

(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 1	テーマコード (参考)
<b>C07D 215/22</b> (2006.01)	C07D 215/22	C S P 4C031
<b>C07D 471/04</b> (2006.01)	C07D 471/04	1 1 4 Z 4C063
<b>A61K 31/4375</b> (2006.01)	A61K 31/4375	4C065
<b>A61K 31/4704</b> (2006.01)	A61K 31/4704	4C086
<b>C07D 405/04</b> (2006.01)	C07D 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

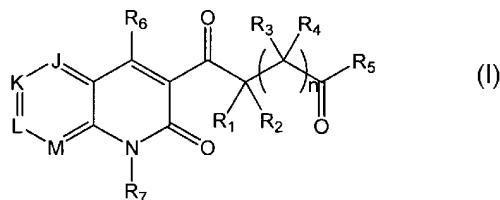
(21) 出願番号	特願2010-504084 (P2010-504084)	(71) 出願人	500049716 アムジエン・インコーポレーテッド アメリカ合衆国、カリ福オルニア・913 20-1789、サウザンド・オークス、 ワン・アムジエン・センター・ドライブ (
(86) (22) 出願日	平成20年4月16日 (2008.4.16)	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(85) 翻訳文提出日	平成21年12月9日 (2009.12.9)	(74) 代理人	100140523 弁理士 渡邊 千尋
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/004965	(74) 代理人	100103920 弁理士 大崎 勝真
(87) 國際公開番号	W02008/130600	(74) 代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(87) 國際公開日	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、HIF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



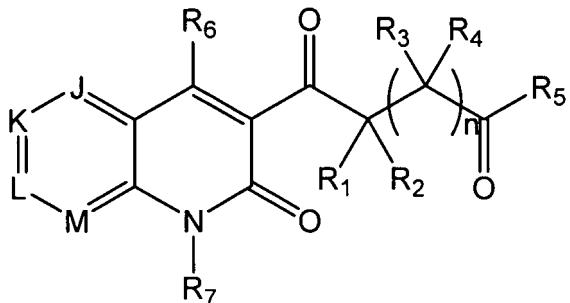
(変数の定義は、本明細書中に提供されている。)。

## 【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

20

30

40

50

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、O H、S H、N H<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、O H、低級アルコキシ、S H、N H<sub>2</sub>、N H S O<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、C l、B r、I、アルキル、置換されたアルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、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、N R<sub>b</sub> R<sub>c</sub>、C (O) O R<sub>9</sub>、O R<sub>9</sub>、S R<sub>9</sub>、S O<sub>2</sub> R<sub>9</sub>、C N、N O<sub>2</sub>、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、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、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)、S O<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<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。

)。

**【請求項 2】**

J、K、L及びMの各々がCR<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CR<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CR<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】**

KがNであり、並びにJ、L及びMがCR<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CR<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CR<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。

**【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。

**【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】**

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】**

10

20

30

40

50

$R_3$  及び  $R_4$  が H 及びメチルから独立に選択される、請求項 1 8 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 2 0】

$R_3$  及び  $R_4$  が何れも H である、請求項 1 8 に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 2 1】

$n$  が 1 であり；  $R_1$  が H であり；  $R_2$  が H であり；  $R_3$  が H であり；  $R_4$  が H であり；  $R_5$  が OH であり；  $R_6$  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 2 2】

$R_7$  が H である、請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 2 3】

$R_7$  が低級アルキルである、請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 2 4】

$R_7$  がメチルである、請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 2 5】

$R_7$  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 2 1 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物。

【請求項 2 6】

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 - 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。

【請求項 2 7】

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

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 - 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 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロ - 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 ;  
 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 。  
50

**【請求項 28】**

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 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 HIF 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 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 4 5】

細胞中の HIF の量の調節における、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 4 6】

対象中の HIF 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 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 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 28 の何れか一項の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 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。

10

## 【0002】

## 発明の分野

本発明は、HIF 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、HIF レベルを調節する化合物、HIF 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 HIF 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、HIF 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。

20

## 【背景技術】

## 【0003】

細胞転写因子 HIF（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。HIF 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。HIF は、癌（一般に、HIF 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。

30

## 【0004】

HIF 転写複合体は ヘテロ二量体を含む。HIF-1 は、酸素によって制御される HIF-1 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、HIF-1 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（pVHL）は水酸化された HIF-1 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、低酸素状態下で抑制され、HIF-1 を安定化し、HIF 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。

40

## 【0005】

HIF-1 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 HIF1 の Pro402 及び Pro564 を水酸化する HIF プロリルヒドロキシラーゼイソザイム（PHD）及びヒト HIF1 の Asn803 を水酸化する因子阻害

50

HIF (FIH) が含まれる。FIH 又は PHD の阻害は、HIF 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】

【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、その非共有的複合体、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】

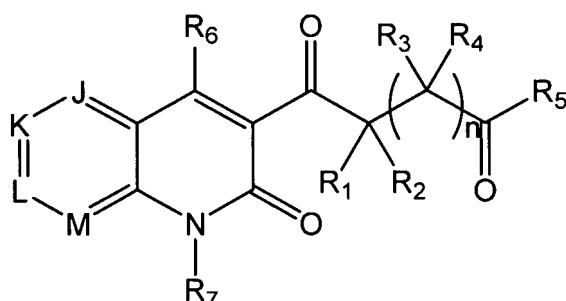
【化1】

10

20

30

I



式中、J、K、L及びMは、CR<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<sub>2</sub>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、ペルハロアルキル、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、ヘテロア

40

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<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<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。

#### 【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<sub>8</sub>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<sub>8</sub>である。幾つかのこの実施形態において、JはNであり、並びにK、L及びMはCR<sub>8</sub>である。他のこの実施形態において、KはNであり、並びにJ、L及びMはCR<sub>8</sub>である。さらに別のこの実施形態において、LはNであり、並びにJ、K及びMはCR<sub>8</sub>である。さらに別のこの実施形態において、MはNであり、並びにJ、K及びLはCR<sub>8</sub>である。

#### 【0011】

式Iの化合物の幾つかの実施形態において、R<sub>5</sub>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<sub>6</sub>はOH、SH、NH<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>又はスルホニルから選択される。幾つかのこの実施形態において、R<sub>6</sub>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<sub>8</sub>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。幾つかのこの実施形態において、R<sub>8</sub>の少なくとも1つの例はヘテロシクリル基である。他のこの実施形態において、R<sub>8</sub>の少なくとも1つの例はヘテロアリール基である。他のこの実施形態において、R<sub>8</sub>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<sub>8</sub>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<sub>8</sub>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<sub>8</sub>の少なくとも1つの例はペルハロアルキルである。幾つかのこの実施形態において、ペルハロアルキルは、CF<sub>3</sub>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<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、H及び低級アルキルから独立に選択される。幾つかのこの実施形態において、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>の何れもがHである。幾つかのこの実施形態において、nは1である。さらに別のこの実施形態において、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はH及び低級アルキルから選択され、幾つかのこの実

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】

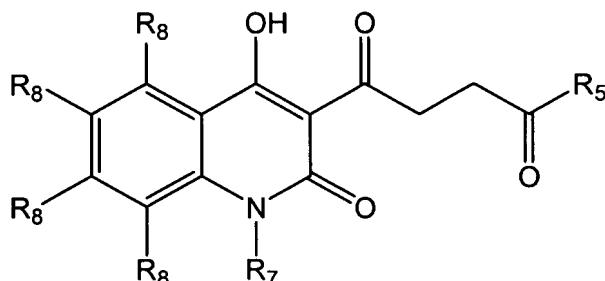
式 I の化合物の幾つかの実施形態において、 $R_7$  は H である。他の実施形態において、 $R_7$  は低級アルキル基である。幾つかのこののような実施形態において、 $R_7$  はメチルである。さらに別の実施形態において、 $R_7$  はアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル又はハロアルキルから選択される置換された低級アルキルである。

【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

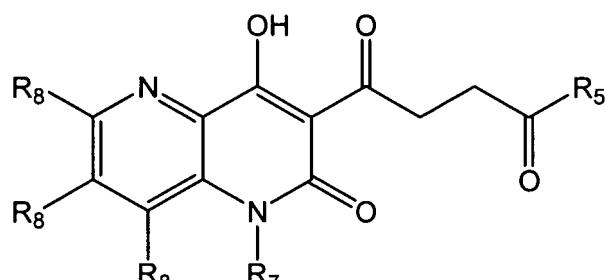
30

【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。 40

【0023】

【化 3】



IB

40

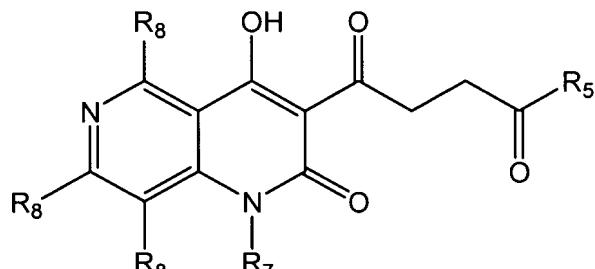
【0024】

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

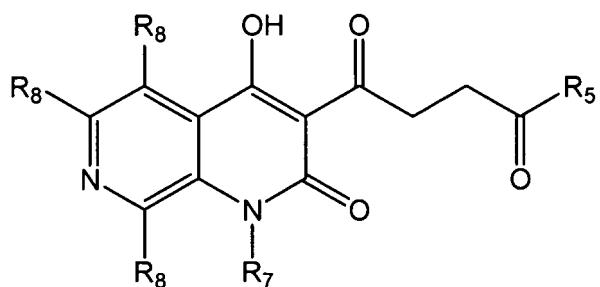
10

【0026】

幾つかの実施形態において、式Ⅰの化合物は式ⅠDを有しており、変数R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>及び各R<sub>8</sub>は上に記載されている様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】



20

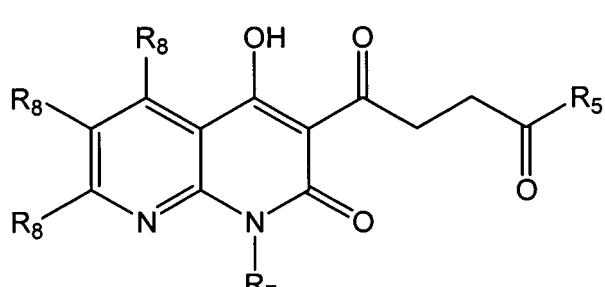
ID

【0028】

幾つかの実施形態において、式Ⅰの化合物は式ⅠEを有しており、変数R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>及び各R<sub>8</sub>は上に記載されている様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】



30

IE

【0030】

40

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

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; 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; 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。

【0032】

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。

【0033】

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; 20

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; 30

4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - (テトラヒドロ - 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;

4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - (テトラヒドロ - 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;

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 - (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; 50

, 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 10  
 , 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 ;  
 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 20  
 , 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 30  
 - 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 40  
 , 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 50

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。

【0034】

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。

【0035】

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リエステルなどの(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキリエステルである。

【0036】

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。

【0037】

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。

【0038】

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。

【0039】

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て、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。

【0040】

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。

【0041】

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。

【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】

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、対象中のヘモグロブリン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。

【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40μM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10μM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。

【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

10

20

30

40

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】

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。

20

【図面の簡単な説明】

【0060】

【図 1】図 1 は、ストレプトアビシン - APC - ヒドロキシプロリル HIF 1 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。

30

【図 2 A】図 2 A 及び 2 B は、ストレプトアビシン - APC - HIF 1 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シン - APC - ヒドロキシプロリル HIF 1 ペプチドとの Eu - VCB の相互作用によって生じた TR - RET シグナルの比を表すグラフである。図 2 A は 0 から 125 nM のペプチド範囲を表す。

30

【図 2 B】図 2 A 及び 2 B は、ストレプトアビシン - APC - HIF 1 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シン - APC - ヒドロキシプロリル HIF 1 ペプチドとの Eu - VCB の相互作用によって生じた TR - RET シグナルの比を表すグラフである。図 2 B は 0 から 10 nM のペプチド範囲を表す。

40

【図 3 A】図 3 A 及び 3 B は、HIF 1 ペプチドの HIF PHD 2 水酸化を測定するための VCB 結合及び TR - RET 検出を表すグラフである。図 3 A は、HIF PHD 2 酵素の増加する量とともに、HIF 1 ペプチドの水酸化に対する経時変化を表している。

【図 3 B】図 3 A 及び 3 B は、HIF 1 ペプチドの HIF PHD 2 水酸化を測定するための VCB 結合及び TR - RET 検出を表すグラフである。図 3 B 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

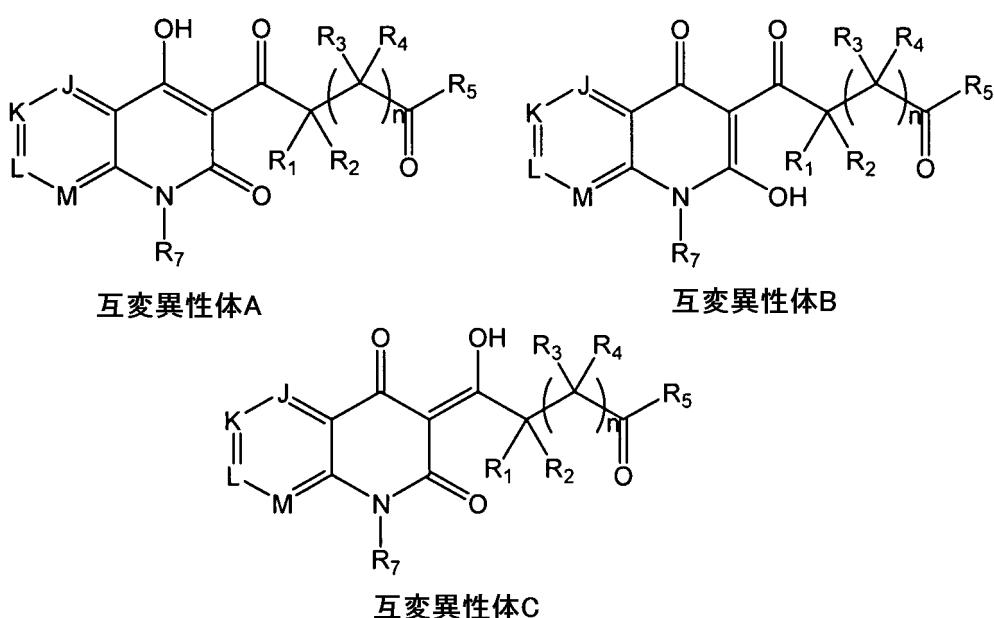
【0064】

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、非共有的複合体、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、その非共有的複合体、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リエステルなどのエステルである。

20

【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。

【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-ブロパン-1-イル、2-メチル-ブロパン-2-イル、シクロブタン-1-イル、t e r t - 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-イルなどのプロペニル；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-O R（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、シクロヘキシリ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</sub>-<sub>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</sub>-<sub>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(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(C<sub>2</sub>H<sub>5</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</sub>-<sub>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】

「ヘテロアリール」は、親ヘテロ芳香環系の单一原子から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。ヘテロアリールは、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、ヘテロアリールには、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ール環系に関しては、付着点はヘテロ芳香環又は炭素環式環であり得る。ヘテロアリール基中の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、ヘテロアリール基中の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。ヘテロアリールは、上に定義されているアリールを包含せず、又は上に定義されているアリールと重複しない。典型的なヘテロアリール基には、アクリジン、アルシンドール、カルバゾール、-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、ブテリジン、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、チオフェン、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、ヘテロアリール基は、5員から20員の間のヘテロアリール、例えば、5員から10員のヘテロアリールなどであり得る。ある種の実施形態において、ヘテロアリール基は、チオフェン、ピロール、ベンゾチオフェン、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ール基であり得る。

【0092】

「ヘテロアリールアルキル」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s p<sup>3</sup>炭素原子に結合された水素原子の1つがヘテロアリー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、ヘテロアリールアルカニル、ヘテロアリールアルケニル及び/又はヘテロアリー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、ヘテロアリールアルキル基は、6員から30員のヘテロアリールアルキルであり得、例えば、ヘテロアリー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、ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は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、置換されたアリー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、置換されたアリール又は置換されたヘテ

10

20

30

40

50

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学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、ヘキサン酸、シクロペニタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、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つの化合物が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つの化合物が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】

「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<sub>1</sub>、-OH、=O、-O R<sub>1</sub>、-SR<sub>1</sub>、-SH、=S、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、=NR<sub>1</sub>、-CX<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、-OS(O<sub>2</sub>)OH、-OS(O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、-OP(O)(OR<sub>1</sub>)(OR<sub>2</sub>)、-C(O)R<sub>1</sub>、-C(S)R<sub>1</sub>、-C(O)OR<sub>1</sub>、-C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(S)OR<sub>1</sub>、-NR<sub>1</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>1</sub>C(S)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>1</sub>C(NR<sub>1</sub>)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-C(NR<sub>1</sub>)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NR<sub>1</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、-NR<sub>1</sub>C(O)R<sub>1</sub>及び-S(O)R<sub>1</sub>(各Xは、独立にハロであり;各R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>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<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-C(O)R<sub>1</sub>又は-S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>又はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が結合している原子と一緒に、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>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<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>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

30

40

50

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若しくは置換されたヘテロアリールアルキルであり、又はR<sub>1-3</sub>及びR<sub>1-4</sub>が結合している窒素原子と一緒に、R<sub>1-3</sub>及びR<sub>1-4</sub>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する。)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、三級アミン又は芳香族窒素は、1つ又はそれ以上の酸素原子で置換されて、対応する酸化窒素を形成し得る。

【0101】

「治療的有効量」とは、疾病を治療するために、又は疾病若しくは疾患の臨床的症候の少なくとも1つを治療するために対象に投与される場合に、疾病、疾患又は症候のためのこのような治療に影響を及ぼすのに十分である化合物の量を表す。「治療的有効量」は、化合物、疾病、疾患及び/又は疾病若しくは疾患の症候、疾病、疾患及び/又は疾病若しくは疾患の症候の重症度、治療されるべき対象の年齢及び/又は治療すべき対象の重量に応じて変動し得る。ある所定の事例における適切な量は当業者に自明であり、又は定型的な実験操作によって決定することができる。

10

【0102】

何れかの疾病若しくは疾患を「治療する」又は何れかの疾病若しくは疾患の「治療」は、疾病、疾患又は疾病若しくは疾患の臨床症候の少なくとも1つを停止させ若しくは軽減すること、疾病、疾患又は疾病若しくは疾患の臨床症候の少なくとも1つを獲得することを低減すること、疾病、疾患又は疾病若しくは疾患の臨床症候の少なくとも1つの発症を低減すること、又は疾病若しくは疾患又は疾病若しくは疾患の臨床症候の少なくとも1つを発症するリスクを低減することを表す。「治療する」又は「治療」は、物理的に(例えば、識別可能な症候の安定化)、生理的に(例えば、物理的パラメータの安定化)若しくはその両方で疾病若しくは疾患を阻害することを表し、又は対象にとって識別不能であり得る少なくとも1つの物理的パラメータを阻害することも表す。さらに、「治療する」又は「治療」とは、当該対象が未だ経験しておらず、又は疾病若しくは疾患の症候を示していない場合でさえ、疾病若しくは疾患に曝露され得る又は疾病若しくは疾患に対して素因を有し得る対象中において、疾病若しくは疾患又はこれらの少なくとも症候の開始を遅延させることを表す。

20

【0103】

ここで、本開示の実施形態を詳しく参照する。本開示のある種の実施形態が記載されるが、本開示の実施形態を記載されている実施形態に限定することを意図するものではないことが理解される。逆に、本開示の実施形態に対する参照は、添付の特許請求の範囲によって定義されている本開示の実施形態の精神及び範囲内に含められ得る代替物、改変及び均等物を包含することが意図される。

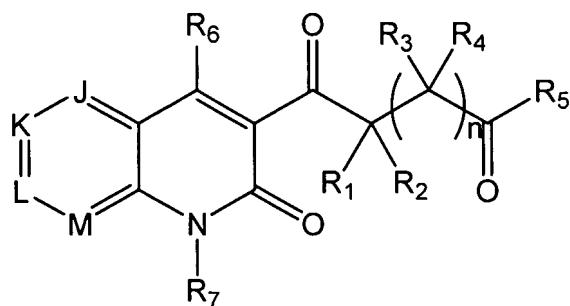
30

【0104】

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：

【0105】

【化8】



I

40

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

50

；若しくはこれらの溶媒和物；そのキレート、その非共有的複合体、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<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<sub>2</sub>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、ペルハロアルキル、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、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、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>から独立に選択され；

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<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。

### 【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<sub>8</sub>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<sub>8</sub>である。幾つかのこの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<sub>8</sub>である。他のこの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<sub>8</sub>である。さらに別のこの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<sub>8</sub>である。さらに別のこの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<sub>8</sub>である。

### 【0107】

式Iの化合物の幾つかの実施形態において、R<sub>5</sub>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<sub>6</sub>はOH、SH、NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>又はスルホニルから選択される。幾つかのこののような実施形態において、R<sub>6</sub>はOHである。

10

20

30

40

50

## 【0109】

式Iの化合物の幾つかの実施形態において、R<sub>8</sub>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。幾つかのこののような実施形態において、R<sub>8</sub>の少なくとも1つの例はヘテロシクリル基である。他のこののような実施形態において、R<sub>8</sub>の少なくとも1つの例はヘテロアリール基である。他のこののような実施形態において、R<sub>8</sub>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<sub>8</sub>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<sub>8</sub>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<sub>8</sub>の少なくとも1つの例はペルハロアルキルである。幾つかのこののような実施形態において、ペルハロアルキルは、CF<sub>3</sub>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<sub>8</sub>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<sub>8</sub>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。

20

## 【0113】

式Iの化合物の幾つかの実施形態において、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、H及び低級アルキルから独立に選択される。幾つかのこののような実施形態において、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>の何れもがHである。

## 【0114】

式Iの化合物の幾つかの実施形態において、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、H及び低級アルキルから独立に選択される。幾つかのこののような実施形態において、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、H及びメチルから独立に選択される。幾つかのこののような実施形態において、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>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<sub>1</sub>はHであり；R<sub>2</sub>はHであり；R<sub>3</sub>はHであり；R<sub>4</sub>はHであり；R<sub>5</sub>はOHであり；R<sub>6</sub>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<sub>7</sub>はHである。他の実施形態において、R<sub>7</sub>は低級アルキル基である。幾つかのこののような実施形態において、R<sub>7</sub>はメチルである。さらに別の実施形態において、R<sub>7</sub>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。

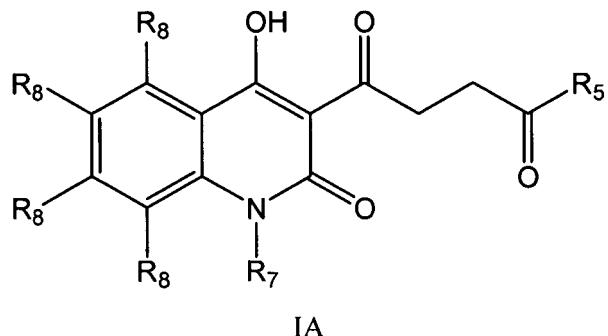
40

## 【0118】

幾つかの実施形態において、式Iの化合物は式IAを有しており、変数R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>及び各R<sub>8</sub>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】



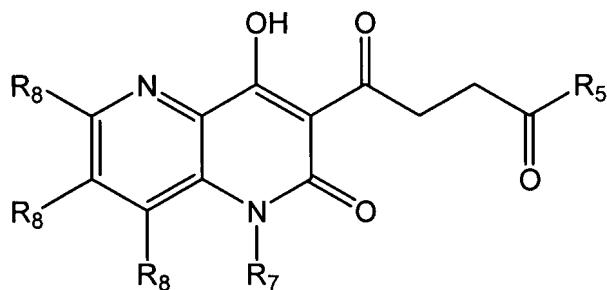
10

【0120】

幾つかの実施形態において、式Ⅰの化合物は式ⅠBを有しており、変数R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>及び各R<sub>8</sub>は上に記載されている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。

【0121】

【化10】



20

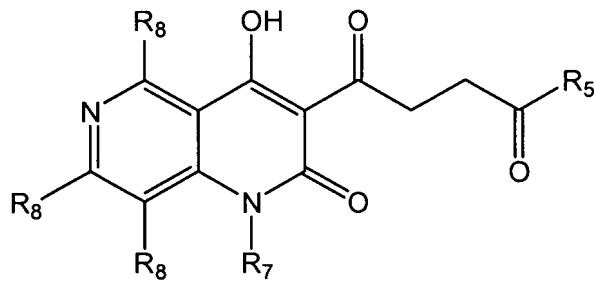
IB

【0122】

幾つかの実施形態において、式Ⅰの化合物は式ⅠCを有しており、変数R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>及び各R<sub>8</sub>は上に記載されている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。

【0123】

【化11】



30

IC

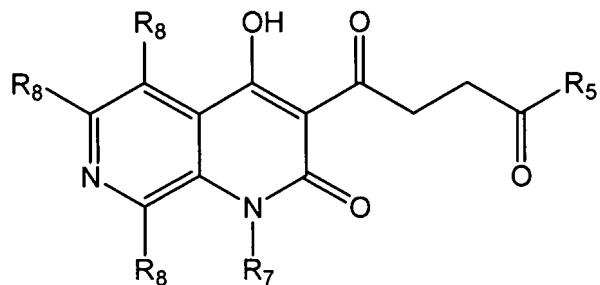
40

【0124】

幾つかの実施形態において、式Ⅰの化合物は式ⅠDを有しており、変数R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>及び各R<sub>8</sub>は上に記載されている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。

【0125】

### 【化 1 2】



ID

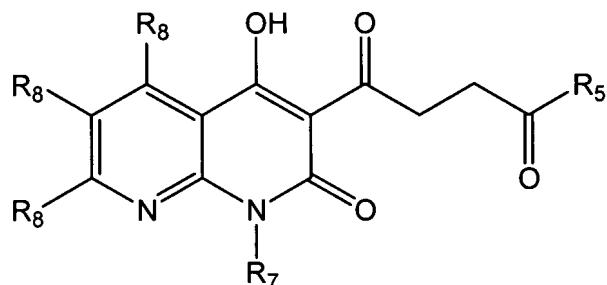
10

【 0 1 2 6 】

幾つかの実施形態において、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】



IE

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リエステルなどの( $C_1 - C_6$ )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。

## 【0133】

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。

## 【0134】

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 - 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 ;  
 4 - ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 6 - ( テトラヒドロ - 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 ;  
 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 ;

10

20

30

40

50

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 ;  
 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 ;  
 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、 $\text{P H D 2 I C}_{50}$  値によって除された $\text{C P H 1 I C}_{50}$  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、 $\text{P H D 2 I C}_{50}$  値によって除された $\text{C P H 1 I C}_{50}$  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て、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 】

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、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。

10

【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。

20

【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。

30

【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<sub>50</sub>値は40μM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10μM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<sub>50</sub>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<sub>50</sub>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。

40

【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

50

の少なくとも 1 つから選択される。

【 0 1 5 2 】

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。

【 0 1 5 3 】

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。

【 0 1 5 4 】

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。

【 0 1 5 5 】

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。

【 0 1 5 6 】

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。

【 0 1 5 7 】

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。

【 0 1 5 8 】

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ー、膜透過性）を改善し得る。

【 0 1 5 9 】

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。

【 0 1 6 0 】

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、コーンスターク又はアルギン酸；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ラート、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味料及び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

30

40

【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、固体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味料を添加し得る。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、香味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、甘味料及び香味料も含有し得る。

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、保存料及び香味料及び着色剤も含有し得る。

50

【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の滅菌注射用溶液又

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。

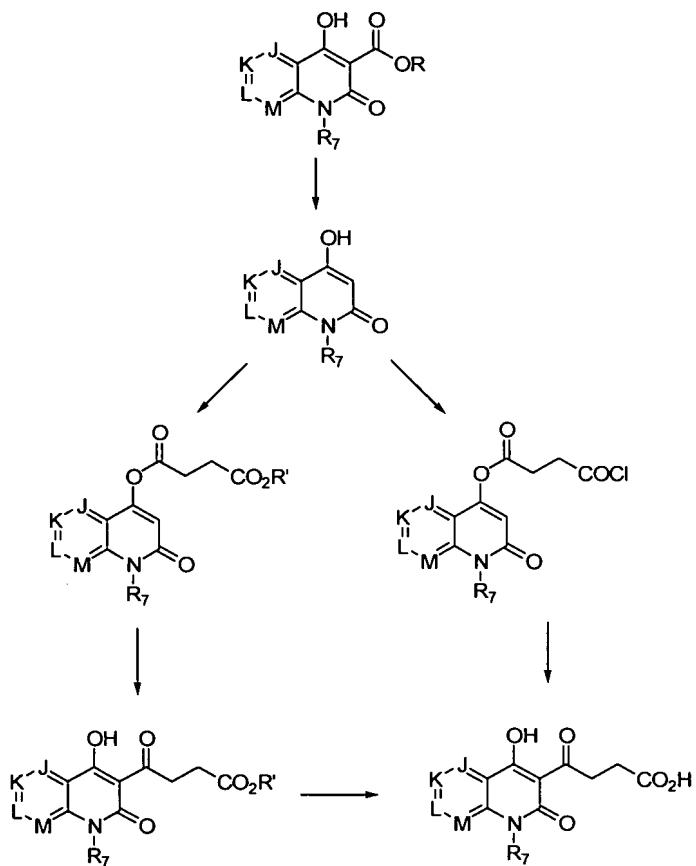
【0170】

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14】

## スキーム1



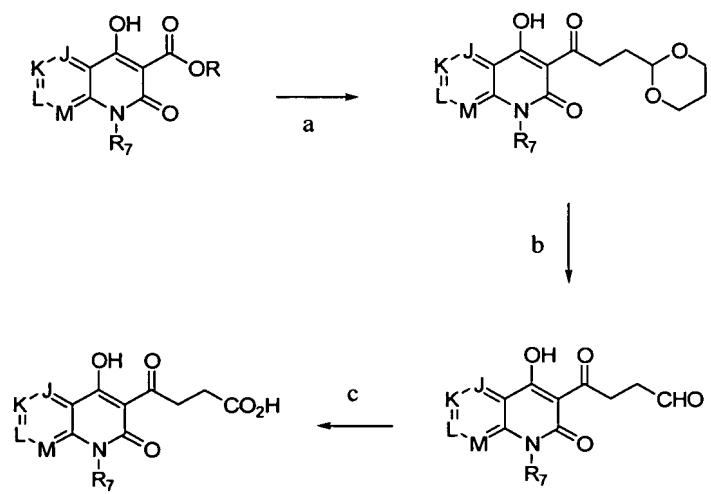
10

20

30

40

## スキーム2



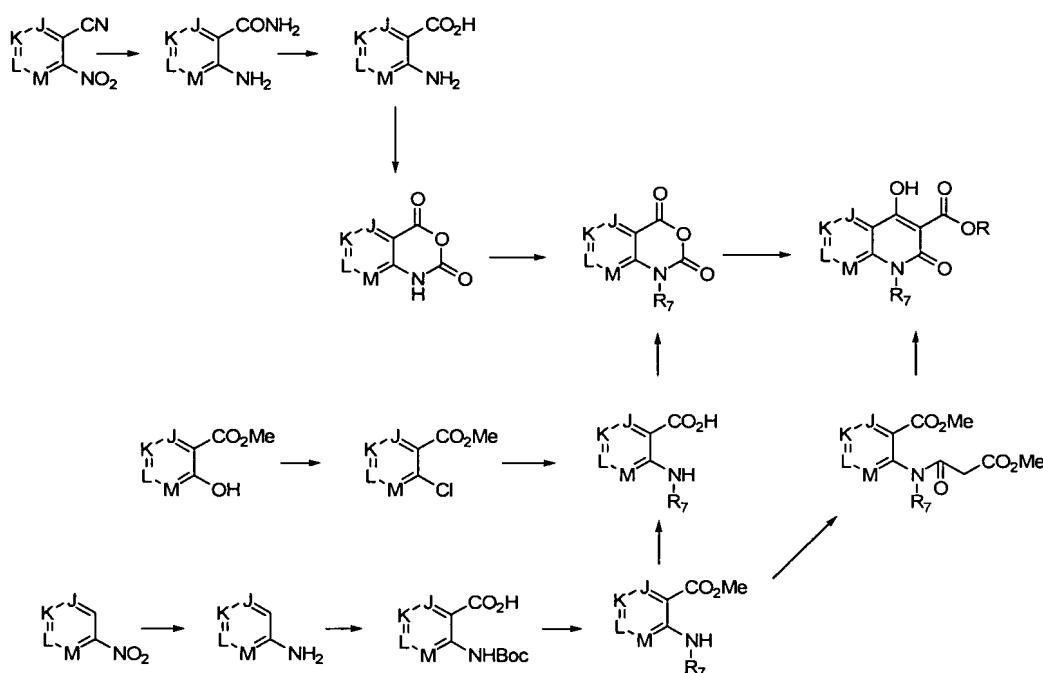
【0172】

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

30

40

【 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。

### 【实施例】

【 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。

[ 0 1 7 6 ]

### AcOH 醋酸

## 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

## メチルヨウ化メチル

## MeOH メタノール

## TEA トリエチルアミン

### TEA トリフルオロ酢酸

THE テトラヒドロフラ

TB-FRET 時間分解蛍光共

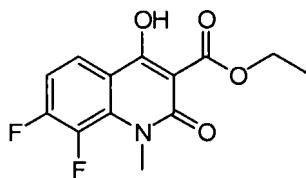
01771

方法 1 T

## 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】

1018

## 【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)(5.00g、26mmol)及び炭酸カリウム(4.0g、29mmol)の混合物を、THF中の2Mメチルアミン(17mL、34mmol)で処理、24°Cで18時間攪拌した。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>HNMR(300MHz, 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, 5.5Hz)。

## 【0180】

(b) メチル2-(3-エトキシ-N-メチル-3-オキソプロパンアミド)-3,4-ジフルオロベンゾアート。エチル3-クロロ-3-オキソプロパノアート(0.90mL、7.11mmol)を滴加して、0で、THF(10mL)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(1.10g、5.47mmol)及び炭酸カリウム(0.98g、7.1mmol)の懸濁液を処理した。混合物を24まで加温し、3時間攪拌し、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>HNMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.81-7.91(1H, m), 7.28-7.37(1H, m), 4.12(2H, q, J = 1AHz), 3.92(3H, s), 3.23(3H, s), 3.10(2H, s), 1.23(3H, t, J = 7.2Hz)。

## 【0181】

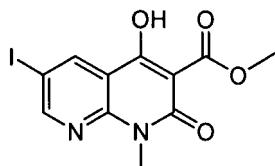
(c) エチル7,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート。EtOH(3mL)中のメチル2-(3-エトキシ-N-メチル-3-オキソプロパンアミド)-3,4-ジフルオロベンゾアート(1.26g、4.00mmol)の溶液を、EtOH中のNaOEt(8mL、8mmol)の溶液で、0から10で処理した。添加後、白色の沈殿が形成し、ろ過によってこれをを集め、Et<sub>2</sub>Oで灌ぎ、真空中で乾燥させて、表題化合物を得た。MS(ESI)m/z: 計算値; 283.2: 実測値; 284.0。<sup>1</sup>HNMR(300MHz,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

## 【0182】

方法2. 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-カルボキシラートの調製

## 【0183】

## 【化17】



## 【0184】

(a) メチル2-ヒドロキシニコチナート。MeOH (1000mL) 中の2-ヒドロキシニコチン酸 (Aldrich から入手可能) (100g, 0.72mol) 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 (157mL) を滴加した。添加後、室温で一晩、混合物を攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残留物を水 (500mL) 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 × 300mL) 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 (2.5L) 中の、メチル2-ヒドロキシニコチナート (100g, 0.65mol) 及びN-ヨードスクシンイミド (192g, 0.85mol) の溶液を暗所で48時間還流加熱し、減圧下で混合物を500mL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 (900mL) 中の、無水DMF (21.45mL) 及び蒸留されたPOCl<sub>3</sub> (26.13mL) の溶液に、メチル2-ヒドロキシ-5-ヨードニコチナート (39g, 0.14mol) を一度に添加した。N<sub>2</sub> 霧囲気下において28時間、室温で混合物を攪拌した。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 (100mL) 中の、メチル2-クロロ-5-ヨードニコチナート (10g, 33.6mmol) 及びEtOH (14.3mL, 46.0mmol) 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 (1000mL) 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 (10.5g) 及び1,4-ジオキサン (10mL) の混合物に、1時間にわたって、80で攪拌及び加熱しながら、トリクロロメチルクロロホルマート (15.43mL, 128.45mmol) を滴加した。添加後、反応混合物を80°Cで4時間攪拌し、室温に到達させた。溶媒を蒸発させ、EtOAc / ヘキサン (100mL) 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

口 - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシラート。無水  $N, N$  - デメチルアセトアミド (50 mL) 中のマロン酸ジメチル (25.5 g, 196 mmol) の溶液に、攪拌し、氷槽で冷却しながら、1時間にわたって、NaH (鉱物油中の60%懸濁液、0.97 g, 23 mmol) を少しづつ添加した。水素の発生が停止した時点で、6 - ヨード - 1 - メチル - 1H - ピリド [2,3-d] [1,3] オキサジン - 2,4 - ジオン (5.0 g, 19.5 mmol) を添加し、反応混合物の温度を 160 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、pH = 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、MeOH で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物を得た。

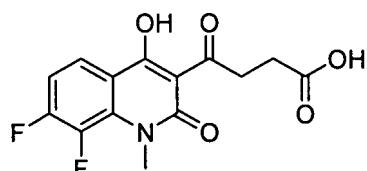
( 0 1 9 0 )

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(1H)-オン。THF(5mL)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)(0.500g, 1.77mmol)の溶液に、濃HCl水溶液(36.5-37.5%, 5mL)を添加した。混合物を80°Cで18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、50°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(1H)-オンを85%の収率で得た。

<sup>1</sup> H - N M R ( 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> ) 。

〔 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)24で、塩化スクシニル(0.029mL、0.26mmol)を、1,2-ジクロロエタン(3mL)中の7,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン(0.045g、0.21mmol)の黄色懸濁液に、注射器によって添加した。混合物を80まで加熱した。混合物を80まで加熱した。10分後、さらなる塩化スクシニル(0.029mL、0.26mmol)で懸濁液を処理し、攪拌した。10分後、AlCl<sub>3</sub>(0.034g、0.26mmol)で混合物を処理し、80に2日間保った。NaOH水溶液(5N、2mL)で混合物を処理し、層を分離した。1M HCl水溶液を用いて、pH=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50で乾燥させて、表題化合物を33%の収率で得た。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.17(1H, br. 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)。MS m/z: 310(M<sup>+</sup>)。

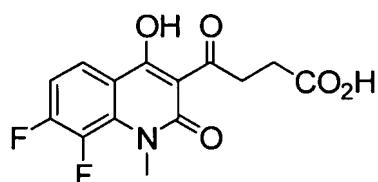
[ 0 1 9 4 ]

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) (0.85 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 - ジオキサンイル)] エチルマグネシウムプロミド (7 mL, 3 mmol) 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 (10 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 × 50 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 (20 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 0.83 g を得た。MS m/e : 354 (M + H)<sup>+</sup>。

【 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)25mL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(1H)-オン(0.83g, 2.3mmol)の混合物を82°Cまで加温し、1時間搅拌した。次いで、97で混合物を加熱し、30分間搅拌した。水20mLで反応混合物を希釈し、室温まで冷却し、水200mLで希釈した。沈殿をろ過し、H<sub>2</sub>O 20mL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0.61gを得た。MSm/e: 296(M+H)<sup>+</sup>。

〔 0 1 9 8 〕

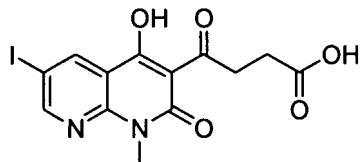
(c) 4-(7,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソ酪酸。DMF 6 mL 中で 4-(7,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4-オキソブタナール (0.61 g, 2.1 mmol) の混合物を室温で攪拌し、オキソン (r) (1.2 mL, 2.1 mmol) で処理した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。H<sub>2</sub>O 50 mL で混合物を冷却し、pH = 5 になるように調整した。沈殿が形成され、フィルターによって固体を集め、H<sub>2</sub>O 20 mL で洗浄した。高真空中で、得られた生成物を乾燥し、白色固体として、生成物 0.62 g を得た。MSm/e: 312 (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: 311<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.17 (1H, br. s.), 8.04-8.01 (1H, m), 7.44-7.41 (1H, m), 3.74 (3H, d, J = 8.6 Hz), 3.44 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.59 (2t, J = 5.9 Hz)。MSm/z: 310 (M<sup>+</sup>)。

【 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 2 0】



## 【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 - カルボキシラート ( 方法 2 ) ( 10 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 度で 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 の真空オーブ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> ) 。

## 【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 - オキソブチラート ( 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> ) 。

## 【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 度で 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ろ液を精製して、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> ) 。

## 【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 = 1.5 Hz ) , 8.85 ( 1 H, d, J = 2.2 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 ) 。

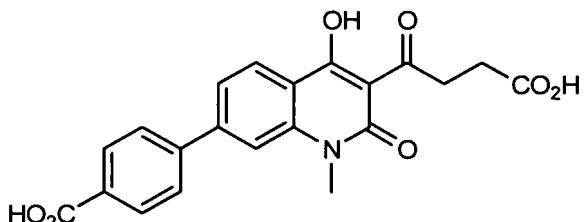
9 Hz), 8.66 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 3.59 (3 H, s), 3.43 (2 H, t, J = 6.1 Hz), 2.58 (2 H, t, J = 6.0 Hz)。MSm/z: 403 (M<sup>+</sup>)。

〔 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】



〔 0 2 0 7 〕

(a) メチル 7 - (4 - (tert - プトキシカルボニル) 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 - 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 - カルボキシラート(方法 7)(3.82 g, 12.2 mmol)、4 - (tert - プトキシカルボニル) フェニルボロン酸(2.72 g, 12.2 mmol)、フッ化セシウム(5.58 g, 36.7 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム[0](0.424 g, 0.367 mmol)の混合物に、MeOH(61 mL)を添加した。容器を密封し、80°Cで2時間加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、EtOAc 200 mL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 75 mL(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。

【 0 2 0 8 】

(b) tert-ブチル4-(3-(1,3-ジオキサン-2-イル)プロパン-1-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-(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-カルボキシラート(452mg、1104μmol)をTHF(11mL)中に溶解した。次いで、水素化ナトリウム(油中60%、442mg、11040μmol)を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、THF(2208μL、1104μmol)中の2-[2-(1,3-ジオキサンイル)]エチルマグネシウムプロミドを滴加し、次いで、反応混合物を1時間攪拌した。EtOAc150mLで反応混合物を希釈し、分離漏斗に添加し、3NHC1(水溶液)で分配し、塩水(飽和、水溶液)75mL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。

【 0 2 0 9 】

(c) 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。tert-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(150mg、304μmol)に、AcOH(80%、15mL)を添加し、得られた混合物を90℃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

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 (130mg, 29.9μmol) をDMF (1493μL) 中に溶解した。室温でオキソン (184mg, 29.9μmol) を混合物に添加し、得られた混合物を1時間攪拌した。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 (270mg, 59.8μmol) をTFA (1mL) 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 (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 13.00 (bs, 1H) 12.22 (bs, 1H) 8.22 (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)。

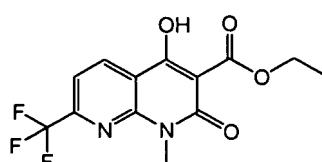
20

【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22】



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 (125mL) 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) (6.66g) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.7g, 114mmol) の混合物に、窒素雰囲気下において、室温で攪拌しながら、ヨードメタン (2.60mL, 41.7mmol) を滴加した。反応混合物を35度18時間攪拌した後、Cellite<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 (25mL) 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 (3.82g) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.6g, 40mmol) の混合物を、窒素下で15分間攪拌した。THF (10mL, 20mmol) 中のメチルアミンの2M溶液を混合物に添加し、攪拌を63時間継続した。Cellite<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, 阳性イオン)  $m/z$  : 235 ( $M + 1$ )。

【 0 2 1 6 】

(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 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, 阳性イオン) m/z: 349 (M+1)。

〔 0 2 1 7 〕

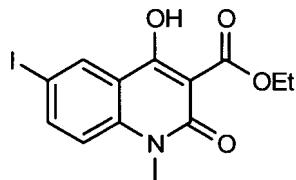
(d) エチル 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 7 - (トリフルオロメチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシラート。室温で攪拌しながら、EtOH (25 mL) 中のメチル 2 - (3 - エトキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチナートの溶液に、EtOH (3.2 mL、9.2 mmol) 中の 20% NaOEt の溶液を滴加した。反応混合物を 15 分間攪拌し、沈殿した白色固体をろ過した。ろ過ケーキを分離し、真空中で乾燥させて、表題化合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

【 0 2 1 8 】

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。

【 0 2 1 9 】

### 【化 2 3】



【 0 2 2 0 】

(a) ヨード-2-(メチルアミノ)安息香酸。1 L の三つ口フラスコ中に、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, 146.9 mmol) 及び水 (167 mL, 927.2 mmol) の冷却された溶液 (0) 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)安息香酸の攪拌された溶液へ素早く添加した。混合物を 2 時間攪拌し、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。

( 0 2 2 1 )

(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まで冷却された、5-ヨード-2-(メチルアミノ)安息香酸(10g、36mmol)、炭酸ナトリウム(4g、36mmol)及び水(130mL、7218mmol)の搅拌された溶液に、滴下漏斗を介して、トルエン中の2Mホスゲン(18mL、36mmol)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単離した。固体を水100mL、EtOHとエーテルの1:1混合物150mL、エーテル100mLで洗浄し、真空中で乾燥させて表題化合物を得た。

【 0 2 2 2 】

(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。室温で攪拌しながら、ジエチルエステルマロン酸(17 mL、110 mmol)と DME(75 mL)の混合物に、60%水素化ナトリウム

(1.2 mL、28 mmol)を少しづつ添加した。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時間搅拌した。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。

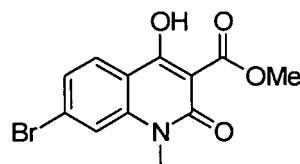
## 【0223】

方法8.メチル7-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-カルボキシラートの調製。

## 【0224】

## 【化24】

10



## 【0225】

(a) 7-プロモ-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の丸底フラス中で、1,4-ジオキサンの100 mL中に2-アミノ-4-プロモ安息香酸(Addrich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時間搅拌して、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-プロモ-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の三つ口丸底フラスコに、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-プロモ-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時間搅拌した後、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時間搅拌した。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-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-カルボキシラート。7-プロモ-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。

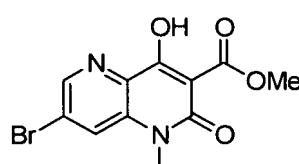
40

## 【0228】

方法9.メチル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-カルボキシラートの調製

## 【0229】

## 【化25】



## 【0230】

50

(a) 3-アミノ-5-プロモピコリンアミド。45 psi の  $H_2$  雰囲気下において、室温で5時間、EtOH (1500 mL) 中の、5-プロモ-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) の混合物を攪拌した。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-プロモピコリン酸。3-アミノ-5-プ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<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、表題化合物を固体として得た。

10

## 【0232】

(c) メチル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-カルボキシラート。3-アミノ-5-プ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。

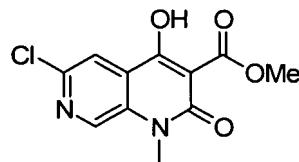
## 【0233】

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-カルボキシラートの調製。

## 【0234】

## 【化26】

20



## 【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 psi の  $H_2$  下において、室温で5時間攪拌した。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° で攪拌しながら、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、反応を攪拌した。混合物を -78° まで冷却し、-78° で1時間、反応溶液中に CO<sub>2</sub> を通気した。次いで、反応混合物を室温で一晩攪拌し、0° まで冷却し、水で反応を停止させた。1N 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<sub>4</sub> 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(10mL)中の5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-クロロイソニコチン酸(1g、3.7mmol)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、0.37g、9.24mmol)を少しづつ添加した。添加後、MeI(0.524mL、9.24mmol)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(10mL)中の5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-クロロイソニコチナート(0.5g、1.7mmol)の溶液に、氷槽を用いて攪拌及び冷却しながら、TFA(4.4mL)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。

## 【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(50mL)中の、メチル2-クロロ-5-(メチルアミノ)イソニコチナート(10g、0.05mol)及び2NNaOH(50mL)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。1NHCl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。

## 【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。

## 【0243】

10

20

30

【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	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	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	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	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

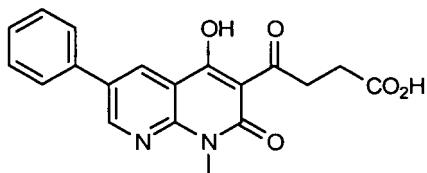
9		4-(5,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリ-3-イル)-4-オキソ酪酸	12.13(bs,1H) 7.63-7.79 (m,1H) 7.04-7.21 (m,1H) 3.69 (d,J=9.78Hz,3H) 3.44 (t,J=6.36Hz,2H) 2.58 (J=6.26Hz,2H)	3B
10		4-(7,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリ-3-イル)-4-オキソ酪酸	12.17(1H,b4.s) 8.04-8.01 (1H,m) 7.44-7.41 (1H,m) 3.74 (3H,d,J=8.6Hz) 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

## 【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】

## 【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、「Still, 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、トリプチル(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 Still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。

## 【0247】

(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鹹化によって、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】

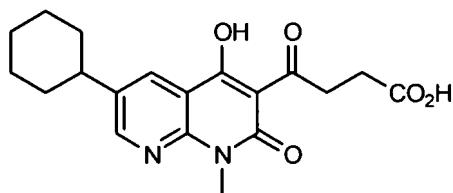
10

20

30

40

## 【化28】



## 【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。  
Heck, R. F. ; Nolley, J. P. J. Org. Chem. , 37, 2320 - 22 (1971)」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 Heck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】

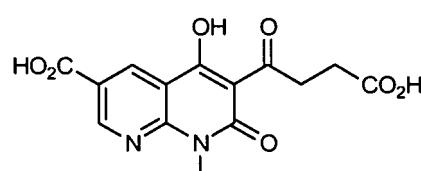
(c) 4 - (6 - シクロヘキシル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ酪酸。方法8(b)と同様の鹼化条件によって表題化合物を調製する。

## 【0253】

方法13.6 - (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29】



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。  
「Tsuji, J. Palladium Reagents and catalysts: Innovations in Organic Synthesis Publisher: (Wiley, Chichester, UK) , 340 - 45 (1995)」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)と同様の鹼化条件によって表題化合物を調製する。

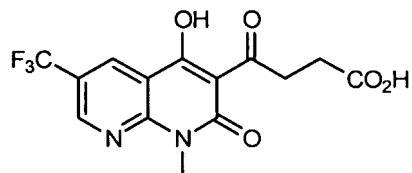
50

## 【0257】

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。

## 【0258】

## 【化30】



10

## 【0259】

( 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。「Shreeeve, 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リ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

## 【0260】

( 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 )と同様の鹹化条件によって表題化合物を調製する。

## 【0261】

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。

## 【0262】

【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



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-1,2-ジヒドロキノリン-4-カルボン酸	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-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-3-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	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

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-ブロモ-2-ヒドロキシ-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	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	358	9,3B,11
56		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	358	9,3B,11

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)

## 【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】



## 【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。T H F (5.0 mL) 及び E t O H (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、D M A P (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、反応を攪拌した。減圧下で溶媒を除去して油を得た。E t O A c 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% E t O A c /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。M S (E S I) m/z : 計算値: 221.0 ; 実測値: 221.0。<sup>1</sup> H N M R (400 MHz, C D C l<sub>3</sub>) p p m 7.85 (s, 1 H), 4.48 (q, J = 7.24 Hz, 2 H), 1.44 (t, J = 7.24 Hz, 3 H)。

## 【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、T H F (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>C O<sub>3</sub> (1.0 g, 10 mmol) 及び 2.0 M M e N H<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時間攪拌し、次いで、ろ過によって固体を集め、E t O A c で洗浄して、白色の固体を得た。M S (E S I) m/z : 計算値: 215.6 ; 実測値: 216.1。

## 【0267】

10

20

30

40

50

(c) エチル 6 - クロロ - 3 - (3 - エトキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド) 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 - オキソ - 、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、反応を攪拌した後、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 - オキソ - 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、ナトリウム金属の小片 (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、混合物を室温で攪拌した。EtOH (3 mL) 中のエチル 6 - クロロ - 3 - (3 - エトキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド) 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 分間攪拌し、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。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 7.84 (s, 1H), 4.06 (q, J = 7.16 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.16 Hz, 3H)。

20

## 【0269】

(e) エチル 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 - 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 - オキソ - 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。管にアルゴンを吹き付け、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 (8H) - オン。方法 3A 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 - オキソ - 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。方法 4 (工程 b) の記載に従い、エチル 4 - クロロ - 4 - オキソブタノアートで、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 (8H) - 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。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

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。

【0273】

(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鹹化によって、表題化合物を調製する。

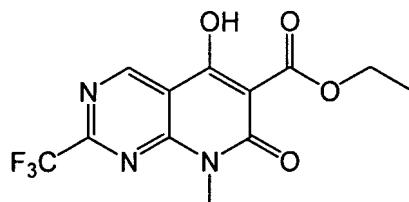
10

【0274】

方法16.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。

【0275】

【化32】



20

【0276】

(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(1g、4mmol、Maybridgeから市販されている。)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2g、12mmol)及びメチルアミン(THF(20mL)中の2.0M溶液)の混合物を、室温で一晩攪拌した。Cellite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。MSm/z: 計算値: 249.19; 実測値: 250。

30

【0277】

(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(10mL)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(200mg、0.80mmol)の溶液に、エチルマロニルクロリド(0.21mL、1.6mmol)及びACN(10mL)中のシアノ化銀(0.027mL、0.8mmol)の懸濁液を添加した。室温で10日間、反応を攪拌した。AgCNのさらなる当量及びエチルマロニルクロリド1mLを添加し、反応を還流加熱し、3日間攪拌した。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

【0278】

(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(10mL)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(140mg、0.39mmol)を希釈し、次いで、室温で15分間、20重量%NaEt(5mL、0.39mmol)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<sub>4</sub>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

【0279】

【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

【0280】

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

【0281】

VBC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ルHIF1ペプチドを検出するためのEuu-VCBをベースとするTR-FRETアッセイの設計

VBC複合体は、フォン・ヒッペル・リンダウタンパク質(pVHL)、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。VCBは、HIF1のヒドロキシプロリン残基へ特異的に結合し、HIF1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。プロリルヒドロキシラーゼ活性の不存在下では、VCBは修飾されていないHIF1を結合しない。VCB複合体はイー・コリ(E. coli)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。

【0282】

【化33】

VHL(アミノ酸54-213)

MHHHHHHEAGRPRPVLSVNSREPSQVIFCNRSRPRVVLPVWLNFDGEPQP  
YPTLPPGTGRRJHSYRGHLWLFRDAGTHDGLLVNQTELFVPSLNVDGQPIF  
ANITLPVYTLKERCLQVVRSLVKPENYRRLDIVRSLYEDLEDHPNVQKDL  
ERLTQERIAHQRMGD(配列番号1)

エロンギンB

MDVFLMIRRHKTTIFTDAKESSTVFELKRIVEGILKRPPDEQRLYKDDQLL  
DDGKTLGECGFTSQTARPQAPATVGLAFRADDTEALCIEPFSSPPPELPDV  
MKPQDSGSSANEQAVQ\*(配列番号2)

【0283】

【化34】

エロンギンC(アミノ酸17-112)

MYVKLISSDGHEFIVKREHALTSGTIKAMLSGPGQFAENETNEVNFRREIPS  
HVLSKVCAMYFTYKVRYTNSSTEIPEFPIAPEIALELLMAANFLDC(配列番号3)

【0284】

VHL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。

【0285】

VCB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

10

20

30

40

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。

【 0 2 8 6 】

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、 1 3 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、合成バクテリオファージ p 1 プロモーターを L u x R 遺伝子と L u x P R プロモーターを含有する D N A セグメントで置換し、プラスミドをコードする L u x R タンパク質による発現の制御を与え、これにより、あらゆるイー・コリ株が宿主としての役割を果たすことが可能となる。

10

【 0 2 8 7 】

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。 3 0 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

【 0 2 8 8 】

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

【 0 2 8 9 】

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>TM</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、 1 5 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 複合体当り 6 . 6 のユーロピウム基であることが決定された。

40

【 0 2 9 0 】

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对照ペプチド ) 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水酸化の模倣物 ) 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。ストレプトアビシ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 ( ストレプトアビシン A P C ; P r o z y m e , I n c . ) 。

50

## 【0291】

特別に合成されたHIF1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-DLDLEALAPYIPADDDFQLR-CO NH<sub>2</sub>(発現番号4)

(修飾された)ビオチン-DLDLEALA[hyP]YIPADDDFQLR-CO NH<sub>2</sub>(配列番号5)。

## 【0293】

ペプチドはSynPep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DMSO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。

10

## 【0294】

実験は、96ウェルのCostar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VCBを、以下の緩衝液中に懸濁した。100mM HEPES7.5、0.1M NaCl、0.1%BSA及び0.05%Tween20。Discovery Instrument(Packard)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。

20

## 【0295】

図1に示されているように、ストレプトアビジンAPCに結合された、ヒドロキシプロリン修飾されたHIF1ペプチドとの、ユーロピウム化されたVCB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、hyp-HIF1ペプチドとのEu-VCB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Eu-VCB濃度を滴定し(nM)、ストレプトアビジンAPC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。

30

## 【0296】

HIFPHD2による酵素的に転化されたヒドロキシプロリルHIF-1の検出及びHIFPHD2活性の阻害

均一時間分解FRET(TR-FRET)技術を用いて、VCBへのP564-HIF1ペプチドの結合を検証した。HIF1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(DLEMLAPYIPMDDDFQL(配列番号6))。VCBによって認識されるタンパク質のPHD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 Tris-HCl(pH8)、100mM NaCl、0.05%熱不活化FBS、0.05%Tween-20及び0.5%NaN<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APCの50nMを加えて、0と50nMの間の変動濃度のVCB-Eu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。Discovery Instrument(Packard)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。

40

## 【0297】

TR-FRETフォーマットで、P564-HIF1ペプチド及びVCB結合によっ

50

てHIFPHD2活性を検出した。100μLの最終容量で、50mMTris-HCl(pH7.5)、100mMNaCl、0.05%Tween20、2mM2-オキソグルタルタラート(2-OG)、2mMアスコルビン酸及び100μMFeCl<sub>2</sub>を含有する緩衝液中の3μMHIF1ペプチドを用いて、0と400nMの間の様々な濃度でHIFPHD2をアッセイした。酵素反応を終結させるために、500mMHEPES(pH7.5)、1MNaCl、1%BSA及び0.5%Tween-20を含有する10×TR-FRET緩衝液250μL中に反応2.5μLを定期的に移すことによって、経時変化を測定した。10×TR-FRET緩衝液中に、100μLの最終容量になるように、35nMストレプトアビジン-APC及び10nMVVCB-Euへ、終結された反応から得られた15nMHIF-1ペプチドを添加した。Discoveryプラットフォーム上での検出前に、TR-FRET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-HIF1ペプチドのVCB-Euへの結合から生じるTR-FRETシグナルの用量依存性の増加が存在し、125nMHIF1ペプチドで、14倍のシグナル対ノイズ比率をもたらした。APC結合されたペプチドへのVCB結合は、EuとAPCの間でFRET転移を可能とする。3.215nMVVCBを用いると、シグナルは2nMペプチドまで線形であるが、50nMVVCBを用いると、62.5nMペプチドまで増加し、より大きな線形域をもたらす。

20

## 【0299】

Eu標識されたVCBを使用するTR-FRET検出は、HIFPHD2触媒活性を測定するための実用的な系である。HIF1ペプチドのHIFPHD2水酸化は、ペプチドへのVCBの親和性の増加をもたらし、従って、増加したFRET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TR-FRETシグナルによって確認された。最大400nMまでHIFPHD2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、100nM酵素まで線形であった。

20

## 【0300】

TR-FRET技術を用いて、HIFPHD2活性の阻害を定量した。HIFPHD2は、P564-HIF1ペプチド基質(ビオチン-DLEMALAPYIPMDDDFQL(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、ユーロピウム化されたフォン・ヒッペル-リンダウタンパク質(pVHL)、エロンギンB及びエロンギンCヘテロ三量体(VCB-Eu)複合体の認識及び結合をもたらす。

30

## 【0301】

30mMMES、pH6、10mMNaCl、0.25%Brig-35、0.01%BSA及び1%DMSOを含有するPHD2反応緩衝液中に、178.57μMになるよう新たに溶解されたFeCl<sub>2</sub>の添加(100μMの最終濃度)によって、PHD2阻害アッセイを実行した。100%DMSO(最終5%DMSO)中に系列希釈された鉄溶液28μL及び阻害剤化合物2μLを、黒いポリプロピレン96ウェルマイクロタイプレートに添加した。これに、列12の8ウェル(LO対照)を除き、プレートの全てのウェルに10nM PHD2(最終2nM)の10μLを添加し、室温で1時間、振盪装置上で温置させた。行6は、PHD2酵素及び5%DMSOビヒクルを含有するが、阻害剤化合物を含まないHI対照であった。PHD2酵素反応を開始させるために、PHD2反応緩衝液中の500nM P564-HIF1ペプチド(最終100nM)、10mMアスコルビン酸(最終2mM)及び1.25μM 2-オキソグルタルタラート(2-ケトグルタルタラート；最終0.25μM)を含有する溶液10μL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】

150mMスクシナート(生成物阻害剤；最終50mM)、75nMストレプトアビジン-APC(最終25nM)及び7.5nMVVCB-Eu(最終2.5nM)を含有する

50

TR-FRET 緩衝液 25 μL (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 PHD2 酵素 (H I 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 : % 対照 (POC) = (cpd - 平均 LO) / (平均 HI - 平均 LO) × 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 μM で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。

#### 【0304】

ある種の実施形態において、本発明の化合物は、40 μM 又はそれ以下の HI F PHD 阻害活性 IC<sub>50</sub> 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 μM 又はそれ以下の HI F PHD 阻害活性 IC<sub>50</sub> 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 μM 又はそれ以下の HI F PHD 阻害活性 IC<sub>50</sub> 値を示す。

#### 【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 PHD2 IC<sub>50</sub> 値を含む。

#### 【0306】

10

20

【表4】

表4. 実施例化合物のPHD2 IC<sub>50</sub> 値

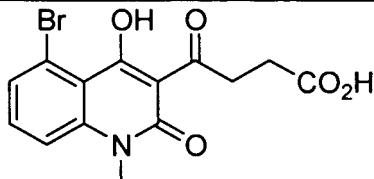
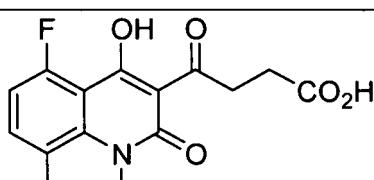
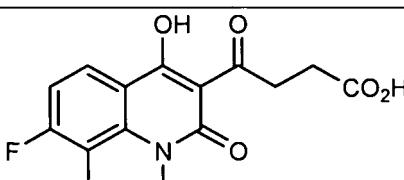
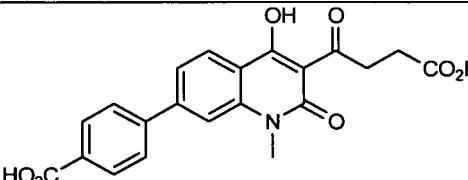
実施例	構造	PHD2 IC <sub>50</sub> (μM)
1		0.208
2		0.775
3		0.0645
4		0.0649
5		0.566
6		0.135
7		0.309

10

20

30

40

8		0.343
9		0.779
10		0.285
11		0.0114

10

20

30

40

50

## 【0307】

コハク酸への2-オキソグルタラ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。

## 【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-オキソグルタラート(2-OG; PerkinElmer LAS, Shelton, CT又はMoravek 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%の転化を超えていた。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、1M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

始するために2-O Gの5×原液を添加した。アッセイ中の最終濃度は、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-オキソグルタラート(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>を用い、0.3 mL/分の速度で、Polyporous 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Kaule 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。放射性測定の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】

#### CPH1及びCPH2酵素のクローニング及び発現

トリコプルシア・ニ-昆虫細胞中でコラーゲンプロリル4-ヒドロキシラーゼ(CPH)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-3切断可能な6ヒスチジン金属アフィニティ配列を含んだ。発現されたタンパク質中では、金属アフィニティータグ(MAHMHHHHDEVD)(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

10

20

30

40

50

れぞれ、これらの組換え pFastBac1 シャトルベクターを使用した。27 で CPH-1 及び CPH-2 又は CPH-3 及び CPH-4 バキュ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 時間後に細胞を採取した。

【0311】

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オで除去された。以下のパラグラフにおいて、SS は分泌シグナル配列を表す。

【0312】

【化35】

10

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

MAHHHHHHDEVDIWYILIIGILLPQSLA/HPGFFTSIGQMTDLIHITEKDLV  
 TSLKDYIKAEEDKLEQIKKWAEKLDRLTSTATKDPEGFVGHPVNAFKL  
 MKRLNTEWSELENVLKDMSDGFISNLTIQRQYFPNDEDQVGAAKALL  
 RLQDTYNLDTDTISKGNLPGVKHKSFLTAEDCFELGKVAYTEADYYHT  
 ELWMEQALRQLDEGEISTIDKVSVDYLSYAVYQQGDLKDALLTKKL  
 LELEDPHEQRANGNLKYFEYIMAKEKDVNKSASDDQSDQKTPKKGV  
 AVDYLPERQKYEMLCRGEGIKMTPRRQKKLCRYHDGNRNPKFILAPA  
 KQEDEWDKPRIIRFHDIIISDAEIEIVKDLAKPRLSRATVHDPETGKLTTAQ  
 YRVSKSAWLSGYENPVVSRINMRIQDLTGLDVSTAELQVANYGVGGQ  
 YEPHFDFARKDEPDAFKELGTGNRIATWLFYMSDVSAGGATVFPEVGA  
 SVWPKKGTAVFWYNLFASGEGDYSTRHAACPVLVGNKWVSNKWLHE  
 RGQEFLRPPCTLSELE (配列番号9)

20

【0313】

【化36】

30

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

MAHHHHHHDEVDKLWVSALLMAWFGVLSCVQA/EFFTSIGHMTDLIYA  
 EKELVQSLKEYILVEEAKLSKIKSWANKMEALTSKSAADAEGYLAHPV  
 NAYKLVKRLNTDWPALEDLVLQDSAAGFIANLSVQRQFFPTDEDEIGAA  
 KALMRLQDTYRLDPGTISRGELPGTKYQAMLSVDDCFGMGRSAYN  
 NEG DYYHTVLWMEQVLKQLDAGEEATTKSQVLDYLSYAVFQLGDLH  
 RAL

40

ELTRRLLSLDPSHERAGGNLRYFEQLLEEREKTLTNQTEAELATPEGIY  
 ERPVDYLPERDVYESLCRGEVKLTPRRQKRLFCRYHHGNRAPQLLIAP  
 FKEEDEWDSPHIVRYYDVMSDEEIERIKEIAKPKLARATVRDPKTGVLT  
 VASYRVSKSSWLEEDDDPVVARVNRRMQHITGLTVKTAELLQVANYG  
 VGGQYEPHFDFSRPFDSGLKTEGNRLATFLNYMSDVEAGGATVFPDL  
 GAAIWPKKGTAVFWYNLLRSGEGDYRTRHAACPVLVGCKWVSNKWF  
 HERGQEFLRPCGSTEV (配列番号10)

【0314】

50

## 【化37】

CPH-β (SS-H<sub>6</sub>-CPHβ)

MLRRALLCLAVAALVRA/HHHHHHDAPEEEDHVLVLRKSNFAEALAAH  
 KYLLVEFYAPWCGHCKALAPEYAKAAGKLKAEGSEIRLAKVDATEESD  
 LAQQYGVGYPTIKFFRNGDTASPKEYTAGREADDIVNWLKKRTGPAA  
 TTLPDGAAAESLVESSEVAVIGFFKDVESDSAKQFLQAAEAIIDIPFGITS  
 NSDVFSKYQLDKDGVVLFKKFDEGRNNFEGEVTKENLLDFIKHNQLPL  
 VIEFTEQTAPKIFGGEIKTHILLFLPKSVSDYDGKLSNFKTAAESFKGKILF  
 IFIDSDHTDNQRILEFFGLKKEECPAVRLITLEEEMTKYKPESEELTAERIT  
 EFCHRFLEGKIKPHLMSQELPEDWDKQPVKVLVGKNFEDVAFDEKKNV  
 FVEFYAPWCGHCKQLAPIWDKLGETYKDHENIVIAKMDSTANEVEAVK  
 VHSFPTLKFFPASADRTVIDYNGERTLDGFKKFLESGGQDGAGDDDDLE  
 DLEEAEEPDMEEDDDQKAVKDEL (配列番号11)

10

20

30

40

## 【0315】

## CPH酵素の精製及び性質決定

25 mM Tris (pH 7.8)、0.15 M NaCl、10% グリセロール、0.1% Triton X-100 及び完全な“遊離”プロテアーゼ阻害剤カクテル (Roché) 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 Ni-NTA カラムに適用する前に、0.45 μm 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 Tris 7.8、0.15 M NaCl、10% グリセロール、0.1% CHAPS 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。ピーク画分をプールし、20 mM Tris (pH 7.8)、0.15 M NaCl、10% グリセロール及び 0.1% CHAPS で平衡化された Superdex 200 XK 26/60 カラム (GE Biosciences) に適用された。Edman 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 22 へ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、-80 で保存した。

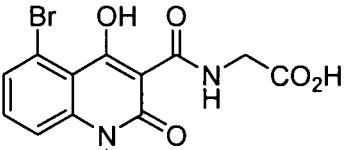
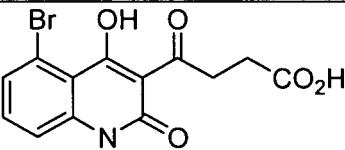
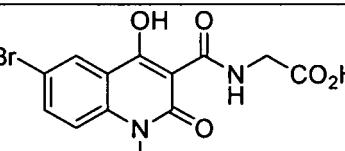
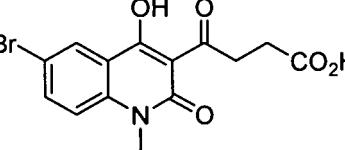
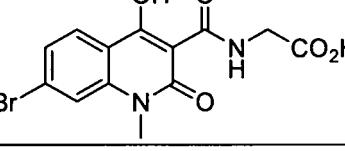
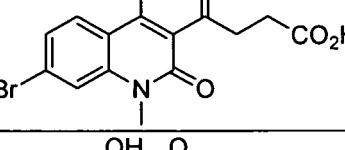
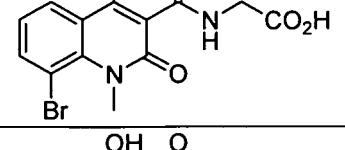
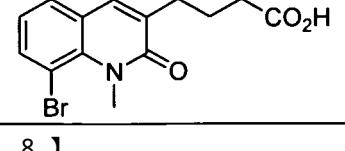
## 【0316】

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 PHD2、CPH1 及び CPH2 IC<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 CPH1 及び CPH2 の両方に關して、PHD2 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、CPH1 に対して PHD2 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 PHD2 IC<sub>50</sub> 値によって化合物の CPH1 IC<sub>50</sub> 値を除することによって測定することができる (IC<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。)。

## 【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> (μM)	CPH1 IC <sub>50</sub> (μM)	CPH2 IC <sub>50</sub> (μM)
	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'を使い捨て給餌針(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、0.075NNaOH、HClを用いてpH 9)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150μL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, Kremsmünster, Austria)の中に血液を移し、血漿を集めるために、4000 rpm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, Kremsmünster, 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であるように、投与後のエリスロポエチンの劇的な増加をもたらした。

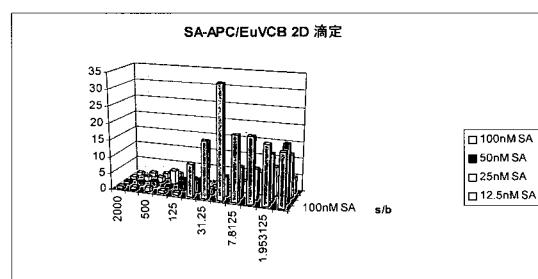
10

## 【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。

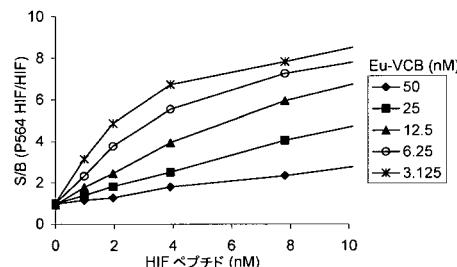
【図1】

FIG. 1



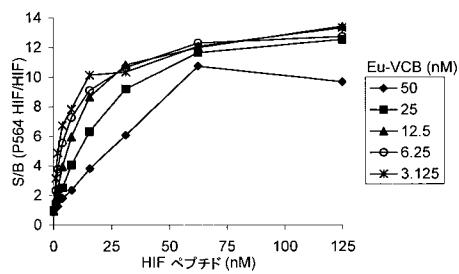
【図2B】

FIG. 2B



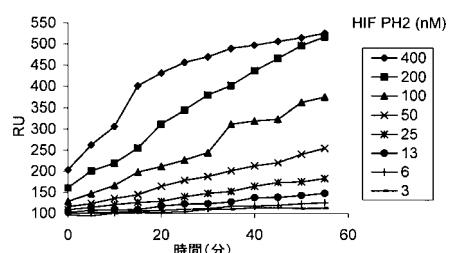
【図2A】

FIG. 2A



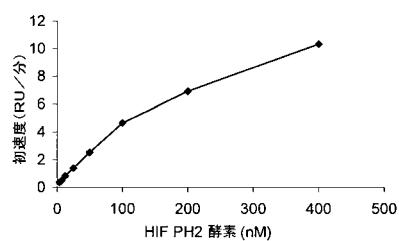
【図3A】

FIG. 3A



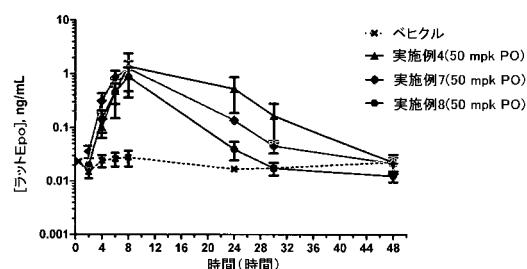
【図3B】

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) <b>C07D</b>				
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) <b>EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data</b>				
<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				
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  <b>Von Daacke, Axel</b>		

## 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, ジエニファー・アール  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320、ニューベリー・パーク、ピア・カポーテイ・52  
55
- (72) 発明者 ブーリ, ローラント  
イギリス国、シー・エム・23・5・ジエイ・ティー、ハートフォードシャー、ビショップス・シ  
ヨートフォード、クレセント・ロード・9
- (72) 発明者 プライアン, マリアン・シー  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91307、ウエスト・ヒルズ、ピクトリー・ブルバード・  
24001
- (72) 発明者 ツアオ, クオ-チヤン  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320、サウザンド・オーツ、ピア・リオ・4235
- (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・91362、サウザンド・オーツ、サンセット・ヒルズ・ブ  
ールバード・3277
- (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・93035、オツクスナード、ペニンシュラ・ロード・310  
1、ナンバー・304

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