヘテロ芳香基を表す。ヘテロアリアルは、N、O及びSから選択される、1つ又はそれ以上の、例えば、1から4個の、又はある種の実施形態においては1から3個のヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素である5員から7員の芳香族単環式環；並びにN、O及びSから選択される、1つ又はそれ以上の、例えば、1から4個の、又はある種の実施形態においては1から3個のヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素であり、及び少なくとも1つのヘテロ原子が芳香環中に存在する多環式環系を包含する。例えば、ヘテロアリアルには、5員から7員のシクロアルキル環又は炭素環式芳香環に縮合された5員から7員のヘテロ芳香環及び5員から7員のヘテロ環式環に縮合された5員から7員のヘテロ芳香環が含まれる。環の唯一つが1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含有する縮合された二環式のヘテロアリアル環系に関しては、付着点はヘテロ芳香環又は炭素環式環であり得る。ヘテロアリアル基中のS及びO原子の総数が1を超える場合には、ヘテロ原子は互いに隣接していない。ある実施形態において、ヘテロアリアル基中のS及びO原子の総数は2以下である。ある実施形態において、芳香族複素環中のS及びO原子の総数は1以下である。ヘテロアリアルは、上に定義されているアリアルを包含せず、又は上に定義されているアリアルと重複しない。典型的なヘテロアリアル基には、アクリジン、アルシンドール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフエン、トリアゾール、キサンテンなどから誘導される基が含まれるが、これらに限定されない。ある種の実施形態において、ヘテロアリアル基は、5員から20員の間のヘテロアリアル、例えば、5員から10員のヘテロアリアルなどであり得る。ある種の実施形態において、ヘテロアリアル基は、チオフエン、ピロール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、オキサゾール及びピラジンに由来し得るヘテロアリアル基であり得る。

10

20

30

40

50

【0092】

「ヘテロアリアルアルキル」又は「ヘテロアラルキル」は、炭素原子、典型的な末端の炭素原子又は $sp^3$ 炭素原子に結合された水素原子の1つがヘテロアリアル基で置換されている脂環式のアルキル基を表す。特異的なアルキル部分が意図される場合には、ヘテロアリアルアルカニル、ヘテロアリアルアルケニル及び/又はヘテロアリアルアルキニルという命名法が使用される。ある種の実施形態において、ヘテロアリアルアルキル基は、6員から30員のヘテロアリアルアルキルであり得、例えば、ヘテロアリアルアルキルのアルキル部分は、1から10員を含むことができ、ヘテロアリアルアルキルのヘテロアリアル部分は5から20員を含むことができる。

【0093】

「スルホニル」は、基-S(O)<sub>2</sub>R(Rは、本明細書中に定義されているアルキル、置換されたアルキル、置換されたシクロアルキル、置換されたヘテロシクリル、置換されたアリアル又は置換されたヘテロアリアル基である。)を表す。代表例には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0094】

「スルファニル」は、基-SR(Rは、本明細書中に定義されているように場合によって置換され得る、本明細書中に定義されているアルキル、置換されたアルキル、置換されたシクロアルキル、置換されたヘテロシクリル、置換されたアリアル又は置換されたヘテ

ロアリール基である。)を表す。代表例には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなどが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0095】

「医薬として許容される」とは、動物中、より具体的にはヒト中での使用に関して一般的に認知されていることを表す。

#### 【0096】

「医薬として許容される塩」は、医薬として許容され、及び親化合物の所望される薬理的活性を有する化合物の塩を表す。このような塩には、(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸とともに形成される酸付加塩若しくは酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸などの有機酸とともに形成される酸付加塩、又は(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン(例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン又はアルミニウムイオン)によって置換されている場合に、若しくはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミンなどの有機塩基と配位している場合に形成される塩が含まれる。

10

#### 【0097】

「医薬として許容される賦形剤」、「医薬として許容される担体」又は「医薬として許容される佐剤」は、それぞれ、本開示の少なくとも1つの化合物と一緒に投与される賦形剤、担体又は佐剤を表す。「医薬として許容されるビヒクル」とは、本開示の少なくとも1つの化合物と一緒に投与される希釈剤、佐剤、賦形剤又は担体の何れをも表す。

20

#### 【0098】

「立体異性体」は、構成成分原子の配置が空間的に異なる異性体を表す。互いに鏡像であり、光学的に活性である立体異性体は「鏡像異性体」と称され、互いに鏡像でなく、光学的に活性でない立体異性体は「ジアステレオマー」と称される。

#### 【0099】

「対象」は、哺乳動物とヒトを含む。「ヒト」及び「対象」という用語は、本明細書中において互換的に使用される。

#### 【0100】

30

「置換された」とは、1つ又はそれ以上の水素原子が同じ又は異なる置換基でそれぞれ独立に置換された基を表す。典型的な置換基には、 $-X$ 、 $-R_{11}$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-SH$ 、 $=S$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $=NR_{11}$ 、 $-CX_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_{11})(OR_{12})$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(S)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(S)OR_{11}$ 、 $-NR_{13}C(O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{13}C(S)NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{13}C(NR_{11})NR_{11}R_{12}$ 、 $-C(NR_{11})NR_{11}R_{12}$ 、 $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{13}S(O)_2R_{11}$ 、 $-NR_{13}C(O)R_{11}$  及び  $-S(O)R_{11}$  (各  $X$  は、独立にハロゲンであり；各  $R_{11}$  及び  $R_{12}$  は、独立に、水素、アルキル、置換されたアルキル、1つ又はそれ以上の  $-O-$  又は  $-S-$  基によって分断されているアルキル、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、置換されたアリールアルキル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換されたヘテロアリールアルキル、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(O)R_{13}$  又は  $-S(O)_2R_{13}$  又は  $R_{11}$  及び  $R_{12}$  が結合している原子と一緒に、 $R_{11}$  及び  $R_{12}$  が場合によって、1つ又はそれ以上のヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、ヘテロアリール又は置換されたヘテロアリール環を形成し；並びに  $R_{13}$  及び  $R_{14}$  が、独立に、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、置換されたアリールアルキル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロシクリル、置換

40

50

【 0 1 0 1 】

【 0 1 0 2 】

【 0 1 0 3 】

【 0 1 0 4 】

【 0 1 0 5 】

【化 8】



医薬として許容されるその塩、その互変異性体又は互変異性体の医薬として許容される塩



；若しくはこれらの溶媒和物；そのキレート、その非共有複合体、そのプロドラッグ又は前記の何れかの混合物を提供する。

式中、J、K、L及びMは、 $CR_8$ 又はNから独立に選択され、J、K、L及びMの0、1又は2個はNであり；

nは、1から6であり；

$R_1$ 及び $R_2$ は、H、低級アルキル、置換された低級アルキル、低級ハロアルキル若しくは置換された低級ハロアルキルから独立に選択され、又は $R_1$ 及び $R_2$ は、互いに結合して、3員環から6員環若しくは置換された3員環から6員環を形成することができ；

$R_3$ 及び $R_4$ は、H、低級アルキル、置換された低級アルキル、低級ハロアルキル若しくは置換された低級ハロアルキルから各事例において独立に選択され、又は $R_3$ 及び $R_4$ は、互いに結合して、3員環から6員環若しくは置換された3員環から6員環を形成することができ；

10

$R_5$ は、OH、SH、 $NH_2$ 、低級アルキル、置換された低級アルキル、低級アルコキシ、置換された低級アルコキシ又はスルファニルから選択され；

$R_6$ は、H、OH、低級アルコキシ、SH、 $NH_2$ 、 $NHSO_2R_9$ 又はスルホニルから選択され；

$R_7$ は、H、低級アルキル又は置換された低級アルキルから選択され；

各 $R_8$ は、H、F、Cl、Br、I、アルキル、置換されたアルキル、ハロアルキル、ベルハロアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、 $NR_bR_c$ 、 $C(O)OR_9$ 、 $OR_9$ 、 $SR_9$ 、 $SO_2R_9$ 、CN、 $NO_2$ 、アリー

20

ール、置換されたアリーール、アリーールアルキル、置換されたアリーールアルキル、ヘテロアリーール、置換されたヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、置換されたヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、置換されたヘテロシクリルアルキル、アルコキシカルボニル、置換されたアルコキシカルボニル又は $-Y-R_{10}$ から独立に選択され；

Yは、 $-N(R_{11})-Z-$ 又は $-Z-N(R_{11})-$ から選択され；

Zは、 $C(O)$ 、 $SO_2$ 、アルキレン、置換されたアルキレン、アルケニレン、置換されたアルケニレン、アルキニレン又は置換されたアルキニレンから選択され；

$R_9$ は、H、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル又は置換されたアルキニルから選択され；

30

$R_{10}$ は、H、ヘテロシクリル、置換されたヘテロシクリル、アリーール、置換されたアリーール、ヘテロアリーール又は置換されたヘテロアリーールから選択され；

$R_{11}$ は、H、低級アルキル又は置換された低級アルキルから選択され；並びに

$R_b$ 及び $R_c$ は、H、低級アルキル、置換された低級アルキル、低級ハロアルキル若しくは置換された低級ハロアルキルから独立に選択され、又は $R_d$ 及び $R_e$ は、互いに結合して、3員環から6員環若しくは置換された3員環から6員環を形成することができる。

#### 【0106】

式Iの化合物の幾つかの実施形態において、J、K、L及びMの各々は $CR_8$ である。他の実施形態において、J、K、L及びMの1つはNであり、並びにJ、K、L及びMの他の3つは $CR_8$ である。幾つかのこのような実施形態において、JはNであり、並びにK、L及びMは $CR_8$ である。他のこのような実施形態において、KはNであり、並びにJ、L及びMは $CR_8$ である。さらに別のこのような実施形態において、LはNであり、並びにJ、K及びMは $CR_8$ である。さらに別のこのような実施形態において、MはNであり、並びにJ、K及びLは $CR_8$ である。

40

#### 【0107】

式Iの化合物の幾つかの実施形態において、 $R_5$ はOHである。

#### 【0108】

式Iの化合物の幾つかの実施形態において、 $R_6$ はOH、SH、 $NH_2$ 、 $NHSO_2R_9$ 又はスルホニルから選択される。幾つかのこのような実施形態において、 $R_6$ はOHである。

50

## 【0109】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $R_8$  の少なくとも 1 つの例は、置換された若しくは置換されていないアリール、置換された若しくは置換されていないヘテロアリール、置換された若しくは置換されていないシクロアルキル又は置換された若しくは置換されていないヘテロシクリル基である。幾つかのこのような実施形態において、 $R_8$  の少なくとも 1 つの例はヘテロシクリル基である。他のこのような実施形態において、 $R_8$  の少なくとも 1 つの例はヘテロアリール基である。他のこのような実施形態において、 $R_8$  の少なくとも 1 つの例はフェニル又は置換されたフェニル基である。

## 【0110】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $R_8$  の少なくとも 1 つの例は、ハロ又は少なくとも 1 つのハロで置換された部分から独立に選択される。例えば、幾つかの実施形態において、 $R_8$  の少なくとも 1 つの例は、ハロアルキルである。幾つかの実施形態において、 $R_8$  の少なくとも 1 つの例はペルハロアルキルである。幾つかのこのような実施形態において、ペルハロアルキルは、 $CF_3$  などのペルフルオロアルキル基である。

10

## 【0111】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $R_8$  の少なくとも 1 つの例は、実施例の化合物の何れかにおいて  $R_8$  に対応する基の何れかである。

## 【0112】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $n$  は 1 である。

## 【0113】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $R_1$  及び  $R_2$  は、 $H$  及び低級アルキルから独立に選択される。幾つかのこのような実施形態において、 $R_1$  及び  $R_2$  の何れもが  $H$  である。

20

## 【0114】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $R_3$  及び  $R_4$  は、 $H$  及び低級アルキルから独立に選択される。幾つかのこのような実施形態において、 $R_3$  及び  $R_4$  は、 $H$  及びメチルから独立に選択される。幾つかのこのような実施形態において、 $R_3$  及び  $R_4$  の何れもが  $H$  である。

## 【0115】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $n$  は 1 であり； $R_1$  は  $H$  であり； $R_2$  は  $H$  であり； $R_3$  は  $H$  であり； $R_4$  は  $H$  であり； $R_5$  は  $OH$  であり； $R_6$  は  $OH$  であり又はこれらの塩若しくはプロドラッグである。

30

## 【0116】

式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $R_7$  は  $H$  である。他の実施形態において、 $R_7$  は低級アルキル基である。幾つかのこのような実施形態において、 $R_7$  はメチルである。さらに別の実施形態において、 $R_7$  はアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル及びアルコキシアルキル又はハロアルキルから選択される置換された低級アルキルである。

## 【0117】

一実施形態において、式 I の化合物は本明細書中に記載されている実施例の化合物の何れか 1 つである。

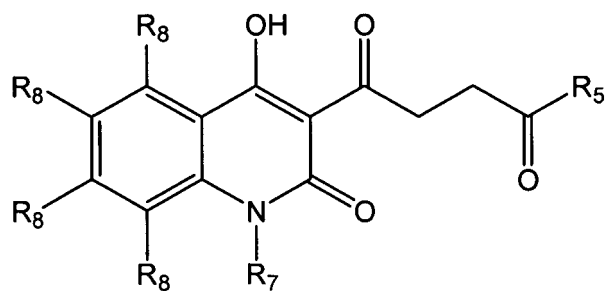
40

## 【0118】

幾つかの実施形態において、式 I の化合物は式 I A を有しており、変数  $R_5$ 、 $R_7$  及び各  $R_8$  は上に記載されている態様及び実施形態の何れかに提供されている定義を有する。

## 【0119】

【化 9】



IA

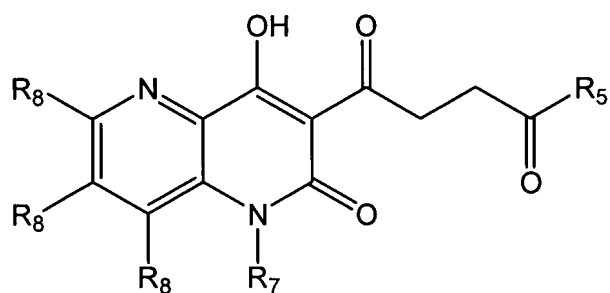
10

【 0 1 2 0 】

幾つかの実施形態において、式 I の化合物は式 I B を有しており、変数  $R_5$ 、 $R_7$  及び各  $R_8$  は上に記載されている態様及び実施形態の何れかに提供されている定義を有する。

【 0 1 2 1 】

【化 1 0】



IB

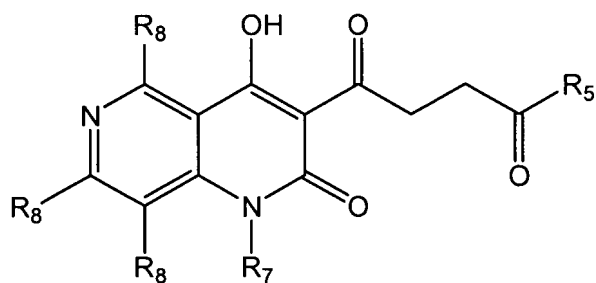
20

【 0 1 2 2 】

幾つかの実施形態において、式 I の化合物は式 I C を有しており、変数  $R_5$ 、 $R_7$  及び各  $R_8$  は上に記載されている態様及び実施形態の何れかに提供されている定義を有する。

【 0 1 2 3 】

【化 1 1】



IC

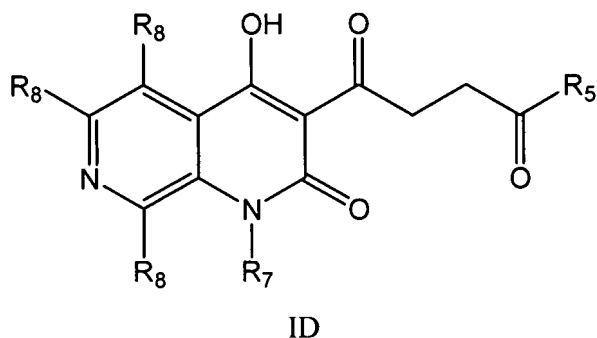
40

【 0 1 2 4 】

幾つかの実施形態において、式 I の化合物は式 I D を有しており、変数  $R_5$ 、 $R_7$  及び各  $R_8$  は上に記載されている態様及び実施形態の何れかに提供されている定義を有する。

【 0 1 2 5 】

## 【化 1 2】



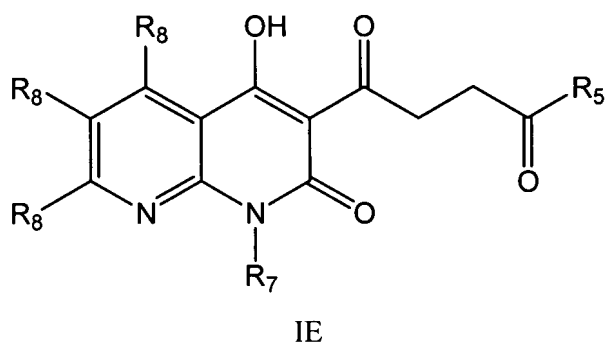
10

## 【0 1 2 6】

幾つかの実施形態において、式 I の化合物は式 I E を有しており、変数  $R_5$ 、 $R_7$  及び各  $R_8$  は上に記載されている態様及び実施形態の何れかに提供されている定義を有する。

## 【0 1 2 7】

## 【化 1 3】



20

## 【0 1 2 8】

本開示の化合物は、1つ又はそれ以上のキラル中心を含有し得る。このような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち、各鏡像異性体若しくはジアステレオマーとして、又は立体異性体が濃縮された混合物として調製又は単離され得る。全てのこのような立体異性体及びその濃縮された混合物が本開示の範囲に含まれる。純粋な立体異性体及び濃縮されたその混合物は、例えば、本分野において周知の光学的に活性な原材料又は立体選択的試薬を用いて調製することができる。あるいは、このような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを用いて分離することができる。

30

## 【0 1 2 9】

幾つかの実施形態において、少なくとも1つの化合物は塩である。このような塩は無水物であり得、又は水和物として水の1つ若しくはそれ以上の分子と会合し得る。

## 【0 1 3 0】

幾つかの実施形態において、化合物はプロドラッグである。幾つかのこのような実施形態において、化合物は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシルエステルなどの ( $C_1 - C_6$ ) アルキルエステルである。

40

## 【0 1 3 1】

他の実施形態において、化合物は、以下に列記されている化合物の何れか1つ若しくは全部から選択され、又はその塩、その互変異性体、又は互変異性体の塩である。

## 【0 1 3 2】

4 - (4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - (8 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 ;

50

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 ,  
2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 7 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノ  
リン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イ  
ル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 1 - ベンジル - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジ  
ヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノ  
リン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 5 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノ  
リン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 5 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒ  
ドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒ  
ドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ; 又は

4 - ( 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキ  
ソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル ) 安息香酸。

#### 【 0 1 3 3 】

他の実施形態において、化合物は、以下に列記されている化合物の何れか 1 つ若しくは  
全部から選択され、又はその塩、その互変異性体、又は互変異性体の塩である。

#### 【 0 1 3 4 】

4 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒ  
ドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ -  
1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1  
, 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒ  
ドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イ  
ル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イ  
ル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン  
- 4 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸  
;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン  
- 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸  
;

4 - ( 6 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1  
, 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 6 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1  
, 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノ  
リン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ -  
1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノ  
リン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

- 4 - ( 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 4 - ( 6 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 4 - ( 6 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 4 - ( 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル ) 安息香酸 ;
- 4 - ( 6 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) 安息香酸 ; 10
- 6 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 ;
- 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボン酸 ;
- 4 - ( 6 - シクロプロピル - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 4 - ( 8 - クロロ - 7 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ; 20
- 4 - ( 7 , 8 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - カルボン酸 ;
- 4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ; 30
- 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボン酸 ;
- 4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 7 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ; 40
- 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 4 - ( 6 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 4 - ( 1 ベンジル - 7 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;
- 4 - ( 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 7 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ; 50

4 - ( 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 7 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - ( チオフェン - 2 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - ( チオフェン - 3 - イル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸 ;

3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 6 - カルボン酸 ; 又は

4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸。

#### 【 0 1 3 5 】

幾つかの実施形態において、前記化合物は、 $PHD2IC_{50}$  値によって除された  $CPH1IC_{50}$  値が 5 より大きい、8 より大きい、10 より大きい、15 より大きい、20 より大きい又はさらに大きい化合物である。幾つかのこのような実施形態において、 $PHD2IC_{50}$  値によって除された  $CPH1IC_{50}$  値は 10 より大きい。

#### 【 0 1 3 6 】

医薬として許容される少なくとも 1 つの担体、賦形剤又は希釈剤及び本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも 1 つの化合物の治療的有効量を含む医薬組成物も本明細書において提供される。このような実施形態において、少なくとも 1 つの化合物が、虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、癌又は炎症性疾患から選択される少なくとも 1 つの疾患の治療に対して有効な量で存在する。

#### 【 0 1 3 7 】

赤血球新生刺激剤又は化学療法剤などの少なくとも 1 つのさらなる化合物と組み合わせ、医薬として許容される少なくとも 1 つの担体及び本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも 1 つの化合物の治療的有効量を含む医薬組成物がさらに提供される。

#### 【 0 1 3 8 】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも 1 つの化合物を対象に投与することによって対象中の  $HIF$  レベル又は活性を増加又は安定化させる方法がさらに提供される。

#### 【 0 1 3 9 】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも 1 つの化合物を対象に投与することを含む、 $HIF$  活性を調節することが望まれている症状を治療する方法がさらに提供される。幾つかのこのような実施形態において、前記症状は、虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、癌又は炎症性疾患の少なくとも 1 つから選択される。

#### 【 0 1 4 0 】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、対象中の低酸素又は虚血関連疾患を治療する方法も提供される。

【0141】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、対象中の貧血を治療する方法も提供される。

【0142】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物と細胞を接触させることを含む、細胞中のHIFの量を調節する方法がさらに提供される。

【0143】

本発明の化合物は、対象中の赤血球新生を刺激するための医薬を調製するために、又は対象中の赤血球新生を刺激するための方法においても使用され得る。このような方法及び医薬は、本発明の実施形態の何れかの化合物を使用する。このような方法において、実施形態の何れかの化合物は、治療的有効量で、ヒト対象などの対象へ典型的に投与される。従って、幾つかの実施形態において、本明細書に記載されている実施形態の何れかの化合物が対象の血液中のエリスロポエチンのレベルを増加させるための方法において使用される。このような方法において、実施形態の何れの化合物も、対象の血液中のエリスロポエチンの量を増加させるのに有効な量で対象に投与される。

【0144】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、対象中のヘモグロビンFの量を増加させる方法がさらに提供される。

【0145】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、対象中の血管新生を調節する方法も提供される。

【0146】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物の治療的有効量を患者に投与することを含む、このような治療を必要としている患者中の少なくとも1つの疾病を治療する方法がさらに提供される。幾つかのこのような実施形態において、前記少なくとも1つの疾病は、虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、癌又は炎症性疾患から選択される。

【0147】

本明細書中に記載されている実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物を対象に投与することを含む、対象中のHIF水酸化を阻害する方法も提供される。

【0148】

幾つかの実施形態において、化合物のHIFPHD阻害活性 $IC_{50}$ 値は $40\mu M$ 又はそれ以下である。他の実施形態において、化合物のHIFPHD阻害活性 $IC_{50}$ 値は $10\mu M$ 又はそれ以下である。さらに別の実施形態において、化合物のHIFPHD阻害活性 $IC_{50}$ 値は $100nM$ 又はそれ以下であるのに対して、他の実施形態において、化合物のHIFPHD阻害活性 $IC_{50}$ 値は $10nM$ 又はそれ以下である。

【0149】

幾つかの実施形態において、前記実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物は、医薬の調製において使用される。

【0150】

幾つかのこのような実施形態において、前記実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物は、対象中のHIFレベル又は活性を増加又は安定化させるための医薬の調製において使用される。

【0151】

幾つかのこのような実施形態において、前記実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物は、HIF活性を調節することが望まれる症状を治療するための医薬の調製において使用される。幾つかのこのような実施形態において、前記症状は、虚血、貧血、創傷治癒、自己移植、同種移植、異種移植、全身性高血圧、サラセミア、糖尿病、癌又は炎症性疾患

10

20

30

40

50



の少なくとも1つから選択される。

【0152】

幾つかの実施形態において、対象中の低酸素又は虚血関連疾患を治療するための医薬の調製において、前記実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物が使用される。

【0153】

幾つかの実施形態において、細胞中のHIFの量を調節するための医薬の調製において、前記実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物が使用される。幾つかの実施形態において、細胞中のHIFの量を調節するために、前記実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物が使用される。

【0154】

幾つかの実施形態において、対象中の血管新生を調節するための医薬の調製において、前記実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物が使用される。

【0155】

幾つかの実施形態において、対象中のHIF水酸化を阻害するための医薬の調製において、前記実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物が使用される。

【0156】

幾つかの実施形態において、貧血を治療するための医薬の調製において、前記実施形態の何れかの少なくとも1つの化合物が使用される。

【0157】

本明細書中で使用される場合、「組成物」という用語は、指定成分（指示される場合には、指定量で）を含む生成物ならびに指定量の指定成分の組み合わせから直接的又は間接的に得られるあらゆる生成物を包含するものとする。「医薬的に許容可能な」とは、担体、賦形剤又は希釈剤が、製剤のその他の成分に適合し、その受容者に対して無害であることを意味する。

【0158】

組成物製剤は、（本明細書では活性成分と呼ばれる。）本発明の化合物の1つ又は以上の薬物動態特性（例えば、経口バイオアベイラビリティ、膜透過性）を改善し得る。

【0159】

本発明の化合物の投与のための医薬組成物は、好都合には単位投与剤形で与えることができ、当分野で周知の方法の何れかにより調製することができる。全ての方法は、1種類又はそれ以上の副成分を構成する担体と活性成分と一緒にさせる段階を含む。一般に、医薬組成物は、液体担体又は微粉固形担体又はその両方と活性成分を均一かつ緊密に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を所望の製剤に成形することによって調製される。医薬組成物において、疾患の過程又は状態に所望の効果をもたらすのに十分な量の目的活性化合物が含まれる。

【0160】

活性成分を含有する医薬組成物は、経口用途に適切な形態、例えば、錠剤、トローチ剤、舐剤、水性もしくは油性懸濁液剤、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬もしくは軟カプセル剤又はシロップ剤もしくはエリキシル剤であり得る。経口用組成物は、医薬組成物の製造分野で公知である何れかの方法によって調製され得る。このような組成物は、医薬的に優れた、口当たりの良い製剤を提供するために、甘味料、香味料、着色剤及び保存料から選択される1つ又はそれ以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に適切である他の無毒性の医薬的に許容可能な賦形剤と混合された活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；顆粒化剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ又はアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン又はアラビアゴム、及び潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであり得る。錠剤は、被覆されず、又は、消化管内での崩壊及び吸収を遅らせ、それによって長時間の持続作用を得るために、公知の技術によって被覆され得る。例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延物質が使用され得る。制御放出のための浸透圧治療錠

10

20

30

40

50

剤を形成させるために、米国特許第 4, 256, 108 号、同 4, 160, 452 号及び同 4, 265, 874 号に記載されている技術によって錠剤を被覆することもできる。

【0161】

経口用製剤は、活性成分が不活性固形希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合される硬ゼラチンカプセルとして与えることもでき、又は活性成分が水若しくは油媒体、例えば、ピーナツ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセルとして与えることもできる。

【0162】

水性懸濁液剤は、水性懸濁液剤の製造に適切な賦形剤と混合された活性物質を含有する。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムであり、分散剤又は湿潤剤は、天然ホスファチド、例えばレシチン、又はアルキレンオキシドの脂肪酸との縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、又はエチレンオキシドの長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、又は脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレアートなど、又は脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレアートであり得る。水性懸濁液は、1つ又はそれ以上の保存料、例えば、エチル又は n - プロピル、p - ヒドロキシベンゾアート、1つ又はそれ以上の着色剤、1つ又はそれ以上の香料及び1つ又はそれ以上の甘味料（スクロース又はサッカリンなど）も含有し得る。

10

20

【0163】

油性懸濁液は、植物油中、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナツ油中で、又は流動パラフィンなどの鉱物油中で、活性成分を懸濁することによって処方し得る。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜ろう、固形パラフィン又はセチルアルコールを含有し得る。口当たりの良い経口調製物を提供するために、上述のものなどの甘味料及び香料を添加し得る。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加によって保存し得る。

【0164】

水を添加することによって水性懸濁液の調製に適切な分散性散剤及び顆粒剤は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び1つ又はそれ以上の保存料と混合して活性成分を提供する。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、既に上記で述べられたものによって例示される。さらなる賦形剤、例えば、甘味料、香料及び着色剤も存在し得る。

30

【0165】

本発明の医薬組成物は、水中油型乳剤の形とすることもできる。油相は、植物油、例えばオリーブ油もしくは落花生油、又は鉱物油、例えば流動パラフィン、又はこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然ゴム、例えば、アラビアゴム又はトラガカントゴム、天然ホスファチド、例えば、ダイズ、レシチン及び脂肪酸と無水ヘキシトールとから誘導されるエステル又は部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレアート、及び前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートであり得る。乳剤は、甘味料及び香料も含有し得る。

40

【0166】

シロップ剤及びエリキシル剤は、甘味料、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースとともに処方し得る。このような製剤は、粘滑薬、保存料及び香料及び着色剤も含有し得る。

【0167】

医薬組成物は、滅菌注射用水性又は油性懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、上述の適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて公知技術によって処方することができる。滅菌注射調製物は、無毒の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中での滅菌注射用溶液又

50

は懸濁液、例えば 1, 3 - ブタンジオール中の溶液とすることもできる。使用され得る許容可能なビヒクル及び溶媒の中でも、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液が挙げられる。さらに、溶媒又は懸濁媒体として、滅菌固定油が慣用的に使用される。この目的のために、合成モノ又はジグリセリドを含めて、あらゆる無刺激性固定油を使用し得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸も注射剤の調製に使用することができる。

【0168】

医薬組成物は、薬物の直腸投与のための坐剤の形態でも投与され得る。常温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸内で溶融して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって、これらの組成物を調製することができる。このような材料には、例えば、ココアバター及びポリエチレングリコールが含まれる。

10

【0169】

局所使用のために、本発明の化合物を含有する、クリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁液などを使用する。本明細書中で使用される場合、局所適用は、洗口剤及び含嗽剤の使用も含むものとする。

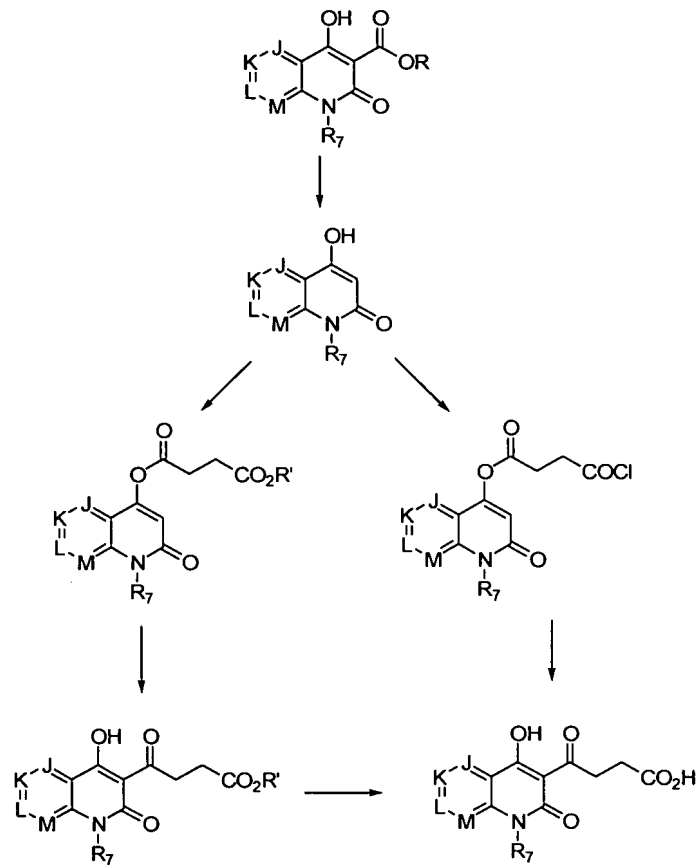
【0170】

本発明の化合物は、スキーム 1 及びスキーム 2 において以下に示されている、並びに実施例中でより完全に記載されている一般的な合成経路を用いて調製することができる。

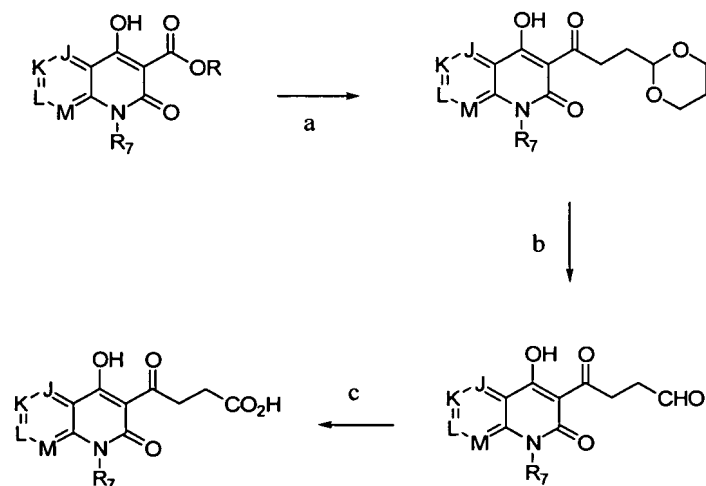
【0171】

【化 1 4】

スキーム1



スキーム2



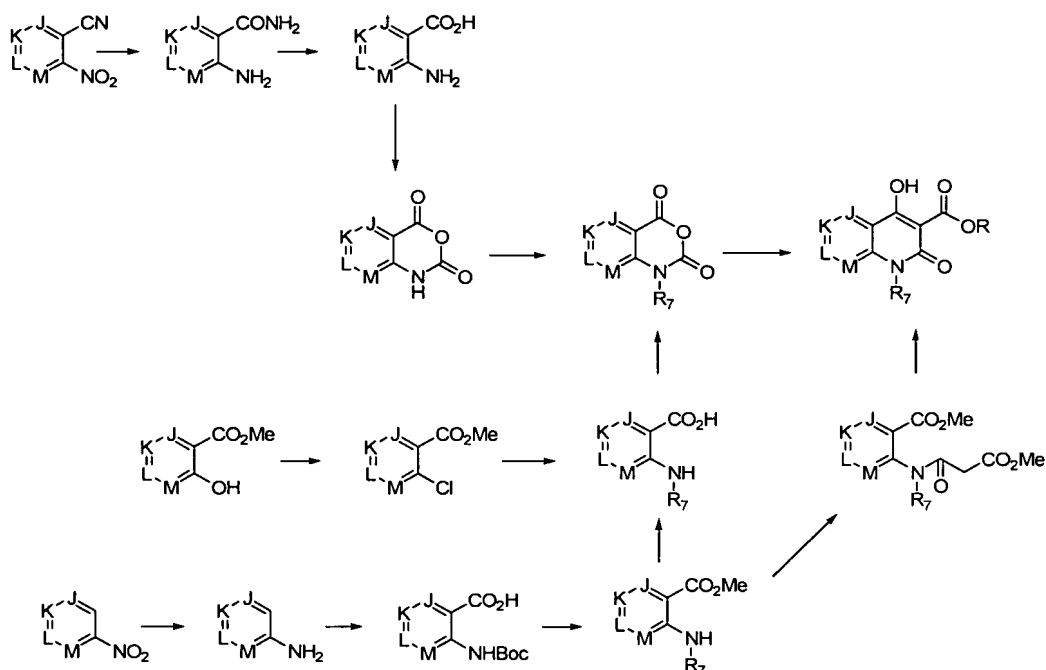
【0172】

本発明の化合物を調製するために使用される合成中間体は、スキーム3に示されている、及び実施例中でより完全に記載されている方法によって合成することができる。

【0173】

## 【化 1 5】

スキーム3



10

20

## 【 0 1 7 4 】

以下の実施例を参照することによって本発明をさらに記載するが、以下の実施例は、特許請求の範囲に記載されている発明を例示することを意図するものであって、いかなる意味においても、特許請求の範囲に記載されている発明を限定することを意図するものではない。

## 【実施例】

## 【 0 1 7 5 】

別段の記載がなければ、全ての化合物は、商業的に入手し、又は本明細書中に記載されている方法及び実験手順を用いて調製された。様々な試薬及び溶媒を表すために、以下の略号を使用する。

30

## 【 0 1 7 6 】

AcOH 酢酸

DCM ジクロロメタン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

MeI ヨウ化メチル

MeOH メタノール

TEA トリエチルアミン

TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン

TR-FRET 時間分解蛍光共鳴エネルギー転移

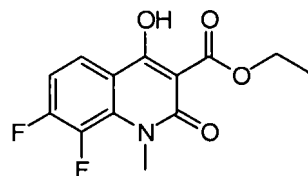
40

## 【 0 1 7 7 】

方法 1 . エチル 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシラートの調製

## 【 0 1 7 8 】

## 【化 16】



## 【0179】

(a) メチル 3, 4 - ジフルオロ - 2 - (メチルアミノ) ベンゾアート。メチル 2, 3, 4 - トリフルオロベンゾアート (Oakwood Products, West Columbia, SC から入手可能) (5.00 g、26 mmol) 及び炭酸カリウム (4.0 g、29 mmol) の混合物を、THF 中の 2 M メチルアミン (17 mL、34 mmol) で処理、24 °C で 18 時間撹拌した。EtOAc で混合物を希釈し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) によって粗製生成物を精製して表題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 計算値 ; 201.2 : 実測値 ; 202.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.54 - 7.67 (1H, m), 6.26 - 6.43 (1H, m), 3.94 (1H, s), 3.84 (3H, s), 3.15 (3H, dd, J = 6.8, 5.5 Hz)。

10

## 【0180】

(b) メチル 2 - (3 - エトキシ - N - メチル - 3 - オキシプロパンアミド) - 3, 4 - ジフルオロベンゾアート。エチル 3 - クロロ - 3 - オキシプロパノアート (0.90 mL、7.11 mmol) を滴加して、0 で、THF (10 mL) 中の、メチル 3, 4 - ジフルオロ - 2 - (メチルアミノ) ベンゾアート (1.10 g、5.47 mmol) 及び炭酸カリウム (0.98 g、7.1 mmol) の懸濁液を処理した。混合物を 24 まで加温し、3 時間撹拌し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) による精製によって、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 計算値 ; 315.3 : 実測値 ; 316.1. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.81 - 7.91 (1H, m), 7.28 - 7.37 (1H, m), 4.12 (2H, q, J = 1.4 Hz), 3.92 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.10 (2H, s), 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

20

30

## 【0181】

(c) エチル 7, 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート。EtOH (3 mL) 中のメチル 2 - (3 - エトキシ - N - メチル - 3 - オキシプロパンアミド) - 3, 4 - ジフルオロベンゾアート (1.26 g、4.00 mmol) の溶液を、EtOH 中の NaOEt (8 mL、8 mmol) の溶液で、0 から 10 で処理した。添加後、白色の沈殿が形成し、ろ過によってこれを集め、Et<sub>2</sub>O で濯ぎ、真空中で乾燥させて、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 計算値 ; 283.2 : 実測値 ; 284.0. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 7.77 - 7.85 (1H, m), 6.94 - 7.04 (1H, m), 4.05 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.55 (3H, d, J = 8.8 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz)。

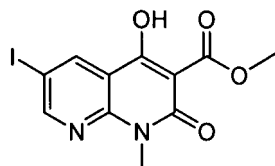
40

## 【0182】

方法 2. メチル 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキシ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレートの調製

## 【0183】

## 【化 17】



## 【0184】

(a) メチル 2 - ヒドロキシニコチナート。MeOH (1000 mL) 中の 2 - ヒドロキシニコチン酸 (Aldrich から入手可能) (100 g、0.72 mol) の溶液に、氷水槽を用いて 0 で冷却しながら、塩化チオニル (157 mL) を滴加した。添加後、室温で一晩、混合物を撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残留物を水 (500 mL) で希釈した。NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液で、pH = 8 から 9 になるように、水溶液の pH を調整した。CHCl<sub>3</sub> (5 × 300 mL) で混合物を抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過した。減圧下でろ液を蒸発させ、真空中で残留物を乾燥させて、白色固体として表題化合物を得た。

10

## 【0185】

(b) メチル 2 - ヒドロキシ - 5 - ヨードニコチナート。無水 DCM (2.5 L) 中の、メチル 2 - ヒドロキシニコチナート (100 g、0.65 mol) 及び N - ヨードスクシンイミド (192 g、0.85 mol) の溶液を暗所で 48 時間還流加熱し、減圧下で混合物を 500 mL まで濃縮した。沈殿した固体をろ過によって集め、冷 DCM の少量で洗浄し、真空中で乾燥させて、淡黄色の固体として表題化合物を得た。

20

## 【0186】

(c) メチル 2 - クロロ - 5 - ヨードニコチナート。無水 DCM (900 mL) 中の、無水 DMF (21.45 mL) 及び蒸留された POCl<sub>3</sub> (26.13 mL) の溶液に、メチル 2 - ヒドロキシ - 5 - ヨードニコチナート (39 g、0.14 mol) を一度に添加した。N<sub>2</sub> 雰囲気下において 28 時間、室温で混合物を撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、H<sub>2</sub>O で残留物を希釈した。NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液で、pH = 8 から 9 になるように水溶液の pH を調整した。混合物を DCM (5 ×) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過した。減圧下でろ液を蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:10 EtOAc / ヘキサン) によって、油状残留物を精製して、白色固体として表題化合物を得た。

30

## 【0187】

(d) メチル 5 - ヨード - 2 - (メチルアミノ) ニコチナート及びエチル 5 - ヨード - 2 - (メチルアミノ) ニコチナート。EtOH (100 mL) 中の、メチル 2 - クロロ - 5 - ヨードニコチナート (10 g、33.6 mmol) 及び EtOH (14.3 mL、460 mmol) 中の MeNH<sub>2</sub> の 30% 溶液の混合物を、65 で 4 時間加熱した。反応混合物を室温まで到達させ、減圧下で蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:10 EtOAc / 石油エーテル) によって残留物を精製して、混合物として表題化合物を得た。

40

## 【0188】

(e) 6 - ヨード - 1 - メチル - 1H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 - ジオン。無水 1, 2 - ジクロロエタン (1000 mL) 中の、メチル 5 - ヨード - 2 - (メチルアミノ) ニコチナート及びエチル 5 - ヨード - 2 - (メチルアミノ) ニコチナート (10.5 g) 及び 1, 4 - ジオキサン (10 mL) の混合物に、1 時間にわたって、80 で撹拌及び加熱しながら、トリクロロメチルクロロホルム (15.43 mL、128.45 mmol) を滴加した。添加後、反応混合物を 80 °C で 4 時間撹拌し、室温に到達させた。溶媒を蒸発させ、EtOAc / ヘキサン (100 mL) の 1:1 混合物で残留物を洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物を得た。

## 【0189】

(f) メチル 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒド

50

ロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシラート。無水 N , N - ジメチルアセトアミド ( 5 0 m L ) 中のマロン酸ジメチル ( 2 5 . 5 g 、 1 9 6 m m o l ) の溶液に、攪拌し、氷槽で冷却しながら、1 時間にわたって、Na H ( 鉱物油中の 6 0 % 懸濁液、0 . 9 7 g 、 2 3 m m o l ) を少しずつ添加した。水素の発生が停止した時点で、6 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 , 4 - ジオン ( 5 . 0 g 、 1 9 . 5 m m o l ) を添加し、反応混合物の温度を 1 6 0 までゆっくり上昇させ、同じ温度に 3 . 5 時間保った ( 二酸化炭素が発生した。 ) 。混合物を室温に到達させ、氷水中に注ぎ、p H = 2 から 3 になるように酸性化した。沈殿した結晶をろ過によって集め、Me O H で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物を得た。

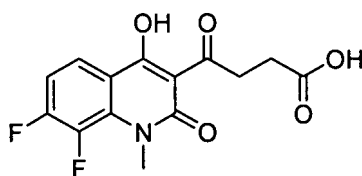
【 0 1 9 0 】

10

方法 3 A . 4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸の調製

【 0 1 9 1 】

【 化 1 8 】



20

【 0 1 9 2 】

( a ) 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン。THF ( 5 m L ) 中のエチル 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシラート ( 方法 1 ) ( 0 . 5 0 0 g 、 1 . 7 7 m m o l ) の溶液に、濃 H C l 水溶液 ( 3 6 . 5 - 3 7 . 5 % 、 5 m L ) を添加した。混合物を 8 0 ° C で 1 8 時間加熱した。減圧下で溶媒を除去し、水及びジエチルエーテルで残留物を濯いだ。得られた固体を真空中、5 0 で乾燥させて、7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オンを 8 5 % の収率で得た。<sup>1</sup> H - NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 1 1 . 7 0 ( 1 H , s ) , 7 . 7 4 - 7 . 7 1 ( 1 H , m ) , 7 . 3 0 - 7 . 2 5 ( 1 H , m ) , 5 . 8 8 ( 1 H , s ) , 3 . 7 0 ( 3 H , d , J = 8 . 3 H z ) 。 M S m / z : 2 1 0 ( M <sup>+</sup> ) 。

30

【 0 1 9 3 】

( b ) 4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル - 4 - オキソ酪酸。2 4 で、塩化スクシニル ( 0 . 0 2 9 m L 、 0 . 2 6 m m o l ) を、1 , 2 - ジクロロエタン ( 3 m L ) 中の 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( 0 . 0 4 5 g 、 0 . 2 1 m m o l ) の黄色懸濁液に、注射器によって添加した。混合物を 8 0 まで加熱した。混合物を 8 0 まで加熱した。1 0 分後、さらなる塩化スクシニル ( 0 . 0 2 9 m L 、 0 . 2 6 m m o l ) で懸濁液を処理し、攪拌した。1 0 分後、A l C l <sub>3</sub> ( 0 . 0 3 4 g 、 0 . 2 6 m m o l ) で混合物を処理し、8 0 に 2 日間保った。Na O H 水溶液 ( 5 N 、 2 m L ) で混合物を処理し、層を分離した。1 M H C l 水溶液を用いて、p H = 1 になるように水相を酸性化した。生じた沈殿をろ過によって単離し、水で濯ぎ、真空中において 5 0 で乾燥させて、表題化合物を 3 3 % の収率で得た。<sup>1</sup> H - NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 1 2 . 1 7 ( 1 H , b r . s . ) , 8 . 0 4 - 8 . 0 1 ( 1 H , m ) , 7 . 4 4 - 7 . 4 1 ( 1 H , m ) , 3 . 7 4 ( 3 H , d , J = 8 . 6 H z ) , 3 . 4 4 ( 2 H , t , J = 5 . 9 H z ) , 2 . 5 9 ( 2 t , J = 5 . 9 H z ) 。 M S m / z : 3 1 0 ( M <sup>+</sup> ) 。

40

【 0 1 9 4 】

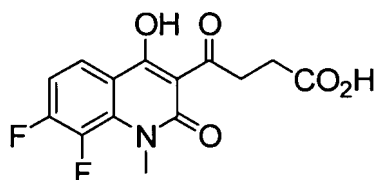
方法 3 B . 4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸の調製

50



【 0 1 9 5 】

【 化 1 9 】



【 0 1 9 6 】

(a) 3 - ( 3 - ( 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル ) プロパノイル ) - 7 , 8 - ジフル  
 オロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン。THF 40 mL 中のエ  
 チル 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ  
 キノリン - 3 - カルボキシラート ( 方法 1 ) ( 0 . 8 5 g 、 3 mmol ) の混合物を室温  
 で攪拌し、水素化ナトリウム ( 0 . 4 mL 、 1 5 mmol ) で処理し、30 分間攪拌した  
 。 2 - [ 2 - ( 1 , 3 - ジオキサニル ) ] エチルマグネシウムブロミド ( 7 mL 、 3 mm  
 ol ) を滴加して、混合物を処理した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 ( 1 0 mL )  
 で混合物を冷却し、pH = 5 になるように 2 NHCl で中和した。EtOAc ( 3 × 5 0  
 mL ) で混合物を抽出した。合わせた有機層を飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 2 0 mL ) で洗浄し、無  
 水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。20 から 30 % の EtOAc / ヘキサンで溶出  
 するカラムクロマトグラフィーによって、得られた生成物を精製して、白色固体として、  
 生成物 0 . 8 3 g を得た。MS m / e : 3 5 4 ( M + H )<sup>+</sup>。

10

20

【 0 1 9 7 】

(b) 4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2  
 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソブタナール。AcOH / 水 ( 4 : 1 ) 2 5  
 mL 中の 3 - ( 3 - ( 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル ) プロパノイル ) - 7 , 8 - ジフル  
 オロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( 0 . 8 3 g 、 2 . 3 m  
 mol ) の混合物を 8 2 ° C まで加温し、1 時間攪拌した。次いで、9 7 で混合物を加  
 熱し、30 分間攪拌した。水 2 0 mL で反応混合物を希釈し、室温まで冷却し、水 2 0 0  
 mL で希釈した。沈殿をろ過し、H<sub>2</sub>O 2 0 mL で洗浄し、次いで、真空下で乾燥させて  
 、淡黄色固体として、生成物 0 . 6 1 g を得た。MS m / e : 2 9 6 ( M + H )<sup>+</sup>。

30

【 0 1 9 8 】

(c) 4 - ( 7 , 8 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2  
 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸。DMF 6 mL 中で 4 - ( 7 , 8 - ジ  
 フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 -  
 イル ) - 4 - オキソブタナール ( 0 . 6 1 g 、 2 . 1 mmol ) の混合物を室温で攪拌し  
 、オキソン ( r ) ( 1 . 2 mL 、 2 . 1 mmol ) で処理した。混合物を室温で 2 時間攪  
 拌した。H<sub>2</sub>O 5 0 mL で混合物を冷却し、pH = 5 になるように調整した。沈殿が形成  
 され、フィルターによって固体を集め、H<sub>2</sub>O 2 0 mL で洗浄した。高真空下で、得られ  
 た生成物を乾燥し、白色固体として、生成物 0 . 6 2 g を得た。MS m / e : 3 1 2 ( M  
 + H )<sup>+</sup>。C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub> に対する計算値 : 3 1 1 <sup>1</sup>H - NMR ( 3 0 0 MHz  
 , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1 2 . 1 7 ( 1 H , br . s . ) , 8 . 0 4 - 8 . 0 1 ( 1  
 H , m ) , 7 . 4 4 - 7 . 4 1 ( 1 H , m ) , 3 . 7 4 ( 3 H , d , J = 8 . 6 Hz ) ,  
 3 . 4 4 ( 2 H , t , J = 5 . 9 Hz ) , 2 . 5 9 ( 2 t , J = 5 . 9 Hz ) . MS m /  
 z : 3 1 0 ( M<sup>-</sup> )。

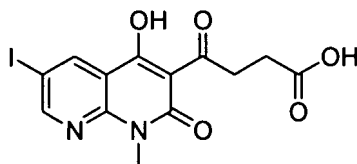
40

【 0 1 9 9 】

方法 4 . 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒ  
 ドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸の調製。

【 0 2 0 0 】

## 【化 20】



## 【0201】

(a) 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン。TFA (10 mL) 中のメチル 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート (方法 2) (1.00 g、2.78 mmol) の溶液に、濃 HCl 水溶液 (10 mL) を添加した。混合物を 80 で 18 時間加熱した。溶媒を除去し、水及びジエチルエーテルで残留物を濯ぎ、50 の真空オープン中で生成物を乾燥させて、96% の収率で表題化合物を得た。<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.84 (1 H, s), 8.82 (1 H, d, J = 2.3 Hz), 8.43 (1 H, d, J = 2.3 Hz), 5.89 (1 H, s), 3.39 (3 H, s)。MS m/z: 303 (M<sup>+</sup>)。

10

## 【0202】

(b) 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 4 - イルメチルスクシナート。1, 2 - ジクロロエタン (3 mL) 中の、4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (0.20 g、0.66 mmol)、TEA (0.092 mL、0.66 mmol) の懸濁液に、メチル 4 - クロロ - 4 - オキソブチレート (0.08 mL、0.662 mmol) を添加した。混合物を 15 分間攪拌し、蒸発させた。EtOAc / ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって残りの固体を精製して、60% の収率で表題化合物を得た。<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.78 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 8.34 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 6.68 (1 H, s), 3.78 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.02 - 2.98 (2 H, m), 2.84 - 2.79 (2 H, m)。MS m/z: 417 (M<sup>+</sup>)。

20

## 【0203】

(c) メチル 4 - (4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソブタノアート。140 で 5 分間、6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 4 - イルメチルスクシナート (0.096 g、0.23 mmol) 及び酢酸ナトリウム (0.019 g、0.23 mmol) の混合物を加熱した。室温まで反応を冷却し、DCM で固体を濯いだ。EtOAc / ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって液を精製して、27% の収率で表題化合物を得た。<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.85 (1 H, d, J = 2.3 Hz), 8.71 (1 H, d, J = 2.2 Hz), 3.72 (3 H, s), 3.71 (3 H, s), 3.65 (2 H, t, J = 6.3 Hz), 2.73 (2 H, t, J = 6.3 Hz)。MS m/z: 417 (M<sup>+</sup>)。

30

40

## 【0204】

(d) 4 - (4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸。NaOH 水溶液 (5 M、2 mL) の水溶液を、THF (1 mL) 中のメチル 4 - (4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソブタノアート (0.026 g、0.062 mmol) の懸濁液に添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、HCl 水溶液を用いて pH = 1 になるように酸性化し、蒸発させた。MeOH / EtOAc で生じた固体を濯ぎ、CHCl<sub>3</sub> 中の MeOH / 2% AcOH を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、35% の収率で表題化合物を得た。<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.98 (1 H, d, J = 1.

50

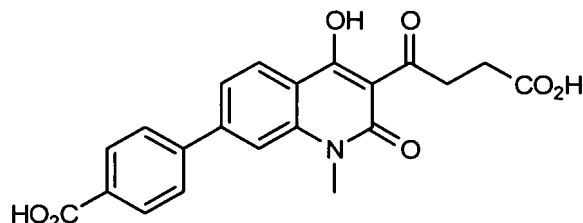
9 H z ) , 8 . 6 6 ( 1 H , d , J = 2 . 0 H z ) , 3 . 5 9 ( 3 H , s ) , 3 . 4 3 ( 2 H , t , J = 6 . 1 H z ) , 2 . 5 8 ( 2 H , t , J = 6 . 0 H z ) 。 M S m / z : 4 0 3 ( M <sup>+</sup> ) 。

【 0 2 0 5 】

方法 5 . 4 - ( 3 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル ) 安息香酸の調製

【 0 2 0 6 】

【 化 2 1 】



10

【 0 2 0 7 】

( a ) メチル 7 - ( 4 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシラート。容器中のメチル 7 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシラート ( 方法 7 ) ( 3 . 8 2 g 、 1 2 . 2 m m o l ) 、 4 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) フェニル硼酸 ( 2 . 7 2 g 、 1 2 . 2 m m o l ) 、 フッ化セシウム ( 5 . 5 8 g 、 3 6 . 7 m m o l ) 及びテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム [ 0 ] ( 0 . 4 2 4 g 、 0 . 3 6 7 m m o l ) の混合物に、 M e O H ( 6 1 m L ) を添加した。容器を密封し、 8 0 ° C で 2 時間加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、 E t O A c 2 0 0 m L で希釈し、分離漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム ( 飽和、水溶液 ) で分配し、炭酸水素ナトリウム 7 5 m L ( 飽和、水溶液 ) で 2 回洗浄し、分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転式蒸発を介して濃縮して、生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル ) を介して、得られた生成物を精製して、灰白色の固体として表題化合物を得た。

20

【 0 2 0 8 】

( b ) t e r t - ブチル 4 - ( 3 - ( 3 - ( 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル ) プロパノイル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル ) ベンゾアート。メチル 7 - ( 4 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) フェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシラート ( 4 5 2 m g 、 1 1 0 4 μ m o l ) を T H F ( 1 1 m L ) 中に溶解した。次いで、水素化ナトリウム ( 油中 6 0 % 、 4 4 2 m g 、 1 1 0 4 0 μ m o l ) を添加し、得られた混合物を室温で 1 時間撹拌した。次いで、 T H F ( 2 2 0 8 μ L 、 1 1 0 4 μ m o l ) 中の 2 - [ 2 - ( 1 , 3 - ジオキサニル ) ] エチルマグネシウムブロミドを滴加し、次いで、反応混合物を 1 時間撹拌した。 E t O A c 1 5 0 m L で反応混合物を希釈し、分離漏斗に添加し、 3 N H C l ( 水溶液 ) で分配し、塩水 ( 飽和、水溶液 ) 7 5 m L で 2 回洗浄し、分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転式蒸発を介して濃縮して、当初生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル ) を介して当初生成物を精製して、ベージュの固体として表題化合物を得た。

30

40

【 0 2 0 9 】

( c ) t e r t - ブチル 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ( 4 - オキソブタノイル ) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル ) ベンゾアート。 t e r t - ブチル 4 - ( 3 - ( 3 - ( 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル ) プロパノイル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル ) ベンゾアート ( 1 5 0 m g 、 3 0 4 μ m o l ) に、 A c O H ( 8 0 % 、 1 5 m L ) を添加し、得られた混合物を 9 0 ° で 1 時間加熱した。反応混合物を水で冷却し、室温まで冷却した。溶液から

50

固体が沈殿し、ろ過し、フリットにくっつけた。EtOAc (5×) でフリットを洗浄して、ベージュ色の固体として表題化合物を得た。

【0210】

(d) 4 - (7 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸。tert - ブチル 4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (4 - オキソブタノイル) - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) ベンゾアート (130 mg、299 μmol) を DMF (1493 μL) 中に溶解した。室温でオキソン (184 mg、299 μmol) を混合物に添加し、得られた混合物を 1 時間撹拌した。溶液から生成物を沈殿させるために、水を添加した。混合物をろ過し、水及びエーテルで洗浄し、真空オーブン中で乾燥させて、灰白色の固体として、表題化合物を得た。

10

【0211】

(e) 4 - (3 - (3 - カルボキシプロパノイル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 7 - イル) 安息香酸。室温で 15 分間、4 - (7 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸 (270 mg、598 μmol) を TFA (1 mL) 中に溶解し、次いで、水を添加して、白色固体として生成物を沈殿させた。得られた混合物をろ過し、固体生成物を水及びエーテルの少量で洗浄し、次いで、真空オーブン中で乾燥させて、ベージュ色の固体として、表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 13.00 (bs, 1H) 12.22 (bs, 1H) 8.22 (d, J = 8.53 Hz, 1H) 8.04 - 8.13 (m, 2H) 7.96 - 8.04 (m, 2H) 7.80 (s, 1H) 7.71 (d, J = 8.53 Hz, 1H) 3.71 (s, 3H) 3.45 - 3.52 (m, 2H) 2.60 (t, J = 6.02 Hz, 2H)。

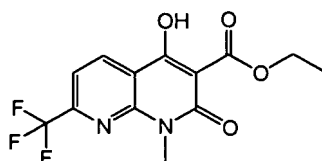
20

【0212】

方法 6 . エチル 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシラートの調製。

【0213】

【化 2 2】



30

【0214】

(a) メチル 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチナート。アセトン (125 mL) 中の、2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸 (Fluorochem Products, West Columbia, SC から入手可能) (6.66 g) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.7 g、114 mmol) の混合物に、窒素雰囲気下において、室温で撹拌しながら、ヨードメタン (2.60 mL、41.7 mmol) を滴加した。反応混合物を 35 °C で 18 時間撹拌した後、Celite<sup>(R)</sup> のプラグを通してろ過した。減圧下でろ液を蒸発させて、表題化合物を得た。MS (ESI, 陽性イオン) m/z : 240 (M + 1)。

40

【0215】

(b) メチル 2 - (メチルアミノ) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチナート。THF (25 mL) 中の、メチル 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチナート (3.82 g) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.6 g、40 mmol) の混合物を、窒素下で 15 分間撹拌した。THF (10 mL、20 mmol) 中のメチルアミンの 2 M 溶液を混合物に添加し、撹拌を 63 時間継続した。Celite<sup>(R)</sup> 上で反応混合物をろ過し、減圧下でろ液を蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM) によって残留物を精製

50

して、表題化合物を得た。MS (ESI, 陽性イオン)  $m/z$ : 235 ( $M+1$ )。

【0216】

(c) メチル 2 - (3 - エトキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチナート。1, 2 - ジクロロエタン (50 mL) 中の、メチル 2 - (メチルアミノ) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチナート (0.300 g) 及びエチルマロニルクロリド (0.19 mL、1.6 mmol) の混合物を 80 °C まで 63 時間加熱した。反応混合物を室温に到達させ、次いで、減圧下で蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配: 0 - 30 % EtOAc / ヘキサン) によって残留物を精製して、表題化合物を得た。MS (ESI, 陽性イオン)  $m/z$ : 349 ( $M+1$ )。

【0217】

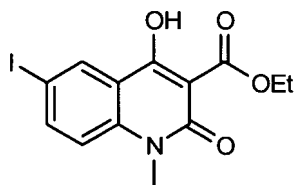
(d) エチル 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシラート。室温で撹拌しながら、EtOH (25 mL) 中のメチル 2 - (3 - エトキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチナートの溶液に、EtOH (3.2 mL、9.2 mmol) 中の 20 % NaOEt の溶液を滴加した。反応混合物を 15 分間撹拌し、沈殿した白色固体をろ過した。ろ過ケーキを分離し、真空中で乾燥させて、表題化合物を得た。MS (ESI, 陽性イオン)  $m/z$ : 317 ( $M+1$ )。

【0218】

方法 7 . エチル 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシラートの調製。

【0219】

【化 23】



【0220】

(a) ヨード - 2 - (メチルアミノ) 安息香酸。1 L の三口フラスコ中に、2 - (メチルアミノ) 安息香酸 (Aldrich から入手可能) (40 g、265 mmol)、水 (300 mL) 及び HCl (26.7 mL、871 mmol) を添加した。HCl (45 mL、1469 mmol) 及び水 (167 mL、9272 mmol) の冷却された溶液 (0 °C) に、一塩化ヨウ素 (43 g、265 mmol) を添加することによって、一塩化ヨウ素の溶液を調製した。一塩化ヨウ素溶液を 2 - (メチルアミノ) 安息香酸の撹拌された溶液へ素早く添加した。混合物を 2 時間撹拌し、次いで、中型のフリット漏斗上でろ過した。固体を水で洗浄し、及び真空下で乾燥させて、薄緑色の粉末として、生成物の定量的収量を得た。

【0221】

(b) 6 - ヨード - 1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 - ジオン。0 °C まで冷却された、5 - ヨード - 2 - (メチルアミノ) 安息香酸 (10 g、36 mmol)、炭酸ナトリウム (4 g、36 mmol) 及び水 (130 mL、7218 mmol) の撹拌された溶液に、滴下漏斗を介して、トルエン中の 2 M ホスゲン (18 mL、36 mmol) 溶液をゆっくり添加した。2 時間後、沈殿した生成物をろ過によって分離した。固体を水 100 mL、EtOH とエーテルの 1 : 1 混合物 150 mL、エーテル 100 mL で洗浄し、真空下で乾燥させて表題化合物を得た。

【0222】

(c) エチル 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシラート。室温で撹拌しながら、ジエチルエステルマロン酸 (17 mL、110 mmol) と DMF (75 mL) の混合物に、60 % 水素化ナトリウム

(1.2 mL、28 mmol)を少しずつ添加した。6-ヨード-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(7.12 g、23 mmol)とDMF(75 mL)の混合物をこの溶液に添加した後、120 で2.5時間撹拌した。形成された沈殿をろ過によって集め、水の中に溶解し、30% HClを混合物に添加した。沈殿した結晶をろ過によって集め、乾燥させて表題化合物を得た。

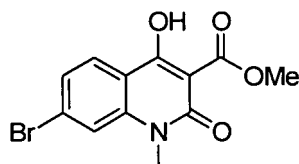
【0223】

方法8.メチル7-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートの調製。

【0224】

【化24】

10



【0225】

(a)7-ブロモ-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン。N<sub>2</sub>下の250 mLの丸底フラスコ中で、1,4-ジオキサンの100 mL中に2-アミノ-4-ブロモ安息香酸(Aldrichから入手可能)(111.69 g)を溶解した。溶液を0 まで冷却し、滴下漏斗を介して、ホスゲン(36 mL、68 mmol)をこの溶液に添加した。反応混合物を24時間撹拌して、23°C(室温)まで加温した。生じた白色の固体をろ別し、1,4-ジオキサンとEt<sub>2</sub>Oで洗浄した。

20

【0226】

(b)7-ブロモ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン。窒素下で、250 mLの三口丸底フラスコに、水素化ナトリウム(0.47 g、12 mmol)を添加し、次いで、ヘキサンで洗浄した。容器を傾けてヘキサンを除去して、DMF(20.0 mL、11 mmol)を添加した。氷水槽を用いて、生じた混合物を0 まで冷却し、次いで、7-ブロモ-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(2.7 g、11 mmol)を1バッチで添加した。室温で1時間撹拌した後、ヨードメタン(0.70 mL、11 mmol)を黄色の溶液に滴加し、反応混合物を16時間撹拌した。水(50 mL)を添加し、ろ過を介して、形成された生じた沈殿を集め、さらなる水(100 mL)、続いてエーテル(100 mL)で固体を洗浄した。50 で一晩、真空オーブン中で乾燥させて、灰白色の固体として表題化合物(2.1 g、収率74%)を得た。

30

【0227】

(c)メチル7-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート。7-ブロモ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオンおよびジメチルエステルマロン酸を用いて、6(c)の方法に従って表題化合物を調製した。

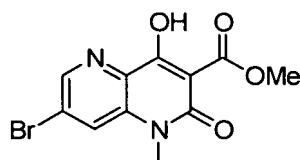
【0228】

方法9.メチル7-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキシラートの調製

【0229】

【化25】

40



【0230】

50

(a) 3 - アミノ - 5 - ブロモピコリンアミド。45 p s i の  $H_2$  雰囲気下において、室温で5時間、EtOH (1500 mL) 中の、5 - ブロモ - 3 - ニトロピコリノニトリル (Aldrich から入手可能) (40 g、0.17 mol) 及び Raney Ni (22 g) の混合物を撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下でろ液を蒸発させ、真空中で乾燥させて、表題化合物を得た。

【0231】

(b) 3 - アミノ - 5 - ブロモピコリン酸。3 - アミノ - 5 - ブロモピコリンアミド (28.2 g、0.13 mol) 及び濃 HCl (361 mL) の混合物を12時間還流加熱した。反応混合物を室温に到達させ、沈殿した固体をろ過した。ろ過ケーキを水の中に溶解し、pH = 4 になるように、飽和 NaOAc で水溶液の pH を調整し、EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を無水  $MgSO_4$  上で乾燥させ、ろ過した。減圧下でろ液を蒸発させ、残留物を真空中で乾燥させて、表題化合物を固体として得た。

10

【0232】

(c) メチル 7 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート。3 - アミノ - 5 - ブロモピコリン酸から出発し、方法 8 と類似の方法を用いて表題化合物を調製した。

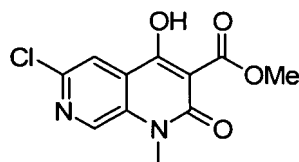
【0233】

方法 10 . メチル 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレートの調製。

【0234】

20

【化26】



【0235】

(a) 6 - クロロピリジン - 3 - アミン。MeOH (500 mL) 中の、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (Aldrich から入手可能) (100 g、0.63 mol) 及び Raney Ni (60 g) の混合物を、45 p s i の  $H_2$  下において、室温で5時間撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下でろ液を蒸発させて、未精製の表題化合物を得、さらなる精製を行わずに、次の工程で使用した。

30

【0236】

(b) tert - ブチル 6 - クロロピリジン - 3 - イルカルバマート。上の工程から得られた未精製の 6 - クロロピリジン - 3 - アミンのジオキサン (800 mL) 中溶液に、室温で、(BOC)<sub>2</sub>O を添加し、得られた溶液を一晩還流加熱した。反応混合物を室温に到達させ、減圧下で蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物を得た。

【0237】

(c) 5 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - クロロイソニコチン酸。無水ジエチルエーテル (200 mL) 中の tert - ブチル 6 - クロロピリジン - 3 - イルカルバマート (10 g、0.045 mol) 及び N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (20 mL) の溶液に、-78 で撹拌しながら、n - BuLi (ヘキサン中の 2.5 M 溶液、84 mL) を滴加した。添加後、反応混合物を -15 まで加温し、この温度で2時間、反応を撹拌した。混合物を -78 まで冷却し、-78 で1時間、反応溶液中に  $CO_2$  を通気した。次いで、反応混合物を室温で一晩撹拌し、0 まで冷却し、水で反応を停止させた。1 N HCl を用いて、pH = 3 になるように水相の pH を調整した。有機層を分離し、EtOAc で水層を2回抽出した。無水  $MgSO_4$  上で、合わせた有機層を乾燥させ、ろ過した。減圧下でろ液を蒸発させ、真空中で残留物を乾燥させて、表題化合物を得た。

40

50

## 【0238】

(d) メチル 5 - tert - ブトキシカルボニル) - 2 - クロロイソニコチナート。無水 DMF (10 mL) 中の 5 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - クロロイソニコチン酸 (1 g、3.7 mmol) の溶液に、氷槽を用いて攪拌及び冷却しながら、NaH (鉱物油中の 60% 懸濁液、0.37 g、9.24 mmol) を少しずつ添加した。添加後、MeI (0.524 mL、9.24 mmol) を滴加して反応混合物を処理し、次いで、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水の中に注ぎ、室温で 3 時間攪拌した。沈殿をろ過し、真空中で乾燥させて、表題化合物を固体として得た。

## 【0239】

(e) メチル 2 - クロロ - 5 - (メチルアミノ) イソニコチナート。メチル無水 DCM (10 mL) 中の 5 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - クロロイソニコチン酸 (0.5 g、1.7 mmol) の溶液に、氷槽を用いて攪拌及び冷却しながら、TFA (4.4 mL) を添加した。室温で 2 時間、混合物を攪拌し、次いで、減圧下で蒸発させた。残留物を水中に溶解させ、飽和 NaHCO<sub>3</sub> での処理によって、pH = 8 になるように溶液を調整した。混合物を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過した。減圧下でろ液を蒸発させ、残留物を真空中で乾燥させて表題化合物を得た。

10

## 【0240】

(f) 2 - クロロ - 5 - (メチルアミノ) イソニコチン酸。55 で 2 時間、EtOH (50 mL) 中の、メチル 2 - クロロ - 5 - (メチルアミノ) イソニコチナート (10 g、0.05 mol) 及び 2 N NaOH (50 mL) の混合物を加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOH のほとんどを減圧下で蒸発させた。1 N HCl で、pH = 3 になるように、水性残留物の pH を調整し、固体沈殿物をろ過し、真空中で乾燥させて、表題化合物を得た。

20

## 【0241】

(g) 6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピリド [3, 4 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 - ジオン。方法 6 (b) と同様にして、2 - クロロ - 5 - (メチルアミノ) イソニコチン酸及びホスゲンから、表題化合物を得た。

## 【0242】

(h) メチル 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 3 - カルボキシラート。方法 6 (c) と同様にして、6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピリド [3, 4 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 - ジオン及びマロン酸メチルから表題化合物を調製した。

30

## 【0243】



【表 1】

表 1. 以下の表は、上記方法によって調製された化合物を列記する。

実施例	構造	名称	<sup>1</sup> HNMR (δ ppm)	方法
1		4-(4-ヒドロキシ-6-ヨード-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	8.98(1H,d,J=1.9Hz), 8.66(1H,d,J=2.0Hz), 3.59(3H,s), 3.43(2H,t,J=6.1Hz), 2.58(2H,t,J=6.0Hz)	2,4 又は 3B
2		4-(8-ブromo-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	12.14(bs,1H) 8.14(dd,J=7.92,1.27Hz, 1H)8.09 (d,J=7.63Hz,1H)7.27 (t,J=7.92Hz, 1H)3.74 (s,3H)3.45 (t, J=6.36Hz, 2H)2.59 (J=6.36Hz, 2H)	3B
3		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	8.74 (d,J=8.03Hz,1H)7.82 (d,J=8.03Hz,1H)3.63 (s,3H)3.48 (t,J=8.0Hz, 2H)2.61 (t,J=8.0Hz,2H)	3B
4		4-(7-ブromo-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	12.16(bs,1H) 8.02(d,J=8.61Hz, 1H)7.79 (d,J=1.17Hz,1H)7.52 (dd,J=8.51, 1.47Hz, 1H)3.57 (s,3H)3.44 (t, J=6.36Hz, 2H)2.58 (J=6.46Hz, 2H)	3B
5		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	12.14(bs,1H) 8.13(dd,J=8.02, 1.17Hz, 1H)7.77-7.86 (m,1H)7.56 (d,J=8.61, 1H)7.34 (t,J=7.63Hz, 1H)3.59 (s,3H)3.46 (t, J=6.36Hz, 2H)2.59 (J=6.36Hz, 2H)	3B
6		4-(1-ベンジル-7,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	12.18(s,1H), 8.04-8.10 (m,1H), 7.42 (td,J=9.24, 6.80Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 5H)5.55 (s,2H)3.46 (t, J=6.36Hz, 2H)2.59 (J=6.36Hz, 2H)	3B
7		4-(6-ブromo-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	12.15(bs,1H) 8.16(s, 1H)7.91-7.98 (m,1H)7.53 (d, J=9.54,1H)3.56 (s,3H)3.45 (t, J=6.27Hz, 2H)2.58 (J=6.27Hz, 2H)	3B
8		4-(5-ブromo-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	12.16(bs,1H) 8.15(d,J=2.35Hz, 1H)7.95 (dd, J=9.00,2.35Hz, 1H)7.53 (d, J=9.19Hz, 1H)3.56 (s,3H)3.45 (t, J=6.46Hz, 2H)2.59 (J=6.36Hz, 2H)	3B

10

20

30

40

9		4-(5,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	12.13(bs,1H) 7.63-7.79 (m,1H)7.04-7.21 (m,1H) 3.69 (d,J=9.78Hz,3H)3.44 (t, J=6.36Hz, 2H)2.58 (J=6.26Hz, 2H)	3B
10		4-(7,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	12.17(1H,b4.s) 8.04-8.01 (1H,m)7.44-7.41 (1H,m)3.74 (3H,d,J=8.6Hz)3.44 (2H,t,J=5.9Hz)2.59 (2t,J=5.9Hz)	1, 3A 又は 3B
11		4-(3-(3-カルボキシプロパノイル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-安息香酸	13.00 (bs,1H)12.22 (bs,1H)8.2(d,J=8.53Hz, 1H)8.04-8.13 (m,2H)7.96-8.04 (m,2H)7.80 (s,1H)7.71 (d,J=8.53Hz,1H)3.71 (s,3H)3.45-3.52 (m,2H)2.60 (t,J=6.02Hz,2H)	5

10

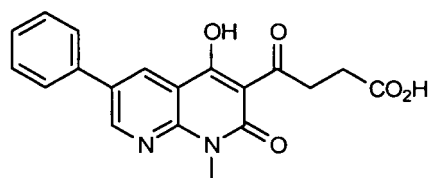
## 【0244】

方法11. 4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸の調製。

## 【0245】

20

## 【化27】



## 【0246】

(a) メチル 4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソブタノアート。「Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev., 95, 2457-83 (1995)」に記載されている手順に従って、フェニルボロン酸とメチル 4-(4-ヒドロキシ-6-ヨード-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソブタノアート(方法4)のパラジウム媒介性 Suzuki クロスカップリング反応によって、表題化合物を調製する。あるいは、「Stille, J. K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 25, 508-24 (1986)」に記載されている手順に従って、トリブチル(フェニル)スタンナンとメチル 4-(4-ヒドロキシ-6-ヨード-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソブタノアートのパラジウム媒介性 Stille クロスカップリング反応によって表題化合物を調製する。

30

## 【0247】

40

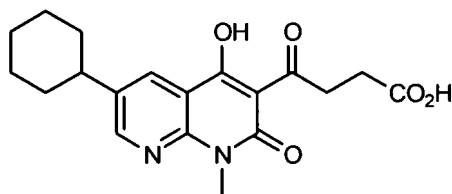
(b) 4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸。THF 中の水酸化ナトリウムを用いて、メチル 4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソブタノアートの鹸化によって、表題化合物を調製する。

## 【0248】

方法12. 4-(6-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸の調製。

## 【0249】

## 【化 2 8】



## 【0250】

(a) メチル 4 - ( 6 - シクロヘキセニル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソブタノアート。 「 H e c k , R . F . ; N o l l e y , J . P . J . O r g . C h e m . , 3 7 , 2 3 2 0 - 2 2 ( 1 9 7 1 ) 」 に記載されている手順に従って、シクロヘキセン及びメチル 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソブタノアート ( 方法 4 ) のパラジウム媒介性 H e c k クロスカップリング反応によって、表題化合物を調製する。

10

## 【0251】

(b) メチル 4 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソブタノアート。酢酸エチル又はエタノールなどの適切な溶媒中、水素気体の存在下でのパラジウムブラックでの水素添加によって表題化合物を調製する。

20

## 【0252】

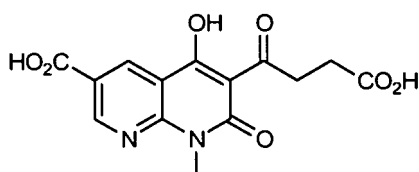
(c) 4 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸。方法 8 ( b ) と同様の鹸化条件によって表題化合物を調製する。

## 【0253】

方法 1 3 . 6 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸の調製。

## 【0254】

## 【化 2 9】



30

## 【0255】

(a) メチル 5 - ヒドロキシ - 6 - ( 4 - メトキシ - 4 - オキソブタノイル ) - 8 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシラート。 「 T s u j i , J . P a l l a d i u m R e a g e n t s a n d c a t a l y s t s : I n n o v a t i o n s i n O r g a n i c S y n t h e s i s P u b l i s h e r : ( W i l e y , C h i c h e s t e r , U K ) , 3 4 0 - 4 5 ( 1 9 9 5 ) 。 に記載されている手順に従い、MeOH中の一酸化炭素での、メチル 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソブタノアート ( 方法 4 ) の金属媒介性カルボニル化によって表題化合物を調製する。

40

## 【0256】

(b) 6 - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸。メチル 5 - ヒドロキシ - 6 - ( 4 - メトキシ - 4 - オキソブタノイル ) - 8 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシラートを用いて、方法 8 ( b ) と同様の鹸化条件によって表題化合物を調製する。

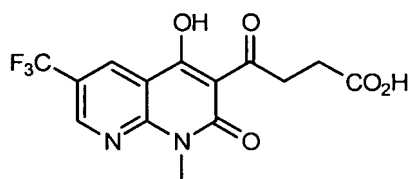
50

## 【 0 2 5 7 】

方法 1 4 . 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸の調製。

## 【 0 2 5 8 】

## 【 化 3 0 】



10

## 【 0 2 5 9 】

( a ) メチル 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソブタノアート。「Shreeve, J. M. Tetrahedron, 56, 7613-7632 (2000)」に記載されている手順に従い、トリフルオロメチルトリメチルシランとヨウ化銅の反応によって原位置で形成された推定上の  $CuCF_3$  との、メチル 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソブタノアート ( 方法 4 ) の銅媒介性クロスカップリングによって表題化合物を調製する。

20

## 【 0 2 6 0 】

( b ) 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル ) - 4 - オキソ酪酸。方法 8 ( b ) と同様の鹼化条件によって表題化合物を調製する。

## 【 0 2 6 1 】

表 2 以下の表は、上記方法によって調製された化合物を列記する。

## 【 0 2 6 2 】

【表 2】

実施例	構造	名称	分子量	方法
12		4-(6-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	358	2,4,12
13		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	352	2,4,11
14		4-(6-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	370	2,4,11
15		4-(6-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	344	2,4,12
16		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	346	2,4,12
17		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	346	2,4,12
18		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-(テトラヒドロフラン-2H-ピラン-4-イル)-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	360	2,4,12
19		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-(テトラヒドロフラン-2H-ピラン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	360	2,4,12

10

20

30

40

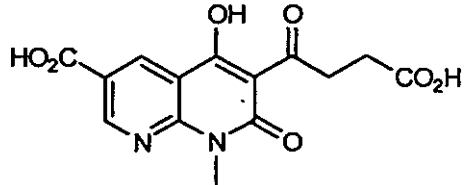
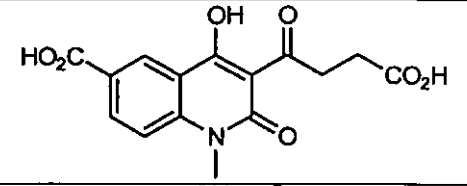
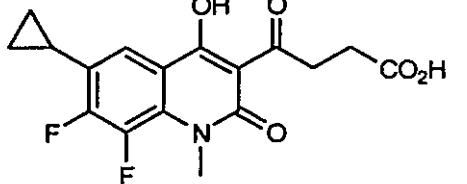
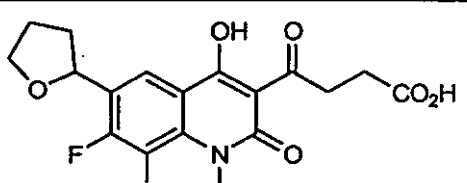
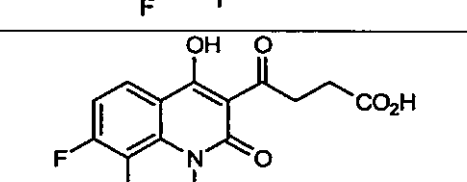
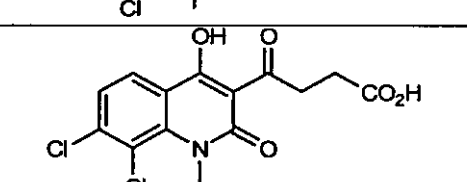
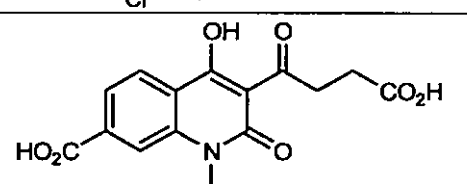
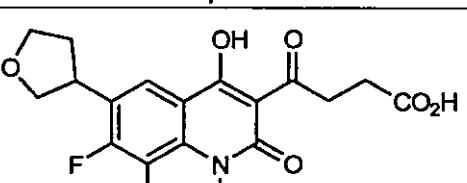
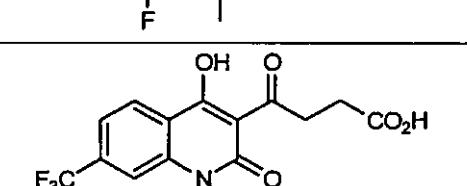
20		4-(6-(2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	370	2,4,11
21		4-(6-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	370	2,4,11
22		4-(4-ヒドロキシ-6-ヨード-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	401	7,3B
23		4-(7,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-6-ヨード-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	437	1,3B
24		4-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-フェニル-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	351	7,3B,11
25		4-(6-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	369	7,3B,11
26		4-(6-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	369	7,3B,11
27		4-(6-(2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	369	7,3B,11
28		4-(3-(3カルボキシプロパノイル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)安息香酸	395	7,3B,11
29		4-(6-(3カルボキシプロパノイル)-5-ヒドロキシ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)安息香酸	396	7,5,11

10

20

30

40

30		6-(3 カルボキシプロパノイル)-5-ヒドロキシ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)安息香酸	320	2,4,13
31		3-(3 カルボキシプロパノイル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸	319	7,4,13
32		4-(6-シクロプロピル-7,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	351	1,3B,11
33		4-(7,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	381	1,3B,12
34		4-(8-クロロ-7-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	327	1,3B
35		4-(7,8-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	344	1,3B
36		3-(3-カルボキシプロパノイル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-7-カルボン酸	319	8,3B,13
37		4-(7,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	381	1,3B,12
38		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	343	8,3B

10

20

30

40

39		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-7-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	351	8,3B,11
40		3-(3-カルボキシプロパノイル-7,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸	355	1,3B,13
41		4-(7,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	387	1,3B,11
42		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	419	8,7,3B,11
43		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-7-(チオフェン-2-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	357	8,3B,11
44		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-7-(チオフェン-3-イル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	357	8,3B,11
45		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-(チオフェン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	358	2,3B,11
46		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-(チオフェン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	358	2,3B,11
47		4-(6-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸	383	8,7,3B,11

10

20

30

40



48		4-(1-ベンジル-7-ブromo -4-ヒドロキシ-2-オキソ -1,2-ジヒドロキノリン -3-イル)-4-オキソ酪酸	430	8,3B
49		4-(1-ベンジル-4-ヒドロ キシ-2-オキソ-7-(トリフ ルオロメチル)-1,2-ジヒ ドロ-1,8-ナフチリジン -3-イル)-4-オキソ酪酸	420	6,3B
50		4-(1-ベンジル-4-ヒドロ キシ-2-オキソ-1,2-ジヒ ドロキノリン-3-イル)-4- オキソ酪酸	351	7,8,3B
51		4-(1-ベンジル-4-ヒドロ キシ-2-オキソ-1,2-ジヒ ドロ-1,8-ナフチリジン -3-イル)-4-オキソ酪酸	352	7,8,3B,12(b)
52		4-(4-ヒドロキシ-1-メチ ル-2-オキソ-6-(トリフル オロメチル)-1,2-ジヒド ロ-1,8-ナフチリジン-3- イル)-4-オキソ酪酸	344	2,3B,14
53		4-(7-ブromo-4-ヒドロキ シ-1-メチル-2-オキソ -1,2-ジヒドロ-1,5-ナフ チリジン-3-イル)-4-オキ ソ酪酸	355	9,3B
54		4-(4-ヒドロキシ-1-メチ ル-2-オキソ-1,2-ジヒド ロ-1,5-ナフチリジン-3- イル)-4-オキソ酪酸	276	9,3B,12(b)
55		4-(4-ヒドロキシ-1-メチ ル-2-オキソ-7-(チオフエ ン-2-イル)-1,2-ジヒドロ -1,5-ナフチリジン-3-イ ル)-4-オキソ酪酸	358	9,3B,11
56		4-(4-ヒドロキシ-1-メチ ル-2-オキソ-7-(チオフエ ン-3-イル)-1,2-ジヒドロ -1,5-ナフチリジン-3-イ ル)-4-オキソ酪酸	358	9,3B,11

10

20

30

40

57		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	276	10,3B,12(b)
58		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	352	10,3B,11
59		3-(3-カルボキシプロパノイル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸	320	10,3B,13
60		4-(4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-4-オキソ酪酸	276	2,3B,12(b)

10

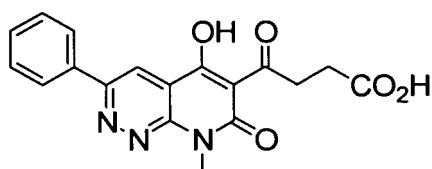
20

## 【0263】

方法15.4-(5-ヒドロキシ-8-メチル-7-オキソ-3-フェニル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-c]ピリダジン-6-イル)-4-オキソ酪酸の調製。

## 【0264】

## 【化31】



30

## 【0265】

(a) エチル3,6-ジクロロピリダジン-4-カルボキシラート。THF(5.0 mL)及びEtOH(5.0 mL、26 mmol)中の3,6-ジクロロピリダジン-4-カルボン酸(5.0 g、26 mmol、Aldrich, Milwaukee, WIから市販されている。)の溶液に、DMAP(0.32 g、2.6 mmol)及びn-(3-ジメチルアミノプロピル)-n'-エチルカルボジイミド塩酸塩(5.0 g、28 mmol)を添加した。室温で12時間、反応を撹拌した。減圧下で溶媒を除去して油を得た。EtOAcと水の間に、この油を分配させ、有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して黄色の油を得た。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(10% EtOAc/ヘキサン)によって、粗製生成物を精製して、無色の油を得た。MS(ESI)m/z: 計算値: 221.0; 実測値: 221.0。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.85(s, 1H), 4.48(q, J = 7.24 Hz, 2H), 1.44(t, J = 7.24 Hz, 3H)。

40

## 【0266】

(b) エチル6-クロロ-3-(メチルアミノ)ピリダジン-4-カルボキシラート。密封された管に、THF(6 mL、12 mmol)中の、エチル3,6-ジクロロピリダジン-4-カルボキシラート(2.0 g、9 mmol)、無水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0 g、10 mmol)及び2.0 M MeNH<sub>2</sub>を添加した。管を密封し、生じた黄色の混合物を室温で16時間撹拌し、次いで、ろ過によって固体を集め、EtOAcで洗浄して、白色の固体を得た。MS(ESI)m/z: 計算値: 215.6; 実測値: 216.1。

50

## 【0267】

(c) エチル 6 - クロロ - 3 - ( 3 - エトキシ - N - メチル - 3 - オキシプロパンアミド ) ピリダジン - 4 - カルボキシラート。THF ( 50 . 0 mL ) 中の、エチル 6 - クロロ - 3 - ( メチルアミノ ) ピリダジン - 4 - カルボキシラート ( 1 . 6 g、7 . 4 mmol ) と無水  $K_2CO_3$  ( 1 . 3 g、9 . 6 mmol ) の混合物に、プロパン酸、3 - クロロ - 3 - オキシ - 、エチルエステル ( 1 . 1 mL、8 . 9 mmol、Aldrich, Milwaukee, WI から市販されている。 ) を滴加した。室温で 16 時間、反応を撈拌した後、ろ過によって固体を除去し、ろ液を濃縮して、暗色の油を得た。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ( 40 % EtOAc / ヘキサン ) によって粗製生成物を精製して、黄色の油を得た。MS (ESI) m/z : 計算値 : 329 . 7 ; 実測値 : 330 . 0。

10

## 【0268】

(d) ナトリウム 3 - クロロ - 6 - ( エトキシカルボニル ) - 8 - メチル - 7 - オキシ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 5 - オラート。EtOH ( 5 . 0 mL ) の氷冷された溶液に、ナトリウム金属の薄片 ( 0 . 17 g、7 . 3 mmol ) を添加する。氷槽を取り除き、ナトリウムが見えなくなるまで、混合物を室温で撈拌した。EtOH ( 3 mL ) 中のエチル 6 - クロロ - 3 - ( 3 - エトキシ - N - メチル - 3 - オキシプロパンアミド ) ピリダジン - 4 - カルボキシラート ( 1 . 2 g、3 . 6 mmol ) の溶液に、NaOEt 溶液を滴加して移した。添加が完了した後、混合物をさらに 2 分間撈拌し、次いで、ろ過によって固体を集め、エーテルで洗浄した。MS (ESI) m/z : 計算値 : 283 . 7 ; 実測値 : 284 . 0。  $^1H$  NMR ( 300 MHz, DMSO -  $d_6$  ) ppm 7 . 84 ( s, 1 H ), 4 . 06 ( q, J = 7 . 16 Hz, 2 H ), 3 . 54 ( s, 3 H ), 1 . 19 ( t, J = 7 . 16 Hz, 3 H )。

20

## 【0269】

(e) エチル 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキシ - 3 - フェニル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 6 - カルボキシラート。密封された管中で、ナトリウム 3 - クロロ - 6 - ( エトキシカルボニル ) - 8 - メチル - 7 - オキシ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 5 - オラート ( 0 . 50 g、1 . 8 mmol )、フェニルボロン酸 ( 3 . 5 mmol、Aldrich, Milwaukee, WI から市販されている。 )、Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 0 . 20 g、0 . 18 mmol )、2 . 0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 . 6 mL、5 . 3 mmol ) 及び 1 , 2 - ジメトキシエタン ( 10 . 0 mL、1 . 8 mmol ) を合わせた。管にアルゴン吹き付け、密封し、次いで、油槽中において、100 ° で 16 時間加熱した。未精製反応混合物をシリカ上に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー ( 5 % から 20 % への MeOH / CHCl<sub>3</sub> ) を介して精製した。

30

## 【0270】

(f) 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 3 - フェニルピリド [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 7 ( 8 H ) - オン。方法 3 A の手順に従って、塩酸中でエチル 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキシ - 3 - フェニル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 6 - カルボキシラートを加熱することによって、表題化合物を調製する。

40

## 【0271】

(g) エチル 8 - メチル - 7 - オキシ - 3 - フェニル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 5 - イルスクシナート。方法 4 ( 工程 b ) の記載に従い、エチル 4 - クロロ - 4 - オキシブタノアートで、5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 3 - フェニルピリド [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 7 ( 8 H ) - オンをアシル化することによって、表題化合物を調製する。

## 【0272】

(h) エチル 4 - ( 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキシ - 3 - フェニル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 6 - イル ) - 4 - オキシブタノアート。文献の手順に従い、酢酸ナトリウムを用いて、エチル 8 - メチル - 7 - オキシ - 3 - フェニル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 5 - イルスクシナートの転位に

50

よって表題化合物を調製する。あるいは、方法 4 (工程 c) の記載に従い、塩化アルミニウムを用いた、エチル 8 - メチル - 7 - オキソ - 3 - フェニル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 5 - イルスクシナートの転位によって表題化合物を調製する。

【 0 2 7 3 】

( i ) 4 - ( 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキソ - 3 - フェニル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 6 - イル ) - 4 - オキソ酪酸。方法 4 (工程 d) の記載に従い、水酸化リチウムを用いたエチル 4 - ( 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキソ - 3 - フェニル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - c ] ピリダジン - 6 - イル ) - 4 - オキソブタノアートの鹸化によって、表題化合物を調製する。

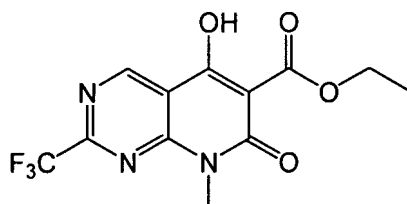
10

【 0 2 7 4 】

方法 1 6 . エチル 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキソ - 2 - ( トリフルオロメチル ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキシラートの調製。

【 0 2 7 5 】

【 化 3 2 】



20

【 0 2 7 6 】

( a ) エチル 4 - ( メチルアミノ ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート。エチル 4 - クロロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート ( 1 g、4 mmol、Maybridge から市販されている。 )、 $K_2CO_3$  ( 2 g、12 mmol ) 及びメチルアミン ( THF ( 20 mL ) 中の 2 . 0 M 溶液 ) の混合物を、室温で一晩撹拌した。Celite を通して反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、薄桃色の固体として、粗製生成物を得た。MS m/z : 計算値 : 249 . 19 ; 実測値 ; 250。

30

【 0 2 7 7 】

( b ) エチル 4 - ( 3 - エトキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート。DCM ( 10 mL ) 中のエチル 4 - ( メチルアミノ ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート ( 200 mg、0 . 80 mmol ) の溶液に、エチルマロニルクロリド ( 0 . 21 mL、1 . 6 mmol ) 及び ACN ( 10 mL ) 中のシアン化銀 ( 0 . 027 mL、0 . 8 mmol ) の懸濁液を添加した。室温で 10 日間、反応を撹拌した。AgCN のさらなる当量及びエチルマロニルクロリド 1 mL を添加し、反応を還流加熱し、3 日間撹拌した。固体をろ別し、ろ液を濃縮して、オレンジ色の油を得た。LCMS で測定したところによると、収率は約 48 % であった。さらなる精製なしに、生成物を次の段階で使用した。

40

【 0 2 7 8 】

( c ) エチル 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 7 - オキソ - 2 - ( トリフルオロメチル ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキシラート。EtOH ( 10 mL ) 中のエチル 4 - ( 3 - エトキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 5 - カルボキシラート ( 140 mg、0 . 39 mmol ) を希釈し、次いで、室温で 15 分間、20 重量 % NaOEt ( 5 mL、0 . 39 mmol ) で処理した。黄色の沈殿をろ過し、いくらかの固体を回収したが、ろ液は雲状であった。ろ液に AcOH を添加し、次いで、減圧下で濃縮して、油状の固体を得た。エーテルを添加し、水及び塩水で混合物を洗浄し、次いで、 $MgSO_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮して黄色の油を得た。さらなる精製なしに、生成物を次の段階で使用した。

50

【 0 2 7 9 】

【 表 3 】

表 3. 以下の表は、上記方法によって調製された化合物を列記する。

実施例	構造	名称	分子量	方法
61		4-(5-ヒドロキシ-8-メチル-7-オキソ-3-フェニル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-c]ピリダジン-6-イル)-4-オキソ酪酸	358	2,4,12
62		4-(5-ヒドロキシ-8-メチル-7-オキソ-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-オキソ酪酸	352	2,4,11

10

【 0 2 8 0 】

以下は、H I F P H D 活性及び本発明の化合物による H I F P H D 活性の阻害を定量するために使用され得る方法の例である。

【 0 2 8 1 】

V B C の発現、精製及びユーロピウム標識並びにヒドロキシプロリン H I F 1 ペプチドを検出するための E u - V C B をベースとする T R - F R E T アッセイの設計

20

V B C 複合体は、フォン・ヒッペル-リンダウタンパク質 ( p V H L )、エロンギン B 及びエロンギン C ヘテロ三量体複合体として定義される。V C B は、H I F 1 のヒドロキシプロリン残基へ特異的に結合し、H I F 1 のポリユビキチン化及びこれに続くタンパク質分解によるその破壊を開始させる。プロリンヒドロキシラーゼ活性の不存在下では、V C B は修飾されていない H I F 1 を結合しない。V C B 複合体はイー・コリ ( E . c o l i ) 中で発現され、可溶性画分から精製された。3つのタンパク質成分のアミノ酸配列は以下のとおりである。

【 0 2 8 2 】

【 化 3 3 】

VHL (アミノ酸54-213)

MHHHHHHEAGRPRPVLRSVNSREPSQVIFCNRSPRVVLPVWLNFDGEPQP  
YPTLPPGTGRRHSYRGHLWLFRDAGTHDGLLVNQTELFVPSLNVDDGQPIF  
ANITLPVYTLKERCLQVVRSLVKPENYRRLDIVRSLYEDLEDHPNVQKDL  
ERLTQERIAHQRMGD (配列番号1)

30

エロンギンB

MDVFLMIRRHKTITFTDAKESSTVFELKRIVEGILKRPPDEQRLYKDDQLL  
DDGKTLGECGFTSQTPAPATVGLAFRADDTFEALCIEPFSSPELDPV  
MKPQDSGSSANEQAVQ\* (配列番号2)

40

【 0 2 8 3 】

【 化 3 4 】

エロンギンC(アミノ酸17-112)

MYVKLISSDGHEFIVKREHALTSGTIKAMLSGPGQFAENETNEVNFREIPS  
HVLSKVCMYFTYKVRYSNSTEIPFPIAPEIALELLMAANFLDC (配列番号3)

【 0 2 8 4 】

V H L の N 末端は、精製用の 6 ヒスチジンアフィニティータグを含有する。

【 0 2 8 5 】

V C B をベースとするアッセイは、酵素的生成物形成 ( ヒドロキシル化されたプロリン

50

残基を含有するH I F 1 タンパク質又はその断片)の高感度な直接的測定を可能とし、高情報量スクリーニングに適する。

【0286】

イー・コリ中での発現のために、V H L 5 4 - 2 1 3をN d e I - X h o I部位間のp A M G 2 1 ( P l u xプロモーター)中にクローニングした。このすぐ下流に、S a c I IまでX h o I部位中にエロンギンC遺伝子がクローニングされる。V H Lの停止コドンとエロンギンCの開始コドンとの間には、13塩基対のスペーサーが存在する。発現プラスミドp A M G 2 1は発現ベクターp C F M 1 6 5 6 ( A T C C # 6 9 5 7 6 )に由来する6 1 1 8塩基対のプラスミドであり、発現ベクターp C F M 1 6 5 6は米国特許第4, 7 1 0, 4 7 3号に記載されている発現ベクター系に由来し得る。この設計は、プロモーター領域の置換によるタンパク質発現の熱的誘導よりむしろ化学的誘導を可能とし、合成

10

【0287】

L a cプロモーターの調節下で、p T A 2 ( p A C Y C 1 8 4 . 1をベースとするベクター)中にエロンギンBをクローニングした。p A M G 2 1 - V H L - エロンギンC構築物で、形質転換受容性イー・コリ細胞を形質転換した。両プラスミド構築物を含有する最終のイー・コリ株を作製するために、p T A - エロンギンB構築物での形質転換の前に、これらのイー・コリ細胞を再度形質転換受容性にした。30 で、I P T G及びN - ( 3 - オキソ - ヘキサノイル ) - ホモセリンラクトン ( H S L ) を添加することによって、タンパク質発現の誘導を開始した。

20

【0288】

p H 8 . 0の水性緩衝液中で、微小流動装置によって細菌細胞を溶解し、遠心によって可溶性画分を分離した。p V H L構築物上に位置する6ヒスチジンアフィニティータグを使用するために、可溶性のイー・コリ画分をニッケル - N T Aキレートクロマトグラフィーに供した。ニッケルカラム由来のプールされた画分をS u p e r d e x 2 0 0サイズ排除クロマトグラフィー ( S E C ) カラムに適用した。タンパク質はS E C上で単量体として溶出され、3つのタンパク質成分が溶液中で複合体を形成したことを示唆している。S E Cカラム由来の画分をプールし、最終精製のために、Q S e p h a r o s e陰イオン交換カラムに適用した。S D S - P A G Eによって精製された複合体を可視化し、N末端のアミノ酸配列決定によって、3つのタンパク質成分の正体を確認した。

30

【0289】

5 0 m M炭酸ナトリウム緩衝液p H 9 . 2中へ精製されたV C Bを交換し、ユーロピウムキレートで一晩標識した。V C B複合体のリジン残基を標識するために、L A N C E <sup>T</sup> ユーロピウムキレート ( P e r k i n E l m e r , I n c ; E u - W 1 0 2 4 I T Cキレート ; カタログ番号はA D O O 1 3である。 ) を使用した。キレートは、リジン残基上においてタンパク質を特異的に標識するイソチオシアナート反応性基 ( V C Bタンパク質複合体中には、15のリジン残基が存在する。 ) を含有する。脱塩カラムによって、得られたユーロピウム化されたV C Bを精製し、標準的な手段によって定量した。標識収率は、1つのV C B複合体当たり6 . 6のユーロピウム基であることが決定された。

40

【0290】

S y n P e p , I n c . によって2つのペプチド ( ヒドロキシプロリンによって修飾されたペプチド及び修飾されていない対照ペプチド ) を作製した。V C Bは、ヒドロキシプロリンによって修飾されたペプチド ( プロリルヒドロキシラーゼによる酵素的酸化の模倣物 ) へ特異的に結合することが予想された。V C Bは、修飾されていないペプチドへ結合しないと予想された。ストレプトアビジンによって標識された蛍光アクセプターアロフィコシアニンによる結合を可能とするために、N末端のビオチン基で両ペプチドを作製した ( ストレプトアビジンA P C ; P r o z y m e , I n c . ) 。

50

## 【0291】

特別に合成されたH I F 1 ペプチド(アミノ酸556 - 575、酸化を抑制するためにアラニン残基で置換されたメチオニン残基を有する。)の配列は、以下のとおりであった。

## 【0292】

(修飾されていない)ビオチン - D L D L E A L A P Y I P A D D D F Q L R - C O N H<sub>2</sub> (発現番号4)

(修飾された)ビオチン - D L D L E A L A [ h y P ] Y I P A D D D F Q L R - C O N H<sub>2</sub> (配列番号5)。

## 【0293】

ペプチドはS y n P e p から凍結乾燥された固体として購入し、実験的な使用のためにD M S O中に懸濁した。280nmでのペプチドの吸光度に従って、ペプチドを定量した。

## 【0294】

実験は、96ウェルのC o s t a r ポリスチレンプレート中で実施した。ビオチン化されたペプチド及びユーロピウム化されたV C Bを、以下の緩衝液中に懸濁した。100mM H E P E S 7.5、0.1M N a C l、0.1% B S A及び0.05% T w e e n 20。D i s c o v e r y I n s t r u m e n t ( P a c k a r d ) 上でプレートを読み取る前に、1時間振盪することによって、試薬を平衡状態に到達させた。データ出力は、320nmの励起から生じた665nmと620nmの発光シグナルの比である。

## 【0295】

図1に示されているように、ストレプトアビジンA P Cに結合された、ヒドロキシプロリン修飾されたH I F 1 ペプチドとの、ユーロピウム化されたV C Bの特異的相互作用は、バックグラウンドシグナルを上回る検出可能な蛍光シグナルを生成した。これらの結果は、h y p - H I F 1 ペプチドとのE u - V C Bの特異的相互作用によって生成された蛍光シグナルを示す。各バーは、96ウェルのアッセイプレートの単一ウェルから得られたデータを表す。対照プレート(非修飾ペプチド)から得られたデータから、シグナル対バックグラウンド比を計算した。横列にわたってE u - V C B濃度を滴定し(nM)、ストレプトアビジンA P C濃度は縦列方向に滴定した。ペプチド濃度は、100nMに固定した。

## 【0296】

H I F P H D 2による酵素的に転化されたヒドロキシプロリルH I F - 1 の検出及びH I F P H D 2活性の阻害

均一時間分解F R E T ( T R - F R E T ) 技術を用いて、V C BへのP 5 6 4 - H I F 1 ペプチドの結合を検証した。H I F 1 タンパク質のアミノ酸配列558から574に対応するN末端標識されたビオチン分子を有する17アミノ酸(17aa)ペプチドを自社合成した(D L E M L A P Y I P M D D D F Q L (配列番号6))。V C Bによって認識されるタンパク質のP H D酵素によって転化された生成物形態を模倣するために、564位に水酸化されたプロリンを含有する第二の17アミノ酸ペプチドを化学的に作製した。50mM T r i s - H C l (pH8)、100mM N a C l、0.05%熱不活化F B S、0.05% T w e e n - 20及び0.5% N a N<sub>3</sub>を含有する緩衝液中において、100μLの最終容量でアッセイを行った。バックグラウンドを上回る最適なシグナル及び検出の線形域は、ストレプトアビジンA P Cの50nMを加えて、0と50nMの間の変動濃度のV C B - E uの滴定で、0と1μMの間の変動濃度の水酸化された又は水酸化されていないペプチドを滴定することによって決定した。D i s c o v e r y I n s t r u m e n t ( P a c k a r d ) 上で読み取る前に、1時間振盪することによって、結合試薬を平衡状態に到達させた。データ出力は、320nmの励起から生じた665nmと620nmの発光シグナルの比である。

## 【0297】

T R - F R E Tフォーマットで、P 5 6 4 - H I F 1 ペプチド及びV C B結合によっ

10

20

30

40

50

てH I F P H D 2 活性を検出した。100  $\mu$ L の最終容量で、50 mM T r i s - H C l (pH 7.5)、100 mM N a C l、0.05% T w e e n 20、2 mM 2 - オキシグルタレート (2 - O G)、2 mM アスコルビン酸及び100  $\mu$ M F e C l<sub>2</sub> を含有する緩衝液中の3  $\mu$ M H I F 1 ペプチドを用いて、0と400 nM の様々な濃度でH I F P H D 2 をアッセイした。酵素反応を終結させるために、500 mM H E P E S (pH 7.5)、1 M N a C l、1% B S A 及び0.5% T w e e n - 20 を含有する10  $\times$  T R - F R E T 緩衝液250  $\mu$ L 中に反応2.5  $\mu$ L を定期的に移すことによって、経時変化を測定した。10  $\times$  T R - F R E T 緩衝液中に、100  $\mu$ L の最終容量になるように、35 nM ストレプトアビジン - A P C 及び10 nM V C B - E u へ、終結された反応から得られた15 nM H I F - 1 ペプチドを添加した。D i s c o v e r y プラットフォーム上での検出前に、T R - F R E T 試薬を振盪装置上に1時間配置した。

10

#### 【0298】

図2A及び2Bに示されているように、ペプチドの水酸化されていない形態と比べて、水酸化されたP564 - H I F 1 ペプチドのV C B - E u への結合から生じるT R - F R E T シグナルの用量依存性の増加が存在し、125 nM H I F 1 ペプチドで、14倍のシグナル対ノイズ比率をもたらした。A P C 結合されたペプチドへのV C B 結合は、E u とA P C の間でF R E T 転移を可能とする。3.215 nM V C B を用いると、シグナルは2 nM ペプチドまで線形であるが、50 nM V C B を用いると、62.5 nM ペプチドまで増加し、より大きな線形域をもたらす。

20

#### 【0299】

E u 標識されたV C B を使用するT R - F R E T 検出は、H I F P H D 2 触媒活性を測定するための実用的な系である。H I F 1 ペプチドのH I F P H D 2 水酸化は、ペプチドへのV C B の親和性の増加をもたらし、従って、増加したF R E T シグナルをもたらす。図3A及び3Bに示されているように、活性は、経時的に、かなり線形の増加するT R - F R E T シグナルによって確認された。最大400 nM までH I F P H D 2 酵素濃度を増加させるにつれて、初速度の用量依存性増加が存在した。初速度は、100 nM 酵素まで線形であった。

#### 【0300】

T R - F R E T 技術を用いて、H I F P H D 2 活性の阻害を定量した。H I F P H D 2 は、P564 - H I F 1 ペプチド基質 (ビオチン - D L E M L A P Y I P M D D D F Q L (配列番号7)) のプロリン残基上でのヒドロキシル修飾を触媒し、ユーロビウム化されたフォン・ヒッペル - リンダウタンパク質 (p V H L)、エロンギンB及びエロンギンCヘテロ三量体 (V C B - E u) 複合体の認識及び結合をもたらす。

30

#### 【0301】

30 mM M E S、pH 6、10 mM N a C l、0.25% B r i j - 35、0.01% B S A 及び1% D M S O を含有するP H D 2 反応緩衝液中に、178.57  $\mu$ M になるように新たに溶解されたF e C l<sub>2</sub> の添加 (100  $\mu$ M の最終濃度) によって、P H D 2 阻害アッセイを実行した。100% D M S O (最終5% D M S O) 中に系列希釈された鉄溶液28  $\mu$ L 及び阻害剤化合物2  $\mu$ L を、黒いポリプロピレン96ウェルマイクロタイタープレートに添加した。これに、列12の8ウェル (L O 対照) を除き、プレートの全てのウェルに10 nM P H D 2 (最終2 nM) の10  $\mu$ L を添加し、室温で1時間、振盪装置上で温置させた。行6は、P H D 2 酵素及び5% D M S O ビヒクルを含有するが、阻害剤化合物を含まないH I 対照であった。P H D 2 酵素反応を開始させるために、P H D 2 反応緩衝液中の500 nM P564 - H I F 1 ペプチド (最終100 nM)、10 mM アスコルビン酸 (最終2 mM) 及び1.25  $\mu$ M 2 - オキシグルタレート (- ケトグルタレート; 最終0.25  $\mu$ M) を含有する溶液10  $\mu$ L をプレートの全てのウェルに添加し、室温で1時間、振盪装置上で温置した。

40

#### 【0302】

150 mM スクシナート (生成物阻害剤; 最終50 mM)、75 nM ストレプトアビジン - A P C (最終25 nM) 及び7.5 nM V C B - E u (最終2.5 nM) を含有する

50



TR - FRET 緩衝液 25  $\mu$ L (50 mM TRIS - HCl、pH 9、100 mM NaCl、0.05% BSA 及び 0.5% Tween - 20) の添加によって、反応を終結させた。Discovery プラットフォーム (PerkinElmer) 上での読み取り前に、結合平衡状態に到達させるために、TR - FRET 検出試薬を振盪装置上に 1 時間配置した。ユーロピウムは 315 nm で励起され、大きなストークスシフトを伴って、615 nm でリン光を発光する。続いて、APC は、615 nm で励起されると、655 nm で発光する。TR - FRET シグナルは、内部ユーロピウム標準 615 nm 発光シグナルによって除された APC 655 nm シグナルの比率として測定される。

#### 【0303】

POC (対照のパーセント) は、阻害剤化合物を含有する酵素反応中での水酸化されたペプチド基質から得られたシグナルを、DMSO ビヒクルのみを加えた PHD 2 酵素 (HI 対照) 及び酵素なし (LO 対照) から得られたものと比較することによって測定した。POC は、式:  $\% \text{対照 (POC)} = (\text{cpd} - \text{平均 LO}) / (\text{平均 HI} - \text{平均 LO}) \times 100$  を用いて計算した。レーベンバーグ・マルカート非線形回帰アルゴリズムを用いて、データ (POC 及び  $\mu$ M の阻害剤濃度からなる。) を 4 - パラメータ式 ( $y = A + ((B - A) / (1 + (x / C)^D))$ ) (A は最小の y (POC) 値であり、B は最大の y (POC) であり、C は変曲点の x (化合物濃度) であり、D は勾配係数である。) に適合させた。

10

#### 【0304】

ある種の実施形態において、本発明の化合物は、40  $\mu$ M 又はそれ以下の HIFPHD 阻害活性  $IC_{50}$  値を示す。さらなる実施形態において、本発明の化合物は 10  $\mu$ M 又はそれ以下の HIFPHD 阻害活性  $IC_{50}$  値を示し、さらなる実施形態において、本発明の化合物は 5  $\mu$ M 又はそれ以下の HIFPHD 阻害活性  $IC_{50}$  値を示す。

20

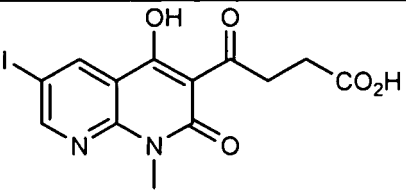
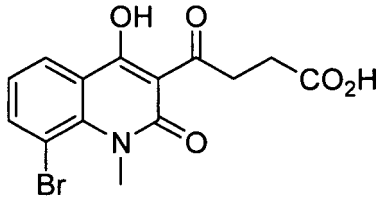
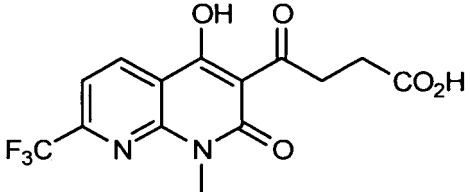
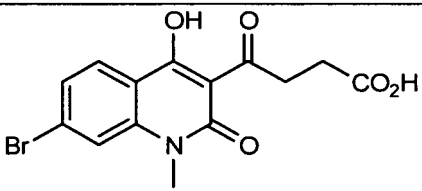
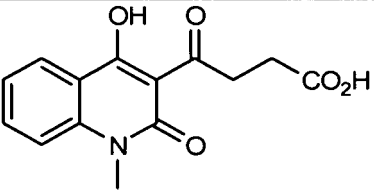
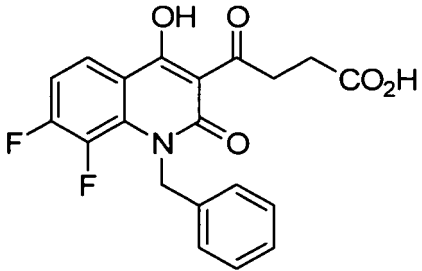
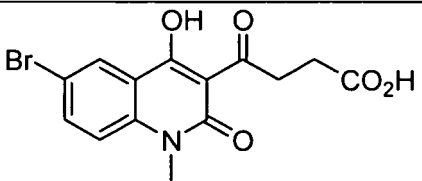
#### 【0305】

以下の表は、本明細書中に記載されている様々な実施例の化合物に対して、本明細書に記載されている手順を用いて得られた PHD 2  $IC_{50}$  値を含む。

#### 【0306】

【表 4】

表4. 実施例化合物の PHD2 IC<sub>50</sub> 値

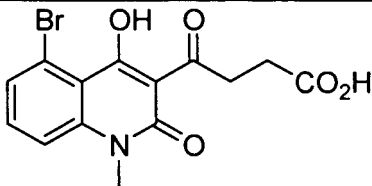
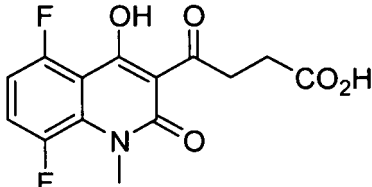
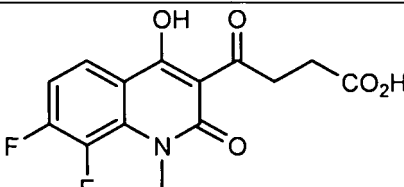
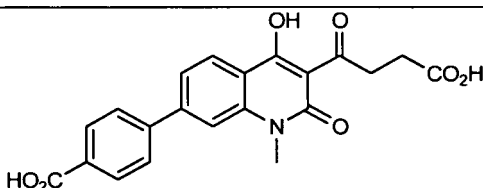
実施例	構造	PHD2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1		0.208
2		0.775
3		0.0645
4		0.0649
5		0.566
6		0.135
7		0.309

10

20

30

40

8		0.343
9		0.779
10		0.285
11		0.0114

10

20

## 【0307】

コハク酸への2-オキソグルタートの転化の放射分析HPLC測定によって測定されたコラーゲンプロリルヒドロキシラーゼI及びII活性

以下に記載されているアッセイ法を用いてコラーゲンプロリルヒドロキシラーゼI (CPH1) 及びコラーゲンプロリルヒドロキシラーゼII (CPH2) に関して、実施例の化合物に対するIC<sub>50</sub>値が得られた。驚くべきことに、分子の側鎖中のアミドNをC原子で置換することによって、CPH1及びCPH2に関して、PHD2に対する実施例化合物の選択性が大幅に増大した。

30

## 【0308】

ジチオスレイトール (DTT)、アスコルバート及びカタラーゼに対する依存性を確定するために、並びに2-オキソグルタート (2-OG; PerkinElmer LAS, Shelton, CT又はMoravsek Biochemicals, Brea, CA)、FeSO<sub>4</sub> 及び (Pro-Pro-Gly)<sub>10</sub> ペプチド (PPG<sub>10</sub>; Peptides International, Louisville, KY) に対する反応線形性及びK<sub>m</sub>値を確定するために、個別の研究においてアッセイ条件を確立した。少なくとも40%の転化までは、線形性が明白であったが、典型的には、反応は、コハク酸 (SA) への2-OGの30%の転化を超えなかった。生成物阻害は明瞭でなかった。効力測定のために、100% DMSO中に化合物を溶解し、系列希釈した。アッセイ緩衝液は、Tris-HCl、pH 7.5、0.2 mM DTT及び0.5 mg/mLカタラーゼからなった。PPG<sub>10</sub> ペプチドを0.25% 酢酸中に溶解し、5分間沸騰させることによって変性させ、次いで、5分間氷上に配置した。次いで、1 Mアスコルバートとともに、変性されたPPG<sub>10</sub>を予め混合し、水の中に調製し、5×ペプチド及びアスコルバートの作業溶液を得るために、アッセイ緩衝液で混合物を希釈した。FeSO<sub>4</sub>を新たに水の中に溶解し、2.8×濃度になるように、アッセイ緩衝液中に希釈した。5×濃度になるように、酵素原液をアッセイ緩衝液中に希釈した。FeSO<sub>4</sub>溶液を加えた実施例化合物を混合した後、5×酵素溶液を添加した。室温で穏やかに10分間混合した後、5×ペプチド溶液を添加した。室温でさらに10分間穏やかに混合した後、反応を開

40

50

始するために 2 - O G の 5 × 原液を添加した。アッセイ中での最終濃度は、50 mM Tris - HCl、pH 7.5、0.2 mM DTT、0.5 mg/mL カタラーゼ、10 μM FeSO<sub>4</sub>、100 μM PPG<sub>10</sub>、50 μM 5 - [ <sup>14</sup>C ] - 2 - オキシグルタレート (23 - 37 cpm/pmol)、1 mM アスコルバート及び 4 % DMSO であった。室温で 1 時間、反応を穏やかに混合し、0.02 NH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> の等容量の添加によって停止させた。別段の記載がなければ、全ての試薬は Sigma から購入し、入手可能な最高等級のものであった。

#### 【0309】

移動相として 0.01 NH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を使い、0.3 mL/分の速度で、Polypore H カラム (PerkinElmer, Waltham, MA) 中に、停止された各反応の一部を自動注射した。用いた HPLC 法は、「Cunliff、他 (Biochem J., 240, 617 - 619 (1986)) 及び Kaulle and Gunzler (Anal. Biochem., 184, 291 - 297 (1990))」によって記載されたように、イオン交換樹脂上にて、低 pH で、生成物からクロマトグラフィーによって基質を分離するために、2 - O G 及び SA カルボキシラートの pKa の差を活用する。生成物を基質から分割するために、二重の四極ポンプ、カラム切り替えバルブ及び二重カラムを備えた Agilent 1100 HPLC System を使用した。Agilent 1100 Multiple Wavelength Detector は、210 nm での基質及び生成物ピークの UV 吸収を示し、In-Flow 2:1 シンチレーションカクテルを用いる Beta-RAM Model 2 放射線検出装置 (IN/US Systems Inc.) が 2 つの放射性ピークの定量を可能にした。放射性測定データを収集及び分析するために、LauraLite ソフトウェア (IN/US, Tampa, FL) を使用した。AUC 測定を 2 - O G のパーセント代謝回転へ変換した。研究間で標準化するために、それぞれ、低対照及び高対照として、酵素又は阻害剤を欠如する反応を用いて対照のパーセント (POC) 値に 2 - O G の転化を標準化した。POC データは、Activity Base (IDBS, Alameda CA) を用いて 4 パラメータロジスティックモデル ( $A + ((B - A) / (1 + (x / C)^D))$ ) (A は最小の POC 値であり、B は最大の POC 値であり、D は勾配係数であり、C は変曲点での化合物濃度 (IC<sub>50</sub>、μM) である。) に適合させた。

#### 【0310】

C PH 1 及び C PH 2 酵素のクローニング及び発現

トリコプルシア・ニー昆虫細胞中でコラーゲンプロリル 4 - ヒドロキシラーゼ (C PH) を発現させるために、Invitrogen から入手した Baculovirus Expression Vector System (BEVS) を使用した。活性を有するコラーゲンプロリル 4 - ヒドロキシラーゼは、<sub>2</sub><sub>2</sub> 四量体として存在するオリゴマータンパク質である。四量体中に取り込まれたサブユニットは、コラーゲンプロリル 4 - ヒドロキシラーゼ 1 (GenBank 参照配列 NM\_000917) 又はコラーゲンプロリル 4 - ヒドロキシラーゼ 2 (GenBank 参照配列 NM\_004199) の何れかであり得る。サブユニット、コラーゲンプロリル 4 - ヒドロキシラーゼ (GenBank 参照配列 NM\_000918) は、四量体の両形態に共通である。3 つのサブユニット 1、2 及び をコードする遺伝子を、固有のヒト分泌シグナル配列を含むそれらの前駆体形態で、別々の pFastBac1 シャトルベクター (Invitrogen) 中に個別にクローニングした。発現されたタンパク質を同定する目的で、サブユニット遺伝子は、遺伝子の 5' 末端にカスパーゼ - 3 切断可能な 6 ヒスチジン金属アフィニティー配列を含んだ。発現されたタンパク質中では、金属アフィニティータグ (MAHHHHHHDEVD) (配列番号 8) は、分泌シグナル配列の上流にあるサブユニット N 末端に位置していた。同定及び精製のために、切断及び小胞体中への分泌後に金属アフィニティータグが残存するように、分泌シグナルペプチドの下流に位置する 6 ヒスチジン金属アフィニティータグをコードするようにサブユニット遺伝子を設計した。それぞれのサブユニットポリペプチドを発現することができるバキュロウイルスを作製するために、そ

れぞれ、これらの組換え p F a s t B a c 1 シャトルベクターを使用した。27 で C P H - 1 及び C P H - 又は C P H - 2 及び C P H - パキユロウイルスの何れかを同時発現させることによって、酵素の活性な四量体形態を作製した。遠心によって、感染から 48 時間後に細胞を採集した。

【 0 3 1 1 】

タンパク質配列

スラッシュ記号 ( / ) の前の配列は、小胞体中への分泌に際してインビボで除去された。以下のパラグラフにおいて、S S は分泌シグナル配列を表す。

【 0 3 1 2 】

【 化 3 5 】

10

CPH- $\alpha$ 1 (MAH<sub>6</sub>DEV D)-SS-CPH $\alpha$ 1)

MAHHHHHHHDEVDI WYILIIGILLPQSLA/HPGFFTSIGQMTDLIHTEKDLV  
TSLKDYIKAEEDKLEQIKKWA EKLDRLTSTATKDPEGFVGHPVNAFKL  
MKRLNTEWSELENLV LKDMSDGFISNLTIQRQYFPNDEDQVGAAKALL  
RLQDTYNLDTDTISKGNLPGVKHKSFLTAEDCFELGKVAYTEADYYHT  
ELWMEQALRQLDEGEISTIDKVS VLDYLSYAVYQQGDLKALLLTKKL  
LELDPEHQ RANGNLKYFEYIMAKEKDVNKSASDDQSDQKTTPKKKGV  
AVDYLP ERQKYEMLCRGEGIKMTPRRQKKLFCRYHDGNRNP KFILAPA  
KQEDEWDKPRIIRFHDIISDAEIEIVKDLAKPRLSRATVHDPETGKLT TAQ  
YRVSKSAWLSGYENPVVSRINMRIQDLTG LDVSTAEELQVANYGVGGGQ  
YEPHFDFARKDEPD AFKELGTGNRIATWLFYMSDVSAGGATVFPEVGA  
SVWPKKGTAVFWYNLFASGEGDYSTRHAACPVLVG NKWVSNKWLHE  
RGQEFRRPCTLSELE (配列番号9)

20

【 0 3 1 3 】

【 化 3 6 】

30

CPH- $\alpha$ 2 (MAH<sub>6</sub>DEV D)-SS-CPH $\alpha$ 2)

MAHHHHHHHDEVDKL WVSALLMAWFGVLSCVQA/EFFTSIGHMTDLIYA  
EKELVQSLKEYILVEEAKLSKIKSWANKMEALTSKSAADAEGYLAHPV  
NAYKL VKRLNTDWPAL EDLV LQDSAAGFIANLSVQRQFFPTDEDEIGAA  
KALMRLQDTYRLDPGTISR GELPGTKYQAMLSVDDCFGMGRSAYNEG  
DYYHTVLWMEQVLKQLDAGEEATTTKSQVLDYLSYAVFQLGDLHRAL

ELTRRLSLDPSHERAGGNLRYFEQLLEEEREKTLTNQTEAELATPEGIY  
ERPVDYLP ERDVYESLCRGEGVKLT PRRQKRLFCRYHHGNRAPQLLIAP  
FKEEDEWDSPHIVRYYDVMSDEEIERIKEIAKPKLARATVRDPKTGVLT  
VASYRVSKSSWLEEDDDPVVARVNRRMQHITGLTVKTAELLQVANYG  
VGGQYEPHFDFSRRPFDSGLKTEGNRLATFLNYMSDVEAGGATVFPDL  
GAAIWPKKGTAVFWYNLLRSGEGDYRTRHAACPVLVGCKWVSNKWF  
HERGQEF LRPCGST EVD (配列番号10)

40

【 0 3 1 4 】

50

## 【化 3 7】

CPH-β (SS-H<sub>6</sub>-CPHβ)

MLRRALLCLAVAALVRA/HHHHHHDAPEEEDHVLVLRKSNFAEALAAH  
 KYLLVEFYAPWCGHCKALAPEYAKAAGKLKAEGSEIRLAKVDATEESD  
 LAQQYGVRGYPTIKFFRNGDTASPKEYTAGREADDIVNWLKKRTGPAA  
 TTLPDGAAAESLVESSEVAVIGFFKDVESDSAQFLQAAEAIDDIPFGITS  
 NSDVFSKYQLDKDGVVLFKKFDEGRNNFEGEVTKENLLDFIKHNQLPL  
 VIEFTEQTAPKIFGGEIKTHILLFLPKSVSDYDGKLSNFKTAAESFKGKILF  
 IFIDSDHTDNQRILEFFGLKKEECPAVRLITLEEEMTKYKPESEELTAERIT  
 EFCHRFLEGKIKPHLMSQELPEDWDKQPVKVLVGKNFEDVAFDEKKNV  
 FVEFYAPWCGHCKQLAPIWDKLGETYKDHENIVIAKMDSTANEVEAVK  
 VHSFPTLKFFPASADRTVIDYNGERTLDGFKKFLESGGQDGAGDDDDLE  
 DLEEAEEPMEEDDDQKAVKDEL (配列番号11)

10

## 【0315】

C P H 酵素の精製及び性質決定

20

25 mM T r i s ( p H 7 . 8 )、0 . 1 5 M N a C l、10 % グリセロール、0 . 1 % T r i t o n X - 1 0 0 及び完全な “ 遊離 ” プロテアーゼ阻害剤カクテル ( R o c h e ) 中に T . ニー細胞を再懸濁し、微小流動装置によって溶解した。遠心によって可溶化液を清澄化し、2 mL / 分で N i - N T A カラムに適用する前に、0 . 4 5 μ m 酢酸セルロース膜を通してろ過した。25 mM イミダゾールでカラムを洗浄し、20 mM T r i s 7 . 8、0 . 1 5 M N a C l、10 % グリセロール、0 . 1 % C H A P S 及び 250 mM イミダゾールを含有する緩衝液を用いてタンパク質を溶出した。ピーク画分をブールし、20 mM T r i s ( p H 7 . 8 )、0 . 1 5 M N a C l、10 % グリセロール及び 0 . 1 % C H A P S で平衡化された S u p e r d e x 2 0 0 X K 2 6 / 6 0 カラム ( G E B i o s c i e n c e s ) に適用された。E d m a n 配列決定によって、タンパク質の正体を確認し、光散乱によって 2 2 ヘテロ二量体の形成を検出した。280 nm での計算されたモル吸光係数に従ってタンパク質濃度を求め、通例、酵素を液体窒素中に瞬間凍結し、- 8 0 °C で保存した。

30

## 【0316】

以下の表は、本明細書中に記載されている様々な比較及び実施例の化合物に対して、本明細書に記載されている手順を用いて得られた P H D 2、C P H 1 及び C P H 2 I C<sub>50</sub> 値を含む。以下の表に示されているように、側鎖中の N 原子を C 原子に置換することによって、本発明の化合物中の C P H 1 及び C P H 2 の両方に関して、P H D 2 に対する化合物の選択性の著しい驚くべき増加が生じる。従って、幾つかの実施形態において、本発明は、C P H 1 に関して P H D 2 に対する化合物の選択性が 5 より大きい、8 より大きい、10 より大きい、15 より大きい、20 より大きい、又はさらに大きい、前記実施形態の何れかの化合物を提供する。これらの目的のための選択性は、化合物の P H D 2 I C<sub>50</sub> 値によって化合物の C P H 1 I C<sub>50</sub> 値を除することによって測定することができる ( I C<sub>50</sub> 値は、本明細書中に記載されている方法を用いて決定される。 )。

40

## 【0317】

【表 5】

表5. 実施例及び比較化合物のPHD2、CPH1及びCPH2 IC<sub>50</sub>値

構造	化合物	PHD2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CPH1 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CPH2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
	比較化合物1	0.188	0.341	0.058
	実施例8	0.343	>40	5.285
	比較化合物2	0.351	0.404	0.115
	実施例7	0.309	>40	3.82
	比較実施例3	0.046	0.351	0.111
	実施例4	0.0649	>40	13.4
	比較実施例4	0.104	0.503	0.261
	実施例2	0.775	22.7	1.87

【0318】

本発明の化合物によるエリスロポエチンの刺激

18ゲージの2'、'使い捨て給餌針(Popper and Sons, New Hyde Park, NY)を用いて、経口強制補給を介して、試験化合物又はビヒクル(2%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、1%Tween 80、0.075N NaOH、HClを用いてpH9)を、体重約220から240gの雌のSprague-Dawleyラット(Charles River Laboratories, Wilmington, MA)に単回経口投与した。投与から0.5と48時間後の間の様々な時点で、23ゲージの3/4'、'翼状針を用いて、血液約150 $\mu$ Lを尾静脈から集めた

10

20

30

40

50

。EDTAを含有する収集チューブ(Greiner Bio-One, Kremsmunster, Austria)の中に血液を移し、血漿を集めるために、4、10、000rpmで、8分間遠心した。投与から48時間後に、CO<sub>2</sub>吸入を介して動物を屠殺し、20ゲージの1'針での心臓穿刺を介して血液3から4mLを集め、EDTAを含有する収集チューブの中及び血清分離装置チューブ(Greiner Bio-One, Kremsmunster, Austria)中に分取した。血漿及び血清収集に関して上述されているように、血液を遠心した。MSDラットEPOアッセイ(Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD)を用いて各時点から得られた血清をエリスロポエチンに関して分析して、結果が図4に示されている。実施例化合物4、7及び8の各々は、ビヒクルの投与に対応するデータと比較すると明らかに、投与後のエリスロポエチンの劇的な増加をもたらした。

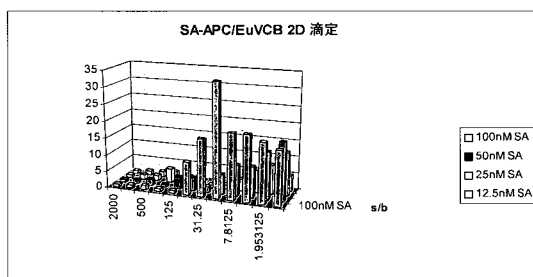
10

【0319】

本明細書中で引用される全ての刊行物及び特許出願は、各個々の刊行物又は特許出願が、参照により本明細書によって組み込まれることが、具体的かつ個々に示されるごとく、及び各参考文献全体が完全に記載されているごとく、参照により、あらゆる目的のために、その全体が本明細書に組み込まれる。前述の発明は、明瞭に理解できるように図示及び実施例によってある程度詳細に説明してきたが、添付される特許請求の範囲の精神又は範囲から逸脱することなく、本発明に対してある変更及び改変がなされ得ることは、本発明の教示に照らして当業者には容易に明らかとなろう。

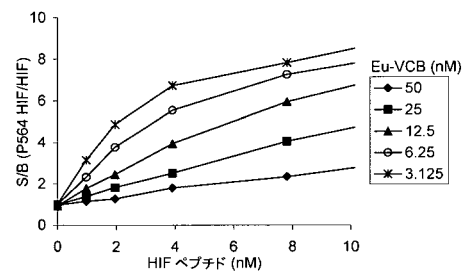
【図1】

FIG. 1



【図2B】

FIG. 2B

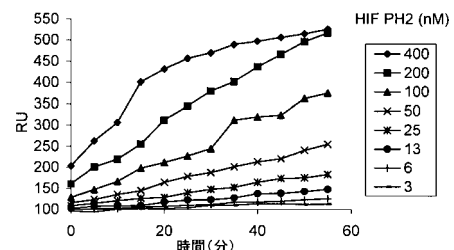
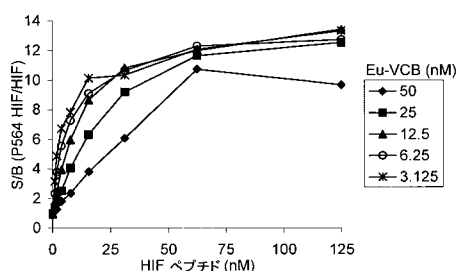


【図3A】

FIG. 3A

【図2A】

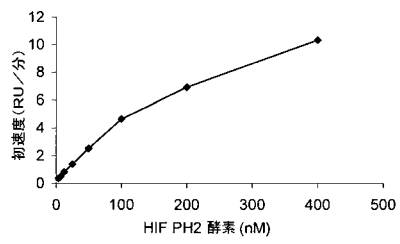
FIG. 2A





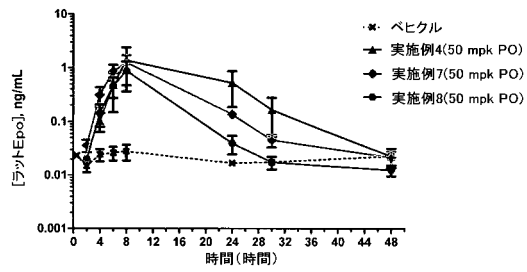
## 【 図 3 B 】

FIG. 3B



## 【 図 4 】

FIG. 4



## 【 配 列 表 】

2010524942000001.app

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/004965

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D215/22 C07D405/04 C07D409/04 C07D471/04 A61K31/435 A61K31/4375 A61P7/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2008/137060 A (AMGEN INC [US]; ALLEN JENNIFER R [US]; BURLI ROLAND [US]; FROHN MICHAEL) 13 November 2008 (2008-11-13) the whole document	1-47
P	WO 2007/103905 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; FITCH DUKE M [US]; COLON MARIELA [US]) 13 September 2007 (2007-09-13) the whole document	1-47
A	WO 2007/038571 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; CHAI DEPING [US]; COLON MARIELA [US]; DU) 5 April 2007 (2007-04-05) the whole document	1-47
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document 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		Date of mailing of the international search report
11 December 2008		23/12/2008
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 Von Daacke, Axel

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/004965

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008137060 A	13-11-2008	NONE	
WO 2007103905 A	13-09-2007	AR 059733 A1 EP 1991227 A2	23-04-2008 19-11-2008
WO 2007038571 A	05-04-2007	NONE	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
	C 0 7 D 471/04	1 1 9
	A 6 1 K 31/5025	
	C 0 7 D 471/04	1 1 8 Z
	A 6 1 K 31/519	

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

(72)発明者 アレン, ジェニファー・アール  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0、ニューベリー・パーク、ピア・カポーティ・ 5 2 5 5

(72)発明者 ブーリ, ローラント  
イギリス国、シー・エム・ 2 3 ・ 5 ・ ジェイ・テイー、ハートフォードシャー、ビシヨツプス・シヨートフオード、クレセント・ロード・ 9

(72)発明者 ブライアン, マリアン・シー  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 0 7、ウエスト・ヒルズ、ビクトリー・ブルバード・ 2 4 0 0 1

(72)発明者 ツアオ, クオ・チャン  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0、サウザンド・オークス、ピア・リオ・ 4 2 3 5

(72)発明者 ネイラ, スサナ・セー  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 6 2、サウザンド・オークス、サンセット・ヒルズ・ブルバード・ 3 2 7 7

(72)発明者 リード, アンソニー・ビー  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 3 0 3 5、オックスナード、ペニンシュラ・ロード・ 3 1 0 1、ナンバー・ 3 0 4

F ターム(参考) 4C031 EA20

4C063 AA01 BB01 CC73 DD14 EE01

4C065 AA04 BB09 BB10 CC01 DD02 EE02 HH04 HH08 JJ04 JJ05

KK02 KK03 LL01 LL02 PP02 PP03

4C086	AA01	AA02	AA03	BC28	CB09	GA02	GA04	GA07	MA01	MA04
	NA14	ZA33	ZA36	ZA42	ZA55	ZA59	ZA89	ZB08	ZB21	ZB26
	ZC20	ZC35	ZC41							