

(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2004-509941

(P2004-509941A)

(43) 公表日 平成16年4月2日(2004.4.2)

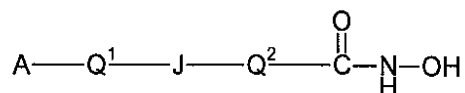
(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 07 C 259/06	C O 7 C 259/06	4 C O 2 2
A 6 1 K 31/165	A 6 1 K 31/165	4 C O 3 7
A 6 1 K 31/166	A 6 1 K 31/166	4 C O 5 5
A 6 1 K 31/167	A 6 1 K 31/167	4 C O 5 6
A 6 1 K 31/198	A 6 1 K 31/198	4 C O 6 3
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 620 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-531082 (P2002-531082)	(71) 出願人	500267136
(86) (22) 出願日	平成13年9月27日 (2001.9.27)		プロリフィクス リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年3月28日 (2003.3.28)		イギリス国 オーエックス14 4アール
(86) 国際出願番号	PCT/GB2001/004329		ワイ オクソン アーピングダン ミルト
(87) 国際公開番号	W02002/026696		ン パーク 87エー
(87) 国際公開日	平成14年4月4日 (2002.4.4)	(74) 代理人	100091096
(31) 優先権主張番号	0023985.5		弁理士 平木 祐輔
(32) 優先日	平成12年9月29日 (2000.9.29)	(74) 代理人	100118773
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		弁理士 藤田 節
(31) 優先権主張番号	60/297,785	(74) 代理人	100125508
(32) 優先日	平成13年6月14日 (2001.6.14)		弁理士 藤井 愛
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HDACインヒビターとしてのアミド結合を含むカルバミン酸化合物

(57) 【要約】

本発明は、HDAC活性を阻害する特定の活性カルバミン酸化合物であって、以下の式：
【化1】



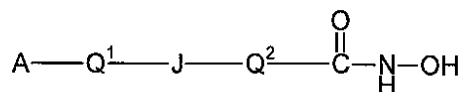
〔式中、Aは、アリール基であり；Q¹は、少なくとも2個の炭素原子の骨格を有するアリールリーダー基であり；Jは、以下：-NR¹C(=O)-及び-C(=O)NR¹-から選択されるアミド結合であり；R¹は、アミド置換基であり；及びQ²は酸リーダー基である〕で表される化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、化学的に保護された形態及びプロドラッグに関する。本発明はまた、該化合物を含む医薬組成物、ならびに該化合物及び組成物の、*in vitro*及び*in vivo*における、HDACを阻害するための使用、及び例えば癌及び乾せん症などの増殖性症状を抑制するための使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



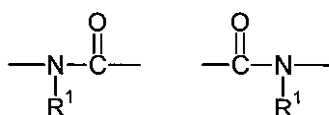
[式中、

A は、アリール基であり、

Q^1 は、少なくとも 2 個の炭素原子の骨格を有するアリールリーダー基であり、

J は、以下：

【化 2】



から選択されるアミド結合であり、

R^1 は、アミド置換基であり、そして

Q^2 は、酸リーダー基であり、

そして、式中、

A は、 C_{5-20} アリール基であって、場合により置換されており、

アリールリーダー基は、 C_{1-7} アルキレン基であって、場合により置換されており、

アミド置換基 R^1 は、水素、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル又は C_{5-20} アリールであり、

酸リーダー基 Q^2 は、 C_{1-7} アルキレン、 C_{5-20} アリーレン、 C_{5-20} アリーレン- C_{1-7} アルキレン又は C_{1-7} アルキレン- C_{5-20} アリーレンであって、場合により置換されており、そして、

酸リーダー基 Q^2 は、少なくとも 3 個の炭素原子の骨格を有する]

で表される化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、化学的に保護された形態及びプロドラッグ。

【請求項 2】

J が $-C(=O)NR^1-$ である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

J が $-NR^1C(=O)-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

アリールリーダー基 Q^1 が少なくとも 3 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

アリールリーダー基 Q^1 が少なくとも 4 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

アリールリーダー基 Q^1 が 2～7 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

アリールリーダー基 Q^1 が 3～7 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

アリールリーダー基 Q^1 が 2 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

アリールリーダー基 Q^1 が 3 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

アリールリーダー基 Q^1 が 4 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

アリールリーダー基 Q^1 が 5 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項 10
に記載の化合物。

【請求項 12】

アリールリーダー基 Q^1 が飽和 C_{2-7} アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

アリールリーダー基 Q^1 が部分不飽和 C_{2-7} アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のい
ずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

アリールリーダー基 Q^1 が脂肪族 C_{2-7} アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のいずれ
か 1 項に記載の化合物。 20

【請求項 15】

アリールリーダー基 Q^1 が線状 C_{2-7} アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のいずれか
1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

アリールリーダー基 Q^1 が分岐状 C_{2-7} アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のいずれ
か 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

アリールリーダー基 Q^1 が脂環式 C_{2-7} アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のいずれ
か 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

アリールリーダー基 Q^1 が飽和脂肪族 C_{2-7} アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のい
ずれか 1 項に記載の化合物。 30

【請求項 19】

アリールリーダー基 Q^1 が飽和線状 C_{2-7} アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のい
ずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

アリールリーダー基 Q^1 が飽和分岐状 C_{2-7} アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のい
ずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

アリールリーダー基 Q^1 が飽和脂環式 C_{2-7} アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のい 40
ずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

アリールリーダー基 Q^1 が部分不飽和脂肪族 C_{2-7} アルキレン基である、請求項 1 ～ 1
1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

アリールリーダー基 Q^1 が部分不飽和線状 C_{2-7} アルキレン基である、請求項 1 ～ 11
のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

アリールリーダー基 Q^1 が部分不飽和分岐状 C_{2-7} アルキレン基である、請求項 1 ～ 1
1 のいずれか 1 項に記載の化合物。 50

【請求項 25】

アリールリーダー基 Q^1 が部分不飽和脂環式 $C_2 - 7$ アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

アリールリーダー基 Q^1 が、少なくとも 2 個の炭素原子の骨格を有する部分不飽和脂肪族 $C_1 - 7$ アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 27】

アリールリーダー基 Q^1 が、少なくとも 2 個の炭素原子の骨格を有する部分不飽和脂肪族 $C_1 - 7$ アルキレン基であり、 Q^1 の中の J に隣接する炭素原子が飽和でない、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 28】

アリールリーダー基 Q^1 が、少なくとも 3 個の炭素原子の骨格を有する部分不飽和脂肪族 $C_1 - 7$ アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 29】

アリールリーダー基 Q^1 が、少なくとも 3 個の炭素原子の骨格を有する部分不飽和脂肪族 $C_1 - 7$ アルキレン基であり、 Q^1 の中の J に隣接する炭素原子が飽和でない、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 30】

アリールリーダー基 Q^1 が、少なくとも 2 個の炭素原子の骨格を有する置換されていない部分不飽和脂肪族 $C_1 - 7$ アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 31】

アリールリーダー基 Q^1 が、少なくとも 2 個の炭素原子の骨格を有する置換されていない部分不飽和脂肪族 $C_1 - 7$ アルキレン基であり、 Q^1 の J に隣接する炭素原子が飽和でない、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 32】

アリールリーダー基 Q^1 が、少なくとも 3 個の炭素原子の骨格を有する置換されていない部分不飽和脂肪族 $C_1 - 7$ アルキレン基である、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 33】

アリールリーダー基 Q^1 が、少なくとも 3 個の炭素原子の骨格を有する置換されていない部分不飽和脂肪族 $C_1 - 7$ アルキレン基であり、 Q^1 の J に隣接する炭素原子が飽和でない、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 34】

アリールリーダー基 Q^1 が、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、および $-CH=CHC(CH_3)=CH-$ から選択される、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 35】

アリールリーダー基 Q^1 が、 $-CH=CH-$ および $-CH=CH-CH=CH-$ から選択される、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 36】

アリールリーダー基 Q^1 が、場合により、ハロ、ヒドロキシ、エーテル、 $C_5 - 20$ アリール、アシル、アミドおよびオキソから選択される 1 つ以上の基で置換されている、請求項 1 ～ 35 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 37】

アリールリーダー基 Q^1 が、場合により、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OPr$ 、 $-Ph$ 、および $=O$ から選択される 1 つ以上の基で置換されている、請求項 1 ～ 35 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 38】

アリールリーダー基 Q^1 が置換されている、請求項 1 ～ 35 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

物。

【請求項 39】

アリールリーダー基 Q^1 が置換されていない、請求項 1～35 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 40】

酸リーダー基 Q^2 が少なくとも 4 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1～39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 41】

酸リーダー基 Q^2 が少なくとも 5 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1～39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 42】

酸リーダー基 Q^2 が 3～8 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1～39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 43】

酸リーダー基 Q^2 が 4～8 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1～39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 44】

酸リーダー基 Q^2 が 5～8 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1～39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 45】

酸リーダー基 Q^2 が 4 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1～39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 46】

酸リーダー基 Q^2 が 5 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1～39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 47】

酸リーダー基 Q^2 が 6 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1～39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 48】

酸リーダー基 Q^2 が飽和 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 49】

酸リーダー基 Q^2 が部分不飽和 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 50】

酸リーダー基 Q^2 が脂肪族 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 51】

酸リーダー基 Q^2 が線状 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 52】

酸リーダー基 Q^2 が分岐状 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 53】

酸リーダー基 Q^2 が脂環式 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 54】

酸リーダー基 Q^2 が飽和脂肪族 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 55】

50

酸リーダー基 Q^2 が飽和線状 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 56】

酸リーダー基 Q^2 が飽和分岐状 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 57】

酸リーダー基 Q^2 が飽和脂環式 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 58】

酸リーダー基 Q^2 が部分不飽和脂肪族 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 の
いづれか 1 項に記載の化合物。 10

【請求項 59】

酸リーダー基 Q^2 が部分不飽和線状 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 の
いづれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 60】

酸リーダー基 Q^2 が部分不飽和分岐状 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 の
いづれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 61】

酸リーダー基 Q^2 が部分不飽和脂環式 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 の
いづれか 1 項に記載の化合物。 20

【請求項 62】

酸リーダー基 Q^2 が C_{5-20} アリーレンであって、場合により置換されている、請求項
1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 63】

酸リーダー基 Q^2 が C_{5-20} アリーレン- C_{1-7} アルキレンまたは C_{1-7} アルキレン- C_{5-20} アリーレンであり、場合により置換されている、請求項 1～47 のいずれ
か 1 項に記載の化合物。

【請求項 64】

酸リーダー基 Q^2 が C_{5-6} アリーレン- C_{1-7} アルキレンまたは C_{1-7} アルキレン- C_{5-6} アリーレンであり、場合により置換されている、請求項 1～47 のいずれか 1
項に記載の化合物。 30

【請求項 65】

酸リーダー基 Q^2 がフェニレン- C_{1-7} アルキレンであり、場合により置換されている
、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 66】

酸リーダー基 Q^2 がフェニレン-メタ- C_{1-7} アルキレンまたはフェニレン-パラ- C_{1-7} アルキレンであり、場合により置換されている、請求項 1～47 のいずれか 1 項に
記載の化合物。

【請求項 67】

酸リーダー基 Q^2 が少なくとも 4 個の炭素原子の骨格を有する、請求項 1～47 のいずれ
か 1 項に記載の化合物。 40

【請求項 68】

酸リーダー基 Q^2 が少なくとも 4 個の炭素原子の骨格を有する C_{1-10} アルキレン基で
ある、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 69】

酸リーダー基 Q^2 が少なくとも 4 個の炭素原子の骨格を有する脂肪族 C_{1-10} アルキレン
基である、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 70】

酸リーダー基 Q^2 が少なくとも 4 個の炭素原子の骨格を有する線状 C_{1-10} アルキレン
基である、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。 50

【請求項 7 1】

酸リーダー基 Q^2 が少なくとも 4 個の炭素原子の骨格を有する線状飽和 C_{1-10} アルキレン基である、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

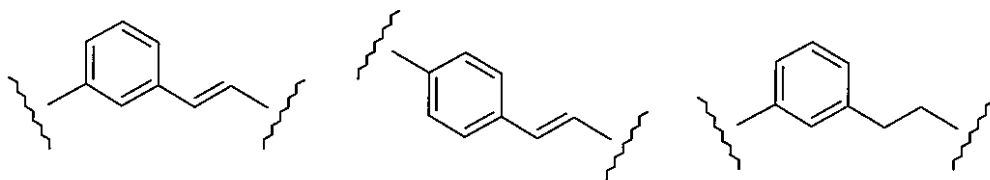
【請求項 7 2】

酸リーダー基 Q^2 が C_{5-20} アリーレン- C_{1-7} アルキレン基であり、
 (i) 前記 C_{1-7} アルキレン部分が炭素-炭素三重結合を含まない、または
 (ii) Q^2 が 7 個未満の炭素原子の骨格を持つ、または
 (iii) (i) および (ii) の両方である、または、
 (iv) Q^2 が置換されていないフェニレン-メタ-トランス-エチレンである、
 請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 7 3】

酸リーダー基 Q^2 が、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、および $-(CH_2)_6-$
 【化 3】



20

から選択される、請求項 1～39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

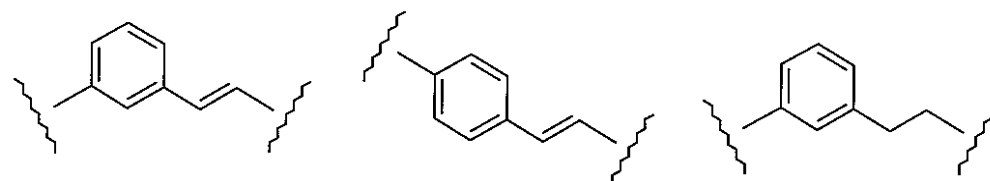
【請求項 7 4】

酸リーダー基 Q^2 が、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、および $-(CH_2)_6-$
 から選択される、請求項 1～39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 5】

酸リーダー基 Q^2 が、

【化 4】



30

から選択される、請求項 1～39 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 6】

A が C_{5-20} ヘテロアリールまたは C_{5-20} カルボアリールであり、場合により置換されている、請求項 1～75 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 7】

A が、ベンゼン、ピリジン、フラン、インドール、ピロール、イミダゾール、ナフタレン、キノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフラン、フルオレン、アクリジンおよびカルバゾールのうちの 1 つから誘導される C_{5-20} アリール基である、請求項 1～75 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 7 8】

A が場合により置換されているフェニル基である、請求項 1～75 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 9】

A が、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、メチルチオ、トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシメチル、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、モルホリノ、アミド、アセトアミド、

50

アセチル、ニトロ、スルホンアミド、およびフェニル基のうちの1つ以上で場合により置換されているフェニル基である、請求項1～75のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項80】

アミド置換基 R^1 が水素、 C_{1-7} アルキル、または C_{5-20} アリールである、請求項1～79のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項81】

アミド置換基 R^1 が水素または C_{1-7} アルキル基である、請求項1～79のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項82】

アミド置換基 R^1 が $-H$ 、 $-Me$ 、または $-Et$ である、請求項1～79のいずれか1項 10
に記載の化合物。

【請求項83】

アミド置換基 R^1 が $-H$ である、請求項1～79のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項84】

化合物PX083447。

【請求項85】

化合物PX083448。

【請求項86】

化合物PX083803。

【請求項87】

化合物PX083804。

【請求項88】

化合物PX083806。

【請求項89】

化合物PX083807。

【請求項90】

化合物PX083808。

【請求項91】

化合物PX089283。

【請求項92】

化合物PX099268。

【請求項93】

化合物PX105552。

【請求項94】

化合物PX105553。

【請求項95】

化合物PX105554。

【請求項96】

化合物PX105668。

【請求項97】

化合物PX105669。

【請求項98】

化合物PX105670。

【請求項99】

化合物PX105816。

【請求項100】

化合物PX105827。

【請求項101】

化合物PX105829。

【請求項102】

20

30

40

50

化合物 P X 1 0 5 8 3 0。
【請求項 1 0 3】
化合物 P X 1 0 5 8 3 1。
【請求項 1 0 4】
化合物 P X 1 0 5 8 3 2。
【請求項 1 0 5】
化合物 P X 1 0 5 8 4 5。
【請求項 1 0 6】
化合物 P X 1 0 5 8 4 6。
【請求項 1 0 7】
化合物 P X 1 0 5 8 4 7。
【請求項 1 0 8】
化合物 P X 1 0 5 8 4 8。
【請求項 1 0 9】
化合物 P X 1 0 5 8 4 9。
【請求項 1 1 0】
化合物 P X 1 0 5 8 5 0。
【請求項 1 1 1】
化合物 P X 1 0 5 8 5 1。
【請求項 1 1 2】
化合物 P X 1 0 6 4 9 1。
【請求項 1 1 3】
化合物 P X 1 0 6 5 1 3。
【請求項 1 1 4】
化合物 P X 1 0 6 5 1 6。
【請求項 1 1 5】
化合物 P X 1 0 6 5 1 7。
【請求項 1 1 6】
化合物 P X 1 0 6 5 1 8。
【請求項 1 1 7】
化合物 P X 1 0 6 5 2 0。
【請求項 1 1 8】
化合物 P X 1 0 6 5 2 1。
【請求項 1 1 9】
化合物 P X 1 0 6 5 2 4。
【請求項 1 2 0】
化合物 P X 1 0 6 5 2 5。
【請求項 1 2 1】
化合物 P X 1 0 6 5 2 6。
【請求項 1 2 2】
化合物 P X 1 0 6 5 2 7。
【請求項 1 2 3】
化合物 P X 1 0 6 5 2 8。
【請求項 1 2 4】
化合物 P X 1 1 6 2 1 0。
【請求項 1 2 5】
化合物 P X 1 1 6 2 1 1。
【請求項 1 2 6】
化合物 P X 1 1 6 2 1 2。
【請求項 1 2 7】

10

20

30

40

50

化合物 P X 1 1 6 2 1 6。
【請求項 1 2 8】
化合物 P X 1 1 6 2 1 7。
【請求項 1 2 9】
化合物 P X 1 1 6 2 2 0。
【請求項 1 3 0】
化合物 P X 1 1 6 2 2 4。
【請求項 1 3 1】
化合物 P X 1 1 6 2 2 6。
【請求項 1 3 2】
化合物 P X 1 1 6 2 3 0。
【請求項 1 3 3】
化合物 P X 1 1 6 2 3 1。
【請求項 1 3 4】
化合物 P X 1 1 6 2 3 2。
【請求項 1 3 5】
化合物 P X 1 1 6 2 3 4。
【請求項 1 3 6】
化合物 P X 1 1 6 2 3 5。
【請求項 1 3 7】
化合物 P X 1 1 6 2 4 1。
【請求項 1 3 8】
化合物 P X 1 1 7 2 2 4。
【請求項 1 3 9】
化合物 P X 1 1 7 2 3 7。
【請求項 1 4 0】
化合物 P X 1 1 7 2 3 9。
【請求項 1 4 1】
化合物 P X 1 1 7 2 4 7。
【請求項 1 4 2】
化合物 P X 1 1 7 2 4 9。
【請求項 1 4 3】
化合物 P X 1 1 7 2 5 4。
【請求項 1 4 4】
化合物 P X 1 1 7 2 5 5。
【請求項 1 4 5】
化合物 P X 1 1 7 2 6 1。
【請求項 1 4 6】
化合物 P X 1 1 7 4 0 6。
【請求項 1 4 7】
化合物 P X 1 1 7 4 0 7。
【請求項 1 4 8】
化合物 P X 1 1 7 4 0 8。
【請求項 1 4 9】
化合物 P X 1 1 7 4 1 5。
【請求項 1 5 0】
化合物 P X 1 1 7 4 1 6。
【請求項 1 5 1】
化合物 P X 1 1 7 4 1 9。
【請求項 1 5 2】

10

20

30

40

50

化合物 P X 1 1 7 4 2 0。

【請求項 1 5 3】

化合物 P X 1 1 7 4 3 0。

【請求項 1 5 4】

化合物 P X 1 1 7 4 3 6。

【請求項 1 5 5】

化合物 P X 1 1 7 4 3 7。

【請求項 1 5 6】

化合物 P X 1 1 7 4 4 1。

【請求項 1 5 7】

10

化合物 P X 1 1 7 4 4 4。

【請求項 1 5 8】

化合物 P X 1 1 7 4 5 1。

【請求項 1 5 9】

化合物 P X 1 1 7 4 5 4。

【請求項 1 6 0】

化合物 P X 1 1 7 4 5 6。

【請求項 1 6 1】

化合物 P X 1 1 7 7 0 6。

【請求項 1 6 2】

20

化合物 P X 1 1 7 7 0 7。

【請求項 1 6 3】

化合物 P X 1 1 7 7 1 1。

【請求項 1 6 4】

化合物 P X 1 1 7 7 1 7。

【請求項 1 6 5】

化合物 P X 1 1 7 7 1 8。

【請求項 1 6 6】

化合物 P X 1 1 7 7 1 9。

【請求項 1 6 7】

30

化合物 P X 1 1 7 7 2 9。

【請求項 1 6 8】

化合物 P X 1 1 7 7 3 7。

【請求項 1 6 9】

化合物 P X 1 1 7 7 3 8。

【請求項 1 7 0】

化合物 P X 1 1 7 7 6 7。

【請求項 1 7 1】

化合物 P X 1 1 7 7 8 3。

【請求項 1 7 2】

40

化合物 P X 1 1 7 7 8 5。

【請求項 1 7 3】

化合物 P X 1 1 7 7 9 7。

【請求項 1 7 4】

請求項 1 ～ 1 7 3 のいずれか 1 項に記載の化合物および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む組成物。

【請求項 1 7 5】

ヒトまたは動物の体の治療方法で使用するための請求項 1 ～ 1 7 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 7 6】

50

ヒトまたは動物の体のH D A Cにより媒介される症状の治療方法で使用するための請求項1～173のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項177】

ヒトまたは動物の身体の増殖性症状の治療方法で使用するための請求項1～173のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項178】

ヒトまたは動物の身体の癌の治療方法で使用するための請求項1～173のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項179】

ヒトまたは動物の身体の乾せん症の治療方法で使用するための請求項1～173のいずれか1項に記載の化合物。 10

【請求項180】

H D A Cにより媒介される症状の治療で使用するための医薬を製造するための、請求項1～173のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項181】

増殖性症状の治療で使用するための医薬を製造するための、請求項1～173のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項182】

癌の治療で使用するための医薬を製造するための、請求項1～173のいずれか1項に記載の化合物の使用。 20

【請求項183】

乾せん症の治療で使用するための医薬を製造するための、請求項1～173のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項184】

有効量の請求項1～173のいずれか1項に記載の化合物に細胞を接触させることを含む、細胞内におけるH D A Cの阻害方法。

【請求項185】

H D A Cにより媒介される症状を患う被検体に、治療上有効量の請求項1～173のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、H D A Cにより媒介される症状の治療方法。 30

【請求項186】

増殖性症状を患う患者に、治療上有効量の請求項1～173のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、増殖性症状の治療方法。

【請求項187】

癌を患う患者に、治療上有効量の請求項1～173のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、癌の治療方法。

【請求項188】

乾せん症を患う患者に、治療上有効量の請求項1～173のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、乾せん症の治療方法。

【発明の詳細な説明】 40

【0001】

関連出願

本願は、2000年9月29日に出願された英国特許出願第GB0023985.5号および2001年6月14日に出願された米国特許仮出願第60/297,785号（これら各々の内容は、本明細書中に参考として全て組み込まれる）に基づいて優先権主張を行う。

【0002】

技術分野

本発明は、一般には生物活性化合物の分野、より詳細にはH D A C（ヒストンデアセチラーゼ）活性を阻害する特定の活性カルバミン酸化合物に関する。また本発明は、このよう 50

な化合物を含む医薬組成物、ならびにH D A Cを阻害するため及び例えば癌や乾せん症などの増殖性症状を抑制するためのこのような化合物および組成物の *i n v i t r o* 及び *i n v i v o* における使用にも関する。

【0003】

背景

真核生物細胞内のDNAは、タンパク質（ヒストン）と強く結合してクロマチンを形成する。ヒストンは、DNAのリン酸基（生理pHにおいて負の電荷を有する）に接触する塩基性アミノ酸（生理pHにおいて正の電荷を有する）を多く含む、小さな正電荷のタンパク質である。ヒストンには5つの主なクラスH1、H2A、H2B、H3およびH4がある。ヒストンH2A、H2B、H3およびH4のアミノ酸配列は、様々な種間で驚くほど保存されているが、H1はある程度の変異が見られ、他のヒストン（例えばH5等）により置き換えられている場合もある。H2A、H2B、H3及びH4の各々の4つのペアが集まって、ディスク型の8量体タンパク質コアを形成し、その周りにDNA（約140塩基対）が巻き付いてヌクレオソームを形成する。個々のヌクレオソームは、他のヒストン分子（例えばH1又は特定のケースではH5）と会合したリンカーDNAの短いストレッチによって繋がれて数珠状構造を形成し、この構造自体はソレノイドとして知られるように螺旋状に重ねられている。

10

【0004】

ヒストンの大部分は、細胞周期のS期の中に合成され、新しく合成されたヒストンは核の中にすばやく入り込んでDNAと会合する。新しいDNAはそれが合成されてから数分以内に、ヌクレオソーム構造の中のヒストンと会合する。

20

【0005】

ヒストンの小部分、より詳細にはそのアミノ側鎖は、該側鎖の正電荷を中和するもしくは負電荷に変えるメチル基、アセチル基又はリン酸基の翻訳後付加によって、酵素反応により修飾される。例えば、リジン基およびアルギニン基はメチル化されてもよく、リジン基はアセチル化されてもよく、セリン基はリン酸化されていてもよい。リジンの場合、例えばアセチルトランスフェラーゼ酵素によって $-(CH_2)_4-NH_2$ 側鎖がアセチル化されて、アミド $-(CH_2)_4-NHC(=O)CH_3$ となる。ヌクレオソームコアから伸びているヒストンのアミノ末端のメチル化、アセチル化及びリン酸化は、クロマチン構造および遺伝子発現に影響を及ぼす（例えばSpencerおよびDavie, 1999を参照されたい）。

30

【0006】

ヒストンのアセチル化および脱アセチル化は、細胞の増殖及び／又は分化を導く転写事象と関係がある。また転写因子の機能の調節は、アセチル化を通して行われる。ヒストンの脱アセチル化についての最近の概説としては、Kouzarides, 1999及びPazinら, 1997が挙げられる。

【0007】

ヒストンのアセチル化状態と遺伝子の転写との相関関係が知られてから30年以上になる（例えばHoweら, 1999を参照されたい）。特定の酵素、特にヒストンのアセチル化状態を調節するアセチラーゼ（例えばヒストンアセチルトランスフェラーゼ、HAT）及びデアセチラーゼ（例えばヒストンデアセチラーゼ、HDAC）が多くの生物において同定されており、多くの遺伝子の調節に関与することが示唆されてきたが、このことは、アセチル化と転写との関連を立証するものである。例えばDavie, 1998を参照されたい。一般に、ヒストンのアセチル化は転写活性化と関係があり、ヒストンの脱アセチル化は遺伝子の抑制と関係がある。

40

【0008】

次第に多くのヒストンデアセチラーゼ（HDACs）が同定されてきた（例えばNgおよびBird, 2000を参照されたい）。1996年に最初のデアセチラーゼHDAC1が同定された（例えばTautonら, 1996を参照されたい）。その後、2つの他の核哺乳動物デアセチラーゼHDAC2およびHDAC3が発見された（例えばYan

50

ら, 1996, 1997およびEmilianiら, 1998を参照されたい)。また、Grozingerら, 1999; Kaoら, 2000; およびVanden Wyngaertら, 2000も参照されたい。

【0009】

これまでに8つのヒトHDACがクローニングされた。

HDAC1 (Genbank受託番号NP_004955)

HDAC2 (Genbank受託番号NP_001518)

HDAC3 (Genbank受託番号O15739)

HDAC4 (Genbank受託番号AAD29046)

HDAC5 (Genbank受託番号NP_005465)

HDAC6 (Genbank受託番号NP_006035)

HDAC7 (Genbank受託番号NP_AAF63491)

HDAC8 (Genbank受託番号NP_AAF73428)

10

【0010】

これら8つのヒトHDACは2つの異なるクラスに該当する。つまりHDAC1、2、3および8はクラスIに、HDAC4、5、6および7はクラスIIに該当する。

【0011】

酵母においては、以下に挙げるものを含む多くのヒストンデアセチラーゼがある。

RPD3 (Genbank受託番号NP_014069)

HDA1 (Genbank受託番号P53973)

HOS1 (Genbank受託番号Q12214)

HOS2 (Genbank受託番号P53096)

HOS3 (Genbank受託番号Q02959)

20

【0012】

また、例えばトウモロコシにおけるHD2等の多くの植物デアセチラーゼがある (Genbank受託番号AF254073_1)。

【0013】

HDACは、大きな多重タンパク質複合体 (multiprotein complex) の一部として機能し、プロモーターに結合して転写を抑制する。Mad (Lahertyら, 1997)、pRb (Brehmら, 1998)、核受容体 (Wongら, 1998) およびYY1 (Yangら, 1997) 等の特徴付けが十分なされた転写抑制因子は、HDAC複合体と会合してその抑制機能を発揮する。

30

【0014】

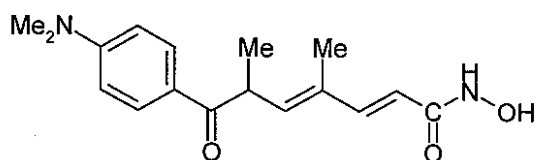
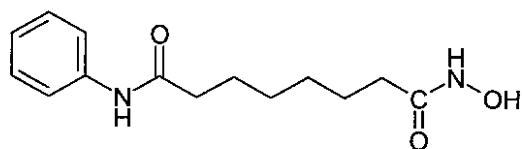
ヒストンデアセチラーゼのインヒビターの研究により、これらの酵素が細胞の増殖および分化において重要な役割を担うことが示されている。インヒビターであるトリコスタチンA (Trichostatin A, TSA) (Yoshidaら, 1990a) は、G1期およびG2期で細胞周期を停止させ (YoshidaおよびBeppu, 1988)、種々の細胞系の形質転換された表現型を元に戻し、フレンド白血病細胞および他の細胞の分化を誘導する (Yoshidaら, 1990b)。TSA (およびSAHA) は、細胞成長を阻害し、終末分化を誘導し、マウスにおいて腫瘍形成を防ぐことが方向されている (Finninら, 1999)。

40

【0015】

【化5】

トリコスタチン A (TSA)

スベロイルアニリドヒドロキサム酸
(Suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA)

10

TSAによる細胞周期の停止は、悪性乳癌においてダウンレギュレートされるアクチン調節タンパク質であるゲルソリン (Mielnickiら, 1999) の発現の増加と関係がある (Hoshikawaら, 1994)。多くのデアセチラーゼインヒビターに関して、細胞周期および細胞分化に対する同様の影響が観察された (Kimら, 1999)。

20

【0016】

またトリコスタチンAは、線維症 (例えば肝臓線維症および肝硬変等) の治療において有用であると報告されている。例えばGeertsら, 1998を参照されたい。

【0017】

最近、分化を誘導する特定の化合物がヒストンデアセチラーゼを阻害すると報告された。幾つかの実験的な抗腫瘍化合物、例えばトリコスタチンA (TSA)、トラボキシシン、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA)、および酪酸フェニルは、少なくとも幾分は、ヒストンデアセチラーゼを阻害することによって機能すると報告された (例えばYoshidaら, 1990; Richonら, 1998; キジマら, 1993を参照されたい)。さらに、硫化ジアリルおよび関連分子 (例えばLeaら, 1999を参照されたい)、オキサムフラチン (oxamflatin) (例えばKimら, 1999を参照されたい)、MS-27-275、合成ベンズアミド誘導体 (例えばSaitoら, 1999; Suzukiら, 1999を参照されたい。MS-27-275は後にMS-275と改名されたことに注意)、酪酸誘導体 (例えばLeaおよびTulsyan, 1995を参照されたい)、FR901228 (例えばNokajimaら, 1998を参照されたい)、デプデシン (depudecin) (例えばKwonら, 1998を参照されたい)、およびm-カルボキシ桂皮酸ビスヒドロキシアミド (m-carboxycinnamic acid bishydroxamide) (例えばRichonら, 1998を参照されたい) は、ヒストンデアセチラーゼを阻害すると報告されている。In vitroにおいて、これらの化合物の幾つかは、G1期およびG2期において細胞周期の停止を引き起こすことにより線維芽細胞の成長を阻害すると報告されており、これは、終末分化をもたらすとともに、形質転換された種々の細胞系の形質転換素質の喪失 (loss of transforming potential) をもたらす可能性がある (例えばRichonら, 1996; Kimら, 1999; Yoshidaら, 1995; Yoshida及びBeppu, 1988を参照されたい)。In vivoにおいて、酪酸フェニルは、レチン酸と組み合わせた急性前骨髄球白血症の治療において効果的であると報告されている (例えばWarrelら, 1998を参照されたい)。SAHAは、ラットにおいて乳腺癌およびマウスにおいて肺腫瘍の形成を防ぐのに効果的であると報告されている (例えばDesaiら, 1999を参照されたい)。

30

40

【0018】

50

細胞の増殖および分化の制御におけるHDACの明白な関与は、異常HDAC活性が癌において役割を担っている可能性があることを示唆している。デアセチラーゼが癌の発生に貢献していることを最も直接的に示すものは、異なる急性前骨髄球白血病（APL）の分析結果である。多くのAPL患者において、15番染色体および17番染色体の転座（t（15；17））は、RAR α （レチン酸受容体）の大部分に結合したPML遺伝子産物のN末端部分を含む融合タンパク質の発現をもたらす。幾つかのケースでは、他の転座（t（11；17））が、ジンクフィンガータンパク質PLZFとRAR α との融合を引き起こす。リガンドの不在下において、野生型RAR α は、プロモーターDNAにHDAC抑制因子複合体を結合させることによって、標的遺伝子を抑制する。正常に造血が行われている間は、レチン酸（RA）はRAR α に結合して、抑制因子複合体に取って代わり、骨髄の分化に関与する遺伝子を発現させる。APL患者の体内で発生するRAR α 融合タンパク質は生理的レベルのRAにはもはや反応せず、これらは骨髄の分化を促進するRA誘導可能遺伝子の発現を妨げる。その結果、前骨髄細胞がクローン増殖し、白血病が発生する。in vitro実験により、TSAが融合RAR α タンパク質に対するRAの反応性を回復させることができ且つ骨髄を分化させることができることが分かった。これらの結果は、HDACと腫瘍形成との間に関連性があることを立証し、HDACがAPL患者における薬剤介入の標的となり得ることを示唆している（例えばKitamuraら、2000；Davidら、1998；Linら、1998を参照されたい）。

10

【0019】

さらに、様々な証拠は、HDACが他のタイプの癌において重要な治療上の標的となり得ることを示唆している。多くの異なる癌（前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌、神経癌、肝臓癌）に由来する細胞系は、HDACインヒビターにより分化を誘導される（Yoshidaおよびヒロノウチ、1999）。癌の動物モデルにおいて多くのHDACインヒビターが研究されてきた。これらのインヒビターは、腫瘍成長を弱め、黒色腫、白血病、大腸癌、肺癌および胃癌等を含む種々のタイプの移植腫瘍を保持するマウスの寿命を長くする（Uedaら、1994、Kimら、1999）。

20

【0020】

乾せん症は、はっきりと区別される赤い硬化した鱗苞斑によって特徴付けられるありふれた慢性の醜い皮膚疾患である。これらには限局性のものまたは広範性のものがある。乾せん症の罹患率はおよそ2%である。すなわち、3つの主要地域（アメリカ／ヨーロッパ／日本）において1,250万人が罹患している。この疾患は死に至ることは滅多にないが、患者の生活の質に深刻な悪影響を及ぼすことは明らかである。これはさらに、有効な治療法がないことによっていっそうひどくなっている。現在の治療法は、効果的でないか、美容上受け入れがたいものであるか、または望ましくない副作用がある。したがって、この症状に対して効果的且つ安全な薬物はまだなく、臨床上大きな必要性がある。

30

【0021】

乾せん症は、病因が複雑な疾患である。明らかに遺伝子的要素があり、関与する遺伝子座は数多くあるが、まだはっきりしていない環境的引金もある。乾せん症の根本的な原因にかかわらず、細胞レベルで、乾せん症は局所的なT細胞媒介性炎症、ケラチノサイト増殖過多、および限局性新脈管形成によって特徴付けられる。これらはすべて、ヒストンデアセチラーゼの関与が示唆されるプロセスである（例えばSaundersら、1999；Bernhardら、1999；Takahashiら、1996；Kimら、2001を参照されたい）。したがってHDACインヒビターは、乾せん症の治療において有用でありうる。候補薬物は、例えばT細胞および／またはケラチノサイトを用いた増殖アッセイを用いてスクリーニングすることができる。

40

【0022】

このように、本発明の1つの目的は、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）の強力なインヒビターである化合物の提供である。特に抗増殖剤（例えば抗癌剤、乾せん症治療剤等）として用いるためのこのような化合物が早急に求められている。

【0023】

50

このような分子は以下に挙げる特性及び／または効果のうちの1つ以上を有することが望ましい：

- (a) 容易に腫瘍細胞へアクセスし且つ該細胞に作用する；
- (b) HDAC活性をダウンレギュレートする；
- (c) HDAC複合体の形成を阻害する；
- (d) HDAC複合体の相互作用を阻害する；
- (e) 腫瘍細胞の増殖を阻害する；
- (e) 腫瘍細胞のアポトーシスを促進する；
- (f) 腫瘍成長を阻害する；および
- (g) 伝統的な化学療法剤の活性を補う。

10

幾つかのカルバミン酸化合物が記載されている。

【0024】

アミド

Hashimotoら(1989)は、細胞増殖を阻害するといわれているヒドロキサム酸化合物について記載している。該化合物の幾つかは、アリール置換アルキレン基を介してカルバミン酸基(−CONHOH)に結合した置換フェニル−ジオン基を有するカルバミン酸化合物である。

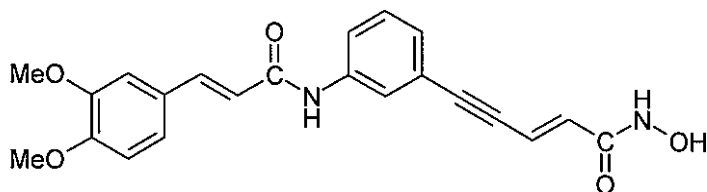
【0025】

Ohtaniら(1993)は、rastランスフォーメーションのインヒビターであると言われる幾つかのヒドロキサム酸化合物について記載している。これらの化合物の幾つかは、炭素−炭素三重結合を有するフェニレン−メターアルキレン基を介してカルバミン酸基(−CONHOH)に結合したフェニルアシルアミド基(−NHCOPh)を有するカルバミン酸化合物である。例えば化合物I−29(69頁)、I−39(87頁)、およびI−41(90頁)を参照されたい。以下に示す化合物I−41は、アリールリーダーを使用する。

20

【0026】

【化6】



30

Onishiら(1996)は、オキサゾール基を介してカルバミン酸基に結合したフェニル(もしくは置換フェニル)基を有する幾つかのヒドロキサム酸化合物について記載している。これらの化合物は、リポドA(グラム陰性細菌の外膜の成分)の生合成において不可欠なデアセチラーゼ酵素を阻害すると報告されている。

【0027】

Parsonsら(1998)は、種々のヒト腫瘍細胞系の成長を選択的に妨げるといわれている幾つかのヒドロキサム酸化合物について記載している。

40

【0028】

これらの化合物のうちの幾つかは、メチレン基または置換メチレン基を介してカルバミン酸基に結合したアリールアミド基を有するカルバミン酸化合物である(例えば16頁および17頁を参照されたい)。

【0029】

これらの化合物のうちの幾つかは、長いアルキレン鎖(−CH₂)_n−(nは4〜7である)を介してカルバミン酸基(−CONHOH)に結合したフェニルアミド基(−CONHPh)を有するカルバミン酸化合物である(例えば該文献の中の47頁、48頁および58頁を参照されたい)。

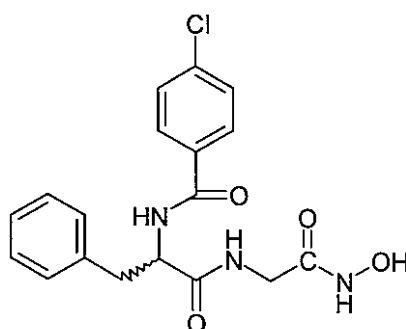
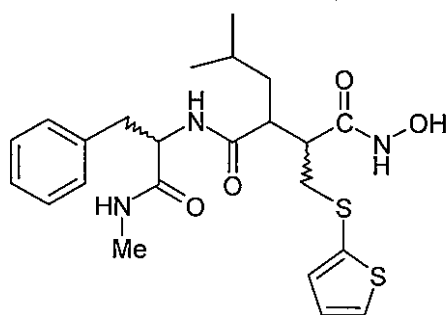
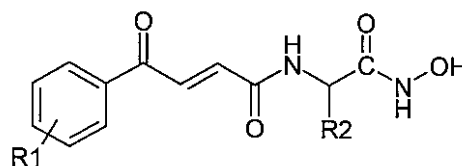
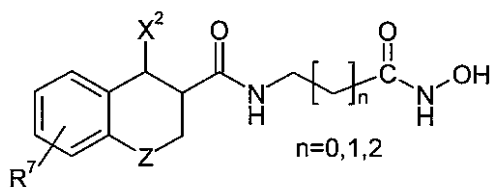
50

【0030】

これらの化合物のうちの幾つかは、短い鎖を介してアミド基（ $-\text{CONH}-$ ）に結合したアリール基を有し、これが短い鎖（例えば3個以下の原子）を介してカルバミン酸基（ $-\text{CONHOH}$ ）に結合したものである、カルバミン酸化合物である。例えば16頁の2番目の式、46頁の4番目の式、51頁の化合物7、および61頁の2番目の式を参照されたい。

【0031】

【化7】



10

20

Richonら（1998）は、HDAC活性を明らかに阻害し、様々な形質転換細胞において終末分化及び／またはアポトーシスを誘導する、（SAHAを含む）幾つかのヒドロキサム酸化合物について記載している（例えば該文献の表1を参照されたい）。

【0032】

Suzukiら（1998）は、抗腫瘍活性を有するといわれている幾つかのヒドロキサム酸化合物について記載している。これらの化合物の幾つかは、フェニレンメタエチレン基またはフェニレンパラエチレン基を介してカルバミン酸（ $-\text{CONHOH}$ ）基に結合した置換フェニルアミド基（ $-\text{CONHPh}$ ）を有するカルバミン酸化合物である（例えば8頁および9頁の化合物31～50を参照されたい）。

30

【0033】

Breslowら（1994、1995、1997）は、腫瘍細胞の終末分化を選択的に誘導するといわれている幾つかのヒドロキサム酸化合物について記載している。

【0034】

これらの化合物の幾つかは、長いアルキレン鎖（ $-(\text{CH}_2)_n-$ （ n は4～8である））を介してカルバミン酸（ $-\text{CONHOH}$ ）基に結合した置換フェニルアシルアミド基（ $-\text{NHCOPh}$ ）を有するカルバミン酸化合物である。

40

【0035】

これらの化合物の幾つかは、長いアルキレン鎖（ $-(\text{CH}_2)_n-$ （ n は4～8である））を介して（例えばBreslowら（1997）の第7カラムおよび第13カラムを参照されたい）またはフェニレン基を介して（例えばBreslowら（1997）の第24、30～31カラム及び表1に記載された化合物20～55を参照されたい）カルバミン酸（ $-\text{CONHOH}$ ）基に結合した置換フェニルアミド基（ $-\text{CONHPh}$ ）またはフェニルアシルアミド基（ $-\text{NHCOPh}$ ）を有するカルバミン酸化合物である。

【0036】

これらの化合物の1つは、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 基を介してカルバミン酸基（ $-\text{CONHOH}$ ）に結合したベンジルアミド基（ $-\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ ）を有するカルバミン酸化合物で

50

ある（例えばBreslowら（1997）の第37カラムの表1に記載された化合物19を参照されたい）。

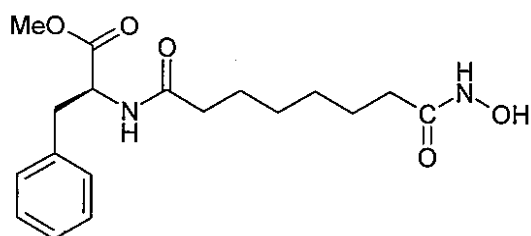
【0037】

Jungら（1997、1999）は、HDACを明らかに阻害する幾つかの芳香族ヒドロキサム酸化合物について記載している。これらの化合物の幾つかはフェニルアミド基（PhCONH-）を有する。1つの化合物（ペプチド類似体）を以下に表す（例えばJungら（1997）に記載された化合物6およびJungら（1999）に記載された化合物4を参照されたい）。

【0038】

【化8】

10



Katoら（1998）は、アルキレン基を介してカルバミン酸基に結合したアリール基を含む幾つかの芳香族ヒドロキサム酸化合物（神経変性症状の治療において活性であることが明らかである）について記載している。第63～64カラムの1つの化合物4-1は、 $-(CH_2)_5-$ 基を介してカルバミン酸基に結合したフェニルアミド基（PhCONH-）を有する。

20

【0039】

Glickら（1999）は、種々の腫瘍細胞系に対するm-カルボキシ桂皮酸ビスヒドロキサミド（CBHA）の明らかなアポトーシス誘導効果および分化誘導効果について記載している。

【0040】

Massaら（2001）は、ピロリル基および C_2 アルキレン基（ $-CH=CH-$ または $-CH_2CH_2-$ ）を介してカルバミン酸基に結合したベンゾイル（または置換ベンゾイル）基を有する種々のヒドロキサム酸化合物について記載している。これらの化合物は、マイクロモル範囲でHDAC阻害活性を明らかに示した。

30

【0041】

スルホンアミド

以下に表すオキサムフラチン（(2E)-5-[3-[(フェニルスルホニル)アミノ]フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イノヒドロキサム酸としても知られている）は、*in vitro*において種々のマウスおよびヒト腫瘍細胞系に対して抗増殖活性を有し、*in vivo*においてB16黒色腫に対して抗腫瘍活性を有すると報告されている（例えばSonodaら（1996）およびKimら（1999）を参照されたい）。

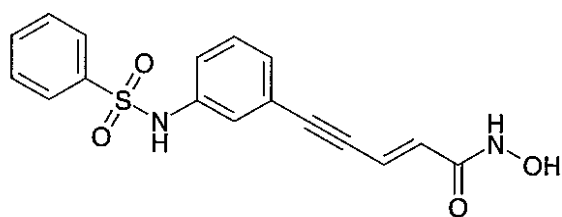
40

【0042】

オキサムフラチン

【化9】

オキサムフラチン



Ohtaniら(1993)は、rastランスフォーメーションのインヒビターであるといわれている多くのヒドロキサム酸化合物について記載している。これらの化合物の多くは、スルホンアミド基を有し且つ酸リーダー基を有するヒドロキサム酸化合物であり、ここで酸リーダー基は、フェニレン-オルト-アルキレン(例えばI-10)、フェニレン-メタ-アルキレン(例えばI-24)、フェニレン-パラ-アルキレン(例えばI-12)、またはナフチレン-1,2-ジイル(例えばI-20)である。しかし、全てのケースにおいて、スルホンアミド基は-NR₂SO₂-とは対照的な-SO₂NR-である。また全てのケースにおいて、末端アリール基はアリールリーダー基を介さず-SO₂NR-スルホンアミド基に直接結合している。Ohtaniら(1996)は、同様の化合物について記載している。

10

【0043】

Richonら(2001)は、ヒストンデアセチラーゼを明らかに阻害する種々の分岐状化合物について記載している。該文献の96~101頁の表を参照されたい。これらの化合物の幾つかは、2つのアリール基がくっついている分岐点に結合したカルバミン酸基(-CONHOH)を有するカルバミン酸化合物である。また、-(CH₂)₅-酸リーダー基を有する単一の-SO₂NH-スルホンアミドカルバミン酸を含む、幾つかの線状カルバミン酸化合物も記載されている(化合物671)。

20

【0044】

Delormeら(2001)は、特にスルホンアミド基を有する化合物を含む、種々のカルバミン酸化合物について記載している。該文献の114~123頁の表に記載された108個の化合物のうち、88個はカルバミン酸(-CONHOH)であり、残りは末端アミド-CONHRである。これら88個のカルバミン酸化合物のうち54個はスルホンアミド結合を有する。

30

【0045】

これら54個のスルホンアミドカルバミン酸のうち、51個は-SO₂NR-スルホンアミド基を有し、3つ(化合物98、161および162)は-NR₂SO₂-スルホンアミド基を有すると述べられている。

【0046】

これら54個のスルホンアミドカルバミン酸の全ては、フェニレン-アルキレン酸リーダー基(本明細書中のQ²に類似)を有する。これら54個の化合物のうち、52個はフェニレン-パラ-アルキレン基を有し、2つのみ(化合物41および26)はフェニレン-メタ-アルキレン基(それぞれ-Ph-CH₂-および-Ph-(CH₂)₄-)を有する。化合物41および26はいずれも-NR₂SO₂-スルホンアミド基ではなく-SO₂NR-スルホンアミド基を有する(前者はベンゾチオフェニル基を有し、後者はフェニル基を有する)。

40

【0047】

これら54個のスルホンアミドカルバミン酸のうち1つを除く全ては、スルホンアミドに直接結合したアリール基を有する(化合物100はフェニレン-パラ-エチレンに結合したSO₂NR-スルホンアミド基に結合したベンジル基(Ph-CH₂-)を有する)。

【0048】

発明の概要

50

本発明の1つの態様は、H D A C 活性を阻害する、本明細書中に記載されるような活性カルバミン酸化合物に関する。

【0049】

本発明の他の態様は、癌や乾せん症等の増殖性症状を治療する、本明細書中に記載されるような活性化合物に関する。

【0050】

本発明の他の態様は、H D A C により媒介されることが知られている症状またはH D A C インヒビター（例えばトリコスタチンA等）により治療できることが知られている症状を治療する、本明細書中に記載されるような活性化合物に関する。

【0051】

本発明の他の態様は、本明細書中に記載されるような化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物に関する。

【0052】

本発明の他の態様は、細胞内でH D A C を阻害する方法であって、有効量の本明細書中に記載されるような活性化合物に前記細胞を接触させることを含む上記方法に関する。

【0053】

本発明の他の態様は、*in vitro*または*in vivo*において有効量の本明細書中に記載されるような活性化合物に細胞を接触させることを含む、細胞増殖を阻害する方法に関する。

【0054】

本発明の他の態様は、患者において増殖性症状を治療する方法であって、前記患者に治療上有効量の本明細書中に記載されるような活性化合物を投与することを含む上記方法に関する。1つの好適な実施形態において、増殖性症状は癌である。1つの好適な実施形態において、増殖性症状は乾せん症である。

【0055】

本発明の他の態様は、患者における、H D A C により媒介されることが知られている症状またはH D A C インヒビター（例えばトリコスタチンA等）により治療できることが知られている症状を治療する方法であって、前記患者に治療上有効量の本明細書中に記載されるような活性化合物を投与することを含む上記方法に関する。

【0056】

本発明の他の態様は、ヒトまたは動物の体の治療方法で使用するための、本明細書中に記載されるような活性化合物に関する。

【0057】

本発明の他の態様は、増殖性症状の治療で使用される医薬を製造するための本明細書中に記載されるような活性化合物の使用に関する。1つの好適な実施形態において、増殖性症状は癌である。1つの好適な実施形態において、増殖性疾患は乾せん症である。

【0058】

本発明の他の態様は、H D A C により媒介されることが知られている症状またはH D A C インヒビター（例えばトリコスタチンA等）により治療できることが知られている症状を治療するための医薬を製造するための、本明細書中に記載されるような活性化合物の使用に関する。

【0059】

本発明の他の態様は、（a）好ましくは医薬組成物として適当な容器に入れられた及び／又は適当にパッケージされた活性化合物、ならびに（b）例えば該活性化合物の投与方法についての説明書等の使用説明書を含むキットに関する。

【0060】

本発明の他の態様は、本明細書中に記載されるような合成方法または本明細書中に記載されるような合成方法を含む方法によって得ることができる化合物に関する。

【0061】

本発明の他の態様は、本明細書中に記載されるような合成方法または本明細書中に記載さ

10

20

30

40

50

れるような合成方法を含む方法によって得ることができる化合物に関する。

【0062】

本発明の他の態様は、本明細書中に記載されるような合成方法で使用するのに適した、本明細書中に記載されるような新規中間体に関する。

【0063】

本発明の他の態様は、本明細書中に記載されるような合成方法における、本明細書中に記載される新規中間体の使用に関する。

【0064】

当業者によって理解されたとおり、本発明の1つの態様の特征および好適な実施形態は、本発明の他の態様にも関係する。

10

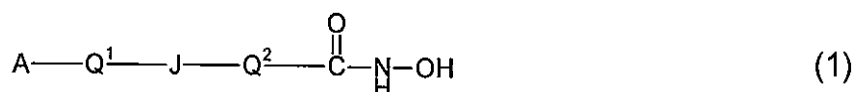
【0065】

発明の詳細な説明

化合物

1つの実施形態において、本発明は、以下の一般式：

【化10】



20

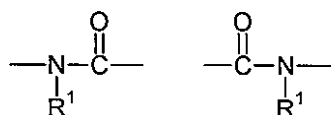
[式中、

Aは、アリール基であり、

Q^1 は、少なくとも2個の炭素原子の骨格を有するアリールリーダー基であり、

Jは、以下：

【化11】



30

から選択されるアミド結合であり、

R^1 は、アミド置換基であり、そして

Q^2 は、酸リーダー基である]

で表されるカルバミン酸化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、化学的に保護された形態及びプロドラッグに関する。

【0066】

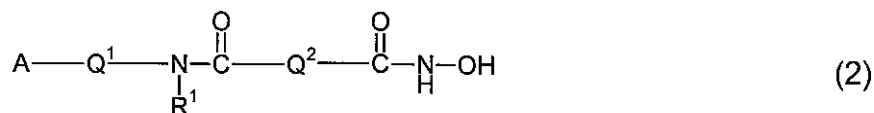
好適な実施形態において、カルバミン酸基 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$ は修飾されていない（例えばエステルではない）。

【0067】

40

1つの好適な実施形態において、Jは $-\text{NR}^1\text{CO}-$ であり、該化合物は以下の一般式：

【化12】



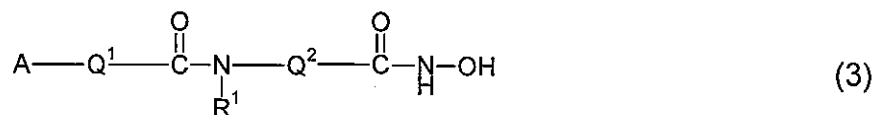
を有する。

【0068】

1つの好適な実施形態において、Jは $-\text{CONR}^1-$ であり、該化合物は以下の一般式：

50

【化 1 3】



を有する。

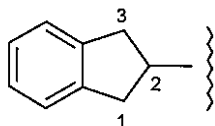
【0069】

1つの実施形態において、 Q^1 がアリールリーダー基である場合、アリール基 A は共有単結合により Q^1 に結合している。 10

【0070】

1つの実施形態において、 Q^1 が環状アリールリーダー基である場合、アリール基 A は Q^1 に縮合していてもよく、そして $A-Q^1$ 一部分は縮合多環式構造を形成する。例えば、インダン（2，3-ジヒドロ-1H-インデン）から誘導される2，3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル部分は、フェニル基（A）が C_5 シクロアルキル基（ Q^1 ）に縮合したもの：

【化 1 4】



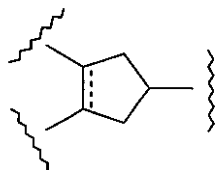
20

であると考えられる。

【0071】

このような場合、3座配位のアリールリーダー基 Q^1 は以下のように表すことができる：

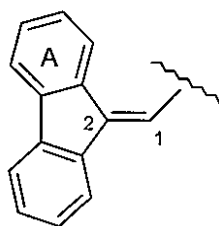
【化 1 5】



30

同様の例において、フルオレンから誘導される9H-フルオレン-9-イル部分は、2つのフェニル基（これらのうちのどちらかはAである）が（ Q^1 の一部を形成する） C_5 シクロアルキル基に縮合したもの：

【化 1 6】



40

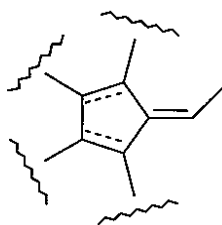
であると考えられる。

【0072】

このような場合、5座配位のアリールリーダー基 Q^1 は、以下のように表される：

【化 1 7】

50



【0073】

アリール基 A

アリール基 A は C_{5-20} アリール基であり、場合により置換されている。

10

1つの好適な実施形態において、A は C_{5-20} ヘテロアリール基であり、場合により置換されている。1つの好適な実施形態において、A は単環式 C_{5-20} ヘテロアリール基であり、場合により置換されている。1つの好適な実施形態において、A は単環式 C_{5-6} ヘテロアリール基であり、場合により置換されている。

【0074】

1つの好適な実施形態において、A は C_{5-20} カルボアリール基であり、場合により置換されている。1つの好適な実施形態において、A は単環式 C_{5-20} カルボアリール基であり、場合により置換されている。1つの好適な実施形態において、A は単環式 C_{5-6} カルボアリール基であり、場合により置換されている。1つの好適な実施形態において、A はフェニル基であり、場合により置換されている。

20

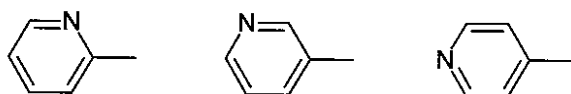
【0075】

1つの好適な実施形態において、A は、ベンゼン、ピリジン、フラン、インドール、ピロール、イミダゾール、ナフタレン、キノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフラン、フルオレン、アクリジンおよびカルバゾールのうちの1つから誘導される C_{5-20} アリール基である。

【0076】

1つの好適な実施形態において、A_r はピリジル基または置換ピリジル基、例えば 2-ピリジル、3-ピリジル、または 4-ピリジル：

【化18】



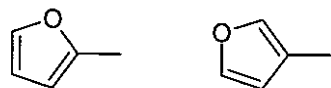
30

である。

【0077】

1つの好適な実施形態において、A_r はフランイル基または置換フランイル基、例えばフラン-2-イルまたはフラン-3-イル：

【化19】



40

である。

【0078】

1つの好適な実施形態において、A_r はチオフェニル基または置換チオフェニル基、例えばチオフェン-2-イルまたはチオフェン-3-イル：

【化20】



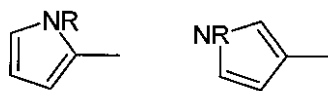
である。

【0079】

1つの好適な実施形態において、Arはピロリル基または置換ピロリル基、例えばピロール-2-イルまたはピロール-3-イル：

【化21】

10



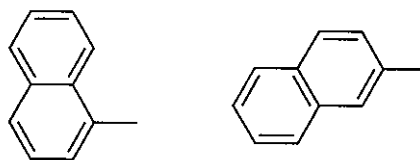
である。

【0080】

1つの好適な実施形態において、Arはナフチル基または置換ナフチル基、例えばナフター-1-イルまたはナフター-2-イル：

【化22】

20

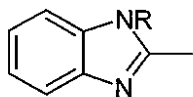


である。

【0081】

1つの好適な実施形態において、Arはベンゾイミダゾリル基または置換ベンゾイミダゾリル基、例えばベンゾイミダゾール-2-イル：

【化23】



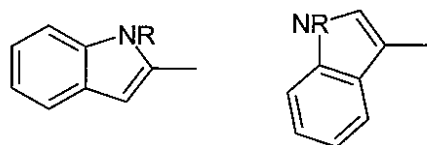
である。

【0082】

1つの好適な実施形態において、Arはインドリル基または置換インドリル基、例えばインドール-2-イルまたはインドール-3-イル：

【化24】

40



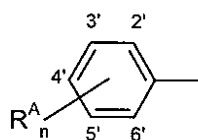
である。

【0083】

50

1つの好適な実施形態において、Aは、以下の一般式：

【化25】



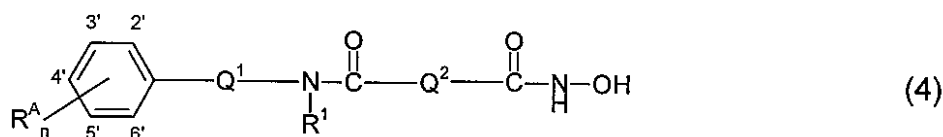
〔式中、nは0～5の整数であり、各R^Aは独立して本明細書中に定義されるような置換基である〕で表される、場合により置換されたフェニル基である。

10

【0084】

1つの好適な実施形態において、Aは場合により置換されたフェニル基であり、Jは—N R¹ C O—であり、該化合物は以下の一般式：

【化26】



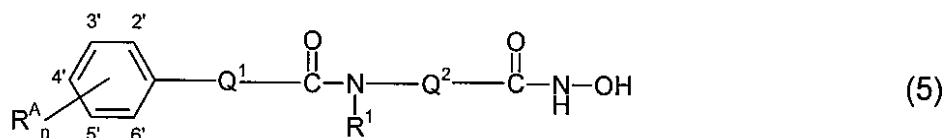
20

を有する。

【0085】

1つの好適な実施形態において、Aは場合により置換されたフェニル基であり、Jは—C O N R¹—であり、該化合物は以下の一般式：

【化27】



30

を有する。

【0086】

1つの好適な実施形態において、nは0～5の整数である。

1つの好適な実施形態において、nは0～4の整数である。

1つの好適な実施形態において、nは0～3の整数である。

1つの好適な実施形態において、nは0～2の整数である。

1つの好適な実施形態において、nは0または1である。

1つの好適な実施形態において、nは1～5の整数である。

1つの好適な実施形態において、nは1～4の整数である。

1つの好適な実施形態において、nは1～3の整数である。

1つの好適な実施形態において、nは1または2である。

1つの好適な実施形態において、nは5である。

1つの好適な実施形態において、nは4である。

1つの好適な実施形態において、nは3である。

1つの好適な実施形態において、nは2である。

1つの好適な実施形態において、nは1である。

1つの好適な実施形態において、nは0である。

40

【0087】

フェニル基が環置換基R^Aで全て埋められているわけではない場合、これらの置換基は任

50

意の組合せで配置されていてもよい。例えば、 n が1である場合、 R^A は2'-、3'-、4'-、5'-または6'-位にあってもよい。同様に、 n が2である場合、2つの R^A 基は例えば2', 3'-、2', 4'-、2', 5'-、2', 6'-、3', 4'-または3', 5'-位にあってもよい。 n が3である場合、3つの R^A 基は例えば2', 3', 4'-、2', 3', 5'-、2', 3', 6'-、または3', 4', 5'-位にあってもよい。

【0088】

1つの好適な実施形態において、 n は1であり、 R^A 基は4'位にある。

1つの好適な実施形態において、 n は2であり、一方の R^A 基は4'位にあり、他方の R^A 基は2'位にある。

1つの好適な実施形態において、 n は2であり、一方の R^A 基は4'位にあり、他方の R^A 基は3'位にある。

各アリール置換基 R^A は、本明細書中に定義されるような置換基である。

【0089】

好適なアリール置換基 R^A の例としては、以下のものが挙げられるがこれらに限定されない：フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、 t -ブチル、シアノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、メチルチオ、トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシメチル、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、モルホリノ、アミド（置換されていないもの、すなわち $-CONH_2$ ）、アセトアミド、アセチル、ニトロ、スルホンアミド（置換されていないもの、すなわち $-SO_2NH_2$ ）、およびフェニル基。

【0090】

1つの好適な実施形態において、 A は以下に挙げる基から選択される置換フェニル基である：

パラ-（フルオロ）フェニル；オルト-（フルオロ）フェニル；メタ-（フルオロ）フェニル；

パラ-（クロロ）フェニル；オルト-（クロロ）フェニル；メタ-（クロロ）フェニル；

パラ-（ブロモ）フェニル；オルト-（ブロモ）フェニル；メタ-（ブロモ）フェニル；

パラ-（ヨード）フェニル；オルト-（ヨード）フェニル；メタ-（ヨード）フェニル；

パラ-（メチル）フェニル；オルト-（メチル）フェニル；メタ-（メチル）フェニル；

パラ-（エチル）フェニル；オルト-（エチル）フェニル；メタ-（エチル）フェニル；

パラ-（イソプロピル）フェニル；オルト-（イソプロピル）フェニル；メタ-（イソプロピル）フェニル；

パラ-（ t -ブチル）フェニル；オルト-（ t -ブチル）フェニル；メタ-（ t -ブチル）フェニル；

パラ-（シアノ）フェニル；オルト-（シアノ）フェニル；メタ-（シアノ）フェニル；

パラ-（トリフルオロメチル）フェニル；オルト-（トリフルオロメチル）フェニル；メタ-（トリフルオロメチル）フェニル；

パラ-（ヒドロキシ）フェニル；オルト-（ヒドロキシ）フェニル；メタ-（ヒドロキシ）フェニル；

パラ-（メトキシ）フェニル；オルト-（メトキシ）フェニル；メタ-（メトキシ）フェニル；

パラ-（エトキシ）フェニル；オルト-（エトキシ）フェニル；メタ-（エトキシ）フェニル；

パラ-（イソプロポキシ）フェニル；オルト-（イソプロポキシ）フェニル；メタ-（イソプロポキシ）フェニル；

パラ-（トリフルオロメトキシ）フェニル；オルト-（トリフルオロメトキシ）フェニル；メタ-（トリフルオロメトキシ）フェニル；

パラ-（フェノキシ）フェニル；オルト-（フェノキシ）フェニル；メタ-（フェノキシ）フェニル；

10

20

30

40

50

パラー（メチルチオ）フェニル；オルトー（メチルチオ）フェニル；メター（メチルチオ）フェニル；
 パラー（トリフルオロメチルチオ）フェニル；オルトー（トリフルオロメチルチオ）フェニル；メター（トリフルオロメチルチオ）フェニル；
 パラー（ヒドロキシメチル）フェニル；オルトー（ヒドロキシメチル）フェニル；メター（ヒドロキシメチル）フェニル；
 パラー（アミノ）フェニル；オルトー（アミノ）フェニル；メター（アミノ）フェニル；
 パラー（ジメチルアミノ）フェニル；オルトー（ジメチルアミノ）フェニル；メター（ジメチルアミノ）フェニル；
 パラー（ジエチルアミノ）フェニル；オルトー（ジエチルアミノ）フェニル；メター（ジエチルアミノ）フェニル； 10
 パラー（モルホリノ）フェニル；オルトー（モルホリノ）フェニル；メター（モルホリノ）フェニル；
 パラー（アミド）フェニル；オルトー（アミド）フェニル；メター（アミド）フェニル；
 パラー（アセトアミド）フェニル；オルトー（アセトアミド）フェニル；メター（アセトアミド）フェニル；
 パラー（アセチル）フェニル；オルトー（アセチル）フェニル；メター（アセチル）フェニル；
 パラー（ニトロ）フェニル；オルトー（ニトロ）フェニル；メター（ニトロ）フェニル；
 パラー（スルホンアミド）フェニル；オルトー（スルホンアミド）フェニル；メター（スルホンアミド）フェニル；および 20
 パラー（フェニル）フェニル；オルトー（フェニル）フェニル；メター（フェニル）フェニル。

【0091】

1つの好適な実施形態において、Aは以下に挙げる基から選択される置換フェニル基である：

パラー（フルオロ）フェニル；
 パラー（クロロ）フェニル；
 パラー（ブロモ）フェニル；
 パラー（ヨード）フェニル； 30
 パラー（メチル）フェニル；
 パラー（エチル）フェニル；
 パラー（イソプロピル）フェニル；
 パラー（ｔ－ブチル）フェニル；
 パラー（シアノ）フェニル；
 パラー（トリフルオロメチル）フェニル；
 パラー（ヒドロキシ）フェニル；
 パラー（メトキシ）フェニル；
 パラー（エトキシ）フェニル；
 パラー（イソプロポキシ）フェニル； 40
 パラー（トリフルオロメトキシ）フェニル；
 パラー（フェノキシ）フェニル；
 パラー（メチルチオ）フェニル；
 パラー（トリフルオロメチルチオ）フェニル；
 パラー（ヒドロキシメチル）フェニル；
 パラー（アミノ）フェニル；
 パラー（ジメチルアミノ）フェニル；
 パラー（ジエチルアミノ）フェニル；
 パラー（モルホリノ）フェニル；
 パラー（アミド）フェニル； 50

パラー（アセトアミド）フェニル；
 パラー（アセチル）フェニル；
 パラー（ニトロ）フェニル；
 パラー（スルホンアミド）フェニル；および
 パラー（フェニル）フェニル。

【0092】

1つの好適な実施形態において、Aは以下に挙げる基から選択される置換フェニル基である：

オルト，パラージ（メトキシ）フェニル；
 オルト，パラージ（ハロ）フェニル；
 オルト，パラージ（フルオロ）フェニル；
 オルトー（メトキシ），パラー（メチル）フェニル；
 オルトー（メトキシ），パラー（トリフルオロメチル）フェニル；
 オルトー（トリフルオロメチル），パラー（ハロ）フェニル；
 オルト，メタージ（トリフルオロメチル）フェニル；
 オルトー（ハロ），メター（トリフルオロメチル）フェニル；
 メタ，パラージ（ハロ）フェニル；
 メタ，パラージ（ヒドロキシ）フェニル；
 メタ，パラージ（メチル）フェニル；
 メタ，パラージ（メトキシ）フェニル；
 メター（ハロ），パラー（ニトロ）フェニル；
 3'，5'ージ（トリフルオロメチル）フェニル；
 3'ー（トリフルオロメチル），5'ー（メトキシ）フェニル；
 3'ー（トリフルオロメチル），5'ー（ハロ）フェニル；
 2'ー（ハロ），5'ー（メチル）フェニル；
 2'，6'ージ（メチル）フェニル；
 2'，6'ージ（ハロ）フェニル；
 2'，6'ージ（イソプロピル）フェニル；
 2'，4'，6'ートリ（ハロ）フェニル；
 3'，4'，5'ートリ（ハロ）フェニル；
 3'，4'，5'ートリ（メトキシ）フェニル；
 2'，5'ージ（ハロ）ー4'ー（ヒドロキシ）フェニル；および
 3'ー（トリフルオロメチル），5'，6'ージ（ハロ）フェニル。

10

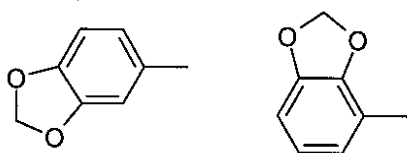
20

30

【0093】

1つの実施形態において、nは2以上であり、2つの置換基 R^A は一緒に2座配位の置換基を形成する。1つの実施形態において、2座配位置換基は、隣接するフェニル環の炭素原子に結合している。1つの実施形態において、2座配位置換基は $-O-CH_2-O-$ である。1つの実施形態において、Aは例えば：

【化28】



40

のうちの一方である。

【0094】

アリールリーダー基 Q^1 : 骨格の長さ

アリールリーダー基 Q^1 は、少なくとも2個の炭素原子の骨格を有する。つまり、アリール基Aおよびリンカー基Jをつなぐ最も短い原子鎖は、2個以上の原子、より詳細には2

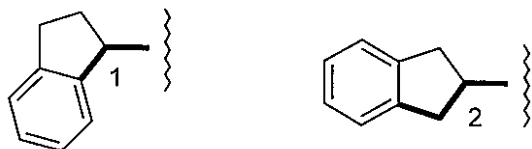
50

個以上の炭素原子を有する。このように、メチレン ($-\text{CH}_2-$) および置換メチレン ($-\text{CR}_2-$ および $-\text{CHR}-$) 等の基は除外される。

【0095】

アリール基 A とアミド基 J とを結ぶ経路が 2 つ以上ある場合、最短経路が問題となる。例えば、以下に表す実施形態において、 $A-Q^1$ 部分がインダン (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン) から誘導される場合、A は、 C_5 シクロアルキル基である Q^1 にフェニル基が縮合されたもの：

【化 29】



10

であると考えられる。

【0096】

各ケースにおいて、アリール基への経路は 2 つある。第 1 のケースでは、一方の経路は 1 個の炭素原子を有し、他方の経路は 3 個の炭素原子を有するので、問題の骨格の長さは 1 である。第 2 のケースでは、両経路とも 2 個の炭素原子を有するので、問題の骨格の長さは 2 である。

20

【0097】

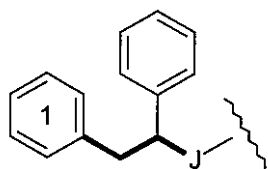
1 つの実施形態において、アリール基 A とアミド基 J とを結ぶ経路は 1 つしかない (すなわち単鎖である)。

【0098】

$A-Q^1$ 基が 2 個以上のアリール基を有する場合、鎖の原子を数えて測定した際にアミド基 J から最も遠いところにあるアリール基が A として識別される。次に、問題の骨格は、アリール基とアミド基 J とを結ぶ最も短い原子鎖である。例えば、 $A-Q^1$ 基が以下に表されるものである場合、「1」とマークされたフェニル基が「A」として識別され、 Q^1 は $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})-$ (即ち置換エチレン) であり、骨格の長さは 2 である。

【0099】

【化 30】



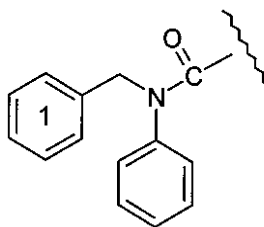
30

アミド基が ($-\text{CONR}^1-$ ではなく) $-\text{NR}^1\text{CO}-$ であり、以下に説明する置換基 R^1 がアリール基であるかまたは 1 個のアリール基 (又は 2 個以上のアリール基) を含む場合、鎖の原子を数えて測定した際にアミド基の窒素原子から最も遠いところにあるアリール基が「A」として識別される。例えば、 $A-Q^1-\text{NR}^1\text{CO}-$ 基が以下に表すようなものである場合、「1」でマークされたフェニル基が「A」として識別され、 Q^1 は $-\text{CH}_2-$ であり、骨格の長さは 1 である。

40

【0100】

【化 31】



1つの好適な実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、少なくとも3個の炭素原子の骨格を有する。

10

1つの好適な実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、少なくとも4個の炭素原子の骨格を有する。

1つの好適な実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、少なくとも5個の炭素原子の骨格を有する。

1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、2～7個の炭素原子、2～6個の炭素原子、または2～5個の炭素原子の骨格を有する。

1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、3～7個の炭素原子、3～6個の炭素原子、または3～5個の炭素原子の骨格を有する。

1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、4～7個の炭素原子、4～6個の炭素原子、または4～5個の炭素原子の骨格を有する。

20

1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、2個の炭素原子の骨格を有する。

1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、3個の炭素原子の骨格を有する。

1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、4個の炭素原子の骨格を有する。

1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、5個の炭素原子の骨格を有する。

【0101】

アリールリーダー基 Q^1 : アルキレン

アリールリーダー基 Q^1 はアルキレン基であり、少なくとも2個の炭素原子の骨格を有する。

1つの好適な実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、 $C_2 - 7$ アルキレン基である。

30

1つの好適な実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、 $C_3 - 7$ アルキレン基である。

【0102】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、飽和 $C_2 - 7$ アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、飽和 $C_3 - 7$ アルキレン基である。

【0103】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、部分不飽和 $C_2 - 7$ アルキレン基である。

40

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、部分不飽和 $C_3 - 7$ アルキレン基である。

【0104】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、脂肪族 $C_2 - 7$ アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、脂肪族 $C_3 - 7$ アルキレン基である。

【0105】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、線状 $C_2 - 7$ アルキレン基である。

50

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、線状 C_{3-7} アルキレン基である。

【0106】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、分岐状 C_{2-7} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、分岐状 C_{3-7} アルキレン基である。

【0107】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、脂環式 C_{2-7} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、脂環式 C_{3-7} アルキレン基である。

【0108】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、飽和脂肪族 C_{2-7} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、飽和脂肪族 C_{3-7} アルキレン基である。

【0109】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、飽和線状 C_{2-7} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、飽和線状 C_{3-7} アルキレン基である。

【0110】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、飽和分岐状 C_{2-7} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、飽和分岐状 C_{3-7} アルキレン基である。

【0111】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、飽和脂環式 C_{2-7} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、飽和脂環式 C_{3-7} アルキレン基である。

【0112】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、部分不飽和脂肪族 C_{2-7} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、部分不飽和脂肪族 C_{3-7} アルキレン基である。

【0113】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、部分不飽和線状 C_{2-7} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、部分不飽和線状 C_{3-7} アルキレン基である。

【0114】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、部分不飽和分岐状 C_{2-7} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、部分不飽和分岐状 C_{3-7} アルキレン基である。

【0115】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも2個の炭素原子の骨格を有し、部分不飽和脂環式 C_{2-7} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は少なくとも3個の炭素原子の骨格を有し、部分不飽和脂環式 $C_3 - 7$ アルキレン基である。

【0116】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 が部分不飽和アルキレン基である場合、 Q^1 は、Jに隣接する炭素原子が飽和ではない。例えば、このような実施形態において、 $-CH=CH-CH_2-J-$ としての $-Q^1-J-$ は除外されるが、 $-CH_2-CH=CH-J-$ としての $-Q^1-J-$ は含まれる。この実施形態の化合物は、除外される類似の化合物と比べて、驚くべき予期せぬ活性を有する。

【0117】

以下に説明するように、異性体に関する文脈において、不飽和により例えば *cis* および *trans*、*E* および *Z*、ならびにこれらの組合せ等の異性体が許される場合、1つの異性体について言及するときは、特に断らない限り、このような異性体全てを指すものとするに注意されたい。

【0118】

アリールリーダー基 Q^1 : 置換基

1つの実施形態において、 Q^1 は置換されていない。

【0119】

1つの実施形態において、 Q^1 は場合により置換されている。

【0120】

1つの実施形態において、 Q^1 は置換されている。

【0121】

Q^1 上の置換基の例としては、後で「置換基」と題して記載されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0122】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 上に置換基がある場合、該置換基は、ハロ、ヒドロキシ、エーテル（例えば $C_1 - 7$ アルコキシ）、 $C_5 - 20$ アリール、アシル、アミドおよびオキソから独立して選択される。

【0123】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 上に置換基がある場合、該置換基は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OPr$ 、 $-Ph$ 、および $=O$ から独立して選択される。

【0124】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 上に置換基がある場合、該置換基は $-OH$ または $-Ph$ である。

【0125】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 上に置換基がある場合、該置換基は $-Ph$ である。

【0126】

例えば1つの実施形態において、 Q^1 は置換されていないエチレンつまり $-CH_2-CH_2-$ であり；1つの実施形態において、 Q^1 はオキソ ($=O$) 置換エチレンつまり $-C(=O)-CH_2-$ であり；1つの実施形態において、 Q^1 はヒドロキシ ($-OH$) 置換エチレンつまり $-CH(OH)-CH_2-$ であり；1つの実施形態において、 Q^1 はフェニル ($-Ph$) 置換エチレンつまり $-CH_2-CH(Ph)-$ である。

【0127】

1つの実施形態において、 Q^1 が置換されている場合、 Q^1 は、Jに隣接する炭素原子が置換されていない。例えば、このような実施形態において、 $-CH=CH(Me)-J-$ としての $-Q^1-J-$ は除外されるが、 $-CH(Me)=CH-J-$ としての $-Q^1-J-$ は含まれる。この実施形態の化合物は、除外された類似化合物と比べて、驚くべき予期せぬ活性を有する。

【0128】

アリールリーダー基 Q^1 : 特定の実施形態

10

20

30

40

50

例えば特定の骨格の長さ等を除外した実施形態の場合、以下に挙げる対応種も、以下に説明する各実施形態から同様に除外されるものと理解されるべきことに注意されたい。

【0129】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は、以下に挙げる基から選択される：

- (CH₂)_n—(nは2～7の整数)；
- CH(CH₃)CH₂—および—CH₂CH(CH₃)—；
- CH(CH₃)CH₂CH₂—、—CH₂CH(CH₃)CH₂—、および—CH₂CH₂CH(CH₃)—；
- CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂—、—CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂—、および—CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)—；
- CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂—、—CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂—、および—CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂—；
- CH(CH₂CH₃)CH₂—および—CH₂CH(CH₂CH₃)—；
- CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂—、—CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂—、および—CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)—；
- CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₂—、—CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂—、および—CH₂CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)—；
- CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂—、—CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂—および—CH₂CH₂CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)—；
- CH=CH—；
- CH=CHCH₂—および—CH₂CH=CH—；
- CH=CHCH₂CH₂—、—CH₂CH=CHCH₂—、および—CH₂CH₂CH=CH—；
- CH=CHCH₂CH₂CH₂—、—CH₂CH=CHCH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH=CHCH₂—、—CH₂CH₂CH₂CH=CHCH₂—、および—CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH—；
- C(CH₃)=CH—および—CH=C(CH₃)—；
- C(CH₃)=CHCH₂—、—CH=C(CH₃)CH₂—、および—CH=CHCH(CH₃)—；
- CH(CH₃)CH=CH—、—CH₂C(CH₃)=CH—、および—CH₂CH=C(CH₃)—；
- CH=CHCH=CH—；
- CH=CHCH=CHCH₂—、—CH₂CH=CHCH=CH—、および—CH=CHCH₂CH=CH—；
- CH=CHCH=CHCH₂CH₂—、—CH=CHCH₂CH=CHCH₂—、—CH=CHCH₂CH₂CH=CH—、—CH₂CH=CHCH=CHCH₂—、—CH₂CH₂CH=CHCH₂CH=CH—、および—CH₂CH₂CH=CHCH=CH—；
- C(CH₃)=CHCH=CH—、—CH=C(CH₃)CH=CH—、—CH=CHC(CH₃)=CH—、および—CH=CHCH=CH(CH₃)—；
- C≡C—；
- C≡CCH₂—、—CH₂C≡C—、—C≡CCH(CH₃)—、および—CH(CH₃)C≡C—；
- C≡CCH₂CH₂—、—CH₂C≡CCH₂—、および—CH₂CH₂C≡C—；
- C≡CCH(CH₃)CH₂—および—C≡CCH₂CH(CH₃)—；

10

20

30

40

50

$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$;
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$;
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{C}-$ 、および $-\text{C}\equiv\text{CC}\equiv\text{C}-$;
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$;
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$;
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、および $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHC}\equiv\text{C}-$;
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHC}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、および $-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$;
 シクロペンチレンおよびシクロペンテニレン ; ならびに、
 シクロヘキシレン、シクロヘキセニレンおよびシクロヘキサジエニレン。

10

【0130】

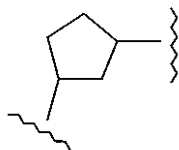
1つの好適な実施形態において、 Q^1 は以下に挙げる基から選択される :

$-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、および $-(\text{CH}_2)_6-$;
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$;
 $-\text{CH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$;
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、および $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$;

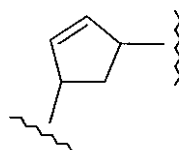
20

【化32】

(シクロペンタ-1,3-イレン)

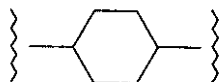


(4-シクロペンテン-1,3-イレン)

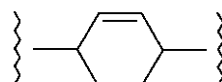


30

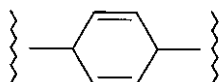
(シクロヘキサ-1,4-イレン)



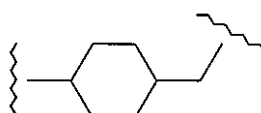
(2-シクロヘキセン-1,4-イレン)



(2,5-シクロヘキサジエン-1,4-イレン)

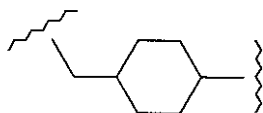


(シクロヘキサ-1,4-イレン-メチレン)



40

(メチレン-シクロヘキサ-1,4-イレン)



【0131】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は以下に挙げる基から選択される :

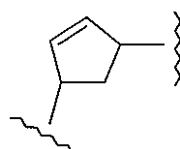
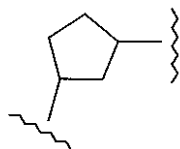
50

$-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ ；
 $-CH=CH-$ ；
 $-CH=CH-CH=CH-$ ；
 $-C(CH_3)=CHCH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)CH=CH-$ 、 $-CH=CHC(CH_3)=CH-$ 、および $-CH=CHCH=C(CH_3)-$ ；
 $-CH=CHCH_2CH_2CH_2-$ および $-CH_2CH_2CH_2CH=CH-$ ；ならびに

【化 3 3】

(シクロペンタ-1,3-イレン)

(4-シクロペンテン-1,3-イレン)



10

【0 1 3 2】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は以下に挙げる基から選択される：

$-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=C(CH_3)-$ 、または $-C\equiv C-CH=CH-$ 。

【0 1 3 3】

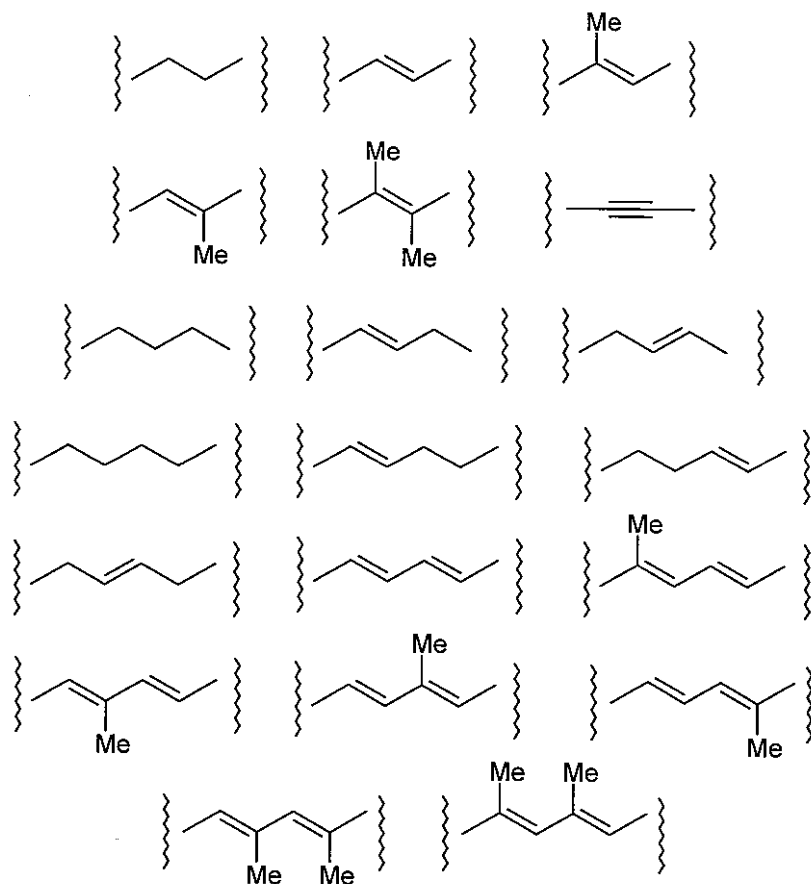
1つの好適な実施形態において、 Q^1 は以下に挙げる基から選択される：

$-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、および $-C(CH_3)=CH-CH=CH-$ 。

【0 1 3 4】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は以下に挙げる基から選択される：

【化 3 4】



30

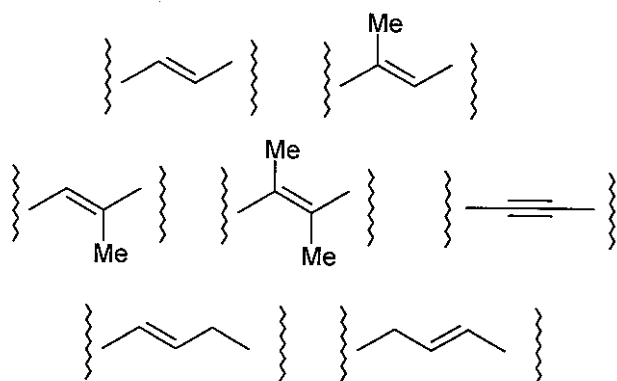
40

50

【0135】

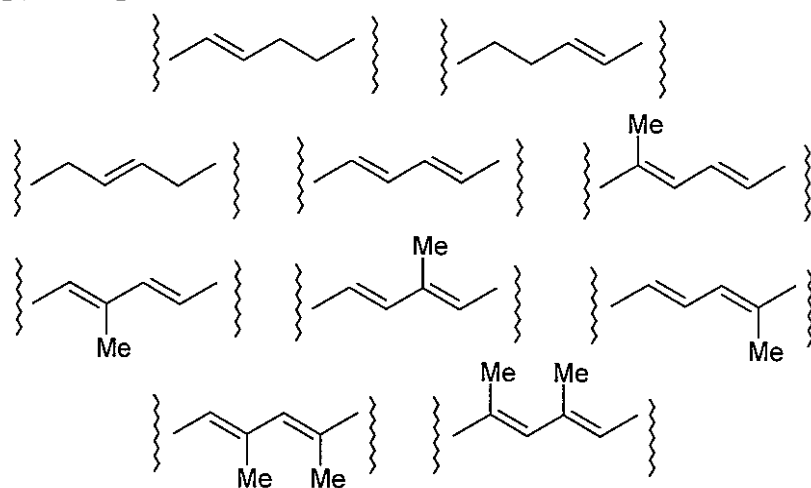
1つの好適な実施形態において、 Q^1 は以下に挙げる基から選択される：

【化35】



10

【化36】

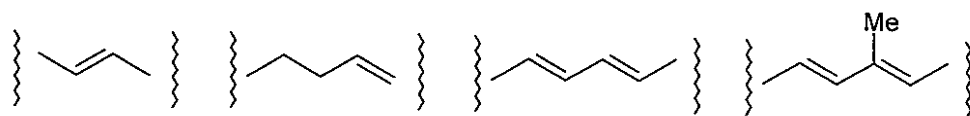


20

【0136】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は以下に挙げる基から選択される：

【化37】



30

【0137】

1つの好適な実施形態において、 Q^1 は以下に挙げる基から選択される：

【化38】



40

【0138】

アミド置換基 R^1

アミド置換基 R^1 は、水素、 $C_1 - 7$ アルキル（例えば $C_5 - 20$ アリール- $C_1 - 7$ アルキルを含む）、 $C_3 - 20$ ヘテロシクリル、または $C_5 - 20$ アリールである。

【0139】

R^1 は単座配位子種（monodentate species）であることに注意されたい。 R^1 がさらに A、 Q^1 および／または Q^2 に結合して環状基を形成するという意味

50

ではない。

【0140】

1つの好適な実施形態において、 R^1 は水素、 C_{1-7} アルキル、または C_{5-20} アリールである。

1つの好適な実施形態において、 R^1 は水素または C_{1-7} アルキルである。

1つの好適な実施形態において、 R^1 は水素、飽和 C_{1-7} アルキルまたは C_{5-20} アリールである。

1つの好適な実施形態において、 R^1 は水素または飽和 C_{1-7} アルキルである。

1つの好適な実施形態において、 R^1 は水素、飽和脂肪族 C_{1-7} アルキルまたは C_{5-20} アリールである。

1つの好適な実施形態において、 R^1 は水素または飽和脂肪族 C_{1-7} アルキルである。

1つの好適な実施形態において、 R^1 は $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-sBu$ 、 $-tBu$ 、 $-Ph$ 、または $-Bn$ である。

1つの好適な実施形態において、 R^1 は $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-sBu$ 、または $-tBu$ である。

1つの好適な実施形態において、 R^1 は $-H$ 、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-Ph$ 、または $-Bn$ である。

1つの好適な実施形態において、 R^1 は $-H$ 、 $-Me$ 、または $-Et$ である。

1つの好適な実施形態において、 R^1 は $-H$ である。

【0141】

酸リーダー基 Q^2

酸リーダー基 Q^2 は、 C_{1-10} アルキレン、 C_{5-20} アリーレン、 C_{5-20} アリーレン- C_{1-10} アルキレン、または C_{1-10} アルキレン- C_{5-20} アリーレンであり、場合により置換されている。

【0142】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{1-7} アルキレン、 C_{5-20} アリーレン、 C_{5-20} アリーレン- C_{1-7} アルキレン、または C_{1-7} アルキレン- C_{5-20} アリーレンであり、場合により置換されている。

【0143】

1つの実施形態において、 Q^2 は置換されていない。

1つの実施形態において、 Q^2 は場合により置換されている。

1つの実施形態において、 Q^2 は置換されている。

【0144】

酸リーダー基 Q^2 : 骨格の長さ

酸リーダー基 Q^2 は、少なくとも3個の炭素原子の骨格を有する。つまり、J基とカルバミン酸基 ($-(=O)NH_2$) とを結ぶ最も短い原子鎖が3個以上の原子、より詳細には3個以上の炭素原子を有する。このように、メチレン ($-CH_2-$)、置換メチレン ($-CR_2$ および $-CHR-$)、エチレン ($-CH_2CH_2-$) および置換エチレン (例えば $-CH(R)CH_2-$) 等の基は除外される。

1つの実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は、少なくとも4個の炭素原子の骨格を有する。

1つの実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は、少なくとも5個の炭素原子の骨格を有する。

【0145】

1つの実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は、

3~10個の炭素原子、

3~9個の炭素原子、

3~8個の炭素原子、

3~7個の炭素原子、

3~6個の炭素原子、または

10

20

30

40

50

3～5個の炭素原子の骨格を有する。

【0146】

1つの実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は、
4～10個の炭素原子、
4～9個の炭素原子、
4～8個の炭素原子、
4～7個の炭素原子、
4～6個の炭素原子、または
4～5個の炭素原子の骨格を有する。

【0147】

1つの実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は、
5～10個の炭素原子、
5～9個の炭素原子、
5～8個の炭素原子、
5～7個の炭素原子、または
5～6個の炭素原子の骨格を有する。

10

【0148】

1つの実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は、
3個の炭素原子、
4個の炭素原子、
5個の炭素原子、
6個の炭素原子、
7個の炭素原子、
8個の炭素原子、
9個の炭素原子、または
10個の炭素原子の骨格を有する。

20

【0149】

酸リーダー基 Q^2 : アルキレン

1つの好適な実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は C_{1-10} アルキレンであり、場合により置換されている。

30

1つの好適な実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は C_{1-7} アルキレンであり、場合により置換されている。

【0150】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は C_{1-10} アルキレン基である。
1つの好適な実施形態において、 Q^2 は C_{1-7} アルキレン基である。

【0151】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は飽和 C_{1-10} アルキレン基である。
1つの好適な実施形態において、 Q^2 は飽和 C_{1-7} アルキレン基である。

【0152】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は部分不飽和 C_{1-10} アルキレン基である。
1つの好適な実施形態において、 Q^2 は部分不飽和 C_{1-7} アルキレン基である。

40

【0153】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は脂肪族 C_{1-10} アルキレン基である。
1つの好適な実施形態において、 Q^2 は脂肪族 C_{1-7} アルキレン基である。

【0154】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は線状 C_{1-10} アルキレン基である。
1つの好適な実施形態において、 Q^2 は線状 C_{1-7} アルキレン基である。

【0155】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は分岐状 C_{1-10} アルキレン基である。
1つの好適な実施形態において、 Q^2 は分岐状 C_{1-7} アルキレン基である。

50

【0156】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は脂環式 C_{1-10} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は脂環式 C_{1-7} アルキレン基である。

【0157】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は飽和脂肪族 C_{1-10} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は飽和脂肪族 C_{1-7} アルキレン基である。

【0158】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は飽和線状 C_{1-10} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は飽和線状 C_{1-7} アルキレン基である。

【0159】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は飽和分岐状 C_{1-10} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は飽和分岐状 C_{1-7} アルキレン基である。

【0160】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は飽和脂環式 C_{1-10} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は飽和脂環式 C_{1-7} アルキレン基である。

【0161】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は部分不飽和脂肪族 C_{1-10} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は部分不飽和脂肪族 C_{1-7} アルキレン基である。

【0162】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は部分不飽和線状 C_{1-10} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は部分不飽和線状 C_{1-7} アルキレン基である。

【0163】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は部分不飽和分岐状 C_{1-10} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は部分不飽和分岐状 C_{1-7} アルキレン基である。

【0164】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は部分不飽和脂環式 C_{1-10} アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は部分不飽和脂環式 C_{1-7} アルキレン基である。

【0165】

疑問を回避するために、上記実施形態の各々について、 Q^2 はさらに、上記節に記載したような骨格の長さを有してもよい。

【0166】

例えば、1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、3～7個の炭素原子の骨格の長さを有する飽和脂肪族 C_{1-10} アルキレン基である。

【0167】

アリールリーダー基 Q^2 ：アルキレン：特定の実施形態

例えば特定の骨格の長さ等を除外する実施形態の場合、その下に挙げる対応種も、以下に説明する各実施形態から同様に除外されるものと理解されるべきことに注意されたい。

【0168】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、以下に挙げる基から選択される：

— $(CH_2)_n$ — (n は1～7の整数である)；

— $CH(CH_3)$ —；

— $CH(CH_3)CH_2$ —および— $CH_2CH(CH_3)$ —；

— $CH(CH_3)CH_2CH_2$ —、— $CH_2CH(CH_3)CH_2$ —、および— $CH_2CH_2CH(CH_3)$ —；

— $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2$ —、— $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2$ —、— $CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2$ —、および— $CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)$ —；

— $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2$ —、— $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2$ —、

10

20

30

40

50

$\text{H}_2 -$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ；
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ および $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ 、および $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、および $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ；
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、および $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ； $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$ 、および $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$ ；
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ；
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ および $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$ ；
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{C}-$ 、および $-\text{C}\equiv\text{CC}\equiv\text{C}-$ ；
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ；
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ；
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、および $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHC}\equiv\text{C}-$ ；
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHC}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、および $-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ；
シクロペンチレンおよびシクロペンテニレン；ならびに、

10

20

30

40

50

シクロヘキシレン、シクロヘキセニレン、およびシクロヘキサジエニレン。

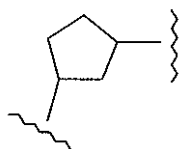
【0169】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は以下に挙げる基から選択される：

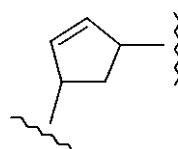
- $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、
 および $-(CH_2)_6-$ ；
 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、
 $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、および $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$ ；
 $-CH=CHCH_2CH_2CH_2-$ および $-CH_2CH_2CH_2CH=CH-$ ；
 $-CH=CHCH_2CH_2CH_2CH_2-$ および $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH-$

【化39】

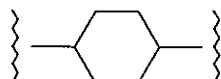
(シクロペンタ-1,3-イレン)



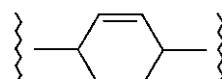
(4-シクロペンテン-1,3-イレン)



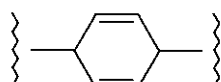
(シクロヘキサ-1,4-イレン)



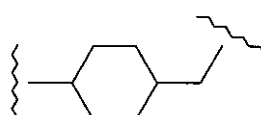
(2-シクロヘキセン-1,4-イレン)



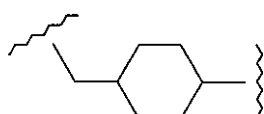
(2,5-シクロヘキサジエン-1,4-イレン)



(シクロヘキサ-1,4-イレン-メチレン)



(メチレン-シクロヘキサ-1,4-イレン)

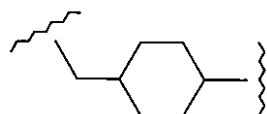


【0170】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は以下に挙げる基から選択される：

- $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、
 および $-(CH_2)_6-$ ；

【化40】



- $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$ および $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$ ；
 $-CH_2CH_2CH_2CH=CH-$ ；ならびに
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH-$ 。

【0171】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は $-(CH_2)_n$ から選択され、ここで n は、

20

30

40

50

1～10；1～8；1～7；1～6；
 2～10；2～8；2～7；2～6；
 3～10；3～8；3～7；3～6；
 4～10；4～8；4～7；4～6；
 5～10；5～8；5～7；または5～6の整数である。

【0172】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ および $-(CH_2)_7-$ から選択される。

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ および $-(CH_2)_7-$ から選択される。

10

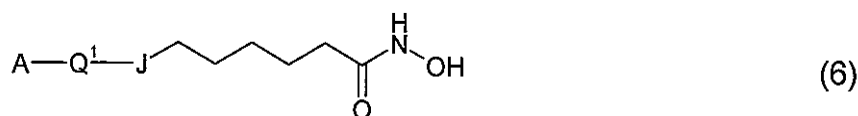
1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、および $-(CH_2)_6-$ から選択される。

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 $-(CH_2)_5-$ 、および $-(CH_2)_6-$ から選択される。

【0173】

1つの好適な実施形態において、該化合物は以下の一般式を有する：

【化41】

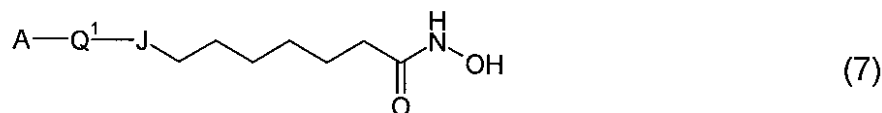


20

【0174】

1つの好適な実施形態において、該化合物は以下の一般式を有する：

【化42】



30

【0175】

酸リーダー基 Q^2 ：アリーレン

1つの好適な実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は C_{5-20} アリーレンであり、場合により置換されている。

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は C_{5-20} アリーレンである。1つの好適な実施形態において、 Q^2 は C_{5-6} アリーレンである。1つの好適な実施形態において、 Q^2 はフェニレンである。

【0176】

酸リーダー基 Q^2

アルキレン-アリーレンおよびアリーレン-アルキレン

40

1つの好適な実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は、 C_{5-20} アリーレン- C_{1-7} アルキレンまたは C_{1-7} アルキレン- C_{5-20} アリーレンであり、場合により置換されている。

【0177】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{5-6} アリーレン- C_{1-7} アルキレンまたは C_{1-7} アルキレン- C_{5-6} アリーレンであり、場合により置換されている。

【0178】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{1-7} アルキレン- C_{5-20} アリーレンである。1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{1-7} アルキレン- C_{5-6} アリーレンである。

50

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{5-20} アリーレン- C_{1-7} アルキレンである。1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{5-6} アリーレン- C_{1-7} アルキレンである。

【0179】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{5-20} アリーレン- C_{1-7} アルキレンであり、前記 C_{1-7} アルキレン部分は、炭素-炭素三重結合を含まない。1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{5-6} アリーレン- C_{1-7} アルキレンであり、前記 C_{1-7} アルキレン部分は、炭素-炭素三重結合を含まない。

【0180】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、フェニレン- C_{1-7} アルキレンであり、前記 C_{1-7} アルキレン部分は、炭素-炭素三重結合を含まない。 10

【0181】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{1-7} アルキレン- C_{5-20} アリーレンであり、前記 C_{1-7} アルキレン部分は、炭素-炭素三重結合を含まない。1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{1-7} アルキレン- C_{5-6} アリーレンであり、前記 C_{1-7} アルキレン部分は、炭素-炭素三重結合を含まない。1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{1-7} アルキレン-フェニレンであり、前記 C_{1-7} アルキレン部分は、炭素-炭素三重結合を含まない。

【0182】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{5-20} アリーレン- C_{1-7} アルキレンであり、 Q^2 は7個未満の炭素原子、好ましくは6個未満の炭素原子の骨格を有する。1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{5-6} アリーレン- C_{1-7} アルキレンであり、 Q^2 は7個未満の炭素原子、好ましくは6個未満の炭素原子の骨格を有する。1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、フェニレン- C_{1-7} アルキレンであり、 Q^2 は7個未満の炭素原子、好ましくは6個未満の炭素原子の骨格を有する。 20

【0183】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{1-7} アルキレン- C_{5-20} アリーレンであり、 Q^2 は7個未満の炭素原子、好ましくは6個未満の炭素原子の骨格を有する。1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{1-7} アルキレン- C_{5-6} アリーレンであり、 Q^2 は7個未満の炭素原子、好ましくは6個未満の炭素原子の骨格を有する。1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{1-7} アルキレン-フェニレンであり、 Q^2 は7個未満の炭素原子、好ましくは6個未満の炭素原子の骨格を有する。 30

【0184】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{5-20} アリーレン- C_{1-7} アルキレンであり、前記 C_{1-7} アルキレン部分は飽和である。

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{5-6} アリーレン- C_{1-7} アルキレンであり、前記 C_{1-7} アルキレン部分は飽和である。

【0185】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、フェニレン- C_{1-7} アルキレンであり、前記 C_{1-7} アルキレン部分は飽和である。 40

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{1-7} アルキレン- C_{5-20} アリーレンであり、前記 C_{1-7} アルキレン部分は飽和である。

【0186】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{1-7} アルキレン- C_{5-6} アリーレンであり、前記 C_{1-7} アルキレン部分は飽和である。

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{1-7} アルキレン-フェニレンであり、前記 C_{1-7} アルキレン部分は飽和である。

【0187】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、 C_{1-7} アルキレン-フェニレンである。1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、メチレン-フェニレン、エチレン-フェニレン、ブ 50

ロピレンーフェニレンおよびエテニレンーフェニレン（ビニレンーフェニレンとしても知られる）である。

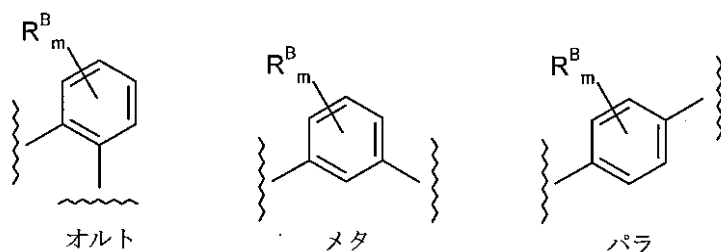
【0188】

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、フェニレンー C_{1-7} アルキレンである。1つの好適な実施形態において、 Q^2 は、フェニレンーメチレン、フェニレンーエチレン、フェニレンープロピレン、またはフェニレンーエテニレン（フェニレンービニレンとしても知られる）である。

【0189】

上記アルキレンーフェニレンおよびフェニレンーアルキレン基において、フェニレン結合は、オルト、メタ、またはパラであってもよく、フェニレン基は、1～4個のアリール置換基 R^B で場合により置換されている。 10

【化43】



20

【0190】

1つの好適な実施形態において、フェニレン結合はメタまたはパラである。1つの好適な実施形態において、フェニレン結合はパラである。1つの好適な実施形態において、フェニレン結合はメタである。

【0191】

1つの好適な実施形態において、 m は 0～4 の整数である。

1つの好適な実施形態において、 m は 0～3 の整数である。

1つの好適な実施形態において、 m は 0～2 の整数である。

1つの好適な実施形態において、 m は 0 または 1 である。

1つの好適な実施形態において、 m は 1～4 の整数である。 30

1つの好適な実施形態において、 m は 1～3 の整数である。

1つの好適な実施形態において、 m は 1 または 2 である。

1つの好適な実施形態において、 m は 4 である。

1つの好適な実施形態において、 m は 3 である。

1つの好適な実施形態において、 m は 2 である。

1つの好適な実施形態において、 m は 1 である。

1つの好適な実施形態において、 m は 0 である。

【0192】

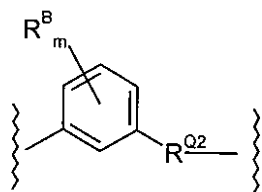
各アリール置換基 R^B は、本明細書中に定義されるような置換基である。

好適なアリール置換基 R^B の例としては、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、イソプロピル、 t -ブチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルチオ、アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、モルホリノ、アセトアミド、ニトロおよびフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。 40

【0193】

1つの好適な実施形態において、フェニレン結合はメタであり、 Q^2 は以下の一般式：

【化44】



〔式中 R^{Q2} は $C_1 - 7$ アルキレンであり、場合により置換されている〕を有する（本明細書中「フェニレンメタ- $C_1 - 7$ アルキレン」と呼ばれる）。

【0194】

10

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は飽和 $C_1 - 7$ アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は部分不飽和 $C_1 - 7$ アルキレン基である。

【0195】

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は脂肪族 $C_1 - 7$ アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は線状 $C_1 - 7$ アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は分岐状 $C_1 - 7$ アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は脂環式 $C_1 - 7$ アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は飽和脂肪族 $C_1 - 7$ アルキレン基である。

【0196】

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は飽和線状 $C_1 - 7$ アルキレン基である。

20

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は飽和分岐状 $C_1 - 7$ アルキレン基である。

【0197】

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は飽和脂環式 $C_1 - 7$ アルキレン基である。

【0198】

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は部分不飽和脂肪族 $C_1 - 7$ アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は部分不飽和線状 $C_1 - 7$ アルキレン基である。

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は部分不飽和分岐状 $C_1 - 7$ アルキレン基である。

。

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は部分不飽和脂環式 $C_1 - 7$ アルキレン基である

30

。

【0199】

1つの好適な実施形態において、 R^{Q2} は、以下に挙げる基から選択される：

— $(CH_2)_n$ — (n は 1 ~ 7 の整数である) ；

— $CH(CH_3)$ — ；

— $CH(CH_3)CH_2$ — および — $CH_2CH(CH_3)$ — ；

— $CH(CH_3)CH_2CH_2$ —、— $CH_2CH(CH_3)CH_2$ —、および — $CH_2CH_2CH(CH_3)$ — ；

— $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2$ —、— $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2$ —、— $CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2$ —、および — $CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)$ — ；

40

— $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2$ —、— $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2$ —、— $CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2$ —、— $CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2$ —、および — $CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)$ — ；

— $CH(CH_2CH_3)$ — ；

— $CH(CH_2CH_3)CH_2$ — および — $CH_2CH(CH_2CH_3)$ — ；

— $CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2$ —、— $CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2$ —、および — $CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)$ — ；

— $CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2$ —、— $CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2$ —、— $CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2$ —、— $CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)$ —、および — $CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)$ — ；

50

$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、
 および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ；
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ および $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ 、および $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、および
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、
 および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ ；
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、
 および $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ ；
 シクロペンチレンおよびシクロペンテニレン；ならびに
 シクロヘキシレン、シクロヘキセニレン、およびシクロヘキサジエニレン。

【0200】

1つの好適な実施形態において、 R^{Q^2} は以下に挙げる基から選択される：
 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、
 および $-(\text{CH}_2)_6-$ ；
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

【0201】

1つの好適な実施形態において、 R^{Q^2} はシスまたはトランス- $\text{CH}=\text{CH}-$ である。

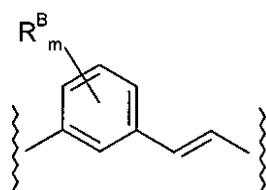
1つの好適な実施形態において、 R^{Q^2} はシス- $\text{CH}=\text{CH}-$ である。

1つの好適な実施形態において、 R^{Q^2} はトランス- $\text{CH}=\text{CH}-$ である。

【0202】

1つの好適な実施形態において、 R^{Q^2} は $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、 Q^2 は：

【化45】



である（本明細書中、「フェニレン-メタ-トランス-エチレン」と呼ばれる）。

【0203】

1つの好適な実施形態において、 m は0であり、 Q^2 は：

10

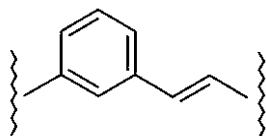
20

30

40

50

【化 4 6】



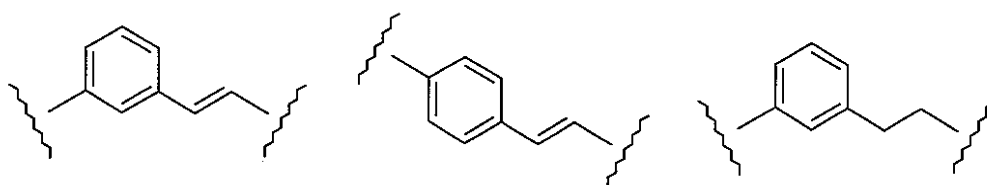
である（本明細書中、「置換されていないフェニレンメタートランス-エチレン」と呼ばれる）。

【0204】

10

1つの好適な実施形態において、 Q^2 は

【化 4 7】



から選択される。

20

【0205】

特定の実施形態

上記説明の通り、全ての実施形態において、

(a) アリールリーダー基 Q^1 は、少なくとも2個の炭素原子の骨格を有する C_{1-7} アルキレンであり、場合により置換されており、および

(b) 酸リーダー基 Q^2 は、 C_{1-10} アルキレン、 C_{5-20} アリーレン、 C_{5-20} アリーレン- C_{1-10} アルキレン、または C_{1-10} アルキレン- C_{5-20} アリーレンであり、場合により置換されている。

【0206】

特定の好適な実施形態を以下に記載する。

30

【0207】

(1-A) 1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、少なくとも2個の炭素原子の骨格を有する部分不飽和脂肪族 C_{1-7} アルキレン基である。

【0208】

(1-B) 1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、少なくとも2個の炭素原子の骨格を有する部分不飽和脂肪族 C_{1-7} アルキレン基であり、 Q^1 において、Jに隣接する炭素原子は不飽和である。

【0209】

(1-C) 1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、少なくとも3個の炭素原子の骨格を有する部分不飽和脂肪族 C_{1-7} アルキレン基である。

40

【0210】

(1-D) 1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、少なくとも3個の炭素原子の骨格を有する部分不飽和脂肪族 C_{1-7} アルキレン基であり、 Q^1 において、Jに隣接する炭素原子は不飽和である。

【0211】

(1-E) 1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、少なくとも2個の炭素原子の骨格を有する置換されていない部分不飽和脂肪族 C_{1-7} アルキレン基である。

【0212】

(1-F) 1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、少なくとも2個の炭素原子の骨格を有する置換されていない部分不飽和脂肪族 C_{1-7} アルキレン基であり、 Q

50

¹ は、Jに隣接する炭素原子が不飽和である。

【0213】

(1-G) 1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、少なくとも3個の炭素原子の骨格を有する置換されていない部分不飽和脂肪族 C_{1-7} アルキレン基である。

【0214】

(1-H) 1つの実施形態において、アリールリーダー基 Q^1 は、少なくとも3個の炭素原子の骨格を有する置換されていない部分不飽和脂肪族 C_{1-7} アルキレン基であり、 Q^1 は、Jに隣接する炭素原子が不飽和である。

【0215】

(2-A) 1つの実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は少なくとも4個の炭素原子の骨格を有する。 10

【0216】

(2-B) 1つの実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は少なくとも4個の炭素原子の骨格を有する C_{1-10} アルキレン基である。

【0217】

(2-C) 1つの実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は少なくとも4個の炭素原子の骨格を有する脂肪族 C_{1-10} アルキレン基である。

【0218】

(2-D) 1つの実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は少なくとも4個の炭素原子の骨格を有する線状 C_{1-10} アルキレン基である。 20

【0219】

(2-E) 1つの実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は少なくとも4個の炭素原子の骨格を有する線状飽和 C_{1-10} アルキレン基である。

【0220】

(2-F) 1つの実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は、 C_{5-20} アリーレン- C_{1-7} アルキレン基であり：

(i) 前記 C_{1-7} アルキレン部分は、炭素-炭素三重結合を含まない、または

(ii) Q^2 は7個未満の炭素原子の骨格を有する、または

(iii) (i) および (ii) の両方である、または

(iv) Q^2 は置換されていないフェニレン-メタートランス-エチレンである。 30

【0221】

更なる好適な実施形態は、(1-A)～(1-H)のうちの1つと(2-B)～(2-F)のうちの1つとを組み合わせたものである。これらの組合せの各々は、それぞれが個別に記載されているものとして、本明細書中に明白に含まれる。

【0222】

例えば、1つの実施形態において、

(1-C) アリールリーダー基 Q^1 は、少なくとも3個の炭素原子の骨格を有する部分不飽和脂肪族 C_{1-7} アルキレン基であり、および

(2-E) 1つの実施形態において、酸リーダー基 Q^2 は、少なくとも4個の炭素原子の骨格を有する線状飽和 C_{1-10} アルキレン基である。 40

【0223】

1つの実施形態において、 Q^1 および Q^2 は、上記実施形態のいずれかに定義されたものであり、Aは場合により置換フェニルである。

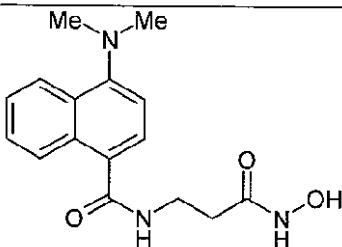
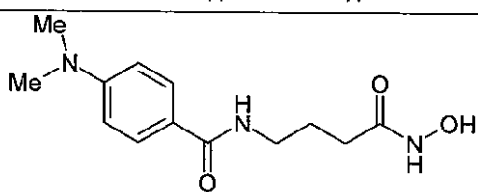
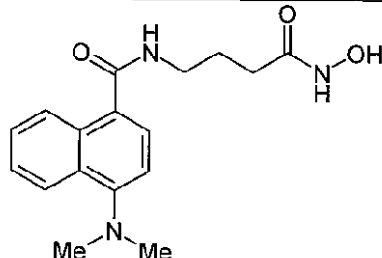
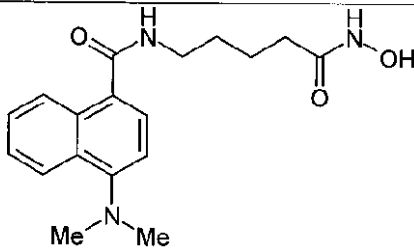
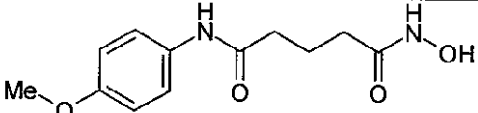
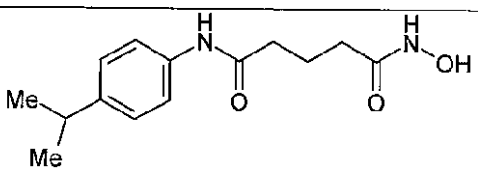
【0224】

具体的な実施形態の例

比較目的のために、 Q^1 基を持たない（即ち Q^1 が共有結合である）化合物の例を以下に記載する。

【0225】

【表1】

1		PX082530
2		PX082531
3		PX082533
4		PX082534
5		PX082546
6		PX082548

10

20

30

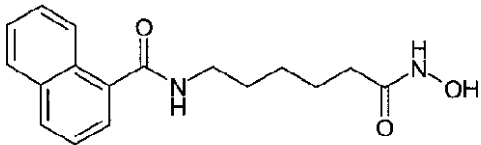
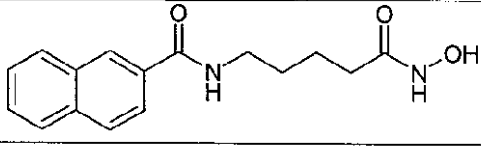
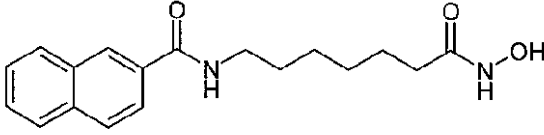
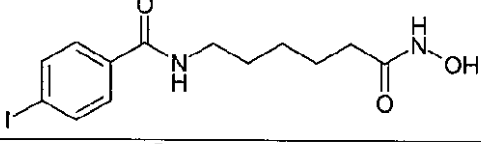
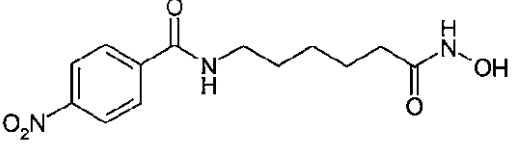
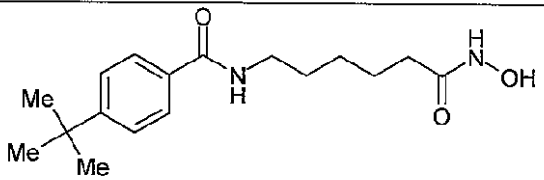
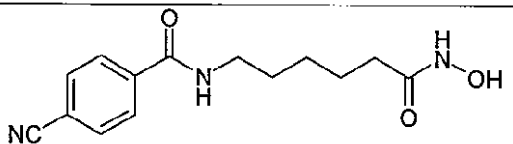
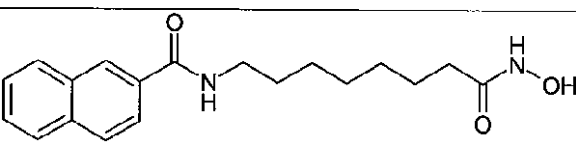
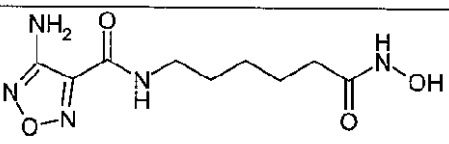
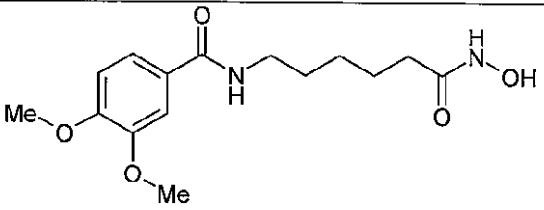
7	 <chem>COc1cc(OC)cc(NC(=O)CCCCC(=O)NO)c1</chem>	PX082549
8	 <chem>c1ccccc1C(=O)NCCCCC(=O)NO</chem>	PX083449
9	 <chem>COc1ccc(NC(=O)CCCCC(=O)NO)cc1</chem>	PX089048
10	 <chem>c1ccccc1C(=O)NCCCCC(=O)NO</chem>	PX089049
11	 <chem>CN(C)c1ccc(NC(=O)CCCCC(=O)NO)cc1</chem>	PX089274
12	 <chem>CN(C)c1cccc2c1C(=O)NCCCCC(=O)NOc2</chem>	PX089275
13	 <chem>COc1ccc(NC(=O)CCCCC(=O)NO)cc1</chem>	PX089276
14	 <chem>c1ccc2cc(C(=O)NCCCCC(=O)NO)ccc2c1</chem>	PX105687
15	 <chem>c1ccc2c(c1)[nH]c3c2C(=O)NCCCCC(=O)NO3</chem>	PX105824
16	 <chem>c1ccoc1C(=O)NCCCCC(=O)NO</chem>	PX105826

10

20

30

40

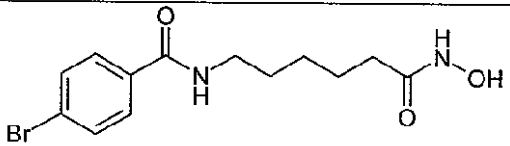
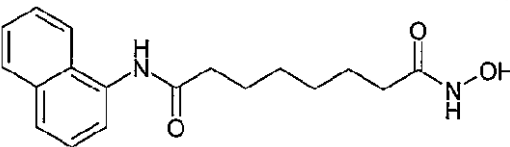
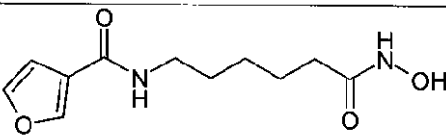
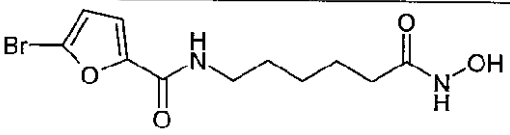
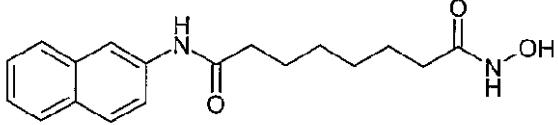
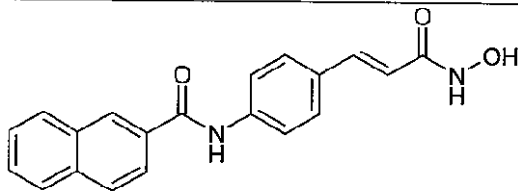
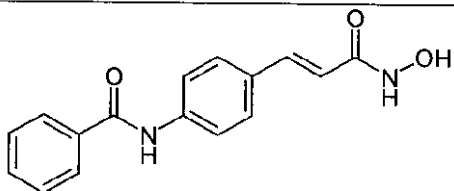
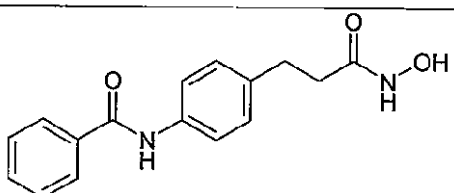
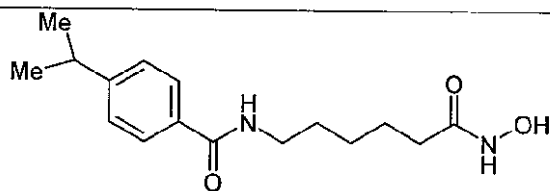
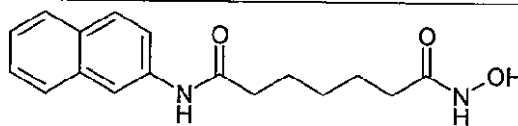
17		PX105828
18		PX106492
19		PX106493
20		PX106494
21		PX106495
22		PX106496
23		PX106497
24		PX106515
25		PX106519
26		PX116213

10

20

30

40

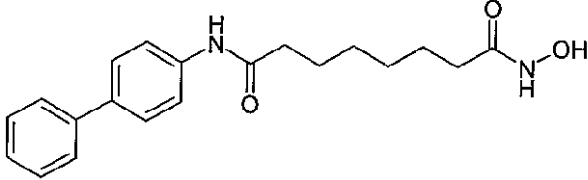
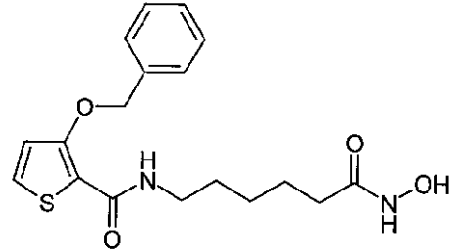
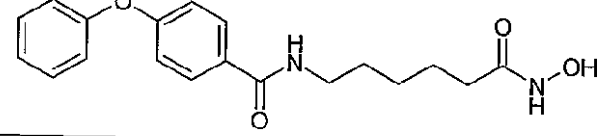
27	 <chem>O=C(NCCCCCCC(=O)NO)c1ccc(Br)cc1</chem>	PX116215
28	 <chem>O=C(NCCCCCCC(=O)NO)c1cccc2ccccc12</chem>	PX116218
29	 <chem>O=C(NCCCCCCC(=O)NO)c1ccoc1</chem>	PX116219
30	 <chem>O=C(NCCCCCCC(=O)NO)c1cc(Br)oc1</chem>	PX116221
31	 <chem>O=C(NCCCCCCC(=O)NO)c1cccc2ccccc12</chem>	PX116223
32	 <chem>O=C(NC(=O)c1cccc2ccccc12)C(=O)C(=O)C=Cc3ccc(NC(=O)NO)cc3</chem>	PX116246
33	 <chem>O=C(NC(=O)c1ccccc1)C(=O)C(=O)C=Cc2ccc(NC(=O)NO)cc2</chem>	PX117231
34	 <chem>O=C(NC(=O)c1ccccc1)C(=O)CCc2ccc(NC(=O)NO)cc2</chem>	PX117232
35	 <chem>O=C(NCCCCCCC(=O)NO)c1ccc(C(C)C)cc1</chem>	PX117421
36	 <chem>O=C(NCCCCCCC(=O)NO)c1cccc2ccccc12</chem>	PX117461

10

20

30

40

37		PX117720
38		PX117723
39		PX117726

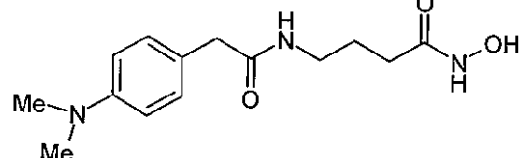
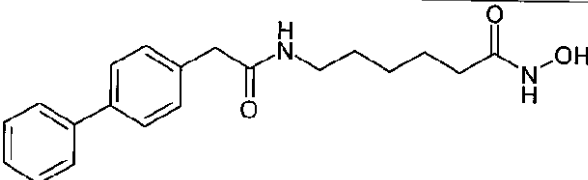
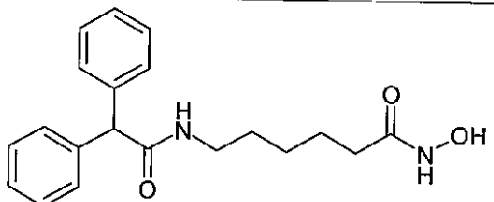
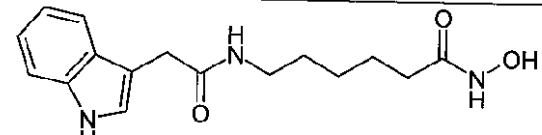
10

比較目的のために、 Q^1 の骨格の長さが1である化合物の例を以下に記載する。

【0226】

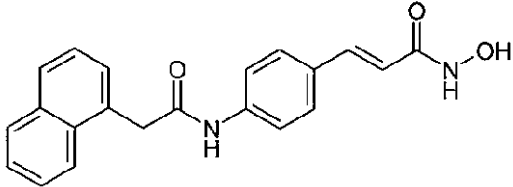
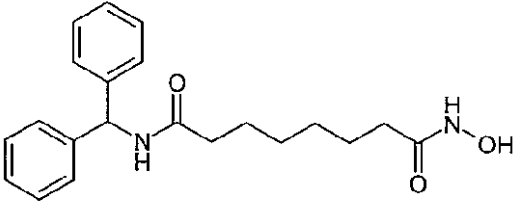
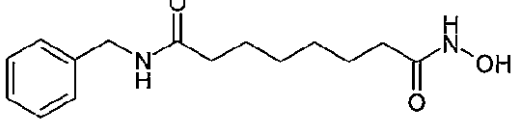
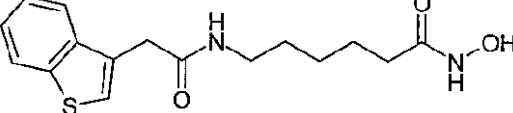
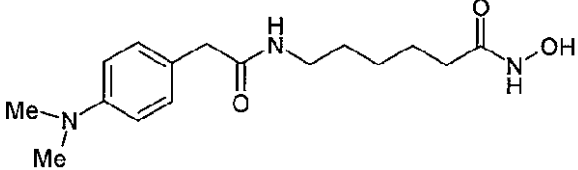
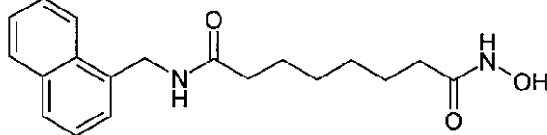
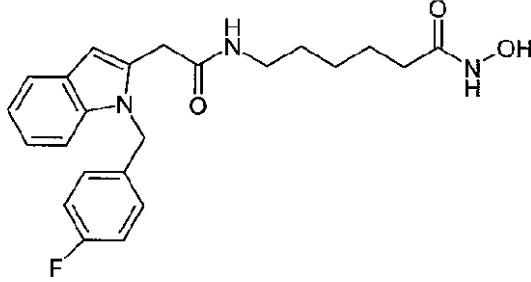
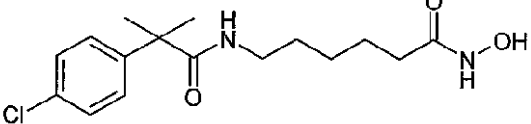
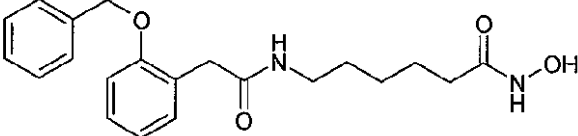
【表2】

20

40		PX082532
41		PX106488
42		PX106489
43		PX116214

30

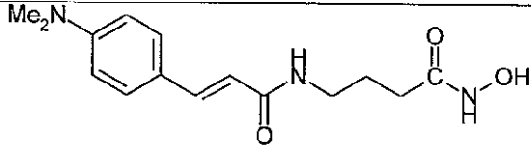
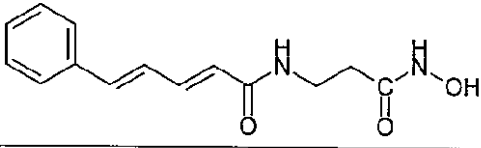
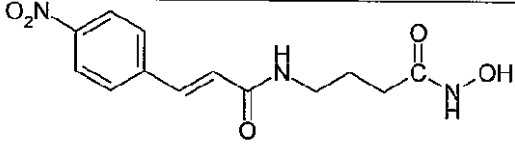
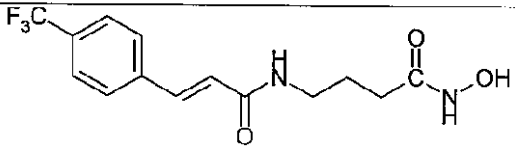
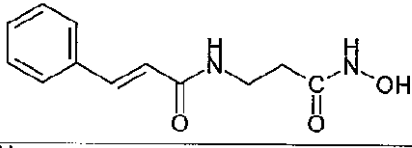
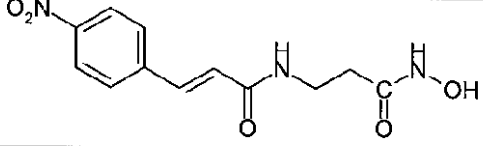
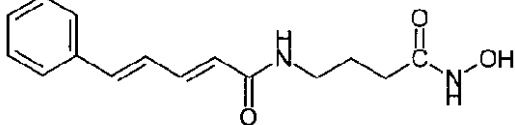
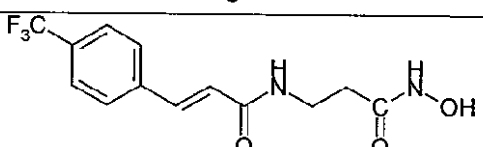
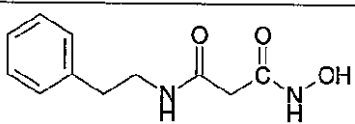
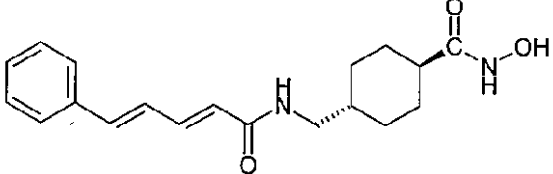
40

44		PX116244
45		PX117417
46		PX117418
47		PX117442
48		PX117458
49		PX117459
50		PX117721
51		PX117722
52		PX117728

Q¹ の骨格の長さが少なくとも 2 である本発明の幾つかの個々の実施形態として、以下の化合物が挙げられる。

【0227】

【表3】

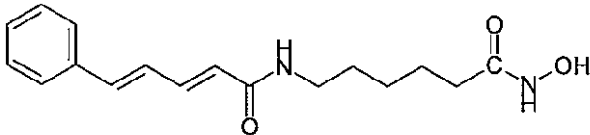
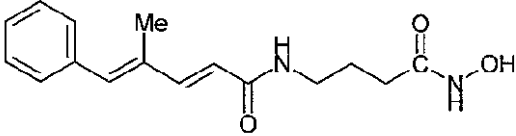
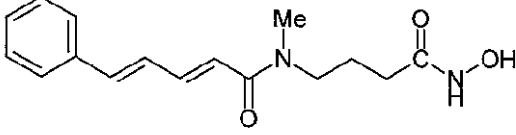
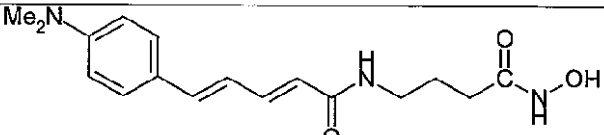
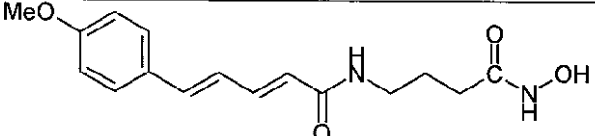
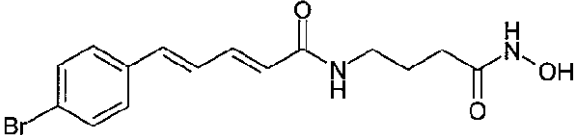
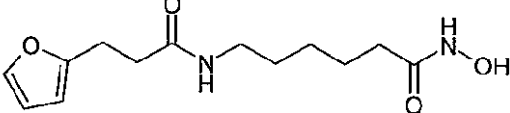
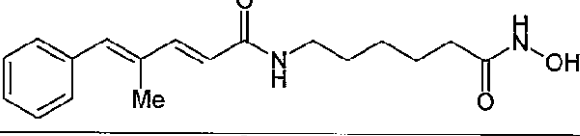
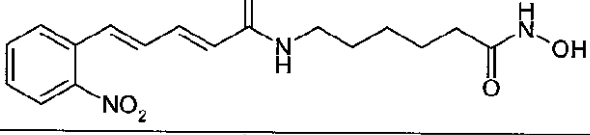
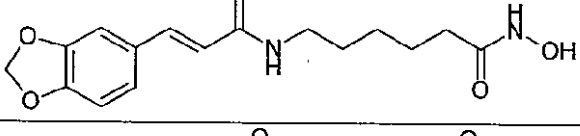
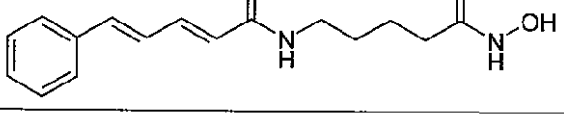
53		PX083447
54		PX083448
55		PX083803
56		PX083804
57		PX083806
58		PX083807
59		PX083808
60		PX089283
61		PX099268
62		PX105552

10

20

30

40

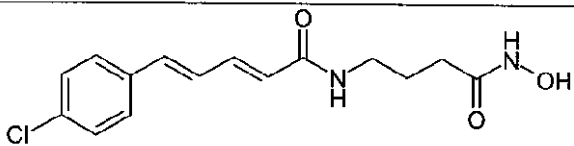
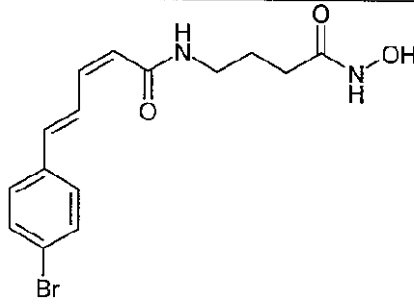
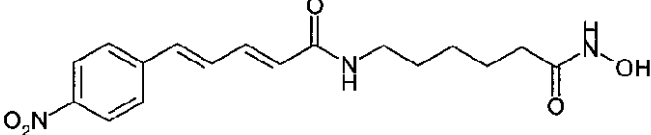
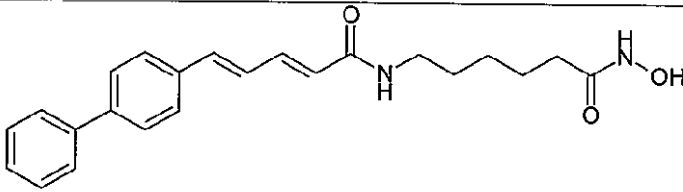
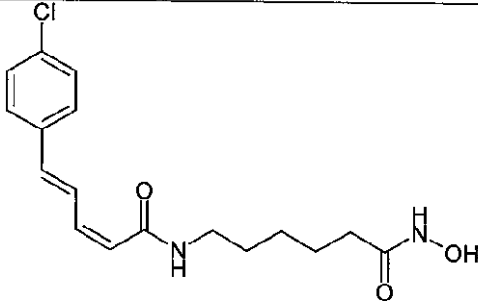
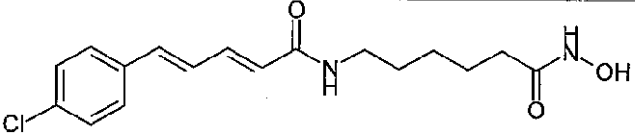
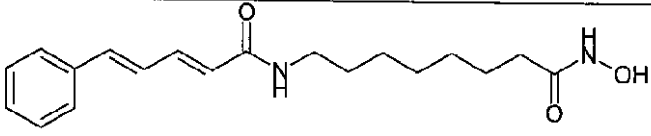
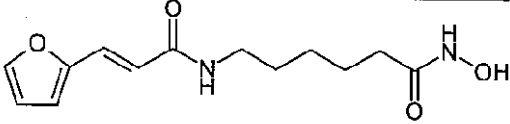
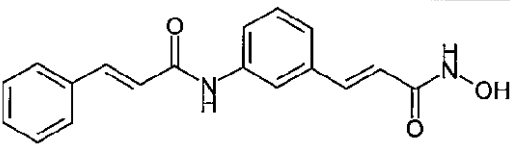
63		PX105553
64		PX105554
65		PX105668
66		PX105669
67		PX105670
68		PX105816
69		PX105827
70		PX105829
71		PX105830
72		PX105831
73		PX105832

10

20

30

40

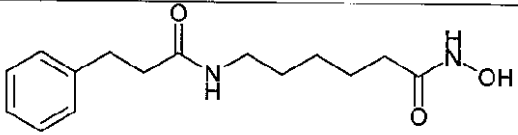
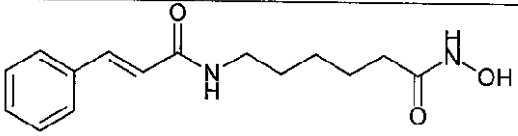
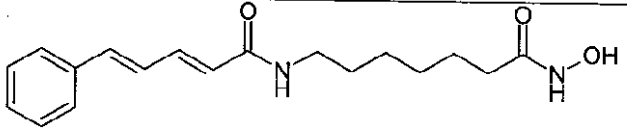
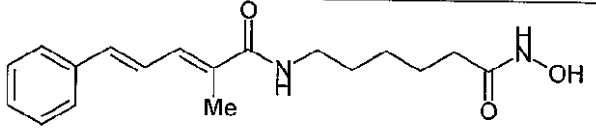
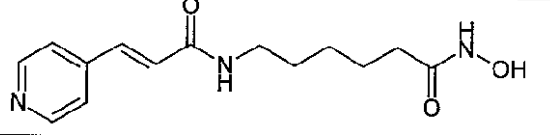
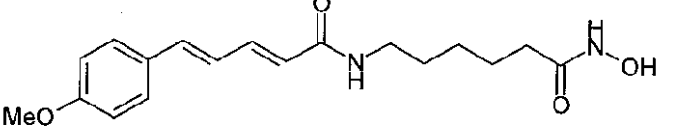
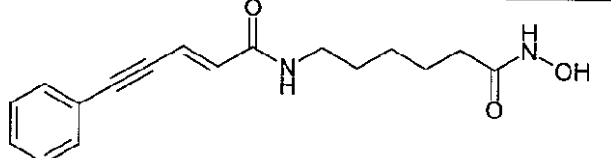
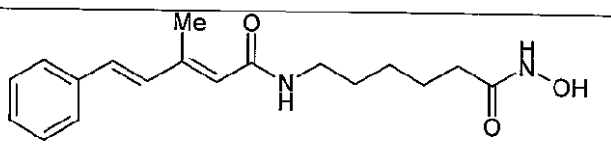
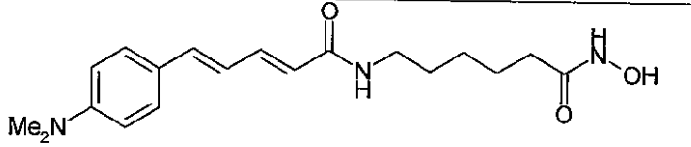
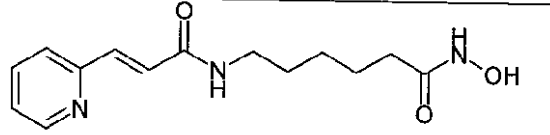
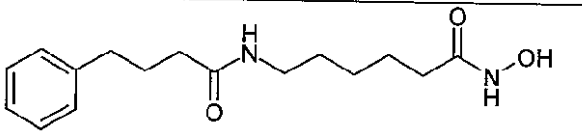
74		PX105845
75		PX105846
76		PX105847
77		PX105848
78		PX105849
79		PX105850
80		PX105851
81		PX106491
82		PX106513

10

20

30

40

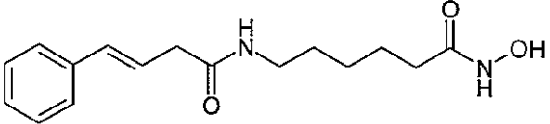
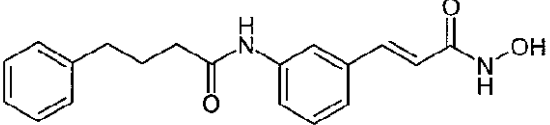
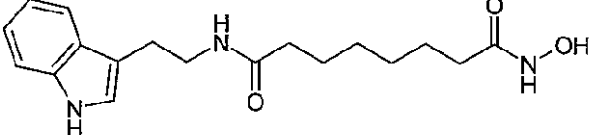
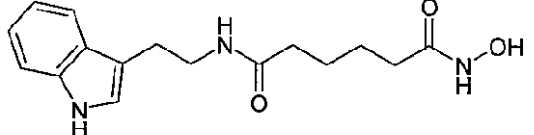
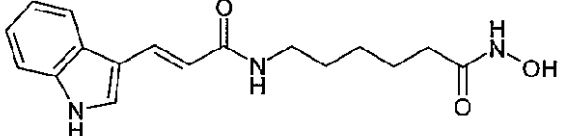
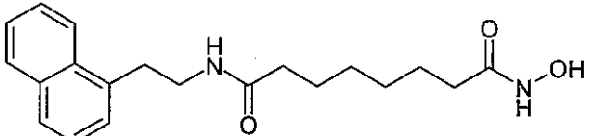
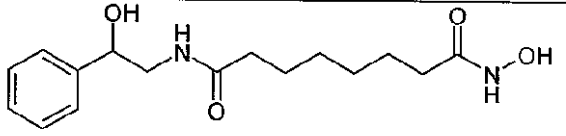
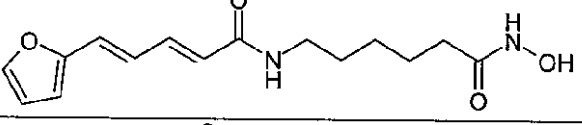
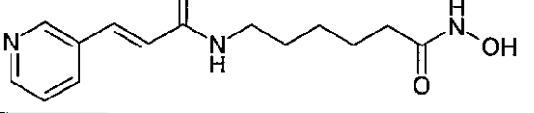
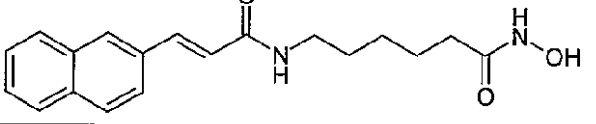
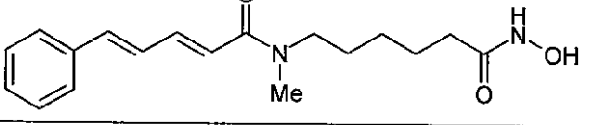
83		PX106516
84		PX106517
85		PX106518
86		PX106520
87		PX106521
88		PX106524
89		PX106525
90		PX106526
91		PX106527
92		PX106528
93		PX116210

10

20

30

40

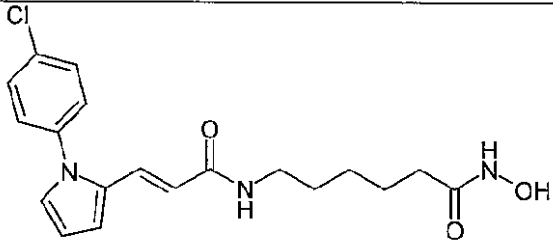
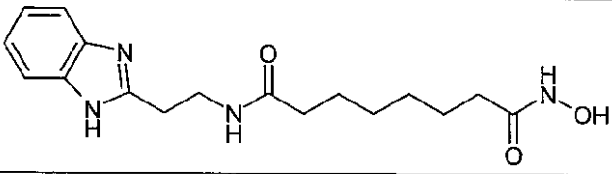
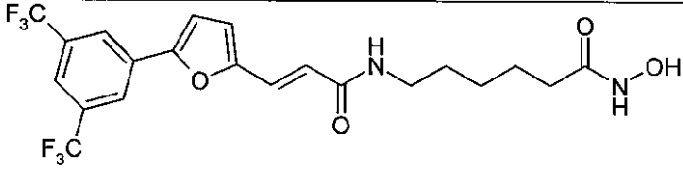
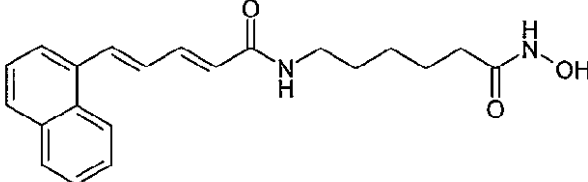
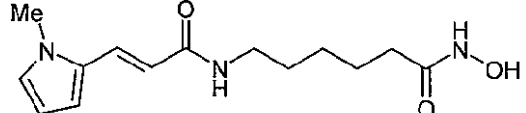
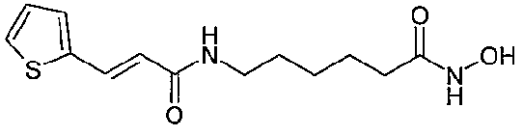
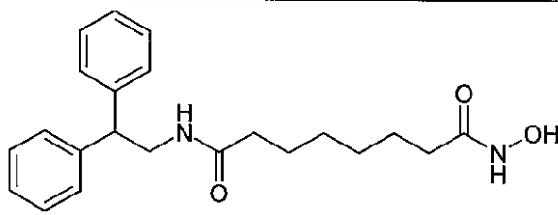
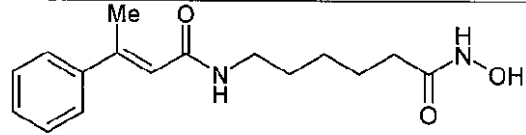
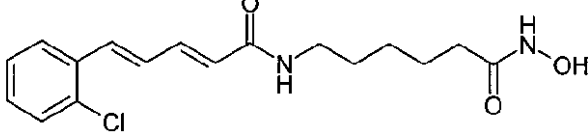
94		PX116211
95		PX116212
96		PX116216
97		PX116217
98		PX116220
99		PX116224
100		PX116226
101		PX116230
102		PX116231
103		PX116232
104		PX116234

10

20

30

40

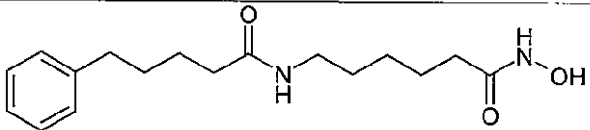
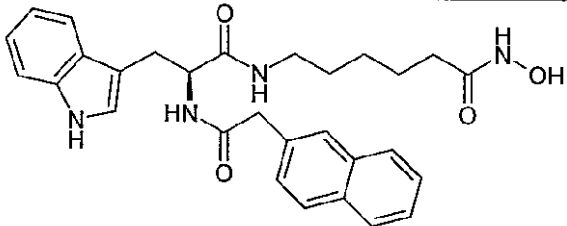
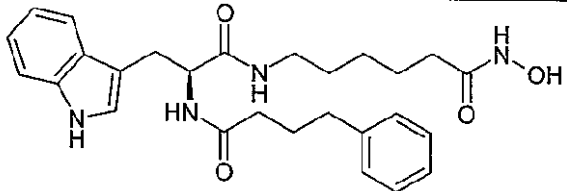
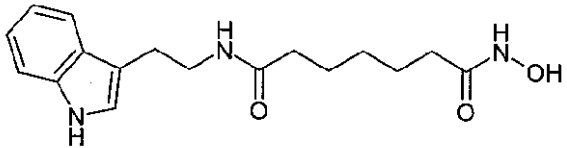
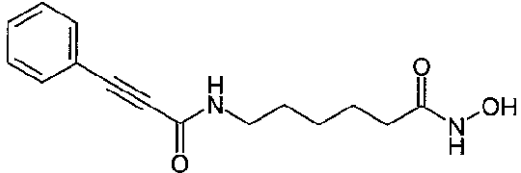
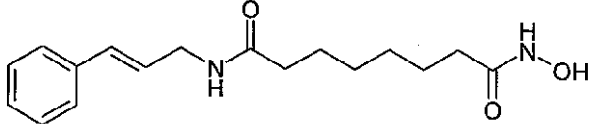
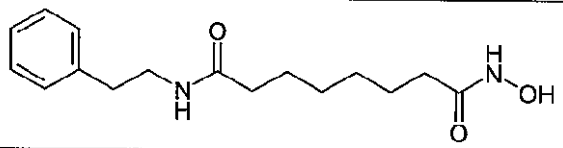
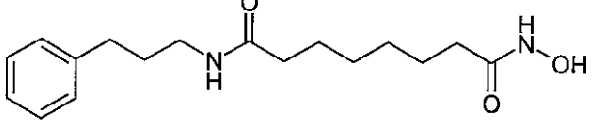
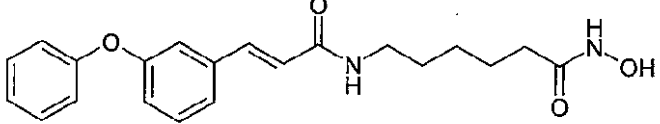
105		PX116235
106		PX116241
107		PX117224
108		PX117237
109		PX117239
110		PX117247
111		PX117249
112		PX117254
113		PX117255

10

20

30

40

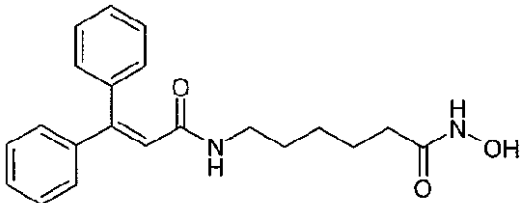
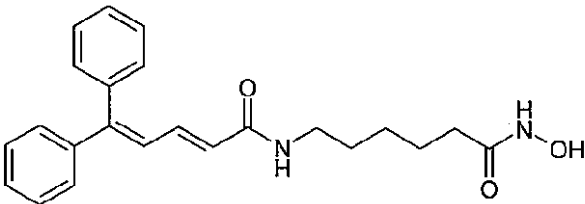
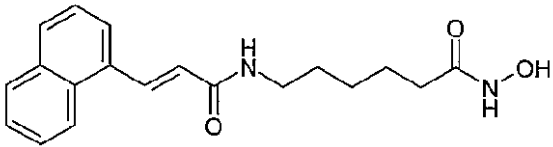
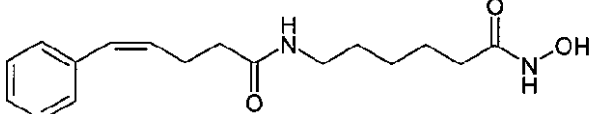
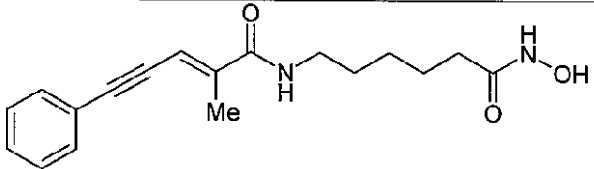
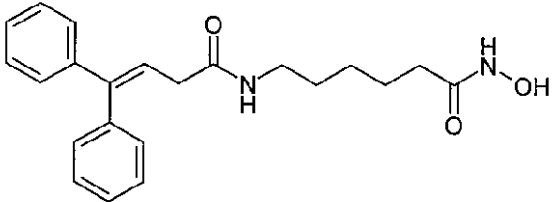
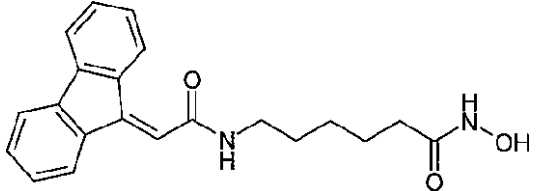
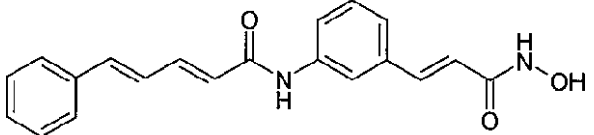
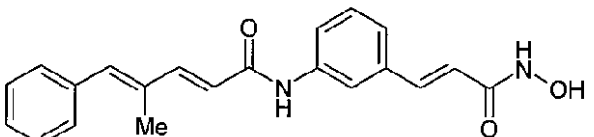
114		PX117261
115		PX117406
116		PX117407
117		PX117408
118		PX117415
119		PX117416
120		PX117419
121		PX117420
122		PX117430

10

20

30

40

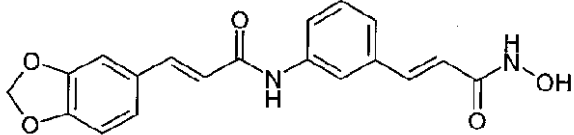
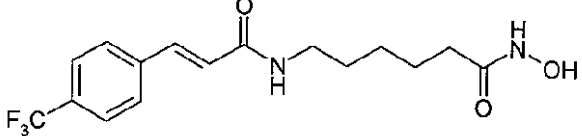
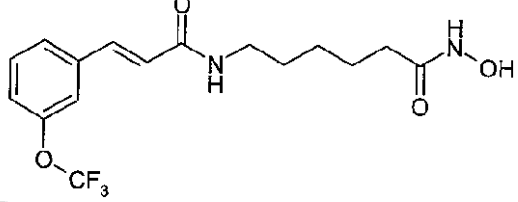
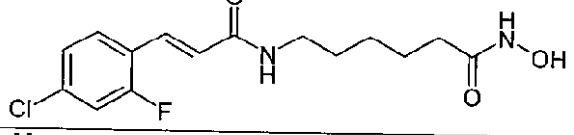
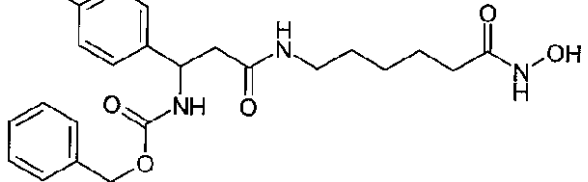
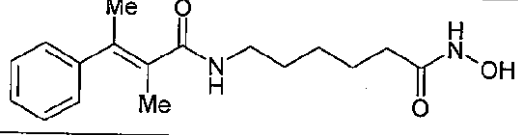
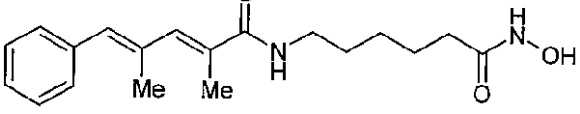
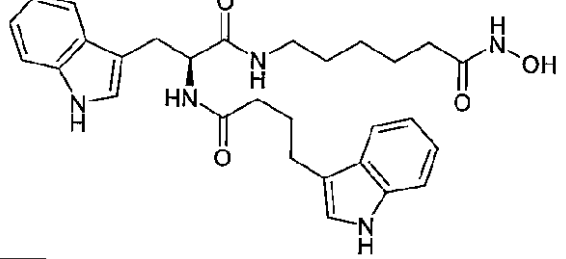
123		PX117436
124		PX117437
125		PX117441
126		PX117444
127		PX117451
128		PX117454
129		PX117456
130		PX117706
131		PX117707

10

20

30

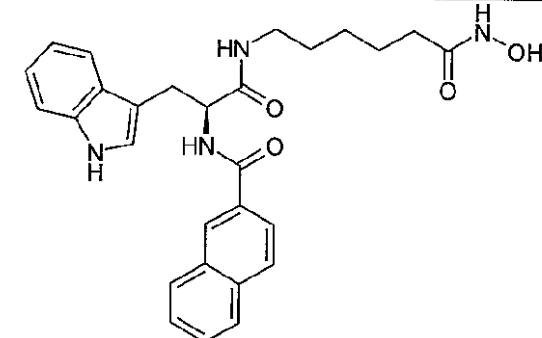
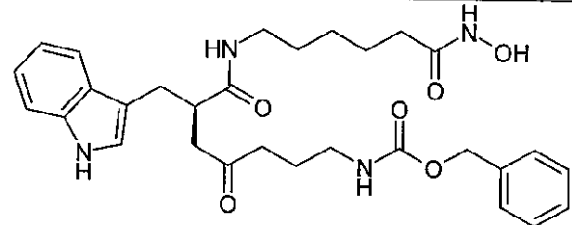
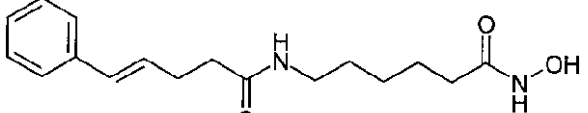
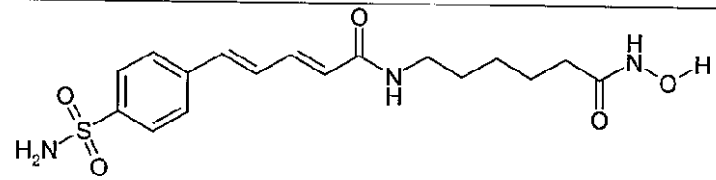
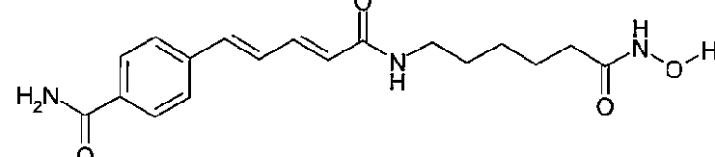
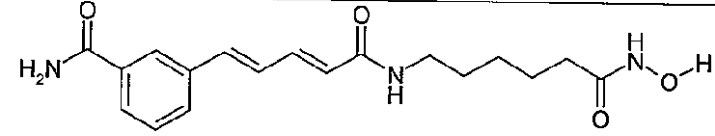
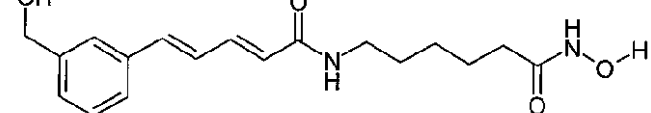
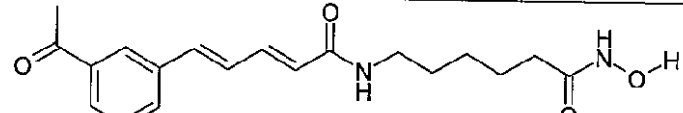
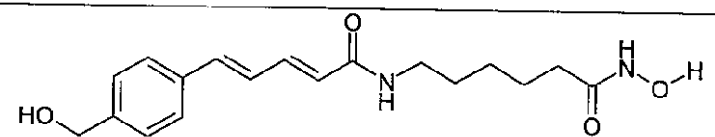
40

132		PX117711
133		PX117717
134		PX117718
135		PX117719
136		PX117729
137		PX117737
138		PX117738
139		PX117767

10

20

30

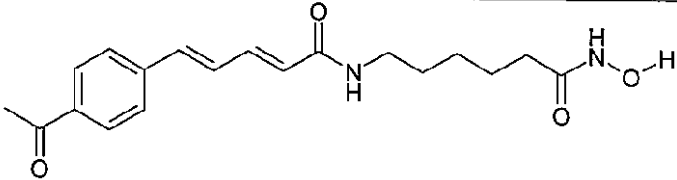
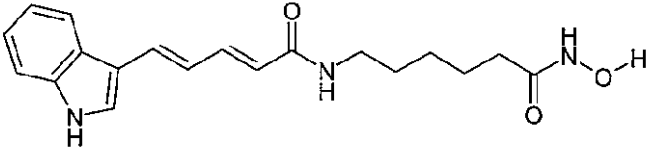
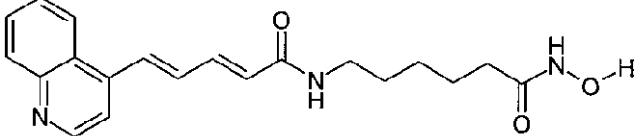
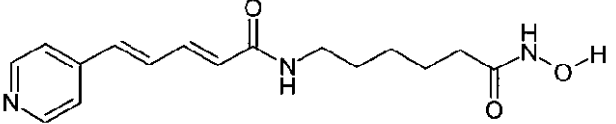
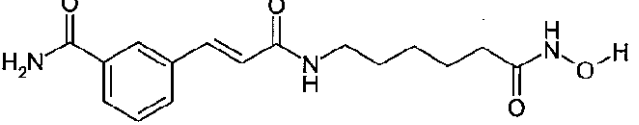
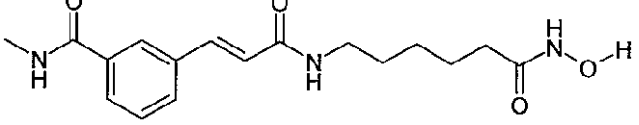
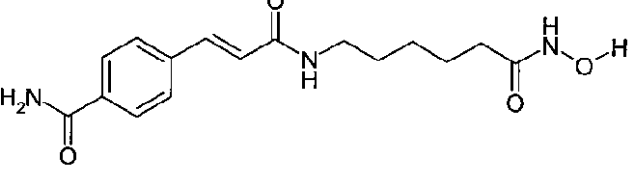
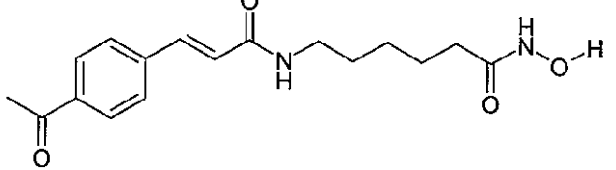
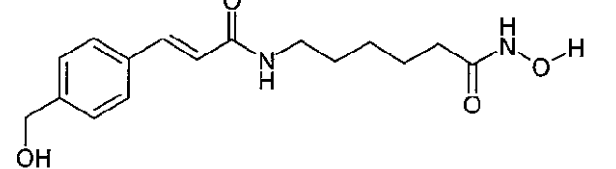
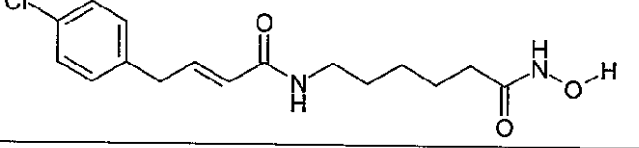
140		PX117783
141		PX117785
142		PX117797
143		
144		
145		
146		
147		
148		

10

20

30

40

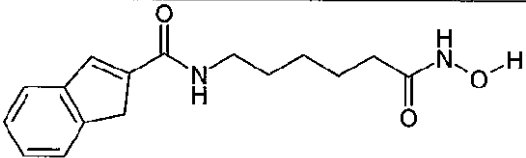
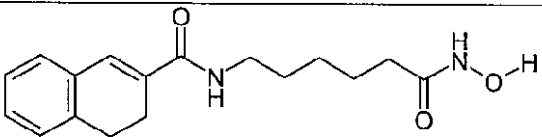
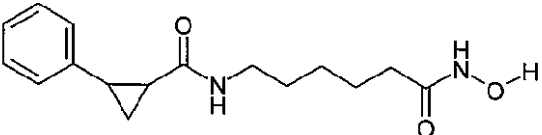
149		
150		
151		
152		
153		
154		
155		
156		
157		
158		

10

20

30

40

159		
160		
161		

10

化学用語

本明細書中で使用される「カルボ」、「カルビル」、「ヒドロカルボ (hydrocarb o)」、および「ヒドロカルビル」という用語は、炭素原子および水素原子のみを有する化合物および／または基に関する。

【0228】

本明細書中で使用される「ヘテロ」という用語は、少なくとも1個のヘテロ原子を有する化合物および／または基、例えばホウ素、ケイ素、窒素、リン、酸素および硫黄等の多価ヘテロ原子（環ヘテロ原子 (ring heteroatom)）としても適している）を有する化合物および／または基、ならびに例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素等の一価ヘテロ原子を有する化合物および／または基に関する。

20

【0229】

本明細書中で使用される「飽和（である）」という用語は、炭素－炭素二重結合または炭素－炭素三重結合を持たない化合物および／または基に関する。

【0230】

本明細書中で使用される「不飽和（である）」という用語は、少なくとも1個の炭素－炭素二重結合または炭素－炭素三重結合を有する化合物および／または基に関する。

30

【0231】

本明細書中で使用される「脂肪族」という用語は、線状または分岐状であって環状ではない化合物および／または基（「非環式」基または「開鎖式」基としても知られる）に関する。

【0232】

本明細書中で使用される「環状」という用語は、1個または2個以上の環（例えばスピロ環、縮合環、または架橋環等）を有する化合物および／または基に関する。

【0233】

本明細書中で使用される「環」という用語は、3～10個の共有結合により結合した原子、より好ましくは3～8個の共有結合により結合した原子からなる閉鎖環 (closed ring) に関する。

40

【0234】

本明細書中で使用される「芳香環」という用語は、3～10個の共有結合により結合した原子、より好ましくは5～8個の共有結合により結合した原子からなる芳香族の閉鎖環に関する。

【0235】

本明細書中で使用される「ヘテロ環」という用語は、共有結合により結合した3～10個の原子、より好ましくは共有結合により結合した3～8個の原子からなる閉鎖環であって、環原子のうちの少なくとも1個が多価環ヘテロ原子（例えば窒素、リン、ケイ素、酸素および硫黄等、より一般的には窒素、酸素および硫黄）であるものに関する。

50

【0236】

本明細書中で使用される「脂環式」という用語は、1個または2個以上の芳香族ではない環（例えばスピロ環、縮合環、架橋環等）を有する化合物および／または基に関する。

【0237】

本明細書中で使用される「芳香族」という用語は、1個または2個以上の環（例えば縮合環等）を有する化合物及び／又は基であって、前記環のうちの少なくとも1個が芳香族であるものに関する。

【0238】

本明細書中で使用される「ヘテロ環式」という用語は、1個または2個以上のヘテロ環（例えばスピロ環、縮合環、架橋環等）を有する環式化合物及び／又は基であって、前記環が脂環式もしくは芳香族であるものに関する。 10

【0239】

本明細書中で使用される「ヘテロ芳香族」という用語は、1個または2個以上のヘテロ環式芳香環（例えば縮合環等）を有する環式化合物及び／又は基に関する。

【0240】

置換基

本明細書中で使用される「場合により置換されている」という表現は、置換されていても置換されていなくてもよい親基に関する。

【0241】

特に断らない限り、本明細書中で使用される「置換されている」という用語は、1個以上の置換基を持つ親基に関する。本明細書中において「置換基」という用語は一般的意味で用いられ、親基に共有結合した、親基に付随する、または適当である場合は親基に縮合した、化学的成分（chemical moiety）を指す。様々な置換基が周知であり、これらの形成方法および種々の親基への導入方法もまた周知である。 20

【0242】

1つの好適な実施形態において、置換基（本明細書中においてしばしばRで示される）は、以下に挙げる基から独立して選択される：ハロ、ヒドロキシ、エーテル（例えばC₁-7アルコキシ）、ホルミル、アシル（例えばC₁-7アルキルアシル、C₅-20アリールアシル）、ハロゲン化アシル、カルボキシ、エステル、アシルオキシ、アミド、アシルアミド、チオアミド、テトラゾリル、アミノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、シアノ、イソシアノ、シアネート、イソシアネート、チオシアノ、イソチオシアノ、スルフヒドリル、チオエーテル（例えばC₁-7アルキルチオ）、スルホン酸、スルホネート、スルホン、スルホニルオキシ、スルフィニルオキシ、スルフアミノ、スルホンアミノ、スルフィニアミノ、スルファミル、スルホンアミド、C₁-7アルキル（例えばC₁-7ハロアルキル、C₁-7ヒドロキシアアルキル、C₁-7カルボキシアアルキル、C₁-7アミノアルキル、C₅-20アリール-C₁-7アルキルを含む）、C₃-20ヘテロシクリル、またはC₅-20アリール（例えばC₅-20カルボアリール、C₅-20ヘテロアリール、C₁-7アルキル-C₅-20アリールおよびC₅-20ハロアリールを含む）。 30

【0243】

1つの好適な実施形態において、置換基（本明細書中においてしばしばRで示される）は、以下に挙げる置換基から独立して選択される： 40

- F、-Cl、-Br、および-I；
- OH；
- OMe、-OEt、-O(tBu)、および-CH₂Ph；
- SH；
- SMe、-SEt、-S(tBu)、および-SCH₂Ph；
- C(=O)H；
- C(=O)Me、-C(=O)Et、-C(=O)(tBu)、および-C(=O)Ph；
- C(=O)OH；

$-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ 、および $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{tBu})$ ；
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$ 、および $-\text{C}(=\text{O})\text{NHEt}$ ；
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Et}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$ 、スクシンイミジル、およびマレイイミジル (*maleimidy l*)；
 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NHEt}$ 、 $-\text{NH}(\text{iPr})$ 、 $-\text{NH}(\text{nPr})$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{NEt}_2$ 、 $-\text{N}(\text{iPr})_2$ 、 $-\text{N}(\text{nPr})_2$ 、 $-\text{N}(\text{nBu})_2$ 、および $-\text{N}(\text{tBu})_2$ ；
 $-\text{CN}$ ；
 $-\text{NO}_2$ ；
 $-\text{Me}$ 、 $-\text{Et}$ 、 $-\text{nPr}$ 、 $-\text{iPr}$ 、 $-\text{nBu}$ 、 $-\text{tBu}$ ；
 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ；
 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、および $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ；
 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、および $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ；
 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ；ならびに、
 場合により置換されているフェニル。

10

【0244】

1つの好適な実施形態において、置換基（本明細書中においてしばしばRで示される）は、以下に挙げる基から独立して選択される： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OEt}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SMe}$ 、 $-\text{SEt}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{NEt}_2$ 、 $-\text{N}(\text{nPr})_2$ 、 $-\text{N}(\text{iPr})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{Et}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、および $-\text{Ph}$ 。

20

【0245】

1つの好適な実施形態において、置換基（本明細書中においてしばしばRで示される）は、以下に挙げる基から独立して選択される：ヒドロキシ、エーテル（例えば C_{1-7} アルコキシ）、エステル、アミド、アミノ、および C_{1-7} アルキル（例えば C_{1-7} ハロアルキル、 C_{1-7} ヒドロキシアルキル、 C_{1-7} カルボキシアルキル、 C_{1-7} アミノアルキル、 C_{5-20} アリール- C_{1-7} アルキルを含む）。

30

【0246】

1つの好適な実施形態において、置換基（本明細書中においてしばしばRで示される）は、以下に挙げる基から独立して選択される：

$-\text{OH}$ ；
 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OEt}$ 、 $-\text{O}(\text{tBu})$ 、および $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ；
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ 、および $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{tBu})$ ；
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$ 、および $-\text{C}(=\text{O})\text{NHEt}$ ；
 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NHEt}$ 、 $-\text{NH}(\text{iPr})$ 、 $-\text{NH}(\text{nPr})$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{NEt}_2$ 、 $-\text{N}(\text{iPr})_2$ 、 $-\text{N}(\text{nPr})_2$ 、 $-\text{N}(\text{nBu})_2$ 、および $-\text{N}(\text{tBu})_2$ ；
 $-\text{Me}$ 、 $-\text{Et}$ 、 $-\text{nPr}$ 、 $-\text{iPr}$ 、 $-\text{nBu}$ 、 $-\text{tBu}$ ；
 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ；
 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、および $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ；ならびに
 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 。

40

【0247】

置換基について、以下により詳細に説明する。

50

【0248】

C₁ - ₇ アルキル：本明細書中で使用される「C₁ - ₇ アルキル」という用語は、1～7個の炭素原子を有するC₁ - ₇ 炭化水素化合物から水素原子を除去することによって得られる一価の成分であって、脂肪族もしくは脂環式またはこれらの組合せであってもよく、また飽和、部分不飽和または完全不飽和であるものに関する。

【0249】

(置換されていない) 飽和線状C₁ - ₇ アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチルおよびn-ペンチル(アミル)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0250】

(置換されていない) 飽和分岐状C₁ - ₇ アルキル基の例としては、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、およびネオペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0251】

飽和脂環式(炭素環式とも呼ばれる)C₁ - ₇ アルキル基(「C₃ - ₇ シクロアルキル」基とも呼ばれる)の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびノルボルナン等の置換されていない基、ならびにメチルシクロプロピル、ジメチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、ジメチルシクロブチル、メチルシクロペンチル、ジメチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、シクロプロピルメチルおよびシクロヘキシルメチル等の置換されている基(例えばこのような基を含む基等)が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0252】

1個以上の炭素-炭素二重結合を有する(置換されていない)不飽和C₁ - ₇ アルキル基(「C₂ - ₇ アルケニル」基とも呼ばれる)の例としては、エテニル(ビニル、-CH=CH₂)、2-プロペニル(アリル、-CH=CH-CH₂)、イソプロペニル(-CH₃=CH₂)、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0253】

1個以上の炭素-炭素三重結合を有する(置換されていない)不飽和C₁ - ₇ アルキル基(「C₂ - ₇ アルキニル」基とも呼ばれる)の例としては、エチニル(ethynyl)(エチニル(ethinyl))および2-プロピニル(プロパルギル)が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0254】

1個以上の炭素-炭素二重結合を有する不飽和脂環式(炭素環式とも呼ばれる)C₁ - ₇ アルキル基(「C₃ - ₇ シクロアルケニル」基とも呼ばれる)の例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニル等の置換されていない基、ならびにシクロプロペニルメチルおよびシクロヘキセニルメチル等の置換された基(例えばこのような基を含む基)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0255】

置換されたC₃ - ₇ シクロアルキル基の更なる例としては、1個以上の他の環が縮合したもの、例えば以下に挙げるものから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない：インデン(C₉)、インダン(2,3-ジヒドロ-1H-インデン)(C₉)、テトラリン(tetralin)(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(C₁₀))、アダマンタン(C₁₀)、デカリン(デカヒドロナフタレン)(C₁₂)、フルオレン(C₁₃)、フェナレン(C₁₃)。例えば、2H-インデン-2-イルは、C₅ シクロアルキル基に置換基(フェニル)が縮合したものである。

40

【0256】

C₃ - ₂₀ ヘテロシクリル：本明細書中で使用される「C₃ - ₂₀ ヘテロシクリル」という用語は、1個または2個以上の環(例えばスピロ環、縮合環、または架橋環)を有し且つ3～20個の環原子(そのうちの1～10個は環ヘテロ原子である)を有するC₃ - ₂

50

0 ヘテロ環式化合物の環原子から水素原子を除去することにより得られる一価の成分であって、前記環のうちの少なくとも1個はヘテロ環である上記成分に関する。好ましくは、各環は3～7個の環原子を有し、これらのうちの1～4個は環ヘテロ原子である。

【0257】

この文脈において、接頭部（例えばC₃₋₂₀、C₃₋₇、C₅₋₆等）は、環原子（炭素原子またはヘテロ原子であるかにかかわらず）の数または環原子の数の範囲を示す。例えば、本明細書中に使用される「C₅₋₆ヘテロシクリル」という用語は、5個または6個の環原子を有するヘテロシクリル基に関する。ヘテロシクリル基の基の例としては、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、C₃₋₇ヘテロシクリル、C₅₋₇ヘテロシクリルが挙げられる。

10

【0258】

（非芳香族）単環式ヘテロシクリル基の例としては、以下に挙げるものから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない：

N₁：アジリジン（C₃）、アゼチジン（C₄）、ピロリジン（テトラヒドロピロール）（C₅）、ピロリン（例えば3-ピロリン、2,5-ジヒドロピロール）（C₅）、2H-ピロールまたは3H-ピロール（イソピロール、イソアゾール（*isobazole*））（C₅）、ペペリジン（C₆）、ジヒドロピリジン（C₆）、テトラヒドロピリジン（C₆）、アゼピン（C₇）；

O₁：オキシラン（C₃）、オキセタン（C₄）、オキソラン（テトラヒドロフラン）（C₅）、オキソール（*oxole*）（ジヒドロフラン）（C₅）、オキサン（テトラヒドロピラン）（C₆）、ジヒドロピラン（C₆）、ピラン（C₆）、オキセピン（C₇）；

20

S₁：チイラン（C₃）、チエタン（C₄）、チオラン（テトラヒドロチオフェン）（C₅）、チアン（テトラヒドロチオピラン）（C₆）、チエパン（*thiepane*）（C₇）；

O₂：ジオキソラン（C₅）、ジオキサン（C₆）、およびジオキセパン（C₇）；

O₃：トリオキサン（C₆）；

N₂：イミダゾリジン（C₅）、ピラゾリジン（ジアゾリジン（*diazolidine*））（C₅）、イミダゾリン（C₅）、ピラゾリン（ジヒドロピラゾール）（C₅）、ペペラジン（C₆）；

N₁O₁：テトラヒドロオキサゾール（C₅）、ジヒドロオキサゾール（C₅）、テトラヒドロイソオキサゾール（C₅）、ジヒドロイソオキサゾール（C₅）、モルホリン（C₆）、テトラヒドロオキサジン（C₆）、ジヒドロオキサジン（C₆）、オキサジン（C₆）；

30

N₁S₁：チアゾリン（C₅）、チアゾリジン（C₅）、チオモルホリン（C₆）；

N₂O₁：オキサジアジン（C₆）；

O₁S₁：オキサチオール（C₅）およびオキサチアン（チオキサン）（C₆）；ならびに

N₁O₁S₁：オキサチアジン（C₆）。

【0259】

置換された（非芳香族）単環式ヘテロシクリル基の例としては、糖類（環状）、例えばアラビノフラノース、リキソフラノース、リボフラノースおよびキシロフラノース等のフラノース（C₅）、ならびにアロピラノース、アルトロピラノース、グルコピラノース、マンノピラノース、グロピラノース、イドピラノース（*idopyranose*）、ガラクトピラノース、およびタロピラノース（*talopyranose*）等のピラノース（C₆）が挙げられる。

40

【0260】

ヘテロアリール基でもあるヘテロシクリル基の例を、アリール基と一緒に以下に記載する。

【0261】

C₅₋₂₀アリール：本明細書中で使用される「C₅₋₂₀アリール」という用語は、1

50

個または2個以上の環（例えば縮合環）を有し且つ5～20個の環原子を有する C_{5-20} 芳香族化合物（前記環のうちの少なくとも1個は芳香環である）の芳香環原子から水素原子を除去することにより得られる一価の成分に関する。好ましくは、各環は5～7個の環原子を有する。この文脈において、接頭部（例えば C_{3-20} 、 C_{5-7} 、 C_{5-6} 等）は、環原子（炭素原子またはヘテロ原子であるかにかかわらず）の数、または環原子の数の範囲を示す。例えば、本明細書中で使用される「 C_{5-6} アリール」という用語は、5個または6個の環原子を有するアリール基に関する。アリール基の基の例としては、 C_{3-20} アリール、 C_{5-7} アリール、 C_{5-6} アリールが挙げられる。

【0262】

環原子は、「カルボアリール基」（例えば C_{5-20} カルボアリール等）の場合のように、全て炭素原子であってよい。 10

【0263】

カルボアリール基の例としては、ベンゼン（即ちフェニル）（ C_6 ）、ナフタレン（ C_{10} ）、アズレン（ C_{10} ）、アントラセン（ C_{14} ）、フェナントレン（ C_{14} ）、ナフタセン（ C_{18} ）、およびピレン（ C_{16} ）から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0264】

縮合環（そのうちの少なくとも1個は芳香環である）を含むアリール基の例としては、インデン（ C_9 ）、イソインデン（ C_9 ）およびフルオレン（ C_{13} ）から誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。 20

【0265】

あるいは、環原子は、「ヘテロアリール基」の場合のように、1個以上のヘテロ原子（酸素、窒素および硫黄を含むがこれらに限定されない）を含み得る。この場合、該基は、便宜的に「 C_{5-20} ヘテロアリール」基と呼ばれ、ここで「 C_{5-20} 」は環原子（炭素原子またはヘテロ原子であるかにかかわらず）を示す。好ましくは、各環は5～7個の環原子を有し、そのうちの0～4個は環ヘテロ原子である。

【0266】

単環式ヘテロアリール基の例としては、以下から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない：

N_1 ：ピロール（アゾール）（ C_5 ）、ピリジン（アジン）（ C_6 ）； 30

O_1 ：フラン（オキソール）（ C_5 ）；

S_1 ：チオフェン（チオール）（ C_5 ）；

$N_1 O_1$ ：オキサゾール（ C_5 ）、イソオキサゾール（ C_5 ）、イソオキサジン（*isoxazine*）（ C_6 ）；

$N_2 O_1$ ：オキサジアゾール（フラザン）（ C_5 ）；

$N_3 O_1$ ：オキサトリアゾール（ C_5 ）；

$N_1 S_1$ ：チアゾール（ C_5 ）、イソチアゾール（ C_5 ）；

N_2 ：イミダゾール（1, 3-ジアゾール）（ C_5 ）、ピラゾール（1, 2-ジアゾール）（ C_5 ）、ピリダジン（1, 2-ジアジン）（ C_6 ）、ピリミジン（1, 3-ジアジン）（ C_6 ）（例えばシトシン、チミン、ウラシル）、ピラジン（1, 4-ジアジン）（ C_6 ）； 40

N_3 ：トリアゾール（ C_5 ）、トリアジン（ C_6 ）；ならびに

N_4 ：テトラゾール（ C_5 ）。

【0267】

縮合環を含むヘテロ環基（これらのうちの幾つかはヘテロアリール基でもある）の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：

ベンゾフラン（ O_1 ）、イソベンゾフラン（ O_1 ）、インドール（ N_1 ）、イソインドール（ N_1 ）、プリン（ N_4 ）（例えばアデニン、グアニン）、ベンゾイミダゾール（ N_2 ）、ベンゾオキサゾール（ $N_1 O_1$ ）、ベンゾイソオキサゾール（ $N_1 O_1$ ）、ベンゾジオキソール（ O_2 ）、ベンゾフラザン（ $N_2 O_1$ ）、ベンゾトリアゾール（ N_3 ）、 50

ベンゾチオフラン (S_1)、ベンゾチアゾール ($N_1 S_1$)、ベンゾチアジアゾール ($N_2 S$) から誘導される (2 個の縮合環を有する) C_9 ヘテロ環基；

ベンゾジオキサン (O_2)、キノリン (N_1)、イソキノリン (N_1)、ベンズオキサジン (benzoxazine) ($N_1 O_1$)、ベンゾジアジン (N_2)、ピリドピリジン (N_2)、キノキサリン (N_2)、キナゾリン (N_2) から誘導される (2 個の縮合環を有する) C_{10} ヘテロ環基；

カルバゾール (N_1)、ジベンゾフラン (O_1)、ジベンゾチオフエン (S_1) から誘導される (3 個の縮合環を有する) C_{13} ヘテロ環基；ならびに

アクリジン (N_1)、キサンテン (O_1)、フェノキサチイン ($O_1 S_1$)、フェナジン (N_2)、フェノキサジン ($N_1 O_1$)、フェノチアジン ($N_1 S_1$)、チアントレン (S_2)、フェナントリジン (N_1)、フェナントロリン (N_2)、フェナジン (N_2) から誘導される (3 個の縮合環を有する) C_{14} ヘテロ環基。 10

【0268】

—NH—基の形で窒素環原子を有するヘテロ環基 (ヘテロアリール基を含む) は、N—置換されていてもよい (つまり—NR—)。例えば、ピロールがN—メチル置換されて、N—メチルピロール (N-methylpyrrole) となってもよい。N—置換基の例としては、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} アリールおよびアシル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0269】

—N=基の形で窒素環原子を有するヘテロ環基 (ヘテロアリール基を含む) は、N—オキシドの形で置換されていてもよい (つまり—N(→O)=) (また—N⁺(→O⁻)=とも表される)。例えば、キノリンが置換されて、キノリンN—オキシドとなってもよいし、ピリジンが置換されてピリジンN—オキシドとなってもよいし、ベンゾフラザンが置換されてベンゾフラザンN—オキシド (ベンゾフロキサンのように知られる) となってもよい。 20

【0270】

環状基は、環炭素原子上にさらに1個以上のオキシ(=O)基を持ってもよい。このような基の単環式の例としては、以下のものから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない：

C_5 : シクロペンタノン、シクロペンテノン、シクロペンタジエノン； 30

C_6 : シクロヘキサノン、シクロヘキセノン、シクロヘキサジエノン；

O_1 : フラノン (C_5)、ピロン (C_6)；

N_1 : ピロリドン (ピロリジノン) (C_5)、ピペリジノン (ピペリドン) (C_6)、ピペリジンジオン (C_6)；

N_2 : イミダゾリドン (イミダゾリジノン) (C_5)、ピラゾロン (ピラゾリノン) (C_5)、ピペラジノン (C_6)、ピペラジンジオン (C_6)、ピリダジノン (C_6)、ピリミジノン (C_6) (例えばシトシン)、ピリミジンジオン (C_6) (例えばチミン、ウラシル)、バルビツール酸 (C_6)；

$N_1 S_1$: チアゾロン (thiazolone) (C_5)、イソチアゾロン (C_5)；

$N_1 O_1$: オキサゾリノン (oxazolinone) (C_5)。 40

【0271】

このような基の多環式の例としては、以下から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない：

C_9 : インデンジオン；

N_1 : オキシインドール (C_9)；

O_1 : ベンゾピロン (例えばクマリン、イソクマリン、クロモン等) (C_{10})；

$N_1 O_1$: ベンゾオキサゾリノン (C_9)、ベンゾオキサゾリノン (C_{10})；

N_2 : キナゾリンジオン (C_{10})；

N_4 : プリノン (purinone) (C_9) (例えばグアニン)。

【0272】

環炭素原子上に1個以上のオキソ(=O)基を持つ環状基のさらに他の例としては、以下から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない：

環状無水物(環中に $-C(=O)-O-C(=O)-$)(無水マレイン酸(C_5)、無水コハク酸(C_5)、およびグルタル酸無水物(C_6)を含むがこれらに限定されない)；環状炭酸エステル(環中に $O-C(=O)-O-$)、例えば炭酸エチレン(C_5)および1,2-炭酸プロピレン(C_5)等；

イミド(環中に $C(=O)-NR-C(=O)-$)(スクシンイミド(C_5)、マレイミド(C_5)、フタルイミド、およびグルタルイミド(C_6)を含むがこれらに限定されない)；

ラクトン(環状エステル、環中に $-O-C(=O)-$)(β -プロピオラクトン、 γ -ブチロラクトン、 δ -バレロラクトン(2-ピペリドン)、および ϵ -カプロラクトンを含むがこれらに限定されない)；

ラクタム(環状アミド、環中に $-NR-C(=O)-$)(β -プロピオラクタム(C_4)、 γ -ブチロラクタム(2-ピロリドン)(C_5)、 δ -バレロラクタム(C_6)、および ϵ -カプロラクタム(C_7)を含むがこれらに限定されない)；

2-オキサゾリドン(C_5)等の環状カルバメート(環中に $-O-C(=O)-NR-$)；

2-イミダゾリドン(C_5)およびピリミジン-2,4-ジオン(例えばチミン、ウラシル等)(C_6)等の環状尿素(環中に $NR-C(=O)-NR-$)。

【0273】

上記 C_1-7 アルキル、 C_3-20 ヘテロシクリル、および C_5-20 アリール基(単独のものまたは他の置換基の一部であるもの)自体は、場合により、これらの基および以下にさらに列挙する置換基から選択される1個以上の基で置換されていてもよい。

【0274】

水素： $-H$ 。特定の位置の置換基が水素である場合、便宜上、その化合物はその位置で「置換されていない」と言えることに注意されたい。

【0275】

ハロ： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、および $-I$ 。

【0276】

ヒドロキシ： $-OH$ 。

【0277】

エーテル： $-OR$ 、ここでRはエーテル置換基、例えば C_1-7 アルキル基(C_1-7 アルコキシ基とも呼ばれる、以下に説明)、 C_3-20 ヘテロシクリル基(C_3-20 ヘテロシクリルオキシ基(heterocycliloxy group)とも呼ばれる)、または C_5-20 アリール基(C_5-20 アリールオキシ基とも呼ばれる)、好ましくは C_1-7 アルキル基である。

【0278】

C_1-7 アルコキシ： $-OR$ 、ここでRは C_1-7 アルキル基である。 C_1-7 アルコキシ基の例としては、 $-OCH_3$ (メトキシ)、 $-OCH_2CH_3$ (エトキシ)および $-OC(CH_3)_3$ (tert-ブトキシ)が挙げられるがこれらに限定されない。

【0279】

オキソ(ケト、-オン)： $=O$ 。置換基としてオキソ基($=O$)を有する環状化合物および/または基の例としては、シクロペンタノンおよびシクロヘキサノン等の炭素環式化合物；ピロン、ピロリドン、ピラゾロン、ピラゾリノン、ピペリドン、ピペリジンジオン、ピペラジンジオン、およびイミダゾリドン等のヘテロ環式化合物；環状無水物(無水マレイン酸および無水コハク酸を含むがこれらに限定されない)；炭酸プロピレン等の環状炭酸エステル；イミド(スクシンイミドおよびマレイミドを含むがこれらに限定されない)；ラクトン(環状エステル、環中に $-O-C(=O)-$)(β -プロピオラクトン、 γ -ブチロラクトン、 δ -バレロラクトン、および ϵ -カプロラクトンを含むがこれらに限定されない)；ならびにラクタム(環状アミド、環中に $-NR-C(=O)-$)(β -プロ

10

20

30

40

50

ピオラクタム、 γ -ブチロラクタム、 δ -バレロラクタム、および ε -カプロラクタムを含むがこれらに限定されない)が挙げられるがこれらに限定されない。

【0280】

イミノ(イミン): $=NR$ 、ここで R はイミノ置換基、例えば水素、 $C_1 - 7$ アルキル基、 $C_3 - 20$ ヘテロシクリル基、または $C_5 - 20$ アリール基、好ましくは水素または $C_1 - 7$ アルキル基である。イミノ基の例としては、 $=NH$ 、 $=NMe$ 、 $=NEt$ 、および $=NPh$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0281】

ホルミル(カルバルデヒド、カルボキサルデヒド): $-C(=O)H$ 。

【0282】

アシル(ケト): $-C(=O)R$ 、ここで R はアシル置換基、例えば $C_1 - 7$ アルキル基($C_1 - 7$ アルキルアシルまたは $C_1 - 7$ アルカノイルとも呼ばれる)、 $C_3 - 20$ ヘテロシクリル基($C_3 - 20$ ヘテロシクリルアシルとも呼ばれる)、または $C_5 - 20$ アリール基($C_5 - 20$ アリールアシルとも呼ばれる)、好ましくは $C_1 - 7$ アルキル基である。アシル基の例としては、 $-C(=O)CH_3$ (アセチル)、 $-C(=O)CH_2CH_3$ (プロピオニル)、 $-C(=O)C(CH_3)_3$ (ブチリル)、および $-C(=O)Ph$ (ベンゾイル、フェノン)が挙げられるがこれらに限定されない。

【0283】

ハロゲン化アシル(ハロホルミル、ハロカルボニル): $-C(=O)X$ 、ここで X は $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ 、好ましくは $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である。

【0284】

カルボキシ(カルボン酸): $-COOH$ 。

【0285】

エステル(カルボキシレート、カルボン酸エステル、オキシカルボニル): $-C(=O)OR$ 、ここで R はエステル置換基、例えば、 $C_1 - 7$ アルキル基、 $C_3 - 20$ ヘテロシクリル基、または $C_5 - 20$ アリール基、好ましくは $C_1 - 7$ アルキル基である。エステルの例としては、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、および $-C(=O)OPh$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0286】

アシルオキシ(逆転エステル(reverse ester)): $-OC(=O)R$ 、ここで R はアシルオキシ置換基、例えば、 $C_1 - 7$ アルキル基、 $C_3 - 20$ ヘテロシクリル基、または $C_5 - 20$ アリール基、好ましくは $C_1 - 7$ アルキル基である。アシルオキシ基の例としては、 $-OC(=O)CH_3$ (アセトキシ)、 $-OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-OC(=O)Ph$ 、および $-OC(=O)CH_2Ph$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0287】

アミド(カルバモイル、カルバミル、アミノカルボニル、カルボキサミド): $-C(=O)NR^1R^2$ 、ここで R^1 および R^2 は独立して、アミノ基のところで定義されたアミノ置換基である。アミド基の例としては、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 、および $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、ならびに、 R^1 および R^2 が、これらが結合している窒素原子と一緒にヘテロ環構造を形成しているアミド基(例えば、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、およびピペラジノカルボニルの場合等)が挙げられるがこれらに限定されない。

【0288】

アシルアミド(アシルアミノ): $-NR^1C(=O)R^2$ 、ここで R^1 はアミド置換基、例えば、 $C_1 - 7$ アルキル基、 $C_3 - 20$ ヘテロシクリル基、または $C_5 - 20$ アリール基、好ましくは $C_1 - 7$ アルキル基であり、および R^2 はアシル置換基、例えば、 $C_1 - 7$ アルキル基、 $C_3 - 20$ ヘテロシクリル基、または $C_5 - 20$ アリール基、好ましくは $C_1 - 7$ アルキル基である。アシルアミド基の例としては、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-$

10

20

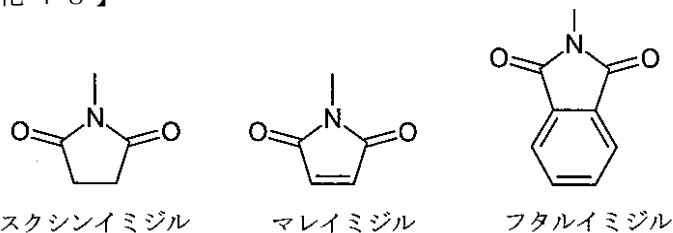
30

40

50

$\text{NHC} (= \text{O}) \text{CH}_2 \text{CH}_3$ 、および $-\text{NHC} (= \text{O}) \text{Ph}$ が挙げられるが、これらに限定されない。 R^1 および R^2 は一緒になって、例えばスクシンイミジル、マレイミジルおよびフタルイミジル：

【化 4 8】



10

の場合のように、環状構造を形成し得る。

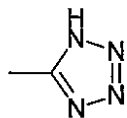
【0 2 8 9】

チオアミド（チオカルバミル）： $-\text{C} (= \text{S}) \text{NR}^1 \text{R}^2$ 、ここで R^1 および R^2 は独立して、アミノ基のところで定義したアミノ置換基である。アミド基の例としては、 $-\text{C} (= \text{S}) \text{NH}_2$ 、 $-\text{C} (= \text{S}) \text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C} (= \text{S}) \text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{C} (= \text{S}) \text{NHCH}_2 \text{CH}_3$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0 2 9 0】

テトラゾリル：4 個の窒素原子および 1 個の炭素原子を有する 5 員芳香環：

【化 4 9】



20

【0 2 9 1】

アミノ： $-\text{NR}^1 \text{R}^2$ 、ここで R^1 および R^2 は独立して、アミノ置換基、例えば、水素、 $\text{C}_1 - 7$ アルキル基（ $\text{C}_1 - 7$ アルキルアミノまたはジ- $\text{C}_1 - 7$ アルキルアミノとも呼ばれる）、 $\text{C}_3 - 20$ ヘテロシクリル基、または $\text{C}_5 - 20$ アリール基、好ましくは H もしくは $\text{C}_1 - 7$ アルキル基であるか、または、「環状」アミノ基の場合、 R^1 および R^2 はこれらが結合している窒素原子と一緒に、4 ～ 8 個の環原子を有するヘテロ環を形成する。アミノ基の例としては、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2 \text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{NHPh}$ が挙げられるがこれらに限定されない。環状アミノ基の例としては、アジリジノ（aziridino）、アゼチジノ（azetidino）、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、およびチオモルホリノが挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0 2 9 2】

ニトロ： $-\text{NO}_2$ 。

ニトロソ： $-\text{NO}$ 。

アジド： $-\text{N}_3$ 。

シアノ（ニトリル、カルボニトリル）： $-\text{CN}$ 。

40

イソシアノ： $-\text{NC}$ 。

シアネート： $-\text{OCN}$ 。

イソシアネート： $-\text{NCO}$ 。

チオシアノ（チオシアネート）： $-\text{SCN}$ 。

イソチオシアノ（イソチオシアネート）： $-\text{NCS}$ 。

スルフヒドリル（チオール、メルカプト）： $-\text{SH}$ 。

【0 2 9 3】

チオエーテル（スルフィド）： $-\text{SR}$ 、ここで R はチオエーテル置換基、例えば、 $\text{C}_1 - 7$ アルキル基（ $\text{C}_1 - 7$ アルキルチオ基とも呼ばれる）、 $\text{C}_3 - 20$ ヘテロシクリル基、または $\text{C}_5 - 20$ アリール基、好ましくは $\text{C}_1 - 7$ アルキル基である。 $\text{C}_1 - 7$ アルキル

50

チオ基の例としては、 $-SCH_3$ および $-SCH_2CH_3$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0294】

スルホン酸（スルホ）： $-S(=O)_2OH$ 。

【0295】

スルホネート（スルホン酸エステル）： $-S(=O)_2OR$ 、ここでRはスルホネート置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、または C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルホネート基の例としては、 $-S(=O)_2OCH_3$ および $-S(=O)_2OCH_2CH_3$ が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0296】

スルホン（スルホニル）： $-S(=O)_2R$ 、ここでRはスルホン置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、または C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルホン基の例としては、 $-S(=O)_2CH_3$ （メタンスルホニル、メシル）、 $-S(=O)_2CF_3$ 、 $-S(=O)_2CH_2CH_3$ 、および 4-メチルフェニルスルホニル（トシル）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0297】

スルホニルオキシ： $-OS(=O)_2R$ 、ここでRはスルホニルオキシ置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、または C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルホニルオキシ基の例としては、 $-OS(=O)_2CH_3$ および $-OS(=O)_2CH_2CH_3$ が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0298】

スルフィニルオキシ： $-OS(=O)R$ 、ここでRはスルフィニルオキシ置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、または C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルフィニルオキシ基の例としては、 $-OS(=O)CH_3$ および $-OS(=O)CH_2CH_3$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0299】

スルファミノ： $-NR^1S(=O)_2OH$ 、ここで R^1 は、アミノ基のところで定義したようなアミノ置換基である。スルファミノ基の例としては、 $-NHS(=O)_2OH$ および $-N(CH_3)S(=O)_2OH$ が挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0300】

スルホンアミノ： $-NR^1S(=O)_2R$ 、ここで R^1 は、アミノ基のところで定義したようなアミノ置換基であり、およびRはスルホンアミノ置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、または C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルホンアミノ基の例としては、 $-NHS(=O)_2CH_3$ および $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0301】

スルフィンアミノ： $-NR^1S(=O)R$ 、ここで R^1 は、アミノ基のところで定義したようなアミノ置換基であり、およびRはスルフィンアミノ置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、または C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルフィンアミノ基の例としては、 $-NHS(=O)CH_3$ および $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$ が挙げられるがこれらに限定されない。

40

【0302】

スルファミル： $-S(=O)NR^1R^2$ 、ここで R^1 および R^2 は独立して、アミノ基のところで定義したようなアミノ置換基である。スルファミル基の例としては、 $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)NH(CH_3)$ 、 $-S(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、および $-S(=O)NHPH$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0303】

スルホンアミド： $-S(=O)_2NR^1R^2$ 、ここで R^1 および R^2 は独立して、アミノ

50

基のところで定義したようなアミノ置換基である。スルホンアミド基の例としては、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_3)$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$ 、および $-S(=O)_2NHPh$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0304】

上記のように、 C_{1-7} アルキル基は、例えば、ヒドロキシ(C_{1-7} ヒドロキシアルキル基とも呼ばれる)、 C_{1-7} アルコキシ(C_{1-7} アルコキシアルキル基とも呼ばれる)、アミノ(C_{1-7} アミノアルキル基とも呼ばれる)、ハロ(C_{1-7} ハロアルキル基とも呼ばれる)、カルボキシ(C_{1-7} カルボキシアルキル基とも呼ばれる)、および C_{5-20} アリール(C_{5-20} アリール- C_{1-7} アルキル基とも呼ばれる)で置換されていてもよい。

【0305】

同様に、 C_{5-20} アリール基は、例えば、ヒドロキシ(C_{5-20} ヒドロキシアリール基とも呼ばれる)、ハロ(C_{5-20} ハロアリール基とも呼ばれる)、アミノ(C_{5-20} アミノアリール基とも呼ばれる、例えばアニリンの場合など)、 C_{1-7} アルキル(C_{1-7} アルキル- C_{5-20} アリール基とも呼ばれる、例えばトルエンの場合など)、および C_{1-7} アルコキシ(C_{1-7} アルコキシ- C_{5-20} アリール基とも呼ばれる、例えばアニソールの場合など)で置換されていてもよい。

【0306】

このような置換された基のこれら及び他の具体例も以下に記載する。

【0307】

C_{1-7} ハロアルキル基：本明細書中で使用される「 C_{1-7} ハロアルキル基」という用語は、少なくとも1個の水素原子(例えば1個、2個、3個)がハロゲン原子(例えばF、Cl、Br、I)に置き換えられた C_{1-7} アルキル基に関する。2個以上の水素原子がハロゲン原子に置き換えられている場合、これらのハロゲン原子はそれぞれ同じものであっても、または異なるものであってもよい。全ての水素原子がハロゲン原子に置き換えられていてもよく、その場合、該基は便宜上「 C_{1-7} 過ハロアルキル(perhaloalkyl)基」と呼ばれる場合もある。 C_{1-7} ハロアルキル基の例としては、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0308】

C_{1-7} ヒドロキシアルキル：本明細書中で使用される「 C_{1-7} ヒドロキシアルキル基」という用語は、少なくとも1個の水素原子がヒドロキシ基に置き換えられた C_{1-7} アルキル基に関する。 C_{1-7} ヒドロキシアルキル基の例としては、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、および $-CH(OH)CH_2OH$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0309】

C_{1-7} カルボキシアルキル：本明細書中で使用される「 C_{1-7} カルボキシアルキル基」という用語は、少なくとも1個の水素原子がカルボキシ基に置き換えられた C_{1-7} アルキル基に関する。 C_{1-7} カルボキシアルキル基の例としては、 $-CH_2COOH$ および $-CH_2CH_2COOH$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0310】

C_{1-7} アミノアルキル：本明細書中で使用される「 C_{1-7} アミノアルキル基」という用語は、少なくとも1個の水素原子がアミノ基に置き換えられた C_{1-7} アルキル基に関する。 C_{1-7} アミノアルキル基の例としては、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、および $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0311】

C_{1-7} アルキル- C_{5-20} アリール：本明細書中で使用される「 C_{1-7} アルキル- C_{5-20} アリール」という用語は、 C_{1-7} アルキル基で置換された特定の C_{5-20} アリール基を表す。このような基の例としては、トリル(トルエンの場合など)、キシリル(キシレンの場合など)、メシチル(メシチレンの場合など)、スチリル(スチレンの

場合など)、およびクメニル (クメンの場合など) が挙げられるがこれらに限定されない。

【0312】

C_{5-20} アリール- C_{1-7} アルキル: 本明細書中で使用される「 C_{5-20} アリール- C_{1-7} アルキル」という用語は、 C_{5-20} アリール基で置換された特定の C_{1-7} アルキル基を表す。このような基の例としてはベンジル (フェニルメチル)、トリルメチル、フェニルエチル、およびトリフェニルメチル (トリチル) が挙げられるがこれらに限定されない。

【0313】

C_{5-20} ハロアリール: 本明細書中で使用される「 C_{5-20} ハロアリール」という用語は、1個以上のハロ基で置換された特定の C_{5-20} アリール基を表す。このような基の例としては、ハロフェニル (例えばフルオロフェニル、クロロフェニル、ブromoフェニル、またはヨードフェニルであって、オルト-、メタ-、もしくはパラ-置換型のもの)、ジハロフェニル、トリハロフェニル、テトラハロフェニル、およびペンタハロフェニルが挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0314】

2座配位置換基

幾つかの置換基は2座配位である、つまり共有結合可能な2つの位置を有する。例えば、2座配位基は、2個の異なる基上の2個の異なる原子に共有結合して、これらの基の間のリンカーとして機能し得る。あるいは、2座配位基は、同じ基上の2個の異なる原子に共有結合して、自身が結合しているこれら2個の原子 (及びあれば介在原子) と共に、環状または環構造を形成し得る。このように、2座配位置換基は、ヘテロ環状の基/化合物および/または芳香族の基/化合物を生じさせ得る。典型的には、環は3~8個の環原子を有し、これらの環原子は、炭素または2価のヘテロ原子 (例えばホウ素、ケイ素、窒素、リン、酸素、および硫黄、一般には窒素、酸素および硫黄) であり、また前記環原子の間の結合は、該環原子の原子価に応じて一重結合または二重結合である。典型的には、2座配位基は、親基の中の近接原子 (つまり隣接原子) に共有結合している。

20

【0315】

C_{1-7} アルキレン: 本明細書中で使用される「 C_{1-7} アルキレン」という用語は、1~7個の炭素原子を有する C_{1-7} 炭化水素化合物 (脂肪族もしくは脂環式またはこれらの組合せであってもよく、また飽和であっても、部分不飽和であっても、または完全に不飽和であってもよい) の2個の水素原子 (両方とも同じ炭素原子から、または2個の異なる炭素原子の各々から1個ずつ) を除去することによって得られる2座配位成分に関する。

30

【0316】

線状飽和 C_{1-7} アルキレン基の例としては、 $-(CH_2)_n-$ (ここでnは1~7の整数である)、例えば、 $-CH_2-$ (メチレン)、 $-CH_2CH_2-$ (エチレン)、 $-CH_2CH_2CH_2-$ (プロピレン)、および $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (ブチレン) が挙げられるがこれらに限定されない。

【0317】

分岐状飽和 C_{1-7} アルキレン基の例としては、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 、および $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ が挙げられるがこれらに限定されない。

40

【0318】

線状部分不飽和 C_{1-7} アルキレン基の例としては、 $-CH=CH-$ (ビニレン)、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH=CH-$ 、およ

50

び $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0319】

分岐状部分不飽和 C_{1-7} アルキレン基の例としては、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ が挙げられるがこれらに限定されない。

【0320】

脂環式飽和 C_{1-7} アルキレン基の例としては、シクロペンチレン（例えば、シクロペンタ-1, 3-イレン）、およびシクロヘキシレン（例えば、シクロヘキサ-1, 4-イレン）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0321】

脂環式部分不飽和 C_{1-7} アルキレン基の例としては、シクロペンテニレン（例えば、4-シクロペンテン-1, 3-イレン）、シクロヘキセニレン（例えば、2-シクロヘキセン-1, 4-イレン、3-シクロヘキセン-1, 2-イレン、2, 5-シクロヘキサジエン-1, 4-イレン）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0322】

C_{5-20} アリーレン：本明細書中で使用される「 C_{5-20} アリーレン」という用語は、1個または2個以上の環（例えば縮合環）を有し且つ5～20個の環原子を有し、前記環のうちの少なくとも1個は芳香環である C_{5-20} 芳香族化合物の2個の水素原子（2個の異なる環原子の各々から1個ずつ）を除去することによって得られる2座配位成分に関する。好ましくは、各環は5～7個の環原子を有する。

【0323】

環原子は、「カルボアリーレン基」の場合のように全て炭素原子であってもよく、この場合、該基は便宜上「 C_{5-20} カルボアリーレン」基と呼ばれる場合もある。

【0324】

あるいは、環原子は、「ヘテロアリーレン基」の場合のように、1個以上のヘテロ原子（酸素、窒素、および硫黄等を含むがこれらに限定されない）を含み得る。この場合、該基は便宜上「 C_{5-20} ヘテロアリーレン」基（ここで「 C_{5-20} 」は環原子（炭素原子またはヘテロ原子であるかにかかわらず）を示す）と呼ばれる場合もある。好ましくは、各環は5～7個の環原子を有し、これらのうちの0～4個は環ヘテロ原子である。

【0325】

環ヘテロ原子を持たない C_{5-20} アリーレン基（即ち、 C_{5-20} カルボアリーレン基）の例としては、ベンゼン（即ち、フェニル）（ C_6 ）、ナフタレン（ C_{10} ）、アントラセン（ C_{14} ）、フェナントレン（ C_{14} ）、およびピレン（ C_{16} ）から誘導されるものが挙げられるがこれらに限定されない。

【0326】

C_{5-20} ヘテロアリーレン基の例としては、フラン（オキサール）、チオフェン（チオール）、ピロール（アゾール）、イミダゾール（1, 3-ジアゾール）、ピラゾール（1, 2-ジアゾール）、トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、およびオキサトリアゾールから誘導される C_5 ヘテロアリーレン基、ならびにイソオキサジン（isoxazine）、ピリジン（アジン）、ピリダジン（1, 2-ジアジン）、ピリミジン（1, 3-ジアジン；例えば、シトシン、チミン、ウラシル）、ピラジン（1, 4-ジアジン）、トリアジン、テトラゾール、およびオキサジアゾール（フラザン）から誘導される C_6 ヘテロアリーレン基が挙げられるがこれらに限定されない。

【0327】

C_{5-20} アリーレン- C_{1-7} アルキレン：本明細書中で使用される「 C_{5-20} アリーレン- C_{1-7} アルキレン」という用語は、 C_{5-20} アリーレン成分（-アリーレン-）が、 C_{1-7} アルキレン成分（-アルキレン-）に結合したもの（つまり-アリーレン-アルキレン-）を含む、2座配位成分に関する。

【0328】

10

20

30

40

50

C₅-₂₀ アリーレン-C₁-₇ アルキレン基の例としては、フェニレン-メチレン、フェニレン-エチレン、フェニレン-プロピレン、およびフェニレン-エテニレン（フェニレン-ビニレンとしても知られる）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0329】

C₅-₂₀ アルキレン-C₁-₇ アリーレン：本明細書中で使用される「C₅-₂₀ アルキレン-C₁-₇ アリーレン」という用語は、C₅-₂₀ アルキレン成分（-アルキレン-）がC₁-₇ アリーレン成分（-アリーレン-）に結合したもの（つまり-アルキレン-アリーレン-）を含む、2座配位成分に関する。

【0330】

C₅-₂₀ アルキレン-C₁-₇ アリーレン基の例としては、メチレン-フェニレン、エチレン-フェニレン、プロピレン-フェニレン、およびエテニレン-フェニレン（ビニレン-フェニレンとしても知られる）が挙げられるがこれらに限定されない。

上記には、これらの置換基の、周知のイオン形態、塩、溶媒和物（例えば水和物）、および保護された形態が含まれる。例えば、カルボン酸（-COOH）について言及する場合は、カルボキシラートイオン（-COO⁻）も含む。同様に、アミノ基について言及する場合は、そのアミノ基の塩（例えば塩酸塩）を含む。またヒドロキシル基について言及する場合、ヒドロキシル基の一般的な保護された形態も含む。同様に、アミノ基について言及する場合は、アミノ基の一般的な保護された形態も含む。

【0331】

頭辞語

便宜上、本明細書中において多くの化学的成分は、周知の省略形（メチル（Me）、エチル（Et）、n-プロピル（nPr）、イソ-プロピル（iPr）、n-ブチル（nBu）、tert-ブチル（tBu）、n-ヘキシル（nHex）、シクロヘキシル（cHex）、フェニル（Ph）、ビフェニル（biPh）、ベンジル（Bn）、ナフチル（naph）、メトキシ（MeO）、エトキシ（EtO）、ベンゾイル（Bz）、およびアセチル（Ac）等が挙げられるがこれらに限定されない）を用いて表される。

【0332】

便宜上、本明細書中において多くの化合物は、周知の省略形（メタノール（MeOH）、エタノール（EtOH）、イソ-プロパノール（i-PrOH）、メチルエチルケトン（MEK）、酢酸（AcOH）、ジクロロメタン（塩化メチレン、DCM）、トリフルオロ酢酸（TFA）、ジメチルホルムアミド（DMF）、およびテトラヒドロフラン（THF）等が挙げられるがこれらに限定されない）を用いて表される。

【0333】

異性体、塩、水和物、保護された形態、およびプロドラッグ

ある化合物は、1つ以上の特定の幾何異性体、光学異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、立体異性体、互変異性体、配座異性体、もしくはアノマー [シス形およびトランス形；E形およびZ形；c形、t形、およびr形；エンド形およびエキソ形；R形、S形、およびメソ形；D形およびL形；（+）形および（-）形；ケト形、エノール形、およびエノラート形；シン形およびアンチ形；sc（シンクリナル、synclinal）形およびac（アンチクリナル、anticlinal）形；α形およびβ形；アキシアル形およびエクアトリアル形；舟形、いす形、ねじれ形、エンベロープ形および半いす形（halfchair-form）；ならびにこれらの組合せを含むがこれらに限定されない]（以下まとめて「異性体」または「異性体形態」と呼ぶ）として存在し得る。

【0334】

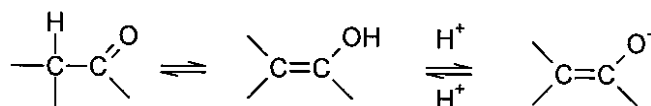
以下に説明するように互変異性体を除き、本明細書中で使用される「異性体」という用語から、構造（または構成的）異性体（すなわち空間における原子の位置が単に異なるのではなく原子間の接続が異なる異性体）が特に除外されることに注意されたい。例えば、メトキシ基（-OCH₃）について言及する場合、その構造異性体であるヒドロキシメチル基（-CH₂OH）を含むと考えるべきではない。同様に、オルト-クロロフェニルにつ

いて言及する場合、その構造異性体であるメタークロロフェニルを含むと考えるべきではない。ただし、構造のあるクラスについて言及する場合、そのクラスに該当する構造的な異性体形態も含み得る（例えば、 $C_1 - 7$ アルキルは *n*-プロピルおよびイソプロピルを含み；ブチルは *n*-、イソ-、*sec*-、および *tert*-ブチルを含み；メトキシフェニルはオルト-、メター-、およびパラ-メトキシフェニルを含む）。

【0335】

上記の例外は、互変異性体、例えば、ケト形、エノール形、およびエノラート形（例えば、以下の互変異性ペアの場合等）には当てはまらない：ケト／エノール（以下に表す）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、*N*-ニトロソ／ヒドロキシアゾ、およびニトロ／*aci*-ニトロ。 10

【化50】



【0336】

特に、「異性体」という用語には、1個以上の同位体置換（*isotopic substitution*）を有する化合物が含まれることに注意されたい。例えば、Hは、 ^1H 、 ^2H （D）、および ^3H （T）を含む任意の同位体形態であってもよく、Cは、 ^{12}C 、 ^{13}C 、および ^{14}C を含む任意の同位体形態であってもよく、Oは、 ^{16}O および ^{18}O を含む任意の同位体形態であってもよい、等である。 20

【0337】

特に断らない限り、特定の化合物について言及した場合は、このような異性体（そのラセミ混合物や他の混合物を含む）を全て含む。このような異性体形態の調製方法（例えば不斉合成法）および分離方法（例えば分別結晶およびクロマトグラフ手段によるもの）は、当分野で公知のものであるか、または本明細書中に教示されている方法を既知の方法で適用することによって簡単に得られるものである。

【0338】

特に断らない限り、特定の化合物について言及した場合、そのイオン形態、塩、溶媒和物（例えば水和物）、保護された形態、およびプロドラッグ（例えば以下に説明するものなど）も含む。 30

【0339】

活性化合物の対応する塩（例えば薬学的に許容される塩）を調製する、精製する、および／または扱うことが便利であるまたは望ましい場合がある。薬学的に許容される塩の例は、Berge, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19 に記載されている。

【0340】

例えば、化合物が陰イオンである場合または陰イオンでありうる官能基を有する場合（例えば、 $-\text{COOH}$ は $-\text{COO}^-$ でありうる）、塩は、適当な陽イオンとともに形成される。適当な無機陽イオンの例としては、 Na^+ および K^+ 等のアルカリ金属イオン、 Ca^{2+} および Mg^{2+} 等のアルカリ土類金属陽イオン、ならびに Al^{3+} 等の他の陽イオンが挙げられるがこれらに限定されない。適当な有機陽イオンの例としては、アンモニウムイオン（即ち、 NH_4^+ ）および置換アンモニウムイオン（例えば、 NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+ ）が挙げられるがこれらに限定されない。幾つかの適当な置換アンモニウムイオンの例としては、以下のものから誘導されるイオンが挙げられる：エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン。一般的な第四アンモニウムイオンの例は、 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ である。 40 40

【0341】

その化合物が陽イオンである場合、または陽イオンでありうる官能基を有する場合（例えば、 $-\text{NH}_2$ は $-\text{NH}_3^+$ であってもよい）、塩は適当な陰イオンとともに形成されうる。適当な無機陰イオンの例としては、以下の無機酸から誘導されるイオンが挙げられるがこれらに限定されない：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、および亜リン酸。適当な有機陰イオンの例としては、以下の有機酸から誘導される陰イオンが挙げられるがこれらに限定されない：酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセチルオキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタン

10

【0342】

活性化合物の対応する溶媒和物を調製する、精製する、および／または扱うことが便利であるまたは望ましい場合がある。「溶媒和物」という用語は、本明細書中において、溶質（例えば活性化合物、活性化合物の塩等）と溶媒との複合体を指すために一般的意味で用いられる。溶媒が水である場合、溶媒和物は便宜上、水和物（例えば、一水化物、二水化物、三水化物等）と呼ばれる場合もある。

【0343】

活性化合物を化学的に保護された形態で調製する、精製する、および／または扱うことが便利であるまたは望ましい場合がある。本明細書中で使用される「化学的に保護された形態」という用語は、1個以上の反応性官能基が望ましくない化学反応から保護されている、即ち保護された基もしくは保護基（マスキングされた基またはマスキング基としても知られる）の形態である化合物に関する。反応性官能基を保護することにより、保護された基に影響を及ぼすことなく、他の保護されていない反応性官能基が関与する反応を行うことができる。保護基は、通常は後の工程で、その分子の他の部分に実質的な影響を及ぼすことなく、除去される。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green および P. Wuts, Wiley, 1991)、ならびに Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green および P. Wuts; 第3版; John Wiley and Sons, 1999) を参照されたい。

20

30

【0344】

例えば、ヒドロキシ基は、エーテル ($-\text{OR}$) またはエステル ($-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$) として（例えば、*t*-ブチルエーテル、ベンジル、ベンズヒドリル（ジフェニルメチル）、またはトリチル（トリフェニルメチル）エーテル、トリメチルシリルまたは *t*-ブチルジメチルシリルエーテル、またはアセチルエステル ($-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OAc}$) として）保護され得る。

【0345】

例えば、アルデヒドもしくはケトン基は、例えば第一アルコールとの反応により、カルボニル基 ($>\text{C}=\text{O}$) がジエーテル ($>\text{C}(\text{OR})_2$) に変換されたアセタールまたはケ

40

【0346】

例えば、アミン基は、例えばアミド ($-\text{NRCO}-\text{R}$) またはウレタン ($-\text{NRCO}-\text{OR}$) として、例えば、メチルアミド ($-\text{NHCO}-\text{CH}_3$) として；ベンジルオキシアミド ($-\text{NHCO}-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{Cbz}$) として；*t*-ブトキシアミド ($-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NH}-\text{Boc}$) として；2-ビフェニル-2-ポロポキシアミド ($-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{Bpoc}$) として、9-フルオレニルメトキシアミド ($-\text{NH}-\text{Fmoc}$) として、6-ニトロベラトリオキシアミド (6-nitroveratryloxy amide) ($-\text{NH}-\text{Nvoc}$

50

）として、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド（ $-\text{NH}-\text{T e o c}$ ）として、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシアミド（ $-\text{NH}-\text{T r o c}$ ）として、アリルオキシアミド（ $-\text{NH}-\text{A l l o c}$ ）として、2-（ $-\text{フェニルスルホニル}$ ）エチルオキシアミド（ $-\text{NH}-\text{P s e c}$ ）として；または適当な場合（例えば、環状アミン）、ニトロキシドラジカル（ $>\text{N}-\text{O}\cdot$ ）として、保護され得る。

【0347】

例えば、カルボン酸基は、エステルまたはアミドとして、例えばベンジルエステル、 t -ブチルエステル、メチルエステル、またはメチルアミドとして保護され得る。

【0348】

例えば、チオール基は、チオエーテル（ $-\text{S R}$ ）として、例えばベンジルチオエーテル、アセトアミドメチルエーテル（ $-\text{S}-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ）として保護され得る。

【0349】

活性化化合物をプロドラッグの形態で調製する、精製する、および／または扱うことが便利であるまたは望ましい場合がある。本明細書中で使用される「プロドラッグ」という用語は、代謝されたときに所望の活性化化合物を生成する化合物に関する。典型的には、プロドラッグは不活性であるかまたは活性化化合物に比べて活性が低い、扱い、投与、または代謝特性において有利なものである。例えば、あるプロドラッグは活性化化合物のエステルであり、代謝分解中にエステル基が切断されて活性薬物が得られる。また、あるプロドラッグは、酵素的に活性化されて活性化化合物を生成するか、またはさらなる化学反応によって活性化化合物を生成する化合物を生成する。例えば、プロドラッグは、糖誘導体または他の配糖体結合体であっても、アミノ酸エステル誘導体であってもよい。

【0350】

合成

ここでは、本発明の化合物の化学合成法について幾つか記載する。これらの方法は、本発明の範囲内で更なる化合物を合成し易くするために、既知の方法で改変および／または適用してもよい。

【0351】

本発明の化合物は、例えば本明細書中に記載される方法によって、またはこれらの方法もしくは他の周知方法を周知の方法で適用することによって、調製できる。

【0352】

1つの方法において、ペンダントヒドロキシ基を有する適当な樹脂を、保護されたアミノ基を有する適当なカルボン酸と反応させて、エステル基を介して固相支持体に結合され且つ末端に保護されたアミノ基を有するペンダント基を形成させる。次に、この末端の保護されたアミノ基を適当なアリールカルボン酸と反応させ、末端アリールアミドを得る。次にヒドロキシルアミンを用いて、得られた化合物を樹脂から切断し、所望のカルバミン酸を得る。

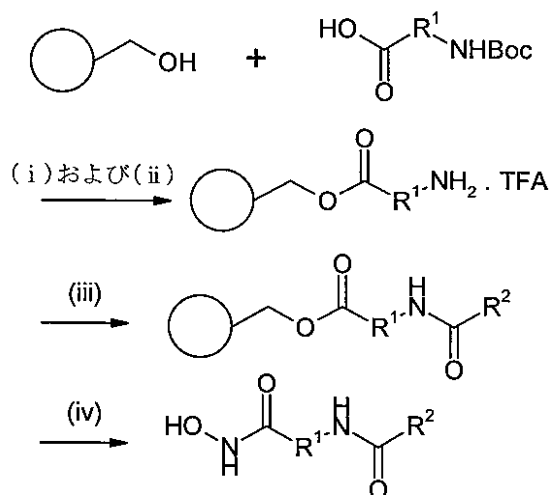
【0353】

このアプローチの一例を以下に示す。ここで、樹脂は $\text{A r g o G e l J}-\text{OH}$ 樹脂であり、反応条件は以下の通りである：（i） D I C 、 D M A P 、 D C M 、室温、4時間；（ii） $\text{D C M}/\text{T F A}/\text{T E S}$ （70：25：5、 v/v ）、室温、30分；（iii）アリールカルボン酸、 H O B T 、 T B T U 、 D I P E A 、 N M P 、室温、16時間；（iv）50% NH_2OH 、ジオキサン、室温、48時間。

【0354】

スキーム1

【化51】



10

【0355】

他の方法において、アリール-アルキル-カルボン酸を、末端に保護されたカルボン酸（例えばエステルとして）を有する適当なアミンと反応させて、一方にアリールアミドを、および他方に保護されたカルボン酸を有する生成物を形成する。次に、保護されたカルボン酸を脱保護し、この反応物をヒドロキシルアミンと反応させて、所望のカルバミン酸を得る。

20

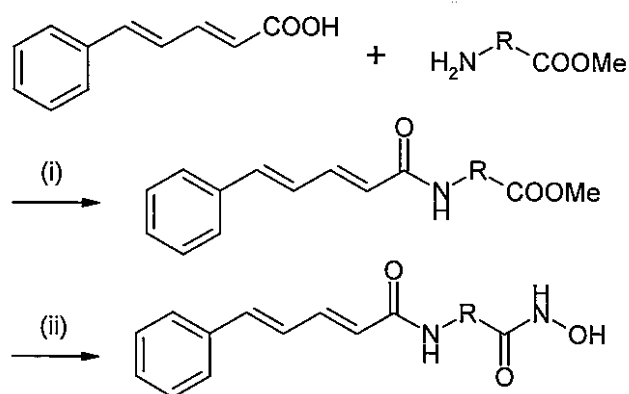
【0356】

このアプローチの一例を以下に示す。ここで反応条件は以下の通りである：(i) 1, 1'-カルボニル-ジイミダゾール、TEA、THF、室温、6時間；(ii) NH₂OH、室温、4時間。

【0357】

スキーム2

【化52】



30

【0358】

他の方法において、m-アミノフェニルアクリル酸メチルエステルをフェニルアクリロイルクロリドと反応させ、生成物をメタノール中のヒドロキシルアミン及び水酸化ナトリウムと反応させて、所望のカルバミン酸を得る。

40

【0359】

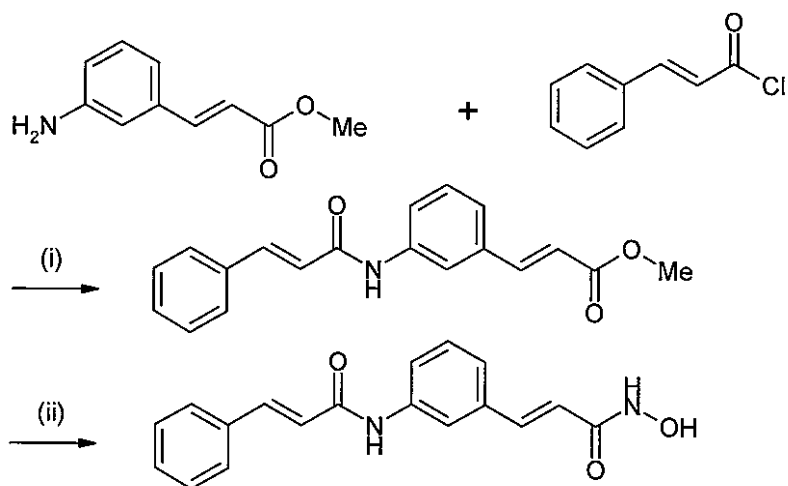
このアプローチの一例を以下に示す。ここで反応条件は以下の通りである：(i) NaHCO₃、H₂O、THF、室温、1時間；(ii) NaOH/MeOH-H₂O、NH₂OH、室温、1.5時間。

【0360】

スキーム3

【化53】

50



10

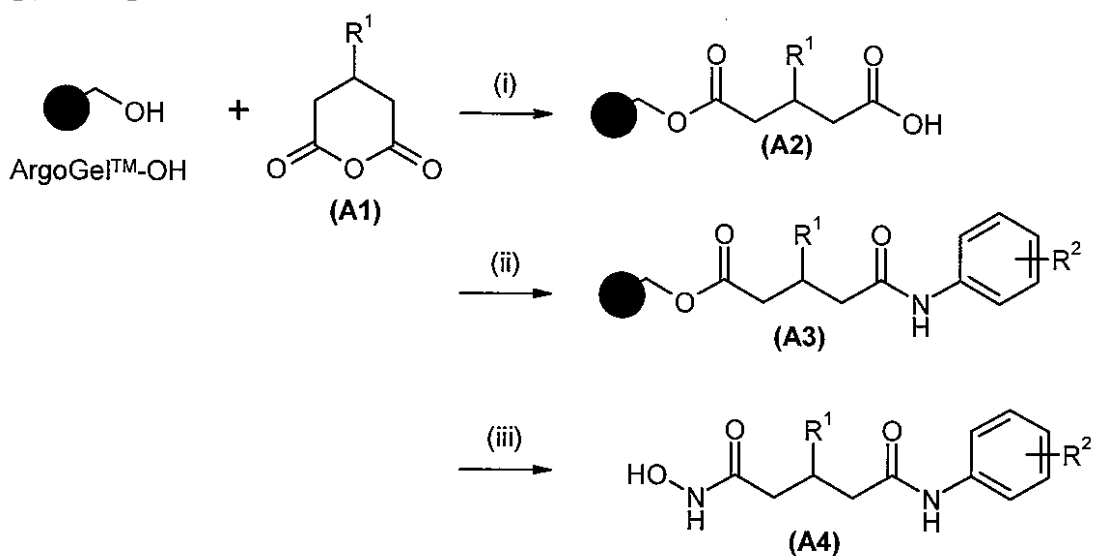
【0361】

本発明の化合物の更なる合成方法を以下に示し、以下の実施例で例示する。

【0362】

スキーム 4

【化54】



20

30

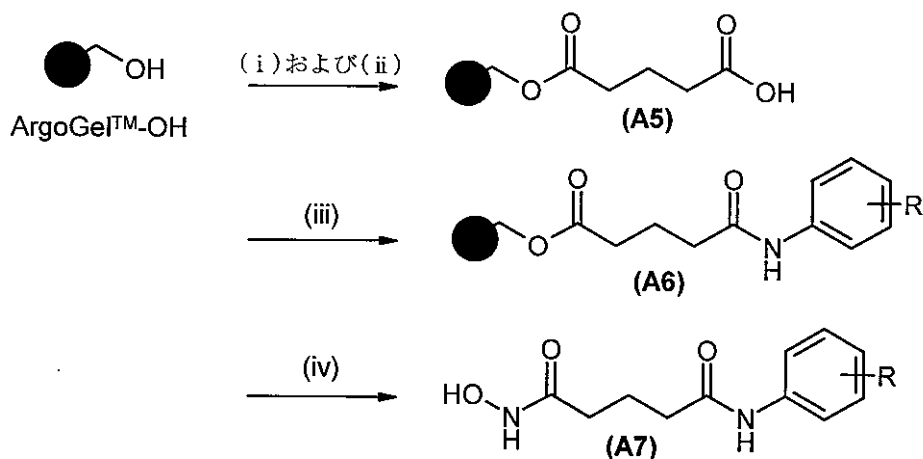
条件：

(i) DCM/ピリジン (1:1, v/v), DMAP, RT, 16 h;

(ii) NH₂R², HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, RT, 16 h;(iii) 50% NH₂OH (aq), ジオキサン, RT, 48 h.

スキーム 5

【化55】



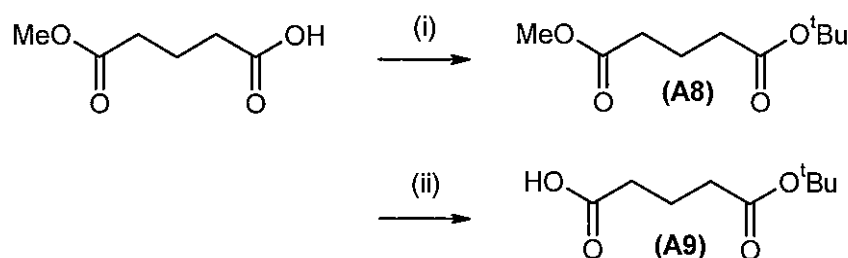
条件:

- (i) (A9), DIC, DMAP, DCM, RT, 4 h;
 (ii) DCM/TFA/TES (70:25:5, v/v), RT 30 min.,
 (iii) NH₂R, HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, RT, 16 h;
 (iv) 50% NH₂OH (aq), ジオキサン, RT, 48 h.

10

スキーム 6

【化 5 6】



条件:

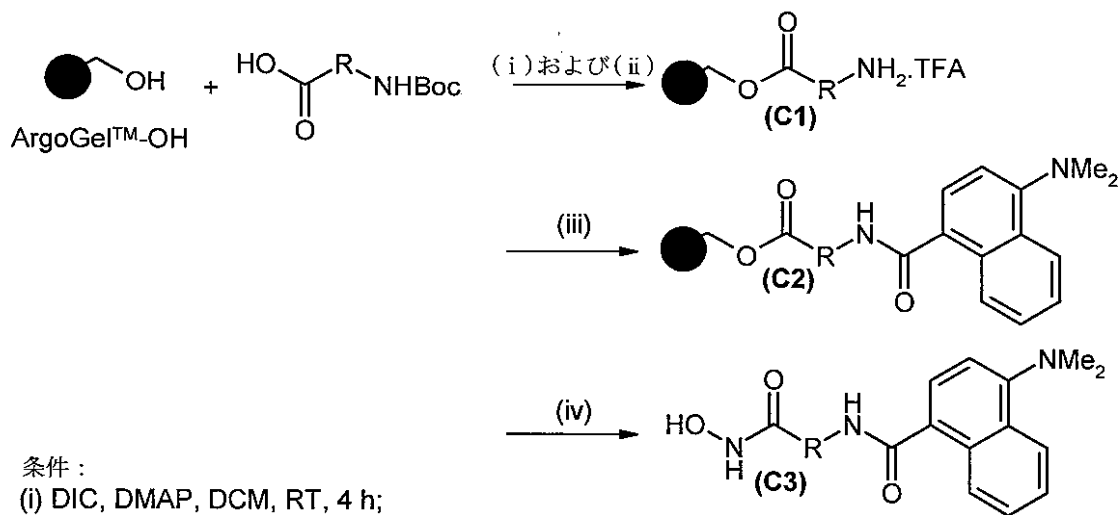
- (i) N,N-ジメチルホルムアミド ジ-tert-ブチルアセタール, トルエン, 115 °C, 1 h,
 (ii) 1M LiOH (aq), ジオキサン, 0 °C - RT.

20

30

スキーム 7

【化 5 7】



条件:

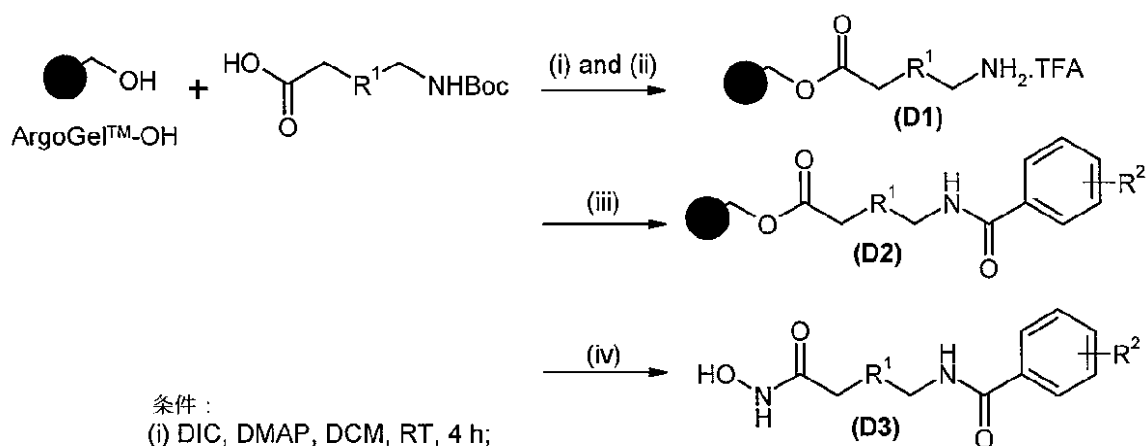
- (i) DIC, DMAP, DCM, RT, 4 h;
 (ii) DCM/TFA/TES (70:25:5, v/v), RT, 30 min.,
 (iii) 4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸,
 (iv) 50% NH₂OH, ジオキサン, RT, 48 h.
- HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, RT, 16 h;

40

50

スキーム 8

【化 5 8】



条件:

(i) DIC, DMAP, DCM, RT, 4 h;

(ii) DCM/TFA/TES (70:25:5, v/v), RT, 30 min.,

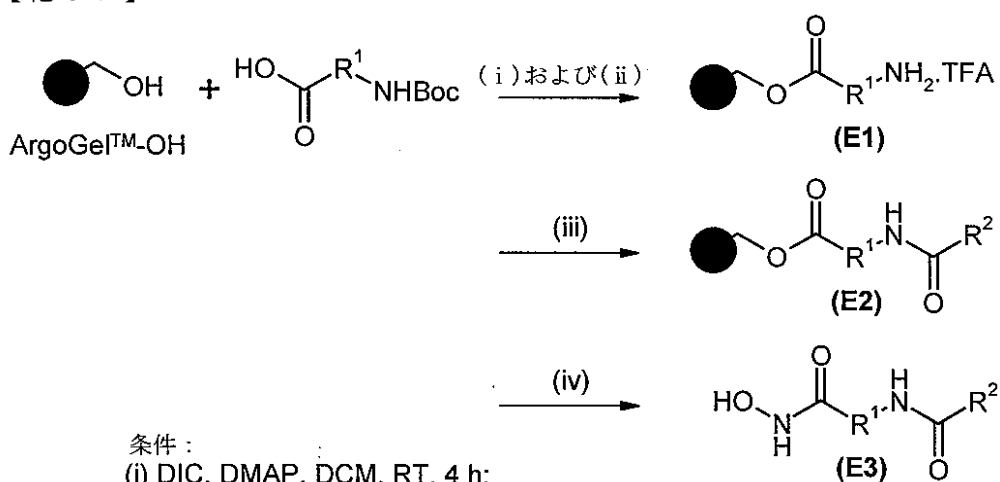
(iii) カルボン酸, HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, RT, 16 h;

(iv) 50% NH_2OH , ジオキサン, RT, 48 h.

10

スキーム 9

【化 5 9】



条件:

(i) DIC, DMAP, DCM, RT, 4 h;

(ii) DCM/TFA/TES (70:25:5, v/v), RT, 30 min.,

(iii) カルボン酸, HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, RT, 16 h;

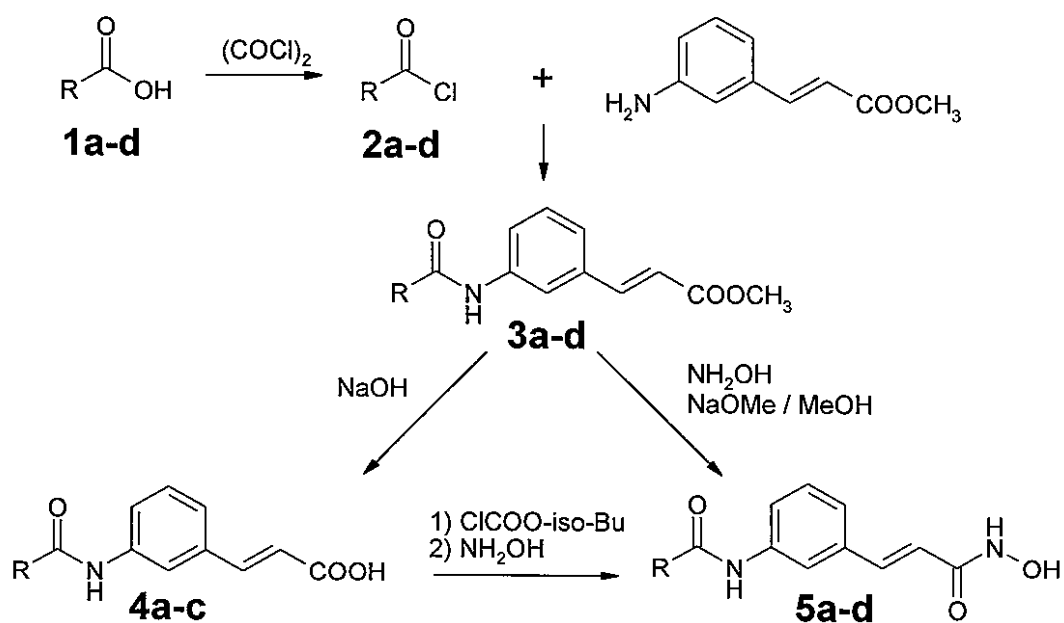
(iv) 50% NH_2OH , ジオキサン, RT, 48 h.

20

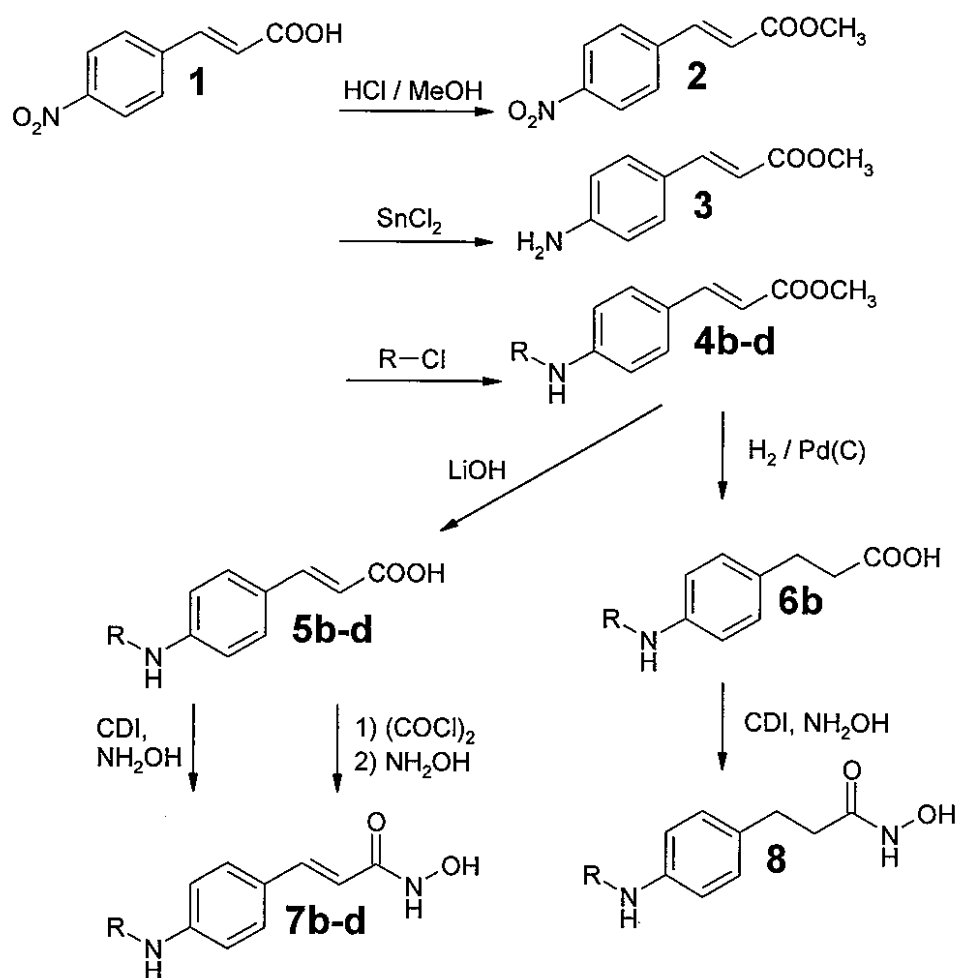
30

スキーム 10

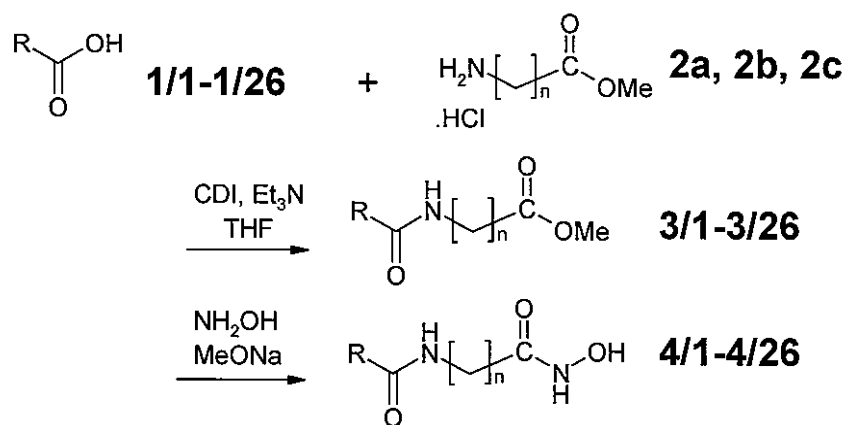
【化 6 0】



スキーム 1 1
【化 6 1】



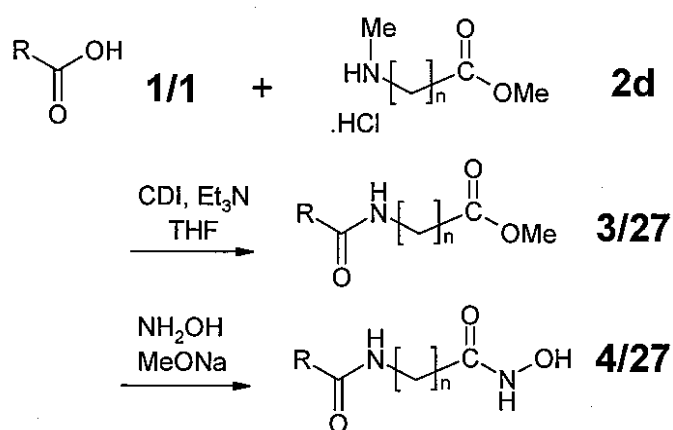
スキーム 1 2
【化 6 2】



10

スキーム 1 3

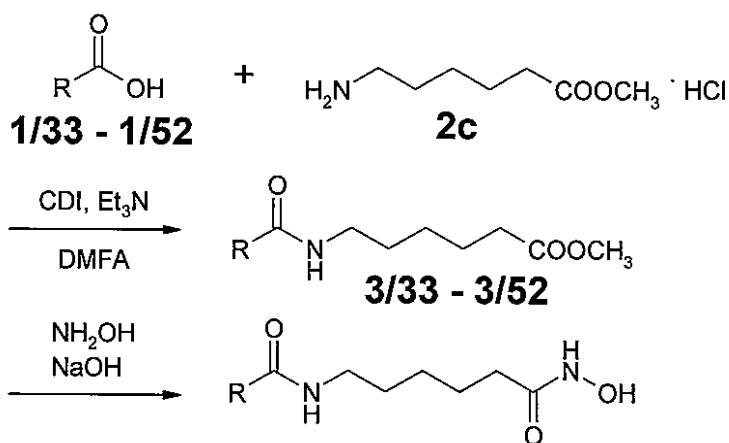
【化 6 3】



20

スキーム 1 4

【化 6 4】

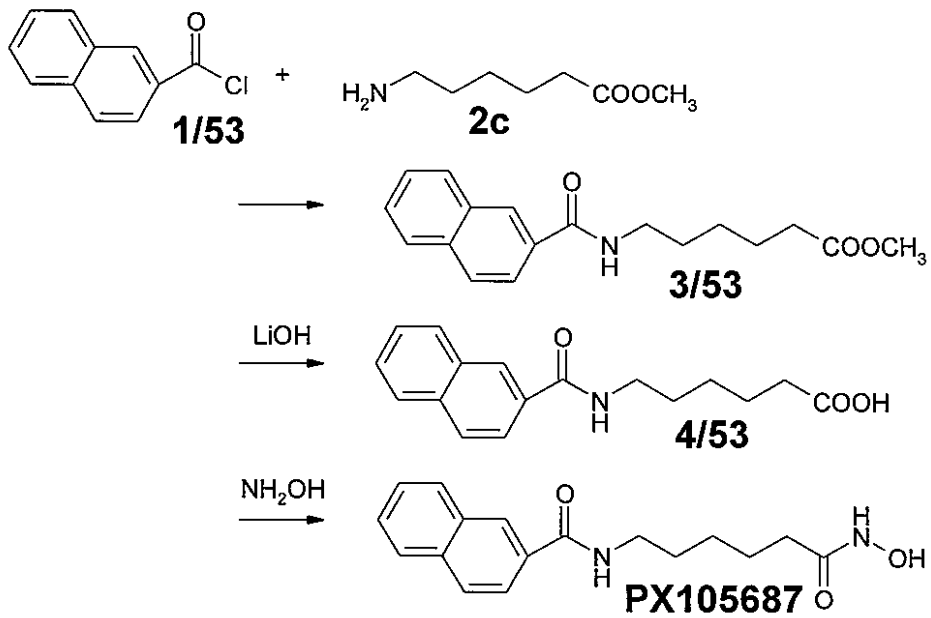


30

スキーム 1 5

【化 6 5】

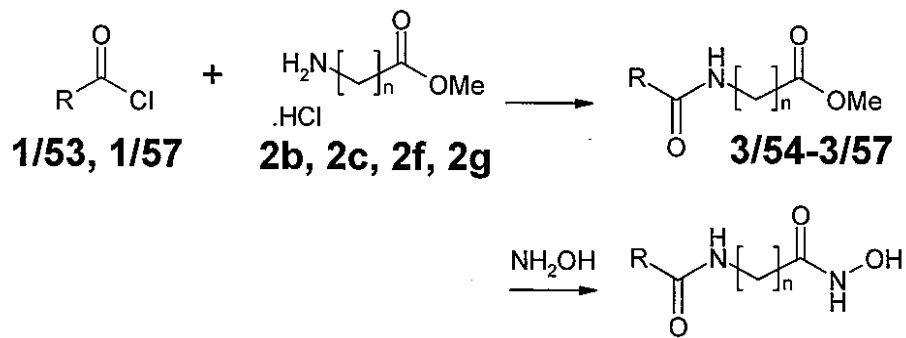
40



10

スキーム 1 6

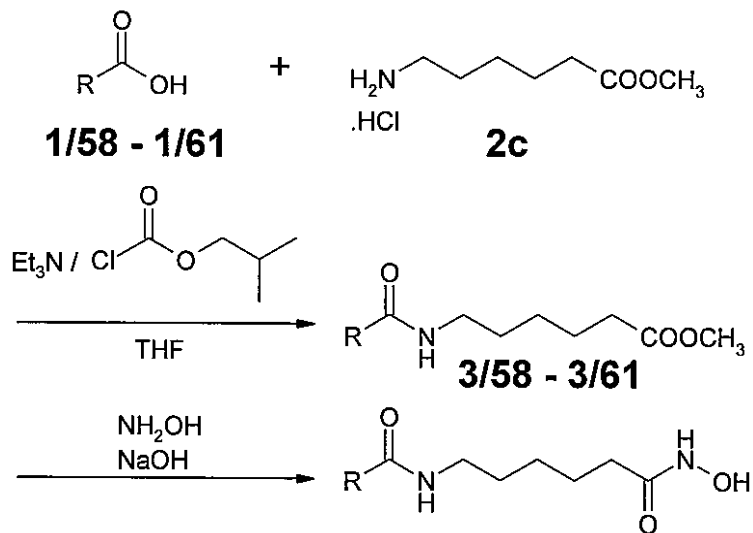
【化 6 6】



20

スキーム 1 7

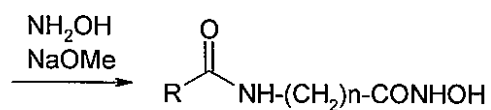
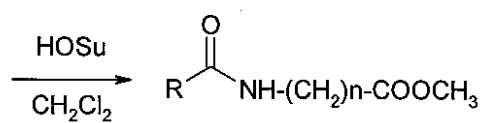
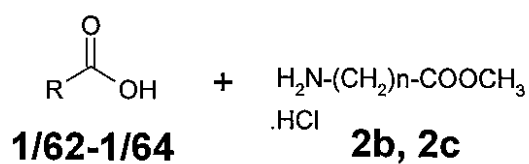
【化 6 7】



40

スキーム 1 8

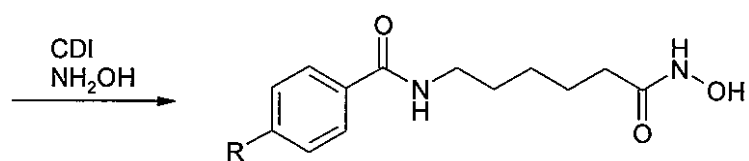
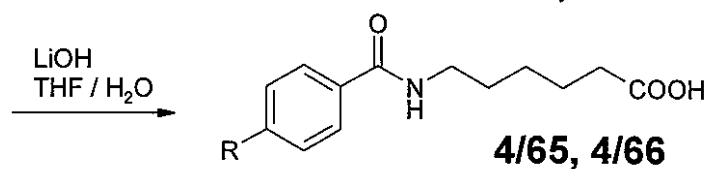
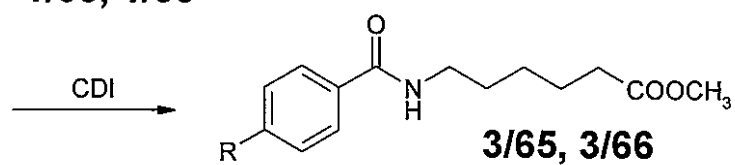
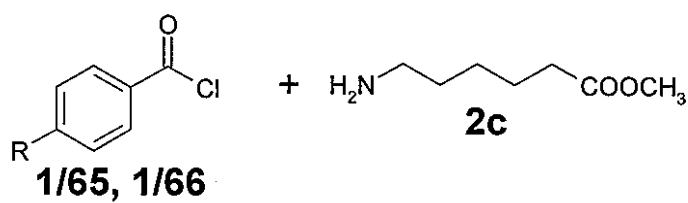
【化 6 8】



10

スキーム 19

【化 69】

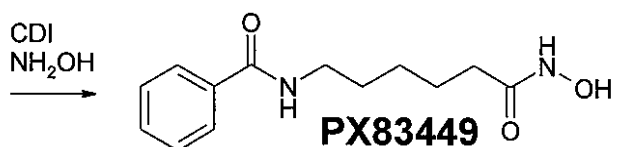
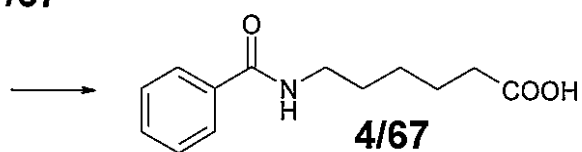
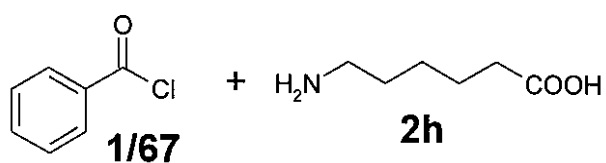


20

30

スキーム 20

【化 70】

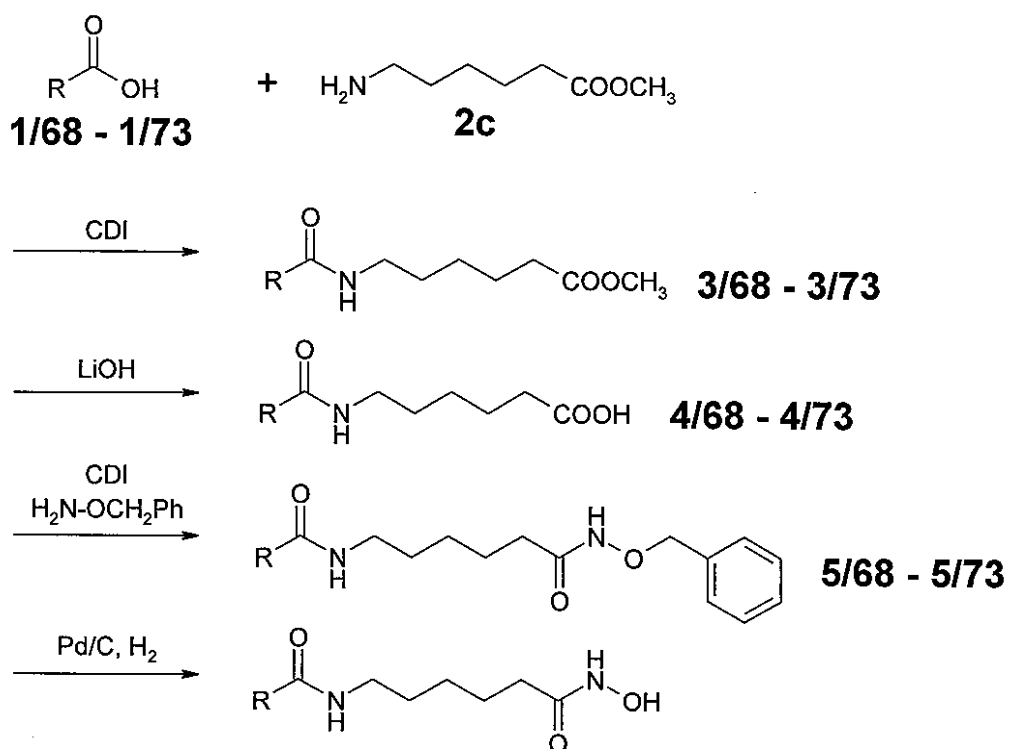


40

50

スキーム 2 1

【化 7 1】

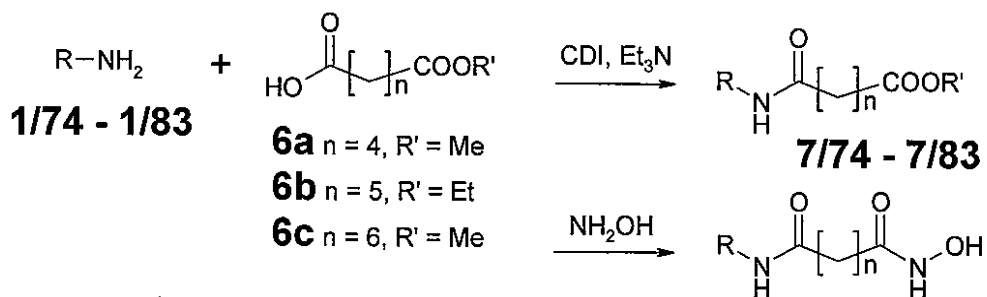


10

20

スキーム 2 2

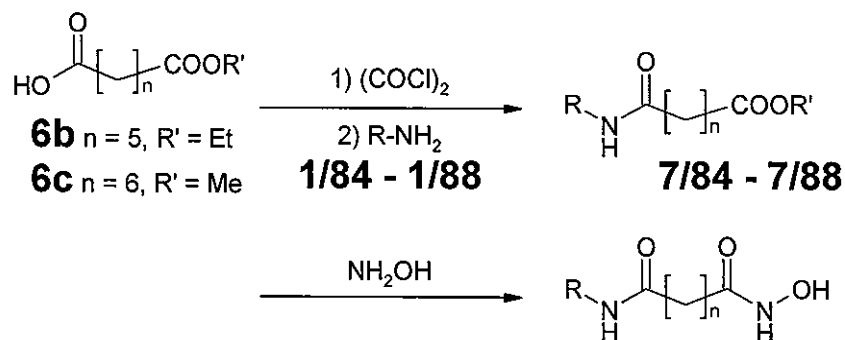
【化 7 2】



30

スキーム 2 3

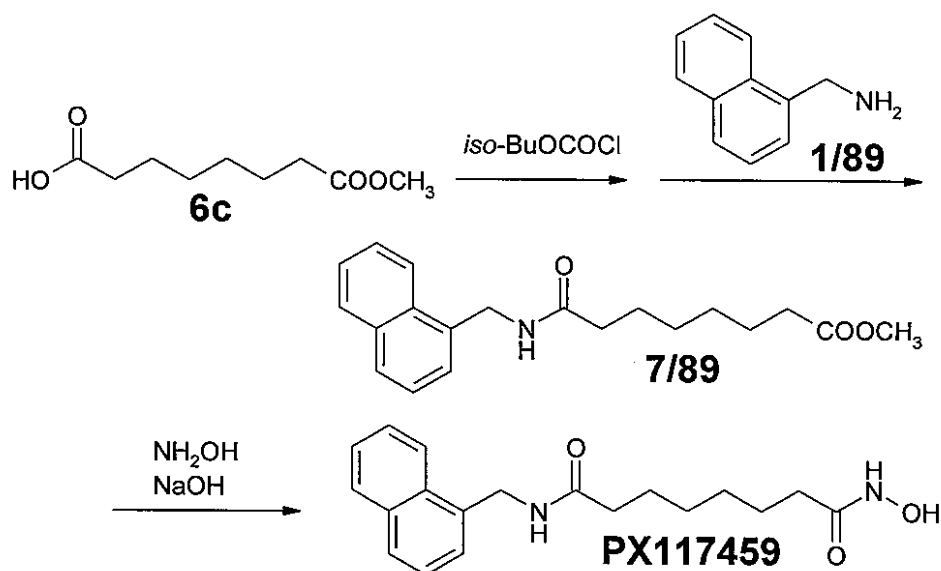
【化 7 3】



40

スキーム 2 4

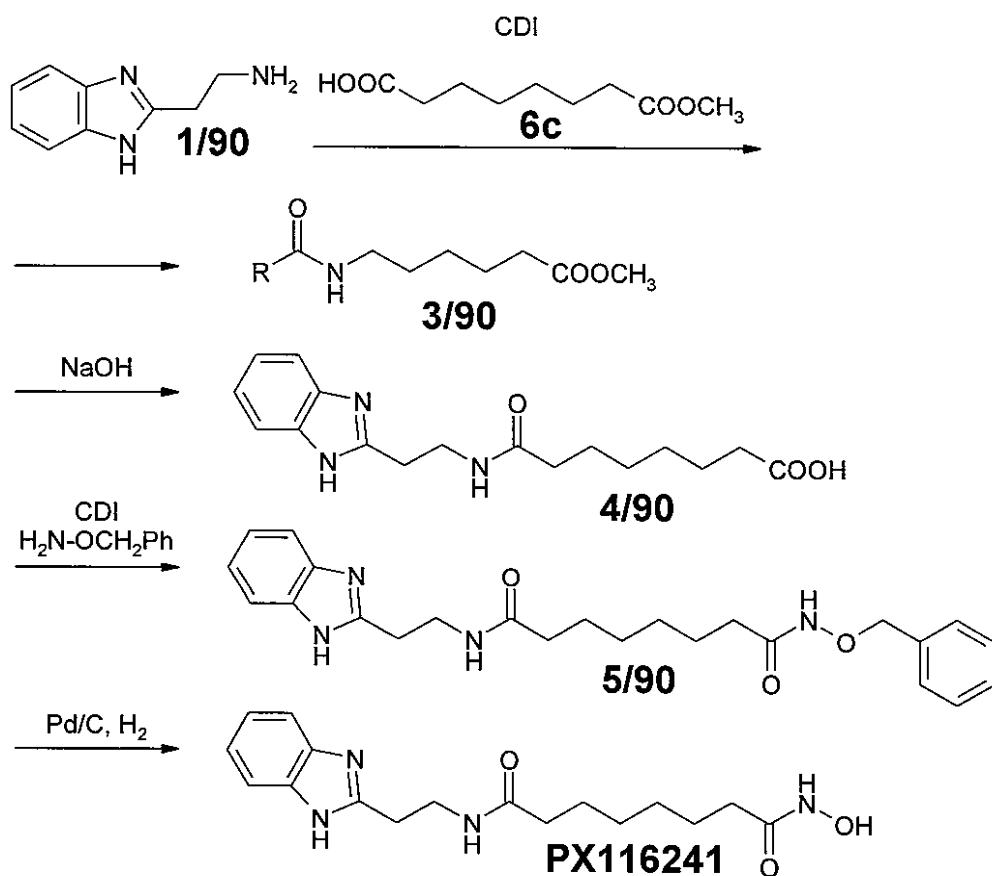
【化 7 4】



10

スキーム 25

【化75】



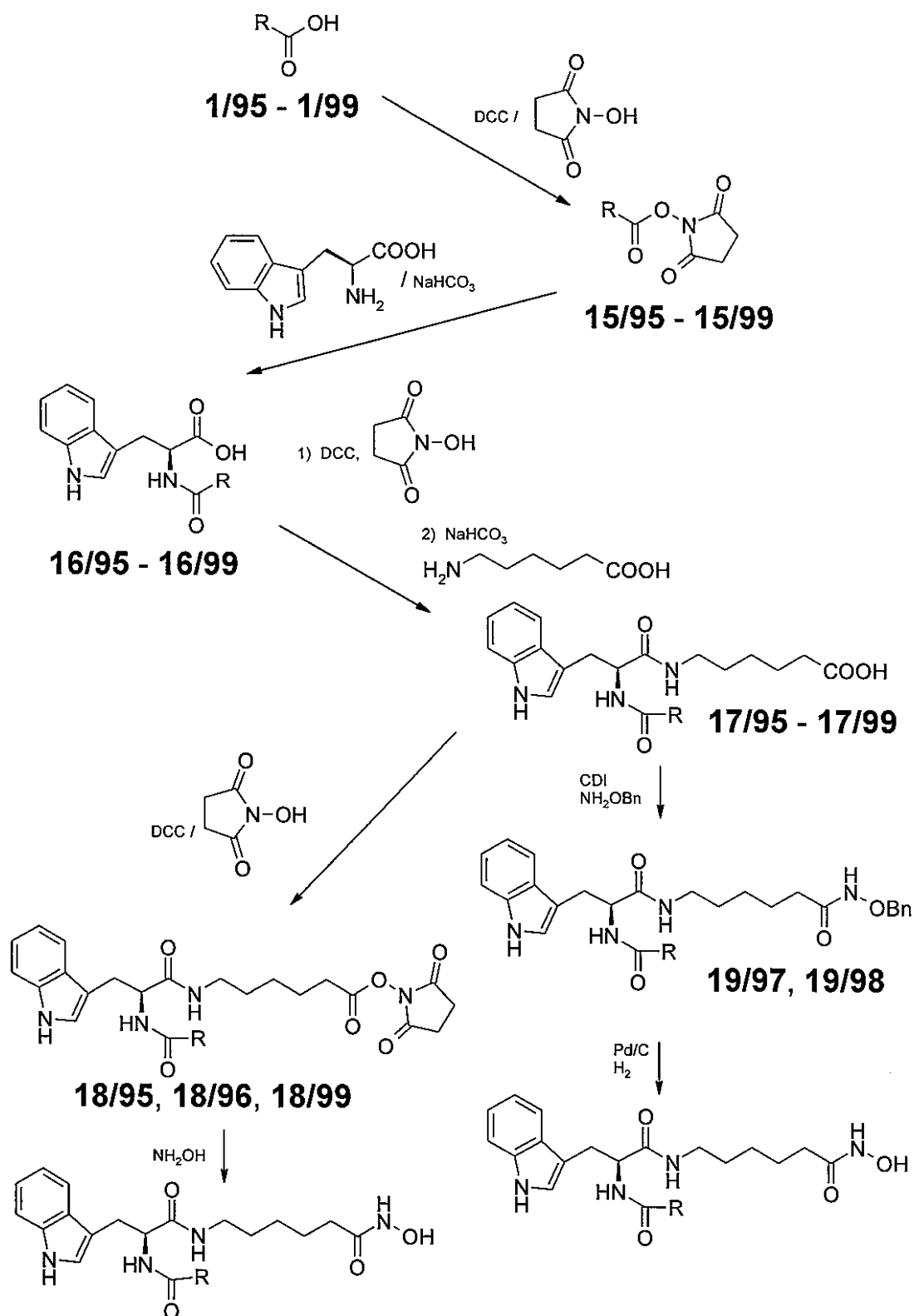
20

30

40

スキーム X

【化76】



10

20

30

40

使用

本発明は、HDACを阻害する（例えばHDAC活性を阻害する、HDAC複合体の形成を阻害する、HDAC複合体の活性を阻害する等）ことができる活性化合物、ならびに *in vitro* または *in vivo* において有効量の活性化合物に細胞を接触させることによりHDAC活性を阻害する方法を提供する。

【0363】

本明細書中で使用される「活性（な）」という用語は、HDAC活性を阻害することができる化合物に関し、特に、固有活性を有する化合物（薬物）およびこのような化合物のプ

50

ロドラッグの双方を含む。ここで、プロドラッグ自体は、固有活性を全くもしくは殆ど示さない。

【0364】

当業者であれば、候補化合物が活性であるか否か、つまりHDAC活性を阻害することができるか否かを簡単に判定することができる。例えば、特定の化合物により提供される阻害を評価するために都合よく用いられるアッセイを、以下の実施例に説明する。

【0365】

例えば、（例えば腫瘍から得た）細胞のサンプルを*in vitro*で増殖させ、候補化合物をこの細胞に接触させて、その化合物がこれらの細胞に及ぼす影響を観察する。「影響」の例として、細胞の形態学的状態を測定してもよいし（例えば生きているか死んでいるか）、HDACによって調節される遺伝子の発現レベルを測定してもよい。候補化合物が細胞に対して影響を及ぼすと分かった場合、これは、同じタイプの細胞（例えばその腫瘍または同じ細胞型の腫瘍）を保有する患者の治療方法において、その化合物を効力の予後もしくは診断マーカーとして用いることができる。

10

【0366】

1つの態様において、本発明は抗増殖剤を提供する。本明細書中で使用される「抗増殖剤」という用語は、増殖性症状を治療する化合物（すなわち増殖性症状の治療に有用な化合物）に関する。

【0367】

「細胞増殖」、「増殖性症状」、「増殖性障害」、および「増殖性疾患」という用語は、本明細書中において交換可能に用いられ、*in vitro*または*in vivo*にかかわらず、望ましくない過剰なもしくは異常な細胞の、望まざるもしくは制御されていない細胞増殖（例えば腫瘍性もしくは過形成性増殖等）に関する。増殖性症状の例としては、前悪性細胞および悪性細胞の増殖（悪性新生物および腫瘍、癌、白血病、乾せん症、骨疾患、線維増殖障害（*fibroproliferative disorders*）（例えば結合組織の）、およびアテローム性動脈硬化症等が挙げられるがこれらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。肺、大腸、胸、卵巣、前立腺、肝臓、脾臓、脳および皮膚などを含む（ただしこれらに限定されない）任意のタイプの細胞を治療することができる。

20

【0368】

本発明の抗増殖性化合物は癌の治療に適用できるので、本発明はさらに、抗癌剤を提供する。本明細書中で使用される「抗癌剤」という用語は、癌を治療する化合物（すなわち癌の治療において有用な化合物）に関する。抗癌効果は、細胞増殖の調節、新脈管形成（新しい血管の形成）の阻害、転移（腫瘍発生元からの腫瘍の拡散）の阻害、浸潤（近くの正常な構造への腫瘍細胞の広がり）の阻害、またはアポトーシス（プログラム細胞死）の促進を含む（ただしこれらに限定されない）1つ以上のメカニズムを介して生じ得る。

30

【0369】

また本発明の化合物は、HDACによって媒介されることが知られている症状またはHDACインヒビター（例えばトリコスタチンA等）により治療できることが知られている症状の治療において用いることもできる。このような症状の例としては、以下の症状が挙げられるが、これらに限定されない：

40

癌（例えばVigushinら、2001を参照されたい）；

乾せん症（例えばIavaroneら、1999を参照されたい）；

線維増殖性障害（例えば肝線維症）（例えばNikiら、1999；Corneilら、1998を参照されたい）；

平滑筋増殖性障害（例えばアテローム性動脈硬化症、再狭窄）（例えばKimuraら、1994を参照されたい）；

神経変性疾患（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンティングトン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症（*amyotrophic lateral sclerosis*）、脊髄小脳変性症）（例えばKuusistoら、2001を参照されたい）；

50

炎症性疾患（例えば変形性関節症、慢性関節リウマチ）（例えばD a n g o n d ら， 1998；T a k a h a s h i ら， 1996を参照されたい）；
新脈管形成に関係する疾患（例えば癌、慢性関節リウマチ、乾せん症、糖尿病性網膜症）（例えばK i m ら， 2001を参照されたい）；
造血障害（例えば貧血、鎌状赤血球貧血、サラセミア）（例えばM c C a f f r e y ら， 1997を参照されたい）；
真菌類感染（例えばB e r n s t e i n ら， 2000；T s u j i ら， 1976を参照されたい）；
寄生生物感染（例えばマラリア、トリパノソーマ症、蠕虫病、原生動物感染（例えばA n d r e w s ら， 2000を参照されたい）；
細菌感染（例えばO n i s h i ら， 1996を参照されたい）；
ウイルス感染（例えばC h a n g ら， 2000を参照されたい）；
免疫調節によって治療できる症状（例えば多発性硬化症、自己免疫性糖尿病、狼瘡、アトピー性皮膚炎、アレルギー、ぜん息、アレルギー性鼻炎、炎症性腸管疾患等；ならびに移植片の移植を改善するためのもの）（例えばD a n g o n d ら， 1998；T a k a h a s h i ら， 1996を参照されたい）。

10

【0370】

本発明はさらに、ヒトまた動物の身体の治療方法で使用するための活性化合物を提供する。このような方法は、このような被検体に、治療上有効量の活性化合物を（好ましくは医薬組成物の形態で）投与する工程を含み得る。

20

【0371】

本明細書において症状を治療する文脈で使用される「治療」という用語は、一般に、何らかの所望の治療的効果（例えば、進行速度の低下、進行速度の停止、症状の改善、および症状の治癒等を含む、症状の進行の阻害）が達成されるような、ヒトまたは動物の（例えば獣医学的用途における）治療および療法に関する。予防的処置などの治療も含まれる。

【0372】

本明細書中で使用される「治療上有効量」という用語は、活性化合物、または活性化合物を含む物質、組成物、もしくは剤形の、ある所望の治療的効果を得るために有効な、程よい損益比に釣り合った量に関する。

【0373】

「治療」という用語は、2つ以上の治療または療法を（例えば連続的にもしくは同時に）組み合わせた混合治療および療法を含む。治療および療法の例としては、化学療法〔例えば薬物、抗体（例えば免疫治療におけるもの）、プロドラッグ（例えば光感作療法、G D E P T、A D E P T等におけるもの）等を含む有効成分の投与〕、外科手術、放射線治療、ならびに遺伝子療法が挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0374】

本発明はさらに、例えば上記のような増殖性症状の治療のための医薬を製造するための活性化合物の使用を提供する。

【0375】

本発明はさらに、例えば上記のようなH D A Cによって媒介されることが知られている症状またはH D A Cインヒビター（例えばトリコスタチンA等）によって治療できることが分かっている症状を治療するための医薬を製造するための活性化合物の使用を提供する。

40

【0376】

本発明はさらに、細胞を有効量の活性化合物に接触させることを含む、細胞内においてH D A Cを阻害する方法を提供する。

【0377】

本発明はさらに、治療を必要とする被検体に、治療上有効量の活性化合物を（好ましくは医薬組成物の形態で）投与することを含む、ヒトまたは動物の身体の治療方法を提供する。

【0378】

50

また活性化合物は、上記のように、混合療法で（つまり例えば細胞毒等の他の薬剤と組み合わせ）用いてもよい。

【0379】

また活性化合物は、例えば候補宿主にとって問題の化合物を用いた治療が有効であるか否かを決定するための *in vitro* アッセイの一部として使用してもよい。

【0380】

また活性化合物は、例えば他の活性化合物や他の抗増殖剤等を同定するためのアッセイにおいて標準物質として用いることもできる。

【0381】

また本発明の化合物は、培養細胞によるタンパク質産生を向上させる方法で用いることもできる（例えば *Furukawa* ら、1998を参照されたい）。 10

【0382】

投与経路

該活性化合物または該活性化合物を含む医薬組成物は、都合のよい任意の投与経路（全身／末梢または局所、即ち所望の作用部位）から被検体に投与することができる。

【0383】

投与経路としては、以下のものが挙げられるがこれらに限定されない：経口投与（例えば摂食によるもの）；口腔内投与；舌下投与；経皮投与（例えばパッチや硬膏等によるものを含む）；経粘膜投与（例えばパッチや硬膏等によるものを含む）；鼻腔内投与（例えば鼻内噴霧器によるものなど）；眼球投与（例えば点眼によるものなど）；肺投与（例えば、口や鼻等を介するエアロゾル等を用いた吸入もしくは通気療法等によるものなど）；直腸内投与（例えば坐剤または浣腸剤によるものなど）；腔内投与（例えばペッサリーによるものなど）；皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、クモ膜下内、髄腔内、嚢内、被膜下、眼窩内、腹膜内、気管内、表皮下、関節内、クモ膜下、および胸骨内等を含む非経口投与（例えば注射によるものなど）；例えば皮下もしくは筋肉内へのデポーまたはリザーバの体内移植によるもの。 20

【0384】

被検体

被検体は、原核生物（例えば細菌等）または真核生物（例えば原生生物（*protocista*）、真菌、植物、動物等）であってもよい。 30

被検体は、原生生物、藻類または原生動物であってもよい。

被検体は、植物、被子植物、双子葉植物、単子葉植物、裸子植物、針葉樹、イチョウ、ソテツ、シダ、トクサ、ヒカゲノカズラ、ゼニゴケ、またはコケであってもよい。

被検体は、動物であってもよい。

【0385】

被検体は、脊索動物、無脊椎動物、棘皮動物、（例えばヒトデ、ウニ、蛇尾類）、節足動物、環形動物（分節虫（*segmented worms*））（例えばミミズ、タマシキゴカイ、ヒル）、軟体動物（頭足動物（例えばイカ、タコ）、斧足類（例えばカキ、貽貝、クラム）、腹足類（例えば巻貝、ナメクジ）、線虫（回虫）、扁形動物（扁虫）（例えばプラナリア、吸虫類、条虫類）、刺胞動物（例えばクラゲ、イソギンチャク、珊瑚）、または海綿動物（例えば海綿）であってもよい。 40

【0386】

被検体は、節足動物、昆虫（例えば甲虫、チョウ、ガ）、唇脚類（ムカデ類）、倍脚類（ヤスデ）、甲殻類（例えばエビ、カニ、ロブスター）、くも類（例えばクモ、サソリ、ダニ）であってもよい。

【0387】

被検体は、脊索動物、脊椎動物、哺乳動物、鳥類、爬虫類（例えばヘビ、トカゲ、クロコダイル）、両生類（例えばカエル、ヒキガエル）、硬骨魚（例えばサケ、カレイ、ウナギ、肺魚）、軟骨魚（例えばサメ、エイ）、または無顎魚（例えばヤツメウナギ、メクラウナギ）であってもよい。 50

【0388】

被検体は、哺乳動物、有胎盤哺乳動物、有袋類（例えばカンガルー、ウォムバット）、単孔類（例えばカモノハシ）、げっ歯類（例えばモルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ネズミ（例えばマウス）、ウサギ目（例えばウサギ）、鳥類（例えばトリ）、イヌ科（例えばイヌ）、ネコ科（例えばネコ）、ウマ科（例えばウマ）、ブタ科（porcine）（例えばブタ）、羊科（ovine）（例えばヒツジ）、ウシ科（bovine）（例えばウシ）、霊長類、サル科（simian）（例えば尾のあるサル（monkey）、または無尾猿（ape））、尾のあるサル（例えばマーモセット、ヒヒ）、無尾猿（例えばゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）、またはヒトであってもよい。

10

さらに被検体は、そのいずれの発生形態、例えば孢子、種子、卵、幼虫、さなぎ、または胎児であってもよい。

1つの好適な実施形態において、被検体はヒトである。

【0389】

製剤

有効成分は単独で投与することが可能であるが、有効成分は、上記に定義した少なくとも1つの有効成分を、1種以上の薬学的に許容される担体、添加剤、緩衝剤、アジュバント、安定化剤、または当業者に周知である他の物質、および場合により他の治療剤と一緒に含む、医薬組成物（例えば製剤等）として提供することが好ましい。

【0390】

20

このように、本発明は上記に定義した医薬組成物、ならびに上記に定義した少なくとも1つの有効成分を、1種以上の薬学的に許容される担体、添加剤、緩衝剤、アジュバント、安定化剤、または他の物質（本明細書中に記載される）と一緒に混合物することを含む、医薬組成物の製造方法をさらに提供する。

【0391】

本明細書中で使用される「薬学的に許容される」という用語は、音声医学判断（sound medical judgement）の範囲内において、被検体（例えばヒト）の組織に接触させて使用するのに適しており、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症をもたらすことがなく、適度な損益比に釣り合った化合物、物質、組成物、および／または剤形に関する。また、各担体や添加剤等は、製剤の他の成分と適合する、という意味で「許容され」なければならない。

30

【0392】

製剤は便宜上、ユニット剤形として提供され、薬学の分野で周知である任意の方法によって調製することができる。このような方法は、1種以上の補助成分を構成する担体に有効成分を会合させる工程を含む。一般に、製剤は、液体担体もしくは微粉固体状の担体またはこれら両方に、有効成分を均一且つ密接に会合させ、必要であれば製品を成形することによって、調製される。

【0393】

製剤は、液体、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、ロゼンジ、顆粒、粉末、カプセル、カシェ剤、丸剤、アンプル、坐剤、ペッサリー、軟膏、ゲル、ペースト剤、クリーム、スプレー、泡沫剤、ローション、オイル、ボーラス剤、舐剤、またはエアロゾルの形状であってもよい。

40

（例えば食物摂取による）経口投与に適した製剤は、カプセル剤、カシェ剤または錠剤などの独立したユニット（各々のユニットは所定量の有効成分を含む）として、粉末もしくは顆粒として、水性もしくは非水性の液体中の溶液または懸濁液として、水中油液体エマルジョンもしくは油中水液体エマルジョンとして、ボーラス剤として、舐剤として、あるいはペースト剤として、提供されてもよい。

【0394】

錠剤は、場合によっては1種以上の補助成分と一緒に圧縮もしくは成形することによって製造することができる。圧縮型錠剤は、適当な装置の中で、粉末や顆粒等の自由流動形態

50

の有効成分を、場合により結合剤（例えばポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば澱粉グリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤または分散剤と一緒に混合して圧縮することにより、調製することができる。成形型錠剤は、適当な装置の中で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を成形することにより、製造することができる。錠剤は、場合によりコーティングしたり切れ目を入れ（score）たりして、所望の放出プロフィールを提供するために様々な割合で例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いて、錠剤中の有効成分をゆっくり放出するように、またはその放出を制御するように、製剤化することができる。場合により、胃ではなく腸の一部に放出されるように、錠剤に腸溶性コーティングを施してもよい。

10

【0395】

局所投与（例えば経皮、鼻腔内、眼球、口腔内、および舌下）に適した製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾル、またはオイルとして製剤化することができる。あるいは、製剤は、有効成分および場合により1種以上の添加剤または希釈剤を浸透させた包帯や絆創膏等の包帯剤またはパッチを含む。

【0396】

口内への局所投与に適した製剤としては、香味を付けた基剤（通常はショ糖およびアカシアもしくはトラガカントガム）の中に有効成分を含むロゼンジ、不活性基剤（ゼラチンおよびグリセリンまたはショ糖およびアカシアガム等）の中に有効成分を含むトローチ剤、

20

【0397】

また、眼への局所投与に適した製剤としては、適当な担体（特に有効成分に適した水性溶媒）の中に有効成分を溶解または懸濁させた点眼剤が挙げられる。

【0398】

鼻腔内投与に適した担体が固体である製剤としては、鼻から吸い込む形で（即ち鼻の近くに保持した粉末の容器から鼻腔内経路を通してすばやく吸入することにより）投与される、粒径が例えば約20～500ミクロンの範囲である粗い粉末が挙げられる。担体が液体であって、例えば鼻内スプレーや点鼻剤等としての投与またはネブライザーによるエアロゾル投与による投与に適した製剤としては、有効成分の水溶液または油性溶液が挙げられる。

30

【0399】

皮膚を介した局所投与に適した製剤としては、軟膏、クリームおよびエマルジョンが挙げられる。軟膏として製剤化する場合、有効成分は場合によりパラフィン系もしくは水混和性軟膏基剤と一緒に用いることができる。あるいは、有効成分は、水中油クリーム基剤と一緒にクリームとして製剤化することができる。所望により、クリーム基剤の水相は、例えば少なくとも約30% w/wの多価アルコール、すなわちプロピレングリコール、ブタン-1, 3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール等の2個以上のヒドロキシル基を有するアルコールならびにこれらの混合物を含み得る。局所投与用製剤は、望ましくは、皮膚または他の患部への有効成分の吸収または浸透を促進する化合物を含みうる。このような皮膚浸透促進剤の例としては、ジメチルスルホキシドおよび関連する類似体が挙げられる。

40

【0400】

局所投与用エマルジョンとして製剤化する場合、油性相は場合により乳化剤（エマルジェント（emulgent）としても知られる）のみを含むものであってもよい。あるいは油性相は、脂肪もしくは油または脂肪および油の両方と少なくとも1種の乳化剤との混合物を含むものであってもよい。好ましくは、安定化剤として機能する親油性乳化剤と一緒に親水性乳化剤も含まれる。また、油と脂肪の両方を含むことが好ましい。併せて、乳化剤（安定化剤と一緒にまたは安定化剤無し）は、いわゆる乳化ワックスを構成し、ワックスは油および／または脂肪と一緒に、クリーム製剤の油性分散相を形成するいわゆる乳化軟

50

膏基剤を構成する。

【0401】

好適なエマルジェントおよびエマルジョン安定化剤としては、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリルおよび라우リル硫酸ナトリウムが挙げられる。エマルジョン系医薬製剤中で用いられる見込みのある多くの油への活性化化合物の可溶度が非常に低い場合があるので、製剤に適した油または脂肪は、達成したい所望の美容上の特性に基づいて選択される。このようにクリームは、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏れを防ぐように適当な粘稠度を有し、油っこくなく (non-greasy)、汚染されていない (non-staining)、洗浄可能な製品でなければならない。線状もしくは分岐鎖状の、一塩基性もしくは二塩基性のアルキルエステル (ジイソアジピン酸塩 (di-isoadipate)、ステアリン酸イソセチル、ココヤシ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸 2-エチルヘキシル等)、または Crodamol CAP として知られる分岐鎖状エステルのブレンドを用いても良く、最後の 3 つが好適なエステルである。これらは単独で用いてもよいし、必要とされる特性に応じて組み合わせて用いてもよい。あるいは、高融点を有する脂質 (例えば白色ソフトパラフィンおよび/またはパラフィン油) または他の鉱油を用いることができる。

10

【0402】

直腸への投与に適した製剤は、例えばカカオ脂またはサリチル酸塩を含む適当な基剤を用いて坐剤として提供されてもよい。

20

【0403】

腔内投与に適した製剤は、有効成分以外に当分野において適当と思われる担体等を含むペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、泡沫剤またはスプレー製剤として提供されてもよい。

【0404】

非経口投与 (例えば皮膚、皮下、筋肉内、静脈内および皮内を含む注射による投与) に適した製剤としては、以下のものが挙げられる: 等張性で発熱性物質を含まない、滅菌注射溶液 (水性および非水性) であって、抗酸化剤、緩衝剤、防腐剤、安定化剤、静菌剤、および意図する受容者の血液と製剤とを等張にする溶質を含む上記注射溶液; ならびに懸濁化剤、増粘剤、及び該化合物を血液成分または 1 つ以上の器官にターゲッティングするよう設計されたりポソームまたは他の微粒子系を含み得る水性および非水性の滅菌懸濁液。このような製剤で用いるのに適した等張性ビヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射液、リンガー溶液、または乳酸リンゲル液が挙げられる。典型的には、溶液中の有効成分の濃度は、約 1 ng/ml ~ 約 10 µg/ml、例えば約 10 ng/ml ~ 約 1 µg/ml である。製剤は、密閉容器 (例えばアンプルやバイアル等) の中に 1 回分または複数回分の用量で提供され、使用直前に例えば注射用の水等の滅菌液体担体を加えるだけでよいフリーズドライ (凍結乾燥) 状態で保存されてもよい。即時調合注射溶液および懸濁液は、滅菌粉末、顆粒、および錠剤から調製することができる。製剤は、該活性化化合物を血液成分または 1 つ以上の器官にターゲッティングするよう設計されたりポソームまたは他の微粒子系の形状であってもよい。

30

40

【0405】

投薬量

活性化化合物および該活性化化合物を含む組成物の適当な投薬量は、患者によって異なることが分かるであろう。最適な投薬量を決定するには、一般に、本発明の治療によるリスクまたは有害な副作用に対する治療上の利益レベルのバランスをとることが必要となる。選択された投薬レベルは、種々の要因 (特定の化合物の活性、投与経路、投与回数、化合物の排泄速度、治療期間、組み合わせて用いられる他の薬物、化合物および/または物質、ならびに患者の年齢、性別、体重、症状、健康状態、および過去の医療経歴を含むがこれらに限定されない) に依存する。一般に投薬量は作用部位で所望の効果をj得る局所濃度を達

50

成するものであるが、化合物の量および投与経路は最終的には医師の裁量に委ねられる。

【0406】

*in vivo*での投与は、治療過程において連続的または断続的に1回の投与で行うことができる。最も効果的な投与手段および投薬量を決定する方法は、当業者に周知であり、治療に用いられる製剤、治療目的、治療される標的細胞、および治療対象となる被検体によって異なる。治療する医師により選択された投薬レベルおよび投薬パターンに従って、1回または複数回の投与を行うことができる。

【0407】

一般に、活性化合物の好適な用量は、1日あたり被検体の体重1キログラムあたり約0.1～約250mgである。有効成分が塩、エステルまたはプロドラッグ等である場合、投与される量は親化合物をベースに計算されるので、使用される実際の重量は比例して大きくなる。 10

【0408】

キット

本発明の1つの態様は、(a)有効成分(好ましくは適当な容器に入れて提供される)および/または適当なパッケージ、ならびに(b)使用説明書(例えば活性化合物の投与方法についての書面による説明書など)を含むキットに関する。

【0409】

書面による説明書は、その有効成分で治療するのに適した適応症のリストも含み得る。

【0410】

20

実施例

以下の実施例は、本発明を単に例示するために提示するものであり、本発明の範囲を本明細書の記載に限定することを意図したものではない。

【0411】

全般

¹H NMRスペクトルは、周囲温度にて、WH-90/DSまたはMercury 200 (Varian) 分光計で記録した。HPLC測定は、分光光度計を装備したGilson Model 302系上で行った。Carlo Erba EA 1108機器を用いて元素分析を得た。「ボエティウス(Boetius)」または「フィッシャー(Fisher)」超小型融点装置で融点を測定し、未修正のままとした。シリカゲル(0.035～0.070 mm) (Acros) をカラムクロマトグラフィーのために採用した。全ての溶媒を、使用前に常套的な技術により精製した。反応生成物を単離するために、真空回転エバポレーターを使用し、40℃以下の水浴温度にて、溶媒を蒸発により除去した。 30

【0412】

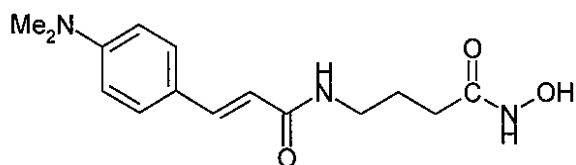
様々な試薬は、Sigma-Aldrich (The Old Brickyard, New Road, Gillingham, Dorset, UK)、Acros Organics (Janssens Pharmaceutica laan 3A, 2440 Geel, Belgium)、Lancaster Synthesis Ltd. (Eastgate, White Lund, Morecambe, Lancashire, LA3 3DY, UK)、およびMaybridge plc (Trevillet, Tingagel, Cornwall, PL34 0HW, UK) から購入した。 40

【0413】

実施例1

4-(3-(4-ジメチルアミノフェニル)-アクリロイルアミノ)-N-ヒドロキシ-ブチルアミド (PX083447)

【化77】



ArgoGel J-OH樹脂（500mg，0.245mmol）を反応槽に入れ、ジクロロメタン（2.5ml）を添加して膨張させた。ジクロロメタン（2.5ml）中の、N-tert-ブトキシカルボニル-L-アミノ酪酸（249mg，1.225mmol）、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）（192μl，1.225mmol）および4-（ジメチルアミノ）ピリジン（DMAPI）（3mg，0.0245mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて4時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5ml）、ならびに交互にメタノール（4×5ml）およびジクロロメタン（5×5ml）で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂/cm⁻¹）1714（ウレタン）および1736（エステル））により分析した。

【0414】

第1のステップで得た樹脂（500mg，0.245mmol）を、ジクロロメタン／トリフルオロ酢酸／トリエチルシラン（70：25：5，v/v）の混合液（5ml）で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5ml）、ならびに交互にメタノール（4×5ml）およびジクロロメタン（4×5ml）で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂/cm⁻¹）1733（エステル））により分析した。

【0415】

第2のステップで得た樹脂（500mg，0.245mmol）を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン（2ml）を添加して膨張させた。1-メチルピロリジン（2ml）中の、4-ジメチルアミノケイ皮酸（187mg，0.98mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）（66mg，0.49mmol）、2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）（315mg，0.98mmol）、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）（0.38ml，2.205mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5ml）、ならびに交互にメタノール（4×5ml）およびジクロロメタン（4×5ml）で洗浄した。

【0416】

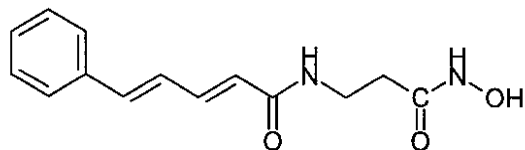
第3のステップで得た樹脂（500mg，0.245mmol）を反応槽に入れ、ジオキサン（4ml）を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50%wt溶液（0.4ml，6.125mmol）を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水（1：1）の混合液（5ml）で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×21.2mm 5μm Hypersil 7 Elite C₁₈カラムを使用し、5% ACN／95% H₂O + 0.2% TFA～95% ACN／5% H₂O + 0.2% TFAの勾配で10分間にわたり溶離する、分取hplcにより精製した。流速は25ml／分、検出器は254nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、黄色い油として所望の生成物（7.8mg，12%）を得た（t_R 1.35（254nm，1.5ml／分，10% ACN／90% H₂O + 0.2% TFA），m/z [ES]⁺ 314 [M + Na]⁺）。

【0417】

実施例 2

5-フェニルペンタ-2,4-ジエン酸 (2-ヒドロキシカルボニル-エチル) アミド (PX083448)

【化78】



ArgoGel J-OH樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、ジクロロメタン (2.5 ml) を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン (2.5 ml) 中の、N-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニン (232 mg, 1.225 mmol)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) (192 μl, 1.225 mmol) および4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMA P) (3 mg, 0.0245 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて4時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (5×5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法 (IR (樹脂/cm⁻¹) 1714 (ウレタン) および1736 (エステル)) により分析した。

【0418】

第1のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を、ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸/トリエチルシラン (70:25:5, v/v) の混合液 (5 ml) で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (4×5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法 (IR (樹脂/cm⁻¹) 1738 (エステル)) により分析した。

【0419】

第2のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン (2 ml) を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン (2 ml) 中の、5-フェニルペンタ-2,4-ジエン酸 (171 mg, 0.98 mmol) (Villieras J., Rambaud M., 1983, Synthesis, pp. 300-303; および Vig B., Kanwar R., Singh V., 1977, Indian J. Chem. Soc., Vol. -15B, p. 1048-1049 を参照)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (66 mg, 0.49 mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (4×5 ml) で洗浄した。

【0420】

第3のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、ジオキサン (4 ml) を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50% wt 溶液 (0.4 ml, 6.125 mmol) を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水 (1:1) の混合液 (5 ml) で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×2.1.2 mm 5 μm Hypersil 7 Elite C₁₈ カラムを使用し、5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA ~ 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA の勾配で10分間にわたり溶離する、分取hplcにより精製した。流速は25 ml/分で、検出器は254 nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、

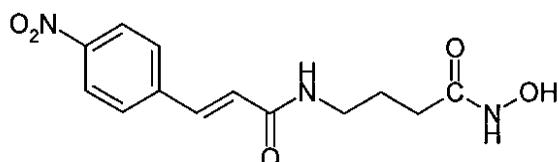
得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、黄色い油として所望の化合物（7.8 mg, 12%）を得た（ t_R 1.35（254 nm, 1.5 ml / 分, 30% ACN / 70% H_2O + 0.2% TFA）, m/z [ES] 261 [$M + H$]⁺）。

【0421】

実施例 3

N-ヒドロキシ-4-(3-4-(ニトロフェニル)-アクリロイル)-ブチルアミド
(PX083803)

【化79】



ArgoGel J-OH樹脂（500 mg, 0.245 mmol）を反応槽に入れ、ジクロロメタン（2.5 ml）を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン（2.5 ml）中の、N-tert-ブトキシカルボニル-アミノ酪酸（249 mg, 1.225 mmol）、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）（192 μ l, 1.225 mmol）および4-(ジメチルアミノ)ピリジン（DMA P）（3 mg, 0.0245 mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて4時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5 ml）、ならびに交互にメタノール（4 × 5 ml）およびジクロロメタン（5 × 5 ml）で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂 / cm^{-1} ） 1714（ウレタン）および1736（エステル））により分析した。

【0422】

第1のステップで得た樹脂（500 mg, 0.245 mmol）を、ジクロロメタン / トリフルオロ酢酸 / トリエチルシラン（70 : 25 : 5, v / v）の混合液（5 ml）で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5 ml）、ならびに交互にメタノール（4 × 5 ml）およびジクロロメタン（4 × 5 ml）で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂 / cm^{-1} ） 1733（エステル））により分析した。

【0423】

第2のステップで得た樹脂（500 mg, 0.245 mmol）を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン（2 ml）を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン（2 ml）中の、4-ニトロケイ皮酸（189 mg, 0.98 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOB T）（66 mg, 0.49 mmol）、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）（315 mg, 0.98 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）（0.38 ml, 2.205 mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5 ml）、ならびに交互にメタノール（4 × 5 ml）およびジクロロメタン（4 × 5 ml）で洗浄した。

【0424】

第3のステップで得た樹脂（500 mg, 0.245 mmol）を反応槽に入れ、ジオキサン（4 ml）を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50% w t 溶液（0.4 ml, 6.125 mmol）を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水（1 : 1）の混合液（5 ml）で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。

【0425】

10

20

30

40

50

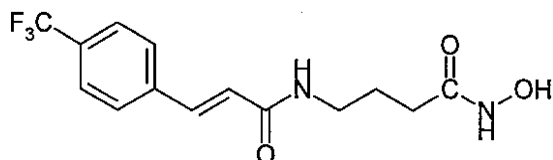
得られた粗生成物を、150×21.2 mm 5 μm Hypersil 7 Elite C₁₈ カラムを使用し、5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA ~ 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA の勾配で10分間にわたり溶離する、分取hplcにより精製した。流速は25 ml/分、検出器は254 nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、黄色い油として所望の化合物(24.1 mg, 34%)を得た(t_R 4.55 (254 nm, 1.5 ml/分, 25% ACN/75% H₂O + 0.2% TFA), m/z [ES] 294 [M + H]⁺)。

【0426】

実施例 4

N-ヒドロキシ-4-(3-4-(トリフルオロメチルフェニル)-アクリロイルアミノ)-ブチルアミド (PX083804)

【化80】



Argo Gel J-OH樹脂(500 mg, 0.245 mmol)を反応槽に入れ、ジクロロメタン(2.5 ml)を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン(2.5 ml)中の、N-tert-ブトキシカルボニルアミノ酪酸(249 mg, 1.225 mmol)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)(192 μl, 1.225 mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)(3 mg, 0.0245 mmol)の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて4時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン(5 ml)、ならびに交互にメタノール(4×5 ml)およびジクロロメタン(5×5 ml)で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法(IR(樹脂/cm⁻¹) 1714(ウレタン)および1736(エステル))により分析した。

【0427】

第1のステップで得た樹脂(500 mg, 0.245 mmol)を、ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸/トリエチルシラン(70:25:5, v/v)の混合液(5 ml)で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン(5 ml)、ならびに交互にメタノール(4×5 ml)およびジクロロメタン(4×5 ml)で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法(IR(樹脂/cm⁻¹) 1733(エステル))により分析した。

【0428】

第2のステップで得た樹脂(500 mg, 0.245 mmol)を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン(2 ml)を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン(2 ml)中の、4-トリフルオロメチルケイ皮酸(212 mg, 0.98 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(66 mg, 0.49 mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)(315 mg, 0.98 mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.38 ml, 2.205 mmol)の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン(5 ml)、ならびに交互にメタノール(4×5 ml)およびジクロロメタン(4×5 ml)で洗浄した。

【0429】

第3のステップで得た樹脂(500 mg, 0.245 mmol)を反応槽に入れ、ジオキサン(4 ml)を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50%

10

20

30

40

50

wt 溶液 (0.4 ml, 6.125 mmol) を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて 48 時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水 (1:1) の混合液 (5 ml) で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。

【0430】

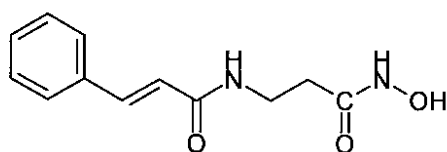
得られた粗生成物を、150×21.2 mm 5 μm Hypersil 7 Elite C₁₈ カラムを使用し、5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA ~ 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA の勾配で 10 分間にわたり溶離する、分取 hplc により精製した。流速は 25 ml/分、検出器は 254 nm に設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、黄色い油として所望の生成物 (20.8 mg, 27%) を得た (t_R 4.4 (254 nm, 1.5 ml/分, 30% ACN/70% H₂O + 0.2% TFA), m/z [ES] 317 [M + H]⁺)。 10

【0431】

実施例 5

N-(2-ヒドロキシカルバモイル-エチル)-3-フェニル-アクリルアミド (PX 083806)

【化 81】



20

Argo Gel J-OH 樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、ジクロロメタン (2.5 ml) を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン (2.5 ml) 中の、N-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニン (232 mg, 1.225 mmol)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) (192 μl, 1.225 mmol) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAPI) (3 mg, 0.0245 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて 4 時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (5×5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルを IR 分光法 (IR (樹脂/cm⁻¹) 1714 (ウレタン) および 1736 (エステル)) により分析した。 30

【0432】

第 1 のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を、ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸/トリエチルシラン (70:25:5, v/v) の混合液 (5 ml) で、周囲温度にて 30 分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (4×5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルを IR 分光法 (IR (樹脂/cm⁻¹) 1738 (エステル)) により分析した。 40

【0433】

第 2 のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン (2 ml) を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン (2 ml) 中の、トランス-ケイ皮酸 (145 mg, 0.98 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (66 mg, 0.49 mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて 16 時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (4×5 ml) 50

1) で洗浄した。

【0434】

第3のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、ジオキサン (4 ml) を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの 50 % wt 溶液 (0.4 ml, 6.125 mmol) を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて 48 時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水 (1:1) の混合液 (5 ml) で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。

【0435】

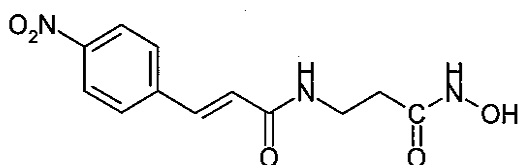
得られた粗生成物を、150 × 21.2 mm 5 μm Hypersil 7 Elite C₁₈ カラムを使用し、5 % ACN / 95 % H₂O + 0.2 % TFA ~ 95 % ACN / 5 % H₂O + 0.2 % TFA の勾配で 10 分間にわたり溶離する、分取 hplc により精製した。流速は 25 ml / 分、検出器は 254 nm に設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、白い固体として所望の生成物 (20.9 mg, 36 %) を得た (t_R 3.79 (254 nm, 1.5 ml / 分, 25 % ACN / 75 % H₂O + 0.2 % TFA), m/z [ES] 235 [M + H]⁺)。 10

【0436】

実施例 6

N-(2-ヒドロシカルバモイル-エチル)-3-(4-ニトロフェニル)-アクリルアミド (PX083807) 20

【化82】



ArgoGel J-OH 樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、ジクロロメタン (2.5 ml) を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン (2.5 ml) 中の、N-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニン (232 mg, 1.225 mmol)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) (192 μl, 1.225 mmol) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて 4 時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4 × 5 ml) およびジクロロメタン (5 × 5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルを IR 分光法 (IR (樹脂 / cm⁻¹) 1714 (ウレタン) および 1736 (エステル)) により分析した。 30

【0437】

第1のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を、ジクロロメタン / トリフルオロ酢酸 / トリエチルシラン (70:25:5, v/v) の混合液 (5 ml) で、周囲温度にて 30 分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4 × 5 ml) およびジクロロメタン (4 × 5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルを IR 分光法 (IR (樹脂 / cm⁻¹) 1738 (エステル)) により分析した。 40

【0438】

第2のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン (2 ml) を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン (2 ml) 中の、4-ニトロケイ皮酸 (189 mg, 0.98 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (66 mg, 0.49 mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオ 50

ロボレート (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4 × 5 ml) およびジクロロメタン (4 × 5 ml) で洗浄した。

【0439】

第3のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、ジオキサン (4 ml) を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50% wt 溶液 (0.4 ml, 6.125 mmol) を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水 (1:1) の混合液 (5 ml) で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。

【0440】

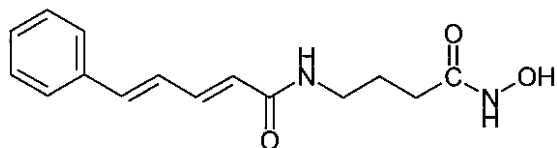
得られた粗生成物を、150 × 21.2 mm 5 μm Hypersil 7 Elite C₁₈ カラムを使用し、5% ACN / 95% H₂O + 0.2% TFA ~ 95% ACN / 5% H₂O + 0.2% TFA の勾配で10分間にわたり溶離する、分取hplcにより精製した。流速は25 ml / 分、検出器は254 nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、白い固体として所望の生成物 (9.4 mg, 14%) を得た (t_R 3.76 (254 nm, 3.0 ml / 分, 5% ACN / 95% H₂O + 0.2% TFA ~ 95% ACN / 5% H₂O + 0.2% TFA で3.5分、次いで95% ACN / 5% H₂O + 0.2% TFAにて2.5分), m/z [ES] 392 [M + TFA]⁻)。

【0441】

実施例7

5-フェニルペンター-2, 4-ジエン酸 (2-ヒドロキシカルバモイル-プロピル) アミド (PX083808)

【化83】



ArgoGel J-OH樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、ジクロロメタン (2.5 ml) を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン (2.5 ml) 中の、N-tert-ブトキシカルボニル-アミノ酪酸 (249 mg, 1.225 mmol)、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) (192 μl, 1.225 mmol) および4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMA P) (3 mg, 0.0245 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて4時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4 × 5 ml) およびジクロロメタン (5 × 5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法 (IR (樹脂 / cm⁻¹) 1714 (ウレタン) および1736 (エステル)) により分析した。

【0442】

第1のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を、ジクロロメタン / トリフルオロ酢酸 / トリエチルシラン (70:25:5, v/v) の混合液 (5 ml) で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4 × 5 ml) およびジクロロメタン (4 × 5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法 (IR (樹脂 / cm⁻¹) 1733 (エステル)) により分析した。

【0443】

第2のステップで得た樹脂(500mg, 0.245mmol)を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン(2ml)を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン(2ml)中の、5-フェニルペンタ-2,4-ジエン酸(171mg, 0.98mmol)(Villieras J., Rambaud M., 1983, Syntheses, pp. 300-303; および Vig B., Kanwar R., Singh V., 1977, Indian J. Chem. Soc., Vol. 15B, pp. 1048-1049を参照)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(66mg, 0.49mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)(315mg, 0.98mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.38ml, 2.205mmol)の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン(5ml)、ならびに交互にメタノール(4x5ml)およびジクロロメタン(4x5ml)で洗浄した。

【0444】

第3のステップで得た樹脂(500mg, 0.245mmol)を反応槽に入れ、ジオキサン(4ml)を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50%wt溶液(0.4ml, 6.125mmol)を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水(1:1)の混合液(5ml)で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。

【0445】

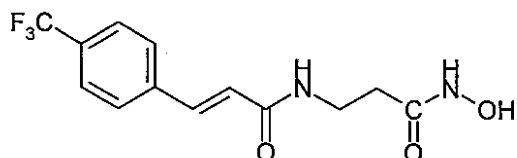
得られた粗生成物を、150x21.2mm 5μm Hypersil 7 Elite C₁₈カラムを使用し、5%ACN/95%H₂O+0.2%TFA~95%ACN/5%H₂O+0.2%TFAの勾配で10分間にわたり溶離する、分取hplcにより精製した。流速は25ml/分、検出器は254nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、黄色い油として所望の生成物(6.4mg, 10%)を得た(t_R 3.99(254nm, 3.0ml/分, 5%ACN/95%H₂O+0.2%TFA~95%ACN/5%H₂O+0.2%TFAで3.5分、次いで95%ACN/5%H₂O+0.2%TFAにて2.5分), m/z [ES] 275 [M+H]⁺)。

【0446】

実施例8

N-(2-ヒドロキシカルバモイル-エチル)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリルアミド(PX089283)

【化84】



ArgoGel J-OH樹脂(500mg, 0.245mmol)を反応槽に入れ、ジクロロメタン(2.5ml)を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン(2.5ml)中の、N-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニン(232mg, 1.225mmol)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)(192μl, 1.225mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)(3mg, 0.0245mmol)の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて4時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン(5ml)、ならびに交互にメタノール(4x5ml)およびジクロロメタン(5x5ml)で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをI

R 分光法 (IR (樹脂 / cm^{-1}) 1714 (ウレタン) および 1736 (エステル)) により分析した。

【0447】

第1のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を、ジクロロメタン / トリフルオロ酢酸 / トリエチルシラン (70 : 25 : 5, v / v) の混合液 (5 ml) で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4 × 5 ml) およびジクロロメタン (4 × 5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルを IR 分光法 (IR (樹脂 / cm^{-1}) 1738 (エステル)) により分析した。

【0448】

第2のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン (2 ml) を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン (2 ml) 中の、4-トリフルオロメチルケイ皮酸 (145 mg, 0.98 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (66 mg, 0.49 mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4 × 5 ml) およびジクロロメタン (4 × 5 ml) で洗浄した。

【0449】

第3のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、ジオキサン (4 ml) を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50% w/w 溶液 (0.4 ml, 6.125 mmol) を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水 (1 : 1) の混合液 (5 ml) で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。

【0450】

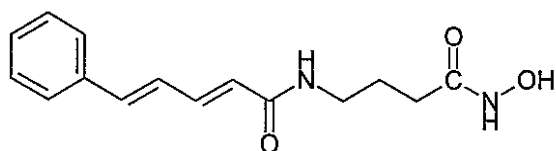
得られた粗生成物を、150 × 21.2 mm 5 μm Hypersil 7 Elite C₁₈ カラムを使用し、5% ACN / 95% H₂O + 0.2% TFA ~ 95% ACN / 5% H₂O + 0.2% TFA の勾配で10分間にわたり溶離する、分取 hplc により精製した。流速は25 ml / 分、検出器は254 nm に設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、白い固体として所望の生成物 (10.6 mg, 14%) を得た (t_R 4.15 (254 nm, 3.0 ml / 分, 5% ACN / 95% H₂O + 0.2% TFA ~ 95% ACN / 5% H₂O + 0.2% TFA で3.5分、次いで95% ACN / 5% H₂O + 0.2% TFA にて2.5分), m/z [ES] 415 [M + H]⁺)。

【0451】

実施例 9

5-フェニルペンター-2,4-ジエン酸 (2-ヒドロキシカルバモイル-プロピル) アミド (PX083808)

【化85】



1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.81 g, 5 mmol) を、無水テトラヒドロフラン (10 ml) 中の、5-フェニルペンター-2,4-ジエン酸 (0.87 g, 5

mmol) の溶液に添加し、得られた混合液を周囲温度にて1時間かき混ぜた。トリエチルアミン (0.76 g, 7.5 mmol) および4-アミノ酪酸メチル塩酸塩 (methyl 4-aminobutyrate hydrochloride) (0.84 g, 0.55 mmol) を添加し、得られた混合液を周囲温度にて6時間かき混ぜた。残渣を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。

【0452】

中間生成物4-((2E)(4E)-5-フェニルペンター2,4-ジエノイルアミノ)酪酸メチルエステル (0.93 g, 68%) を白い固体として得た。m. p. 153-155°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.47-1.89 (2H, m, CH₂); 2.34 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 3.16 (2H, q, J=6.5 Hz, CH₂); 3.58 (3H, s, CH₃); 6.12 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.83-7.65 (8H, m, C₆H₅, CH=CH-CH); 8.07 (1H, unresolved, t, NH)。

【0453】

メタノール (7 ml) 中のナトリウムメチラート (18 mmol) の溶液を、メタノール (10 ml) 中の塩酸ヒドロキシルアミン (0.83 g, 12 mmol) の溶液に添加した。混合液を10分間かき混ぜ、沈殿物を濾過して取った。4-((2E)(4E)-5-フェニルペンター2,4-ジエノイルアミノ)酪酸メチルエステル (0.82 g, 3 mmol) を濾液に添加し、混合液を完全に溶解するまで加熱した。得られた混合液を周囲温度にて4時間かき混ぜ、減圧下で溶媒を除去した。生成物を水 (15 ml) に溶解し、3% HCl で溶液を酸性化した。沈殿物を濾過し、エタノールから結晶化させた。

【0454】

所望の生成物 (0.58 g, 70%) を白い固体として得た (m. p. 178-179°C). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.55-1.81 (2H, m, CH₂); 1.98 (2H, t, J=7.2 Hz, CH₂); 3.13 (2H, q, J=6.2 Hz, CH₂); 6.11 (1H, d, J=14.4 Hz, CH); 6.81-7.77 (8H, m, C₆H₅, CH=CH-CH); 8.15 (1H, unresolved, t, NH); 8.73 (1H, s, NH), 10.40 (1H, s, OH)。

【0455】

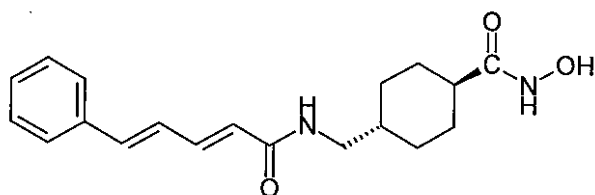
Symmetry C₁₈ でのHPLC分析: 不純物 1.0% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5) (30:70); 検出器UV 230 nm; サンプル濃度 1 mg/ml)。C₁₅H₁₈N₂O₃ についての分析理論値、%: C 65.68, H 6.61, N 10.21。実測値、%: C 65.63, H 6.60, N 10.17。

【0456】

実施例10

4-[(2E)(4E)-5-フェニルペンター2,4-ジエノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸ヒドロキシアミド (PX105552)

【化86】



中間生成物4-[(2E)(4E)-5-フェニルペンター2,4-ジエノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルを、4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル塩酸塩を使用して、先の実施例の中間化合物と同じよう

に調製した。

【0457】

中間生成物を白い固体（95%）として得た（m. p. 124–125℃）。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 0.63–2.36（10H, m, C₆H₁₀）; 3.01（2H, t, J=6.0 Hz, CH₂N）; 3.56（3H, s, CH₃）; 6.16（1H, d, J=14.8 Hz, CH）; 6.83–7.18（2H, m, CH=CH）; 7.20–7.76（6H, m, C₆H₅, CH）; 8.03（1H, unresolved, t, NH）。

【0458】

所望の生成物を、先の実施例の所望の生成物と同じように調製した。

10

【0459】

所望の生成物を、白い固体（34%）として得た（m. p. 210–212℃）。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 0.63–2.09（10H, m, C₆H₁₀）; 3.01（2H, t, J=6.5 Hz, CH₂N）; 6.16（1H, d, J=14.8 Hz, CH）; 6.92–7.16（2H, m, CH=CH）; 7.23–7.69（6H, m, C₆H₅, CH）; 8.03（1H, t, J=6.1 Hz, CH₂NH）; 8.61（1H, s, NH）, 10.32（1H, s, OH）。

【0460】

Symmetry C₁₈でのHPLC分析：不純物2.2%（カラムサイズ 3.9×150 mm；移動相アセトニトリル–0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5）（35:65）；検出器UV 254 nm；サンプル濃度0.8 mg/ml）。C₁₉H₂₄N₂O₃・0.2H₂Oについての分析理論値、%：C 68.73, H 7.41, N 8.44。実測値、%：C 68.48, H 7.32, N 8.28。

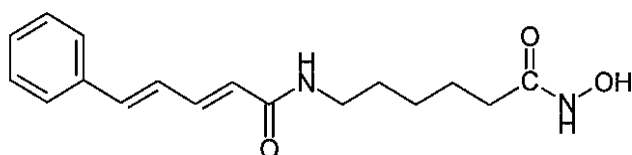
20

【0461】

実施例 11

4-(2E)-(4E)-5-フェニルペンター-2,4-ジエン酸(5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)-アミド(PX105553)

【化87】



30

中間生成物 6-((2E)-(4E)-5-フェニルペンター-2,4-ジエノイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステルを、6-(アミノ)ヘキサン酸メチルエステル塩酸塩(6-(amino)hexanoic acid methyl ester hydrochloride)を使用して、先の実施例の中間生成物と同じように調製した。

【0462】

生成物 3 を、白い固体（60%）として得た（m. p. 125–127℃）。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.05–1.72（6H, m, CH₂）; 2.29（2H, t, J=7.3 Hz, CH₂）; 3.12（2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N）; 3.58（3H, s, CH₃）; 6.12（1H, d, J=14.8 Hz, CH）; 6.91–7.16（2H, m, CH=CH）; 7.23–7.66（6H, m, C₆H₅, CH）; 8.05（1H, t, J=5.8 Hz, NH）。

40

【0463】

所望の生成物を、先の実施例の所望の生成物と同じように調製した。

所望の生成物を、白い固体（78%）として得た（m. p. 160–161℃）。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.05–1.69（6H, m, C

50

H₂) ; 1.81–2.07 (2H, m, CH₂) ; 3.12 (2H, q, J = 5.8 Hz, CH₂N) ; 6.14 (1H, d, J = 14.8 Hz, CH) ; 6.89–7.14 (2H, m, CH–CH) ; 7.23–7.65 (6H, m, C₆H₅, CH) ; 8.05 (1H, t, J = 6.0 Hz, NH) ; 8.63 (1H, s, NH), 10.34 (1H, s, OH)。

【0464】

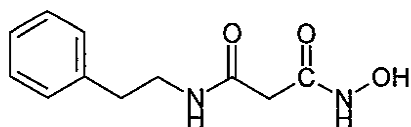
Symmetry C₁₈ でのHPLC分析：不純物1.0% (カラムサイズ 3.9×150 mm；移動相アセトニトリル–0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5) (30:70)；検出器UV 230 nm；サンプル濃度1mg/ml)。C₁₇H₂₂N₂O₃ についての分析理論値、%：C 65.68, H 6.61, N 10.21。実測値、%： 10
C 65.63, H 6.60, N 10.17。

【0465】

実施例 12

(PX099268)

【化88】



20

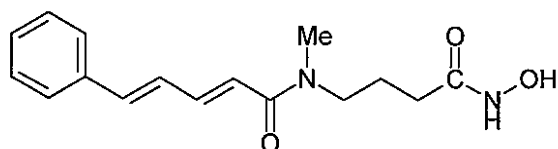
この化合物は、実施例9～11で採用したものと同様の方法で調製した。

【0466】

実施例 13

(PX105668)

【化89】



30

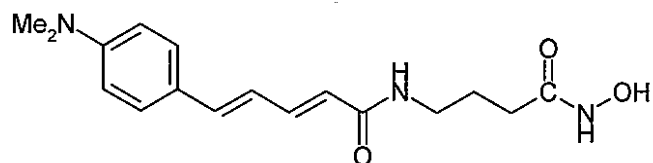
この化合物は、実施例9～11で採用したものと同様の方法で調製した。

【0467】

実施例 14

(PX105669)

【化90】



40

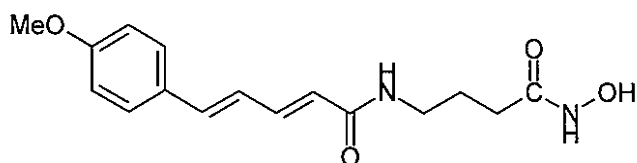
この化合物は、実施例9～11で採用したものと同様の方法で調製した。

【0468】

実施例 15

(PX105670)

【化91】



この化合物は、実施例 9 ～ 11 で採用したものと同様の方法で調製した。

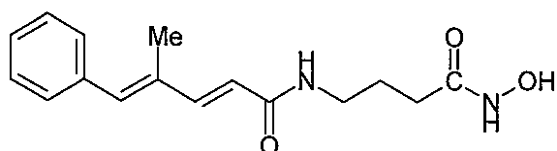
【0469】

実施例 16

(PX105554)

10

【化92】



この化合物は、実施例 9 ～ 11 で採用したものと同様の方法で調製した。

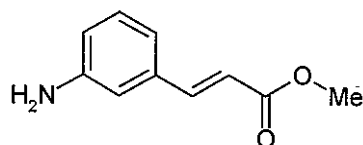
【0470】

実施例 17

20

m-アミノフェニルアクリル酸メチルエステル (7)

【化93】



表題の化合物は、Bellamyら、1984に記載されるように、m-ニトロケイ皮酸 (Acros) から調製した。

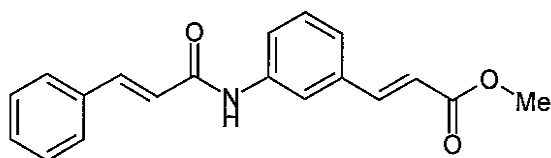
【0471】

30

実施例 18

3-[3-(3-フェニルアクリロイルアミノ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル (8)

【化94】



40

テトラヒドロフラン (10.0 ml) 中のフェニルアクリロイルクロリド (0.47 g, 2.85 mmol) (Acros) の溶液を、テトラヒドロフラン (15.0 ml) 中の m-アミノフェニルアクリル酸メチルエステル (7) (0.44 g, 2.50 mmol) および水 (8.0 ml) 中の NaHCO₃ (0.37 g, 4.50 mmol) の混合液に添加し、得られた溶液を室温にて 1 時間かき混ぜた。反応混合液を蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよび 2 N HCl 間で分配した。有機相を、水および飽和 NaCl で連続的に洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒を除去し、石油エーテル-酢酸エチル (2:1, v/v) を溶離液として、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して、表題の化合物 (0.54 g, 70%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO)、δ: 3.72 (3H,

50

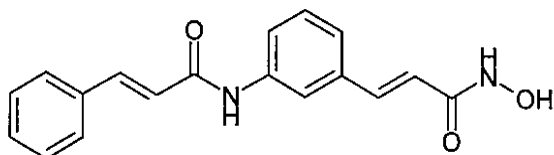
s) ; 6.52 (1H, d, J=16.0 Hz) ; 6.83 (1H, d, J=16.0 Hz) ; 7.29-7.85 (10H, m) ; 7.98 (1H, br s) ; 10.32 (1H, br s)。

【0472】

実施例 19

N-ヒドロキシ-3-[3-(3-フェニルアクリロイルアミノ)-フェニル]-アクリルアミド (PX106513)

【化95】



10

メタノール (2.0 ml) 中の塩酸ヒドロキシルアミン (0.14 g, 2.01 mmol) (Acros) の懸濁液に、H₂O (0.2 ml) 中の NaOH (0.16 g, 4.00 mmol) の溶液を添加し、得られた混合液を周囲温度にて5分間かき混ぜた。反応混合液に、メタノール (2.0 ml) 中の3-[3-(3-フェニルアクリロイルアミノ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル (8) (0.15 g, 0.49 mmol) 溶液を添加し、周囲温度にて1.5時間かき混ぜた。反応混合液を、酢酸エチルおよび2N HCl間で分配した。有機相を水および飽和NaClで連続的に洗浄し、溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル-メタノールから結晶化し、純粋な表題の化合物 (0.040 g, 26%) を得た (m.p. 178°C)。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 6.45 (d, 1H, J=16.0 Hz) ; 6.85 (d, 1H, J=16.0 Hz) ; 7.14-7.76 (m, 10H) ; 8.00 (br s, 1H) ; 9.03 (br s, 1H) ; 10.32 (br s, 1H) ; 10.83 (br s, 1H)。Zorbax SB-C₁₈ カラムでのHPLC分析: 不純物4.5% (カラムサイズ 4.6 x 150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1% H₃PO₄ (30~100%の勾配); サンプル濃度0.25 mg/ml; 流速1.5 ml/分; 検出器: UV 270 nm)。C₁₈H₁₆N₂O₃ · 0.25 H₂Oについての分析理論値、%: C 69.11, H 5.32, N 8.95。実測値、%: C 69.09, H 5.06, N 8.81。

20

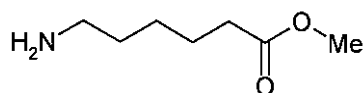
30

【0473】

実施例 20

6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (10)

【化96】



表題の化合物を、Chenら, 1978およびBackerら, 1940に記載されるように、6-アミノカプロン酸 (Acros) から調製した。

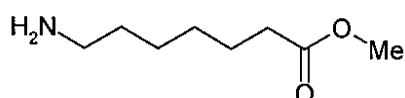
40

【0474】

実施例 21

6-アミノヘプタン酸塩酸塩 (11)

【化97】



表題の化合物を、Chenら, 1978およびBackerら, 1940に記載されるよ

50

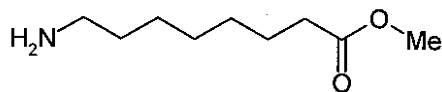
うに、2-アザシクロオクタノン (Acros) から調製した。

【0475】

実施例 2 2

6-アミノオクタン酸塩酸塩 (12)

【化98】



10

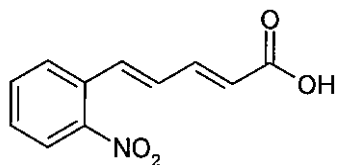
表題の化合物を、Chenら, 1978およびBackerら, 1940に記載されるように、2-アザシクロノナノン (Acros) から調製した。

【0476】

実施例 2 3

(2E, 4E)-5-(2-ニトロフェニル)ペンター2, 4-ジエン酸 (9a)

【化99】



20

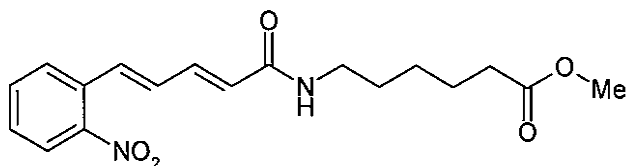
表題の化合物を、o-ニトロシンナムアルデヒド (o-nitrocinnamaldehyde) (Acros) から、文献 (Villierasら, 1983; Vignら, 1977; Banerjiら, 1984) に記載される手順により合成した。

【0477】

実施例 2 4

(2E, 4E)-6-[5-(2-ニトロフェニル)ペンター2, 4-ジエノイルアミノ]ヘキサン酸メチルエステル (13a)

【化100】



30

無水テトラヒドロフラン (10 ml) 中の (2E, 4E)-5-(2-ニトロフェニル)ペンター2, 4-ジエン酸 (9a) (0.44 g, 2.0 mmol) の溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (0.36 g, 2.2 mmol) (Sigma-Aldrich) を添加し、混合液を周囲温度にて1時間かき混ぜた。反応混合液に、トリエチルアミン (0.30 g, 3.0 mmol) および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (10) (0.40 g, 2.2 mmol) を連続的に添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて6時間かき混ぜた。溶媒を蒸発させ、得られた残渣に水 (15 ml) を添加し、沈殿物を濾過して取り除いた。沈殿物を追加量の水で洗浄し、乾燥させて、黄色い固体として表題の化合物 (0.62 g, 89%) を得た (m. p. 115-117 °C)。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.10-1.79 (6H, m, CH₂); 2.29 (2H, J=7.0 Hz, CH₂); 3.17 (2H, q, J=5.6 Hz, CH₂N); 3.60 (3H, s); 6.24 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 7.04-8.10 (8H, m, CH-CH=CH, C₆H₄, NH)。

40

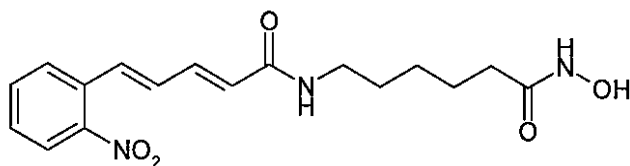
【0478】

50

実施例 2 5

(2 E, 4 E) - 5 - (2 - ニトロフェニル) ペンター 2, 4 - ジエン酸 (5 - ヒドロキシカルバモイル - ペンチル) アミド (P X 1 0 5 8 3 0)

【化 1 0 1】



10

メタノール (5 ml) 中のナトリウムメチラート (6.0 mmol) の溶液を、メタノール (8 ml) 中の塩酸ヒドロキシルアミン (0.28 g, 4.0 mmol) (Across) の溶液に添加し、混合液を 10 分間かき混ぜ、沈殿物を濾過して取り除いた。(2 E, 4 E) - 6 - [5 - (2 - ニトロフェニル) ペンター 2, 4 - ジエノイルアミノ] ヘキサ酸メチルエステル (13 a) (0.35 g, 1 mmol) を濾液に添加し、得られた混合液を、完全に溶解するまで加熱した。

得られた混合液を周囲温度にて 4 時間かき混ぜ、減圧下で溶媒を除去した。生成物を水 (10 ml) 中に溶解し、溶液を 3 % HCl で酸性化した。沈殿物を濾過し、アセトニトリルから結晶化して、黄色い固体として表題の化合物 (0.23 g, 66 %) を得た。

M. p. 131 - 133 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.06 - 1.73 (6H, m, CH₂); 1.87 - 2.09 (2H, m, CH₂); 3.15 (2H, q, J = 5.6 Hz, CH₂N); 6.26 (1H, d, J = 14.8 Hz, CH); 7.00 - 8.06 (8H, m, CH-CH=CH, C₆H₄, NH); 8.06 (1H, t, J = 5.9 Hz, NH); 10.33 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 < 1.0 % (カラムサイズ 3.9 × 150 mm; 移動相アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5) (35:65); 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 0.15 mg/ml)。C₁₇H₂₁N₃O₅ についての分析理論値、%: 58.78, H 6.09, N 12.10。実測値、%: C 58.26, H 6.08, N 11.87。

20

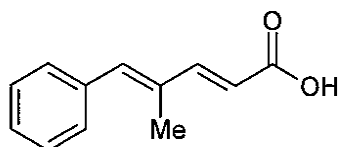
30

【0 4 7 9】

実施例 2 6

(2 E, 4 E) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 2, 4 - ペンタジエン酸 (9 b)

【化 1 0 2】



40

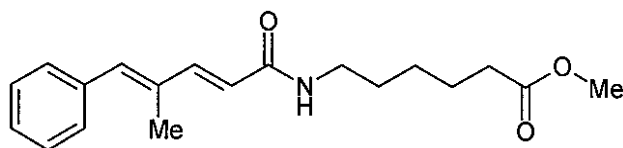
表題の化合物を、α - メチル - トランス - シンナムアルデヒド (Sigma - Aldrich) から、文献 (Villieras ら, 1983; Vignar, 1977; Banerji ら, 1984) に記載される手順により合成した。

【0 4 8 0】

実施例 2 7

(2 E, 4 E) - 6 - (4 - メチル - 5 - フェニルペンター 2, 4 - ジエノイルアミノ) - ヘキサ酸メチルエステル (13 b)

【化 1 0 3】



表題の化合物を、(2E, 4E)-4-メチル-5-フェニル-2, 4-ペンタジエン酸 (9b) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (10) から、上記実施例 24 と同じように得た。収率 49%、m. p. 53-55℃。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.01-1.69 (6H, m, CH₂); 1.98 (3H, s, CH₃); 2.29 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 2.92-3.22 (2H, m, CH₂N); 3.58 (3H, s, CH₃); 6.12 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.85 (1H, s, CH); 7.07-7.49 (6H, m, CH, C₆H₅); 7.98 (1H, unresolved t, NH)。

10

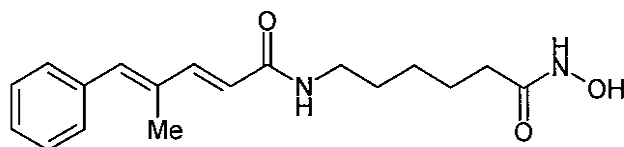
【0481】

実施例 28

(2E, 4E)-4-メチル-5-フェニルペンター 2, 4-ジエン酸 (5-ヒドロキシカルバモイルペンチル) アミド (PX105829)

【化104】

20



表題の化合物を、(2E, 4E)-6-(4-メチル-5-フェニルペンター 2, 4-ジエノイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (13b) から、上記実施例 25 と同じように得た。収率 74%、m. p. 129-131℃。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.05-1.69 (6H, m, CH₂); 1.82-2.06 (2H, m, CH₂); 1.98 (3H, s, CH₃); 3.12 (2H, q, J=5.7 Hz, CH₂N); 6.12 (1H, d, J=14.9 Hz, CH); 6.83 (1H, s, CH); 7.21 (1H, d, J=14.9 Hz, CH); 7.34 (5H, s, C₆H₅); 7.94 (1H, t, J=5.8 Hz, NH); 8.61 (1H, s, NH), 10.29 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 1.8% (カラムサイズ 3.9 × 150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5) (35:65); 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml)。C₁₈H₂₄N₂O₃・H₂O についての分析理論値、%: C 64.65, H 7.84, N 8.38。実測値、%: C 64.65, H 7.82, N 8.28。

30

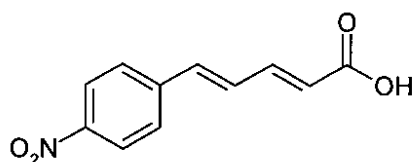
【0482】

40

実施例 29

(2E, 4E)-5-(4-ニトロフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸 (9c)

【化105】



表題の化合物を、4-ニトロシナムアルデヒド (Lancaster) から、文献 (Villierasら, 1983; Vigら, 1977; Banerjiら, 1984) に

50

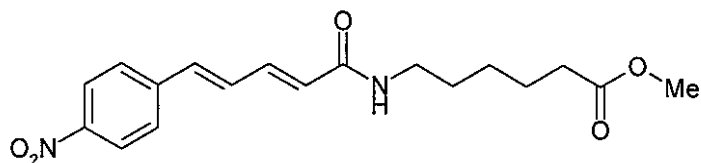
記載される手順により合成した。

【0483】

実施例 30

(2E, 4E) - 6 - [5 - (4 - ニトロフェニル) ペンター 2, 4 - ジエノイルアミノ] ヘキサン酸メチルエステル (13c)

【化106】



10

表題の化合物を、(2E, 4E) - 5 - (4 - ニトロフェニル) - 2, 4 - ペンタジエン酸 (9c) および 6 - アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (10) から、上記実施例 24 と同じように得た。収率 82%、m. p. 178 - 180°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.99 - 1.69 (6H, m, CH₂); 2.19 (2H, t, J = 6.8 Hz, CH₂); 2.89 - 3.23 (2H, m, CH₂N); 3.61 (3H, s, CH₃O); 6.27 (1H, d, J = 15.0 Hz, CH); 6.89 - 7.54 (3H, m, CH-CH=CH); 7.85 (2H, d, J = 8.4 Hz, C₆H₂); 8.21 (2H, d, J = 8.4 Hz, C₆H₂); 8.23 (1H, t, NH, C₆H₂ とオーバーラップ)。

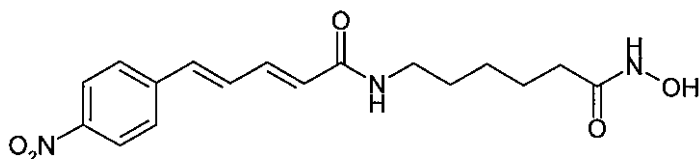
20

【0484】

実施例 31

(2E, 4E) - 5 - (4 - ニトロフェニル) ペンター 2, 4 - ジエン酸 (5 - ヒドロキシカルバモイル - ペンチル) - アミド (PX105847)

【化107】



30

表題の化合物を、(2E, 4E) - 6 - [5 - (4 - ニトロフェニル) ペンター 2, 4 - ジエノイルアミノ] ヘキサン酸メチルエステル (13c) から、上記実施例 25 と同じように得た。収率 44%、m. p. 111 - 113°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.99 - 1.69 (6H, m, CH₂); 1.76 - 2.29 (2H, m, CH₂); 2.91 - 3.29 (2H, m, CH₂N); 6.24 (1H, d, J = 15.0 Hz, CH); 6.84 - 7.42 (4H, m, CH-CH=CH, NH); 7.80 (2H, d, J = 8.4 Hz, C₆H₂); 8.20 (2H, d, J = 8.4 Hz, C₆H₂); 8.13 (1H, t, NH, C₆H₂ とオーバーラップ); 10.34 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 1.0% (カラムサイズ 3.9 × 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1M リン酸緩衝液 (pH 2.5) (30:70); 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 0.15 mg/ml)。C₁₇H₂₁N₃O₅ についての分析理論値、%: C 58.78, H 6.09, N 12.10。実測値、%: C 58.38, H 6.16, N 12.15。

40

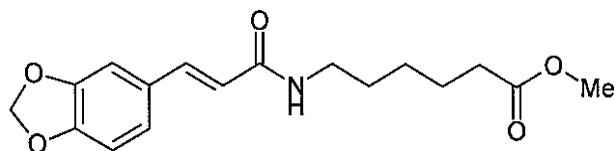
【0485】

実施例 32

(E) - 6 - (3 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - アクリロイルアミノ) ヘキサン酸メチルエステル (13d)

50

【化 108】



表題の化合物を、(E)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-プロペン酸 (9d) (Acros) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (10) から、上記実施例 24 と同じように得た。収率 70%、m. p. 73-75℃。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.95-1.70 (6H, m, CH₂) ; 1.96 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂) ; 3.14 (2H, q, J=5.7 Hz, CH₂N) ; 3.60 (3H, s, CH₃O) ; 6.05 (2H, s, CH₂) ; 6.45 (1H, d, J=15.0 Hz, CH) ; 6.72-7.18 (3H, s, C₆H₃) ; 7.34 (1H, d, J=15.0 Hz, CH) ; 7.94 (1H, unresolv. t, NH) ; 8.65 (1H, s, NH), 10.32 (1H, s, OH)。

10

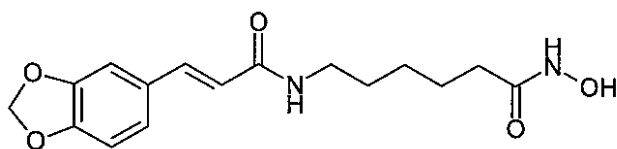
【0486】

実施例 33

(E)-3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-N-(5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)アクリルアミド (PX105831)

20

【化 109】



表題の化合物を、(E)-6-(3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-アクリロイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル (13d) から、上記実施例 25 と同じように得た。収率 67%、m. p. 191-193℃。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.00-1.72 (6H, m, CH₂) ; 1.81-2.05 (2H, unresolv. t, CH₂) ; 3.14 (2H, q, J=5.7 Hz, CH₂N) ; 6.05 (2H, s, CH₂) ; 6.45 (1H, d, J=15.0 Hz, CH) ; 6.72-7.18 (3H, s, C₆H₃) ; 7.34 (1H, d, J=15.0 Hz, CH) ; 7.94 (1H, unresolv. t, NH) ; 8.65 (1H, s, NH), 10.32 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析：不純物 1.0% (カラムサイズ 3.9×150 mm；移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5) (35:65)；検出器 UV 220 nm；サンプル濃度 0.25 mg/ml)。C₁₆H₂₀N₂O₅ についての分析理論値、%：C 59.99, H 6.29, N 8.74。実測値、%：C 59.87, H 6.29, N 8.60。

30

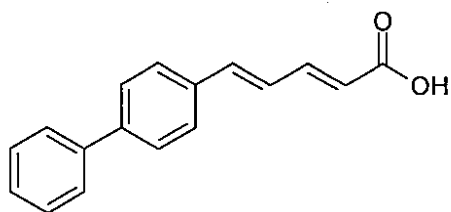
40

【0487】

実施例 34

(2E, 4E)-5-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-2,4-ペンタジエン酸 (9e)

【化 110】



表題の化合物を、文献（Villierasら，1983；Vigら，1977；Banerjiら，1984）に記載される手順により、4-ビフェニルカルボキサルデヒド（Acros）から合成した。

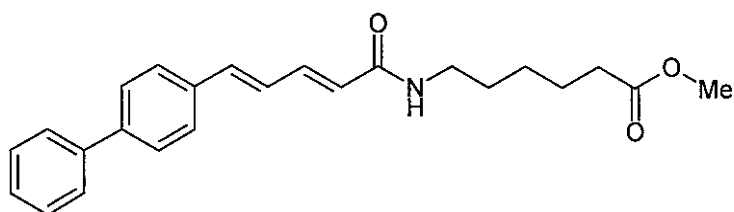
【0488】

10

実施例 35

（2E，4E）-6-（5-ビフェニル-4-イル-ペンター-2，4-ジエノイルアミノ）-ヘキサン酸メチルエステル（13e）

【化111】



20

表題の化合物を、（2E，4E）-5-〔1，1'-ビフェニル〕-4-イル-2，4-ペンタジエン酸（9e）および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩（10）から、上記実施例24と同じように得た。収率 81%、m. p. 168-170℃。¹H NMR（DMSO-d₆，HMDSO），δ：0.93-1.76（6H，m，CH₂）；2.11-2.42（2H，m，CH₂）；2.91-3.36（2H，m，CH₂N）；3.56（3H，s，CH₃O）；6.20（1H，d，J=15.0 Hz，CH）；6.87-7.25（2H，m，CH-CH）；7.24-7.91（10H，m，C₆H₅-C₆H₄，CH）；8.05（1H，unresolved t，NH）。

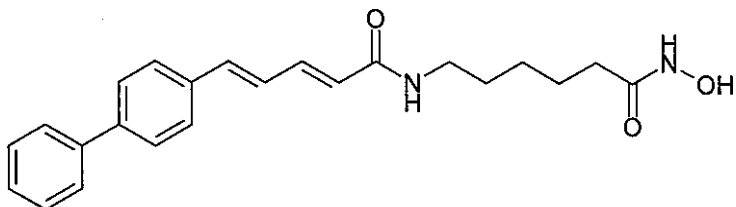
【0489】

30

実施例 36

（2E，4E）-5-ビフェニル-4-イル-ペンター-2，4-ジエン酸（5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチル）-アミド（PX105848）

【化112】



40

表題の化合物を、（2E，4E）-6-（5-ビフェニル-4-イル-ペンター-2，4-ジエノイルアミノ）-ヘキサン酸メチルエステル（9e）から、上記実施例25と同じように得た。収率 91%、m. p. 222-224℃。¹H NMR（DMSO-d₆，HMDSO），δ：0.96-1.72（6H，m，CH₂）；1.78-2.09（2H，m，CH₂）；2.94-3.34（2H，m，CH₂N）；6.18（1H，d，J=14.8 Hz，CH）；6.82-7.21（2H，m，CH-CH）；7.21-7.87（10H，m，C₆H₅-C₆H₄，CH）；8.05（1H，unresolved t，NH）；8.67（1H，s，NH），10

50

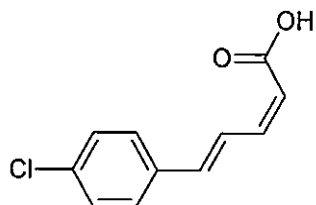
. 36 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析：不純物 3.0% (カラムサイズ 3.9×150 mm；移動相アセトニトリル－0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5) (50:50)；検出器 UV 254 nm；サンプル濃度 0.07 mg/ml)。C₂₃H₂₆N₂O₃・0.5 H₂O についての分析理論値、%：C 71.30, H 7.02, N 7.23。実測値、%：C 71.08, H 6.73, N 6.94。

【0490】

実施例 37

(2Z, 4E)－5－(4－クロロフェニル)－2, 4－ペンタジエン酸 (9f)

【化113】



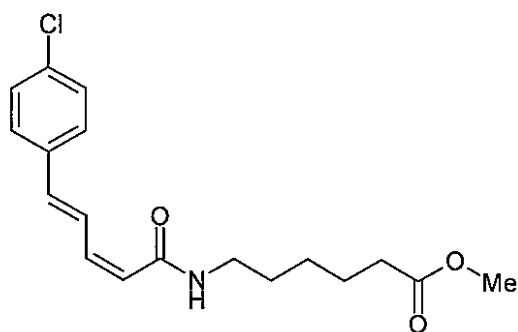
表題の化合物を、Carbonnierら、1981に記載されるように、4－クロロベンズアルデヒド (Acros) から合成した。

【0491】

実施例 38

(2Z, 4E)－6－[5－(4－クロロフェニル)－ペンタ－2, 4－ジエノイルアミノ]－ヘキサン酸メチルエステル (13f)

【化114】



表題の化合物を、(2Z, 4E)－5－(4－クロロフェニル)－2, 4－ペンタジエン酸 (9f) および 6－アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (10) から、上記実施例 24 と同じように得た。収率 62%、m. p. 83－85℃。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.05－1.74 (6H, m, CH₂)；2.29 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂)；3.12 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N)；3.58 (3H, s, CH₃O)；5.78 (1H, d, J=11.2 Hz, CH)；6.58 (1H, t, J=11.2 Hz, CH)；6.74 (1H, d, J=15.8 Hz, CH)；7.27－7.60 (4H, m, C₆H₄)；8.07 (1H, unresolv. t, NH)；8.29 (1H, dd, J=11.2 Hz および 15.8 Hz, CH)。

【0492】

実施例 39

(2Z, 4E)－5－(4－クロロフェニル)ペンタ－2, 4－ジエン酸 (5－ヒドロキシカルバモイルペンチル)－アミド (PX105849)

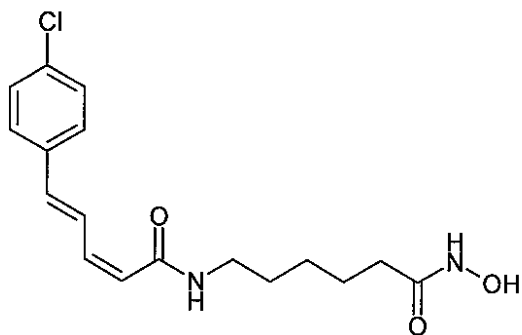
【化115】

10

20

30

40



10

表題の化合物を、(2Z, 4E)-6-[5-(4-クロロフェニル)-ペンター2, 4-ジエノイルアミノ]-ヘキサン酸メチルエステル(13f)から、上記実施例25と同じように得た。収率56%、m. p. 158-160℃。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.92-1.69(6H, m, CH₂); 1.74-2.09(2H, m, CH₂); 2.82-3.36(2H, m, CH₂N); 5.78(1H, d, J=11.0 Hz, CH); 6.56(1H, t, J=11.0 Hz, CH); 6.76(1H, d, J=15.8 Hz, CH); 7.12-7.63(4H, m, C₆H₄); 8.07(1H, unresolv. t, NH); 8.26(1H, dd, J=11.0 Hzおよび15.8 Hz, CH); 8.63(1H, s, NH), 10.29(1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでのHPLC分析: 不純物3.0%(カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液(pH 2.5)(40:60); 検出器 UV 230 nm; サンプル濃度0.33 mg/ml)。C₁₇H₂₁ClN₂O₃ についての分析理論値、%: C 60.62, H 6.28, N 8.32。実測値、%: C 60.33, H 6.26, N 8.03。

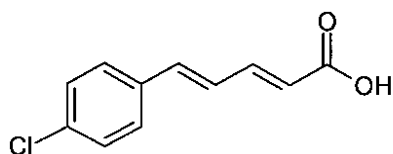
20

【0493】

実施例40

(2E, 4E)-5-(4-クロロフェニル)-2,4-ペンタジエン酸(9g)

【化116】



30

表題の化合物を、文献(Villierasら, 1983; Vigら, 1977; Banerjiら, 1984)に記載される手順により、4-クロロベンズアルデヒド(Across)から合成した。

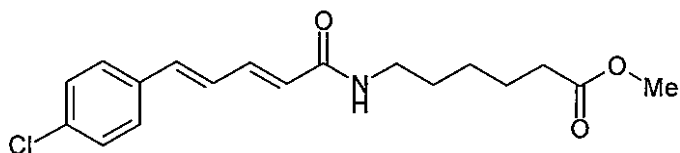
【0494】

実施例41

(2E, 4E)-6-[5-(4-クロロフェニル)ペンター2, 4-ジエノイルアミノ]ヘキサン酸メチルエステル(13g)

40

【化117】



表題の化合物を、(2E, 4E)-5-(4-クロロフェニル)-2,4-ペンタジエン酸(9g)および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩(10)から、上記実施例24と同じように得た。収率64%、m. p. 148-150℃。¹H NMR(DMSO-d

50

$_6$, HMDSO), δ : 1.01–1.70 (6H, m, CH_2); 2.27 (2H, t, $J=7.5$ Hz, CH_2); 3.14 (2H, q, $J=6.0$ Hz, CH_2N); 3.57 (3H, s, CH_3O); 6.12 (1H, d, $J=14.8$ Hz, CH); 6.78–7.27 (3H, m, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$); 7.41 (2H, d, $J=8.0$ Hz, C_6H_2); 7.58 (2H, d, $J=8.0$ Hz, C_6H_2); 8.05 (1H, unresolv. t, NH)。

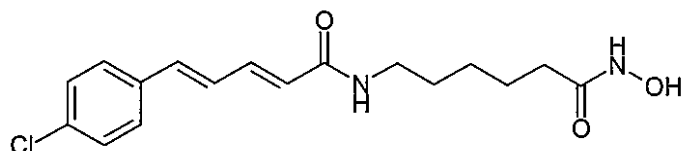
【0495】

実施例 4 2

(2E, 4E)–5–(4–クロロフェニル)ペンター2, 4–ジエン酸 (5–ヒドロキシカルバモイルペンチル)–アミド (PX105850)

10

【化118】



表題の化合物を、(2E, 4E)–6–[5–(4–クロロフェニル)ペンター2, 4–ジエノイルアミノ]ヘキサン酸メチルエステル (13g) から、上記実施例 25 と同じように得た。収率 90%、m. p. 164–168°C。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 0.98–1.67 (6H, m, CH_2); 1.94 (2H, t, $J=7.0$ Hz, CH_2N); 6.16 (1H, d, $J=14.8$ Hz, CH); 6.83–7.22 (3H, m, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$); 7.36 (2H, d, $J=8.0$ Hz, C_6H_2); 7.58 (2H, d, $J=8.0$ Hz, C_6H_2); 8.05 (1H, unresolv. t, NH); 8.63 (1H, s, NH), 10.29 (1H, s, OH)。Symmetry C_{18} カラムでの HPLC 分析: 不純物 < 1.0% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル–0.1M リン酸緩衝液 (pH 2.5) (30:70); 検出器 UV 230 nm; サンプル濃度 1.0 mg/ml)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ についての分析理論値、%: C 60.62, H 6.28, N 8.32。実測値、%: C 60.20, H 6.25, N 8.00。

20

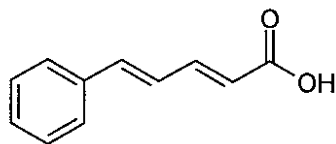
30

【0496】

実施例 4 3

(2E, 4E)–5–フェニル–2, 4–ペンタジエン酸 (9h)

【化119】



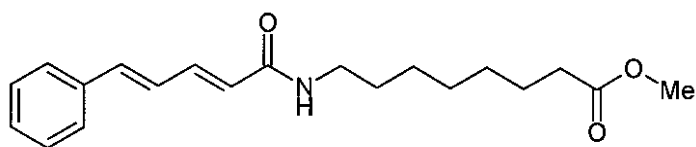
表題の化合物を、文献 (Villierasら, 1983; Vigら, 1977; Banerjiら, 1984) に記載される手順により、シンナムアルデヒド (Acros) から合成した。

40

実施例 4 4

(2E, 4E)–8–(5–フェニルペンター2, 4–ジエノイルアミノ)オクタン酸メチルエステル (13h)

【化120】



表題の化合物を、(2E, 4E)-5-フェニル-2, 4-ペンタジエン酸(9h)および6-アミノオクタン酸メチル塩酸塩(12)から、上記実施例24と同じように得た。収率43%、m. p. 98-100℃。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.05-1.65(10H, m, CH₂); 2.27(2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 3.14(2H, q, J=5.4 Hz, CH₂N); 3.59(3H, s, CH₃O); 6.16(1H, d, J=15.0 Hz, CH); 6.90-7.19(2H, m, CH=CH); 7.24-7.70(6H, m, C₆H₅, CH); 8.04(1H, unresolv. t, NH)。

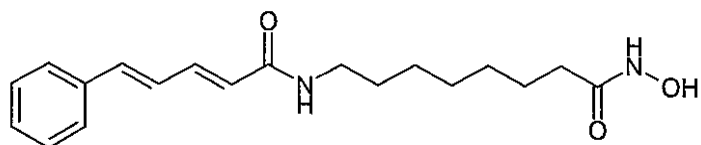
10

【0497】

実施例45

(2E, 4E)-5-フェニルペンタ-2, 4-ジエン酸(5-ヒドロキシカルバモイルヘプチル)アミド(PX105851)

【化121】



20

表題の化合物を、(2E, 4E)-8-(5-フェニルペンタ-2, 4-ジエノイルアミノ)オクタン酸メチルエステル(13h)から、上記実施例25と同じように得た。収率60%、m. p. 160-162℃。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.07-1.67(10H, m, CH₂); 1.94(2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 3.14(2H, q, J=5.4 Hz, CH₂N); 6.14(1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.92-7.16(2H, m, CH=CH); 7.23-7.67(6H, m, C₆H₅, CH); 8.03(1H, unresolv. t, NH); 8.63(1H, s, NH), 10.32(1H, s, OH)。Zorbax SB-C₁₈カラムでのHPLC分析: 不純物3.0%(カラムサイズ4.6×150 mm; 移動相勾配(10分間)50-100%アセトニトリル-0.1% H₃PO₄; 検出器UV 270 nm; サンプル濃度0.3 mg/ml)。C₁₉H₂₆N₂O₃についての分析理論値、%: C 69.06, H 7.93, N 8.48。実測値、%: C 68.81, H 7.97, N 8.36。

30

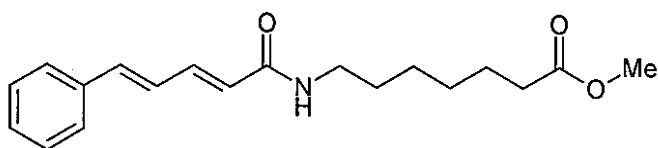
【0498】

実施例46

(2E, 4E)-7-(5-フェニルペンタ-2, 4-ジエノイルアミノ)ヘプタン酸メチルエステル(13i)

40

【化122】



表題の化合物を、(2E, 4E)-5-フェニル-2, 4-ペンタジエン酸(9h)および6-アミノヘプタン酸メチル塩酸塩(11)から、上記実施例24と同じように得た。収率46%、m. p. 104-106℃。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.76-1.70(8H, m, CH₂); 2.29(2H, t, J

50

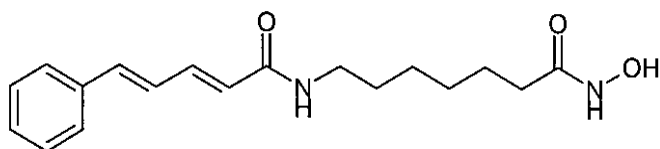
= 7.0 Hz, CH₂) ; 3.16 (2H, q, J = 5.4 Hz, CH₂N) ; 3.57 (3H, s, CH₃O) ; 6.16 (1H, d, J = 15.1 Hz, CH) ; 6.70–7.23 (2H, m, CH–CH) ; 7.23–7.67 (6H, m, C₆H₅, CH) ; 8.04 (1H, unresolv. t, NH)。

【0499】

実施例 47

(2E, 4E)–5–フェニルペンター2, 4–ジエン酸 (5–ヒドロキシカルバモイルヘキシル) アミド (PX106518)

【化123】



10

表題の化合物を、(2E, 4E)–7–(5–フェニルペンター2, 4–ジエノイルアミノ)ヘプタン酸メチルエステル (13i) から、上記実施例25と同じように得た。収率45%、m. p. 147–149°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.72–1.72 (8H, m, CH₂) ; 1.94 (2H, t, J = 7.5 Hz, CH₂) ; 3.14 (2H, q, J = 6.0 Hz, CH₂N) ; 6.14 (1H, d, J = 15.0 Hz, CH) ; 6.72–7.21 (2H, m, CH–CH) ; 7.21–7.65 (6H, m, C₆H₅, CH) ; 8.01 (1H, unresolv. t, NH) ; 8.65 (1H, s, NH), 10.32 (1H, s, OH)。Zorbax SB-C₁₈ カラムでのHPLC分析: 不純物1.5% (カラムサイズ 4.6×150 mm; 移動相勾配 (10分間) 30–100% アセトニトリル–0.1% H₃PO₄; 検出器UV 270 nm; サンプル濃度0.25 mg/ml)。C₁₈H₂₄N₂O₃ についての分析理論値、%: C 68.33, H 7.65, N 8.85。実測値、%: C 68.36, H 7.74, N 8.74。

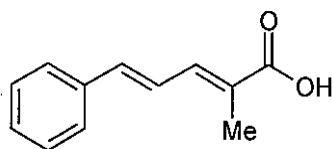
20

【0500】

実施例 48

(2E, 4E)–2–メチル–5–フェニル–2, 4–ペンタジエン酸 (9j)

【化124】



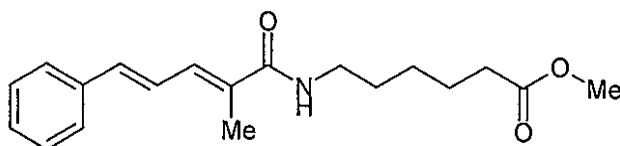
表題の化合物を、文献 (Villierasら, 1983; Vigら, 1977; Banerjiら, 1984) に記載される手順により、シンナムアルデヒド (Acros) から合成した。

【0501】

実施例 49

(2E, 4E)–6–(2–メチル–5–フェニルペンター2, 4–ジエノイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル (13j)

【化125】



表題の化合物を、(2E, 4E)–2–メチル–5–フェニル–2, 4–ペンタジエン酸

50

(9j) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (10) から、上記実施例 24 と同じように得た。収率 94%、m. p. 68–70°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.02–1.77 (6H, m, CH₂); 2.29 (3H, s, CH₃); 1.98 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 3.12 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N); 3.58 (3H, s, CH₃O); 6.67–7.11 (3H, m, CH=CH-CH); 7.14–7.47 (3H, m, C₆H₃); 7.49–7.69 (2H, m, C₆H₂); 7.78 (1H, t, J=5.5 Hz, NH)。

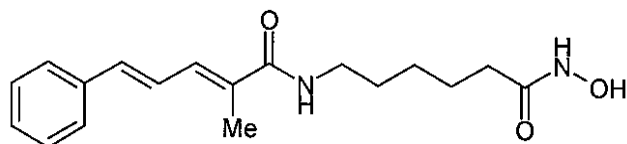
【0502】

実施例 50

10

(2E, 4E)–2–メチル–5–フェニルペンター–2, 4–ジエン酸 (5–ヒドロキシカルバモイルペンチル)–アミド (PX106520)

【化126】



表題の化合物を、(2E, 4E)–6–(2–メチル–5–フェニルペンター–2, 4–ジエノイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル (13j) から、上記実施例 25 と同じように調製した。収率 48%、m. p. 158–160°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.03–1.76 (6H, m, CH₂); 1.82–2.06 (2H, m, CH₂); 1.98 (3H, s, CH₃); 3.13 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N); 6.67–7.09 (3H, m, CH=CH-CH); 7.09–7.41 (3H, m, C₆H₃); 7.41–7.63 (2H, m, C₆H₂); 7.76 (1H, t, J=5.5 Hz, NH); 8.56 (1H, s, NH), 10.27 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 < 1.0% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル–0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5) (35:65); 検出器 UV 230 nm; サンプル濃度 0.25 mg/ml)。C₁₈H₂₄N₂O₃ についての分析理論値、%: C 68.33, H 7.65, N 8.85。実測値、%: C 68.32, H 7.63, N 8.87。

20

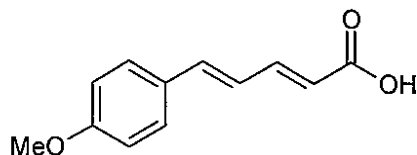
30

【0503】

実施例 51

(2E, 4E)–5–(4–メトキシフェニル)–2, 4–ペンタジエン酸 (9k)

【化127】



40

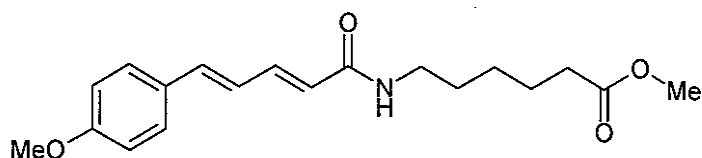
表題の化合物を、文献 (Villierasら, 1983; Vigら, 1977; Banerjiら, 1984) に記載される手順により、4–メトキシシンナムアルデヒド (Lancaster) から合成した。

【0504】

実施例 52

(2E, 4E)–6–[5–(4–メトキシフェニル)ペンター–2, 4–ジエノイルアミノ]ヘキサン酸メチルエステル (13k)

【化128】



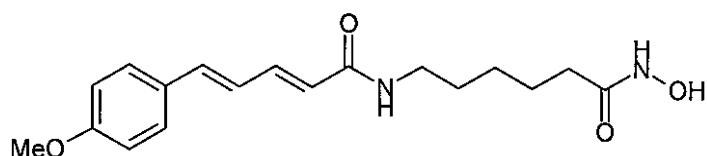
表題の化合物を、(2E, 4E)-5-(4-メトキシフェニル)-2,4-ペンタジエン酸(9k)および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩(10)から、上記実施例24と同じように得た。収率 87%、m. p. 129-131℃。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.11-1.79 (6H, m, CH₂) ; 2.27 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂) ; 3.13 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N) ; 3.57 (3H, s, CH₃O) ; 3.75 (3H, s, CH₃O) ; 6.05 (1H, d, J=15.0 Hz, CH) ; 6.78-7.39 (3H, m, CH=CH-CH) ; 6.97 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂) ; 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂) ; 7.96 (1H, unresolv. t, NH)。

【0505】

実施例 53

(2E, 4E)-(4-メトキシフェニル)ペンタ-2,4-ジエン酸(5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)-アミド(PX106524)

【化129】



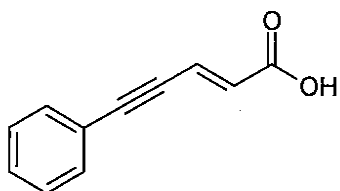
表題の化合物を、(2E, 4E)-6-[5-(4-メトキシフェニル)ペンタ-2,4-ジエノイルアミノ]ヘキサン酸メチルエステル(13k)から、上記実施例25と同じように得た。収率 73%、m. p. 152-154℃。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.01-1.69 (6H, m, CH₂) ; 1.82-2.06 (2H, m, CH₂) ; 3.13 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N) ; 3.76 (3H, s, CH₃) ; 6.05 (1H, d, J=15.0 Hz, CH) ; 6.76-7.36 (3H, m, CH=CH-CH) ; 6.94 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂) ; 7.52 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂) ; 7.98 (1H, unresolv. t, NH) ; 8.65 (1H, s, NH) ; 10.32 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでのHPLC分析：不純物<1.0% (カラムサイズ 3.9×150 mm；移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液(pH 2.5) (35:65)；検出器UV 230 nm；サンプル濃度0.33mg/ml)。C₁₈H₂₄N₂O₄ についての分析理論値、%：C 65.04, H 7.28, N 8.43。実測値、%：C 64.90, H 7.28, N 8.37。

【0506】

実施例 54

(E)-5-フェニル-2-ペンテン-4-イン酸(91)

【化130】



表題の化合物を、文献（Villierasら，1983；Vigら，1977；Banerjiら，1984）に記載される手順により、フェニルプロパルギルアルデヒド（Sigma-Aldrich）から合成した。

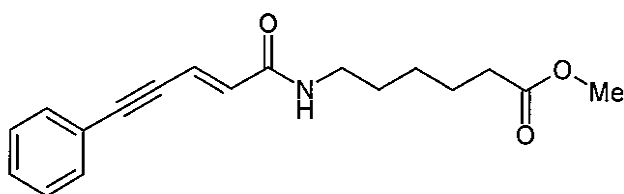
【0507】

10

実施例 5 5

（E）－6－（5－フェニル－ペンタ－2－エン－4－イノイルアミノ）－ヘキサン酸メチルエステル（131）

【化131】



20

表題の化合物を、（E）－5－フェニル－2－ペンテン－4－イン酸（91）および6－アミノヘキサン酸メチル塩酸塩（10）から、上記実施例24と同じように得た。収率53%、m. p. 87－89℃。¹H NMR（DMSO-d₆，HMDSO），δ：1.05－1.70（6H，m，CH₂）；2.29（2H，t，J=7.0 Hz，CH₂）；3.13（2H，q，J=5.8 Hz，CH₂N）；3.55（3H，s，CH₃O）；6.48（1H，d，J=15.8 Hz，CH）；6.75（1H，d，J=15.8 Hz，CH）；7.44（5H，s，C₆H₅）；8.17（1H，unresolved t，NH）。

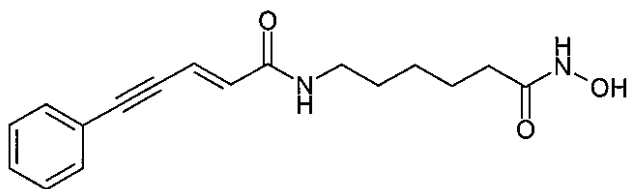
【0508】

実施例 5 6

30

（E）－5－フェニルペンタ－2－エン－4－イン酸（5－ヒドロキシカルバモイルペンチル）アミド（PX106525）

【化132】



表題の化合物を、（E）－6－（5－フェニル－ペンタ－2－エン－4－イノイルアミノ）－ヘキサン酸メチルエステル（131）から、上記実施例25と同じように得た。収率81%、m. p. 146－148℃。¹H NMR（DMSO-d₆，HMDSO），δ：1.03－1.72（6H，m，CH₂）；1.94（2H，t，J=7.5 Hz，CH₂）；3.13（2H，q，J=5.8 Hz，CH₂N）；6.47（1H，d，J=15.8 Hz，CH）；6.76（1H，d，J=15.8 Hz，CH）；7.45（5H，s，C₆H₅）；8.16（1H，unresolved t，NH）；8.65（1H，s，NH），10.27（1H，s，OH）。Zorbax SB-C₁₈ カラムでのHPLC分析：不純物1.5%（カラムサイズ4.6×150 mm；移動相勾配（10分間）30－100%アセトニトリル－0.1% H₂PO₄；検出器UV 270 nm；サンプル濃度1.0 mg/ml）。C₁₇H

40

50

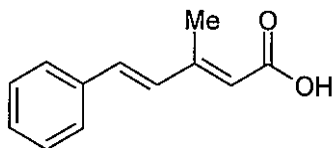
$20 \text{ N}_2 \text{ O}_3$ についての分析理論値、% : C 67.98, H 6.71, N 9.33。
 実測値、% : C 67.83, H 6.71, N 9.16。

【0509】

実施例 57

(2E, 4E) - 3 - メチル - 5 - フェニル - 2, 4 - ペンタジエン酸 (9m)

【化133】



10

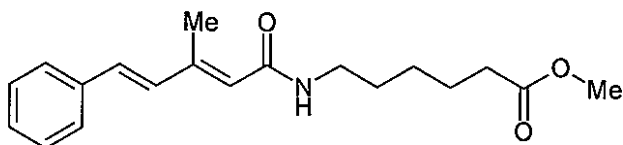
表題の化合物を、ベンズアルデヒド (Acros) およびクロトン酸エチル (Acros) から、Anghelevara, 1973に記載されるように調製した。

【0510】

実施例 58

(2E, 4E) - 6 - (3 - メチル - 5 - フェニル - ペンタ - 2, 4 - ジエノイルアミノ) - ヘキサン酸メチルエステル (13m)

【化134】



20

表題の化合物を、(2E, 4E) - 3 - メチル - 5 - フェニル - 2, 4 - ペンタジエン酸 (9m) および 6 - アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (10) から、上記実施例 24 と同じように得た。収率 90%、m. p. 83 - 85 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ : 1.01 - 1.78 (6H, m, CH₂) ; 2.28 (2H, t, J = 7.0 Hz, CH₂) ; 2.29 (3H, s, CH₃) ; 3.09 (2H, q, J = 6.0 Hz, CH₂N) ; 3.55 (3H, s, CH₃O) ; 5.94 (1H, s, CH) ; 6.88 (2H, s, CH=CH) ; 7.21 - 7.67 (5H, m, C₆H₅) ; 7.96 (1H, unresolv. t, NH)。

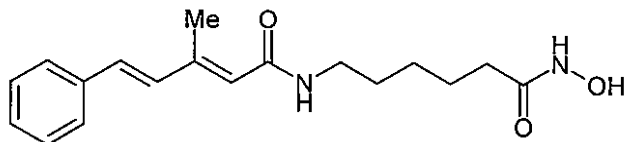
30

【0511】

実施例 59

(2E, 4E) - 3 - メチル - 5 - フェニル - ペンタ - 2, 4 - ジエン酸 (5 - ヒドロキシカルバモイルペンチル) - アミド (PX106526)

【化135】



40

表題の化合物を、(2E, 4E) - 6 - (3 - メチル - 5 - フェニル - ペンタ - 2, 4 - ジエノイルアミノ) - ヘキサン酸メチルエステル (13m) から、上記実施例 25 と同じように調製した。収率 60%、m. p. 147 - 149 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ : 1.01 - 1.74 (6H, m, CH₂) ; 1.94 (2H, t, J = 6.0 Hz, CH₂) ; 2.29 (3H, s, CH₃) ; 3.09 (2H, q, J = 6.0 Hz, CH₂N) ; 5.94 (1H, s, CH) ; 6.89 (2H, s, CH=CH) ; 7.14 - 7.69 (5H, m, C₆H₅) ; 7.96 (1H, unresolv. t, NH) ; 8.67 (1H, s, NH),

50

10.29 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析：不純物 1.0% (カラムサイズ 3.9 × 150 mm；移動相アセトニトリル-0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5) (45:55)；検出器 UV 270 nm；サンプル濃度 0.22 mg/ml)。C₁₈H₂₄N₂O₃ についての分析理論値、%：C 68.33, H 7.65, N 8.85。実測値、%：C 68.32, H 7.58, N 8.89。

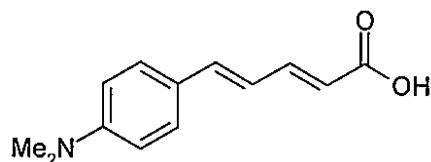
【0512】

実施例 60

(2E, 4E)-5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2,4-ペンタジエン酸 (9n)

10

【化136】



表題の化合物を、文献 (Villierasら, 1983; Vigら, 1977; Banerjiら, 1984) に記載される手順により、4-ジメチルアミノシンナムアルデヒド (Acros) から合成した。

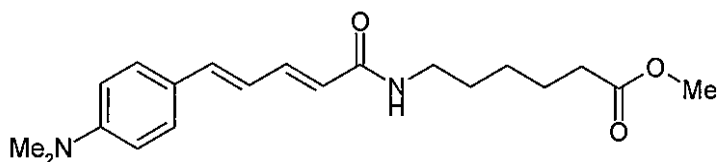
20

【0513】

実施例 61

(2E, 4E)-6-[5-(4-ジメチルアミノフェニル)ペンタ-2,4-ジエノイルアミノ]ヘキサン酸メチルエステル (13n)

【化137】



30

表題の化合物を、(2E, 4E)-5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2,4-ペンタジエン酸 (9n) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (10) から、上記実施例 24 と同じように得た。収率 88%、m. p. 118-120 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.97-1.64 (6H, m, CH₂) ; 2.28 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂) ; 2.94 (6H, s, CH₃) ; 3.13 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N) ; 3.57 (3H, s, CH₃O) ; 5.98 (1H, d, J=15.0 Hz, CH) ; 6.63-7.26 (3H, m, CH=CH-CH) ; 6.74 (2H, d, J=8.8 Hz, C₆H₂) ; 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz, C₆H₂) ; 7.89 (1H, unresolved, t, NH)。

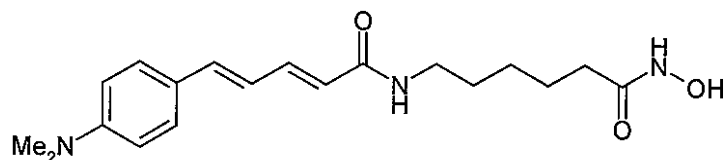
40

【0514】

実施例 62

(2E, 4E)-5-(4-ジメチルアミノフェニル)-ペンタ-2,4-ジエン酸 (5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチル)-アミド (PX106527)

【化138】



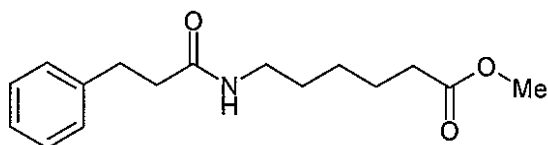
表題の化合物を、(2E, 4E)-6-[5-(4-ジメチルアミノフェニル)ペンター
2, 4-ジエノイルアミノ]ヘキサン酸メチルエステル(13n)から、上記実施例2
5と同じように得た。収率 64%、m. p. 172-174℃。¹H NMR (DMS
O-d₆, HMDSO), δ: 0.94-1.61 (6H, m, CH₂); 1.83-2.07 (2H, m, CH₂); 2.94 (6H, s, CH₃); 3.12 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 5.96 (1H, d, J=15.0 Hz, CH); 6.61-7.25 (3H, m, CH=CH-CH); 6.72 (2H, d, J=8.8 Hz, C₆H₂); 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz, C₆H₂); 7.87 (1H, unresolved, t, NH); 8.61 (1H, s, NH), 10.29 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの
HPLC分析: 不純物 2.6% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニ
トリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5) (25:75); 検出器UV 270 nm
; サンプル濃度 0.12 mg/ml)。C₁₉H₂₇N₃O₃ についての分析理論値、%
: C 66.06, H 7.88, N 12.16。実測値、%: C 65.78, H 7.94, N 12.06。

【0515】

実施例 63

6-[(3-フェニルプロパノイル) アミノ] ヘキサン酸メチル (13o)

【化139】



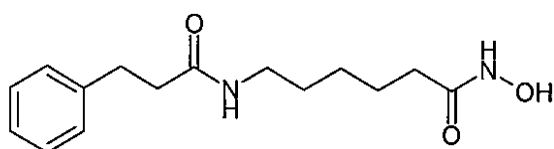
表題の化合物を、3-フェニルプロピオン酸(9o) (Sigma-Aldrich (D
orset, UK)) および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩(10)から、上記実
施例24と同じように得た。収率 76%、m. p. 34-35℃。¹H NMR (CD
Cl₃, HMDSO), δ: 0.99-1.77 (6H, m, CH₂); 2.27 (2H, t, J=7.2 Hz, CH₂); 2.44 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 2.95 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 3.18 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.64 (3H, s, CH₃); 5.47 (1H, br s, NH); 7.22 (5H, s, C₆H₅)。

【0516】

実施例 64

6-(3-フェニルプロピオニルアミノ)ヘキサン酸ヒドロキシアミド (PX106516)

【化140】



表題の化合物を、6-[(3-フェニルプロパノイル) アミノ] ヘキサン酸メチル (13
o) から、上記実施例25と同じように得た。収率 95%、m. p. 107℃。¹H

NMR (DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 1.08–1.64 (6H, m); 1.91 (2H, t, $J=6.6$ Hz); 2.33 (2H, m); 2.66–3.12 (4H, m); 7.08–7.36 (5H, m); 7.73 (2H, unresolved); 8.61 (1H, br s); 10.29 (1H, br s)。Symmetry C_{18} カラムでの HPLC 分析: 不純物 1% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル–0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5) (25:75)); 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 0.33 mg/ml; 流速 1.0 ml/分)。 $C_{15}H_{22}N_2O_3$ についての分析理論値、%: C 64.73, H 7.97, N 10.06。実測値、%: C 64.85, H 8.07, N 9.94。

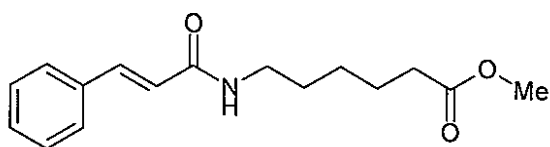
【0517】

10

実施例 65

6- { [(E)-3-フェニル-2-プロペノイル] アミノ } ヘキサン酸メチル (13p)

【化141】



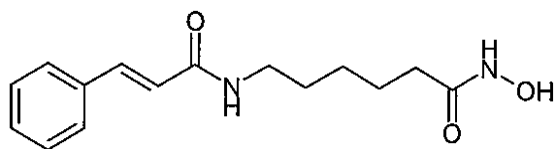
表題の化合物を、(E)-3-フェニル-2-プロペン酸 (9p) (Sigma-Aldrich (Dorset, UK)) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (10) から、上記実施例 24 と同じように、白い固体として得た (収率 42%)。 ^1H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ : 1.11–1.86 (6H, m, CH₂); 2.32 (2H, t, $J=6.5$ Hz, CH₂); 3.38 (2H, q, $J=5.8$ Hz, CH₂N); 3.65 (3H, s, CH₃); 5.68 (1H, br s, NH); 6.37 (2H, d, $J=15.6$ Hz, CH); 7.13–7.61 (5H, m, C₆H₅); 7.59 (2H, d, $J=15.6$ Hz)。

【0518】

実施例 66

N-(5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)-3-フェニルアクリルアミド (PX106517)

【化142】



表題の化合物を、6- { [(E)-3-フェニル-2-プロペノイル] アミノ } ヘキサン酸メチル (13p) から、上記実施例 25 と同じように得た。収率 60%、m. p. 154–155°C。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 1.05–1.74 (6H, m); 1.94 (2H, t, $J=6.4$ Hz); 3.16 (2H, m); 6.61 (1H, d, $J=15.9$ Hz); 7.16–7.66 (6H, m); 8.06 (1H, t, $J=5.3$ Hz, NH); 8.63 (1H, s); 10.32 (1H, s)。Zorbax SB- C_{18} カラムでの HPLC 分析: 不純物 4% (カラムサイズ 4.6×150 mm; 移動相アセトニトリル–0.1% H₃PO₄ (30:70~100:0の勾配)); 検出器 UV 270 nm; サンプル濃度 0.2 mg/ml; 流速 1.0 ml/分)。 $C_{15}H_{22}N_2O_3$ についての分析理論値、%: C 65.20, H 7.30, N 10.14。実測値、%: C 64.93, H 7.33, N 10.21。

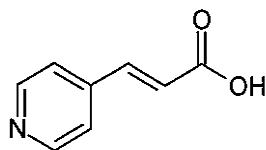
50

【0519】

実施例 67

(E) - 3 - (4 - ピリジニル) - 2 - プロペン酸 (9 q)

【化143】



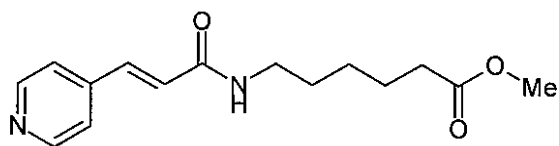
表題の化合物を、文献 (Villierasら, 1983; Vigら, 1977; Banerjiら, 1984) に記載される手順により、4-ピリジンカルボキサルデヒド (Acros) から合成した。

【0520】

実施例 68

(E) - 6 - (3 - ピリジン - 4 - イル - アクリロイルアミノ) ヘキサン酸メチルエステル (13 q)

【化144】



20

表題の化合物を、(E) - 3 - (4 - ピリジニル) - 2 - プロペン酸 (9 q) および 6 - アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (10) から、上記実施例 24 と同じように得た。生成物をシリカゲル上で精製した (移動相 - アセトニトリル - 水 (10 : 1)、収率 34%、m. p. 92 - 94 °C)。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.09 - 1.76 (6H, m, CH₂); 2.28 (2H, t, J = 7.5 Hz, CH₂); 3.16 (2H, q, J = 6.0 Hz, CH₂N); 3.57 (3H, s, CH₃O); 6.81 (1H, d, J = 16.0 Hz, CH); 7.41 (1H, d, J = 16.0 Hz, CH); 7.52 (2H, d, J = 6.0 Hz, C₅H₂N); 8.23 (1H, unresolv. t, NH); 8.61 (2H, d, J = 6.0 Hz, C₅H₂N)。

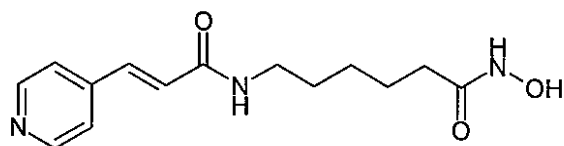
30

【0521】

実施例 69

(E) - N - (5 - ヒドロキシカルバモイルペンチル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - アクリルアミドオキサレート (PX106521)

【化145】



40

表題の化合物を、(E) - 6 - (3 - ピリジン - 4 - イル - アクリロイルアミノ) ヘキサン酸メチルエステル (13 q) から、上記実施例 25 と同じように得て、エタノールに溶解した。この溶液に、シュウ酸 (2 当量) (Sigma-Aldrich) の溶液を添加した。沈殿物を濾過し、メタノールから結晶化した。収率 50%、m. p. 168 - 170 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.09 - 1.69 (6H, m, CH₂); 1.94 (2H, t, J = 7.5 Hz, CH₂); 3.16 (2H, q, J = 6.0 Hz, CH₂N); 6.81 (1H, d, J = 16.0 Hz, CH); 7.38 (1H, d, J = 16.0 Hz, CH); 7.51 (2

50

H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, $\text{C}_5\text{H}_2\text{N}$) ; 8.19 (1H, unresolv. t, NH) ; 8.57 (2H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, $\text{C}_5\text{H}_2\text{N}$) ; 10.21 (1H, s, OH)。Symmetry C_{18} カラムでの HPLC 分析：不純物 2.7% (カラムサイズ $3.9 \times 150 \text{ mm}$; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5) (6.5 : 93.5) ; 検出器 UV 270 nm ; サンプル濃度 0.5 mg/ml)。 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot x(\text{COOH})_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ についての分析理論値、% : C 51.68, H 5.83, N 11.30。実測値、% : C 51.44, H 5.62, N 11.23。

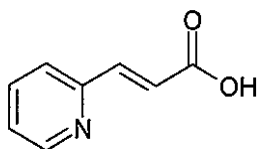
【0522】

実施例 70

10

(E)-3-(2-ピリジニル)-2-プロペン酸 (9r)

【化146】



表題の化合物を、文献 (Villierasら, 1983; Vigら, 1977; Banerjiら, 1984) に記載される手順により、2-ピリジンカルボキサルデヒド (Acros) から合成した。

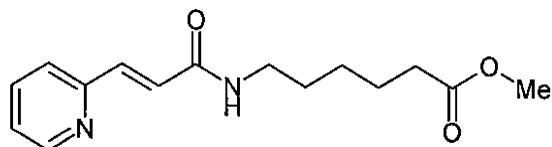
20

【0523】

実施例 71

(E)-6-(3-ピリジン-2-イル-アクリロイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル (13r)

【化147】



30

表題の化合物を、(E)-3-(2-ピリジニル)-2-プロペン酸 (9r) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (10) から、上記実施例 24 と同じように、油状物として得た (収率 45%)。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 1.02-1.72 (6H, m, CH_2) ; 2.28 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, CH_2) ; 3.16 (2H, q, $J = 6.0 \text{ Hz}$, CH_2N) ; 3.56 (3H, s, CH_3O) ; 6.89 (1H, d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, CH) ; 7.21-7.42 (1H, m, C_5HN) ; 7.38 (1H, d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, CH) ; 7.49 (1H, dt, $J = 1.9 \text{ Hz}$ および $J = 7.5 \text{ Hz}$, C_5HN) ; 7.76-7.99 (1H, m, C_5HN) ; 8.23 (1H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, NH) ; 8.50-8.74 (1H, m, C_5HN)。

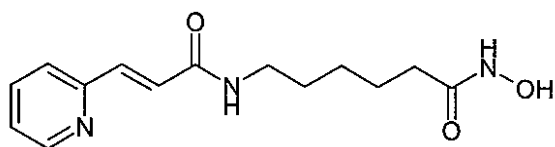
40

【0524】

実施例 72

(E)-N-(5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)-3-ピリジン-2-イル-アクリルアミドオキサレート (PX106528)

【化147】



50

表題の化合物を、(E)-6-(3-ピリジン-2-イル-アクリロイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル(13r)から、上記実施例25および実施例70と同じように得た。収率46%、m.p. 126-128℃。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.15-1.65(6H, m, CH₂); 1.94(2H, t, J=7.2 Hz, CH₂); 3.16(2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 7.08(1H, d, J=15.4 Hz, CH); 7.32(1H, dd, J=4.8 HzおよびJ=6.8 Hz, C₅HN); 7.42(1H, d, J=15.4 Hz, CH); 7.56(1H, d, J=7.8 Hz, C₅HN); 7.83(1H, dt, J=1.8 HzおよびJ=7.8 Hz, C₅HN); 8.28(1H, t, J=5.5 Hz, NH); 8.60(1H, d, J=4.8 Hz, C₅HN); 10.35(1H, s, OH)。Symmetry C₁₈カラムでのHPLC分析: 不純物1.8%(カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液(pH 2.5)(8:92); 検出器UV 254 nm; サンプル濃度0.5 mg/ml)。C₁₄H₁₉N₃O₃·x(COOH)₂·0.5H₂Oについての分析理論値、%: C 51.06, H 5.89, N 11.16。実測値、%: C 50.95, H 5.76, N 11.34。

10

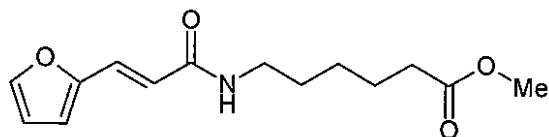
【0525】

実施例73

6-{[(E)-3-(2-フリル)-2-プロペノイル]アミノ}ヘキサン酸(2)

【化149】

20



氷浴温度のジメチルホルムアミド(3 ml)中の3-フリル-2-アクリル酸(0.389 g, 2.81 mmol)(Acros)の溶液に、カルボニルジイミダゾール(0.490 g, 3.02 mmol)を添加した。混合液を30分間かき混ぜ、次いで、トリエチルアミン(1.0 ml, 7.17 mmol)、およびジメチルホルムアミド中の6-アミノカプロン酸メチル塩酸塩(0.500 g, 2.75 mmol)の溶液(3 ml)を連続的に添加した。反応混合液を氷浴温度にて0.5時間かき混ぜ、次いで、冷却浴を除去し、室温にて20時間かき混ぜ続けた。反応混合液を食塩水(50 ml)で希釈し、酢酸エチル(3×25 ml)で抽出した。有機相を、食塩水、5% NaHCO₃、食塩水、飽和KH₂PO₄、食塩水で連続的に洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣(0.526 g)をシリカゲル(20 g)上でヘキサン-酢酸エチル(1.5:8.5)を溶離液としてクロマトグラフィーにかけ、純粋な表題の化合物(0.423 g, 57%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃, HMDSO), δ: 1.22-1.79(m, 6H); 2.24(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.17-3.44(m, 2H); 5.51(br s, 1H); 6.19(d, J=16.0 Hz, 1H); 6.44(dd, J=3.6および1.8 Hz, 1H); 6.53(d, J=3.6 Hz, 1H); 7.37(d, J=16.0 Hz, 1H); 7.43(d, J=1.8 Hz, 1H)。

30

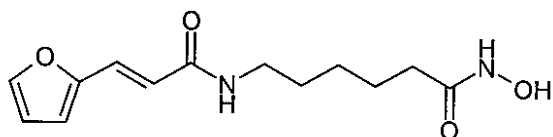
40

【0526】

実施例74

3-フラン-2-イル-N-(5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチル)-アクリルアミド(PX106491)

【化150】



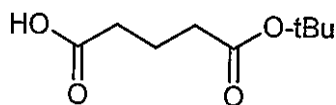
メタノール（2 ml）中の6-〔〔（E）-3-（2-フリル）-2-プロペノイル〕アミノ〕ヘキサノエート（0.200 g, 0.75 mmol）の溶液に、メタノール（3 ml）中の塩酸ヒドロキシルアミン（0.210 g, 3.02 mmol）の溶液およびH₂O（1 ml）中のNaOH（242 mg, 6.04 mmol）を添加した。混合液を室温にて30分間かき混ぜ、1N HClで反応媒質をpH 3まで酸性化させた。混合液を酢酸エチル（3×25 ml）で抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させた（Na₂SO₄）。溶媒を蒸発させ、残渣（0.172 g）をアセトニトリル（5 ml）から結晶化して、表題の化合物（0.117 g, 58%）を得た。M. p. 151-152. 5°C. ¹H-NMR（DMSO-d₆, HMD SO）, δ: 1.15-1.62（m, 6H）; 1.94（t, J=7.2 Hz, 2H）; 3.14-3.22（m, 2H）; 6.40（d, J=15.5 Hz, 1H）; 6.57（dd, J=1.6 および3.2 Hz, 1H）; 6.74（d, J=3.2 Hz, 1H）; 7.21（d, J=15.5 Hz, 1H）; 7.75（s, 1H）; 8.11（t, J=5.6 Hz, 1H）; 8.67（d, J=1.6 Hz, 1H）; 10.34（s, 1H）。Zorbax SB-C₁₈ カラムでのHPLC分析：不純物1%（カラムサイズ 4.6×150 mm; 移動相アセトニトリル+ 0.1% H₃PO₄（25~100%の勾配）; 検出器UV 270 nm; サンプル濃度1.0 mg/ml; 流速1.5 ml/分）。C₁₃H₁₈N₂O₄ についての分析理論値、%: C 58.64, H 6.81, N 10.52。実測値、%: C 58.64, H 6.

【0527】

実施例 75

モノ-tert-ブチルグルタル酸（mono-tert-butyl glutarate）（A9）

【化151】



トルエン（20 ml）中のモノ-メチルグルタル酸（2.11 g, 13.7 mmol）の溶液を115°Cまで加熱した。N, N-ジメチルホルムアミドジ-tert-酢酸ブチル（14.58 ml, 54.8 mmol）を、20分間かけて溶液に添加した。溶液を115°Cでさらに30分間加熱してから、周囲温度まで冷ました。溶液を、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（2×20 ml）、塩化ナトリウム飽和水溶液（2×20 ml）および水（20 ml）で洗浄した。有機相を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、黄色い液体としてモノ-tert-ブチル-モノ-メチルグルタレート（A8）を得た（2.57 g, 93%）（R_F 0.55（酢酸エチル-ヘキサン（1:2）, I₂））。

【0528】

水酸化リチウムの1M水溶液（12.72 ml, 12.72 mmol）を、0°Cにて、ジオキサン（20 ml）中のジエステル（A8）（2.57 g, 12.72 mmol）の溶液に添加した。溶液を周囲温度まで温かくし、16時間かき混ぜた。溶液を減圧下で濃縮し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（20 ml）を添加した。得られた溶液を酢酸エチル（2×10 ml）で抽出した。合わせた有機抽出物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液

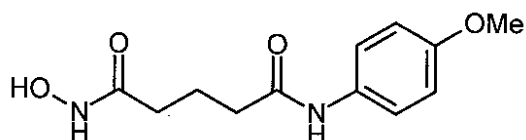
(10 ml) で洗浄した。水性抽出物を合わせ、10%クエン酸水溶液でpH 4まで酸性化した。酸性化した溶液を酢酸エチル(5×20 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で溶媒を除去して、透明な液体のモノ-tert-ブチルグルタル酸(A9)を得た(1.80 g, 75%) (R_F 0.6 (酢酸エチル, KMnO₄))。

【0529】

実施例76

ペンタン二酸ヒドロキシアミド(4-メトキシフェニル)-アミド(PX082546)

【化152】



ArgoGelTM-OH樹脂(250 mg, 0.1125 mmol)を反応槽に入れ、ジクロロメタン(1 ml)を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン(1.5 ml)中の、モノ-tert-ブチルグルタル酸(A9)(106 mg, 0.5625 mmol)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)(88 μl, 0.5625 mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)(7 mg, 0.056 mmol)の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて4時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン(5 ml)、ならびに交互にメタノール(4×5 ml)およびジクロロメタン(4×5 ml)で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法(IR(樹脂/cm⁻¹) 1731(エステル)および1738(エステル))により分析した。

【0530】

第1のステップで得た樹脂(250 mg, 0.1125 mmol)を、ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸/トリエチルシラン(70:25:5, v/v)の混合液(2.5 ml)で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン(5 ml)、ならびに交互にメタノール(4×5 ml)およびジクロロメタン(4×5 ml)で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法(IR(樹脂/cm⁻¹) 1731(エステル))により分析した。

【0531】

第2のステップで得た樹脂(250 mg, 0.1125 mmol)を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン(1 ml)を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン(1.5 ml)中の、p-アニシジン(62 mg, 0.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(34 mg, 0.25 mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)(161 mg, 0.5 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.20 ml, 1.125 mmol)の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて72時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン(5 ml)、ならびに交互にメタノール(4×5 ml)およびジクロロメタン(4×5 ml)で洗浄した。

【0532】

第3のステップで得た樹脂(250 mg, 0.1125 mmol)を反応槽に入れ、テトラヒドロフラン(2 ml)を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50% wt溶液(0.21 ml, 3.125 mmol)を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水(1:1, v/v)の混合液(5 ml)で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×21.2 mm 5 μm Hypersil(登録商標)Elite

10

20

30

40

50

C₁₈ カラムを使用し、25% ACN / 75% H₂O + 0.2% TFA で溶離する、分取 hplc により精製した。流速は 20 ml / 分、検出器は 254 nm に設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、薄茶色の油として表題の化合物を得た (7.5 mg, 26%) (t_R 1.86 (254 nm, 1.5 ml / 分, 25% ACN / 70% H₂O + 0.2% TFA))。

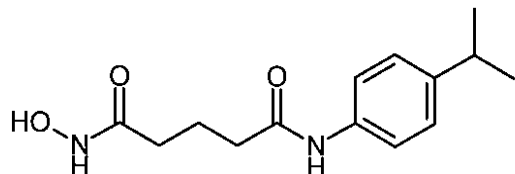
【0533】

実施例 77

ペンタン二酸ヒドロキシアミド (4-イソプロピルフェニル) - アミド (PX082548)

10

【化153】



ArgoGelTM - OH 樹脂 (250 mg, 0.1125 mmol) を反応槽に入れ、ジクロロメタン (1 ml) を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン (1.5 ml) 中の、モノ-tert-ブチルグルタル酸 (A9) (106 mg, 0.5625 mmol)、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) (88 μl, 0.5625 mmol) および 4-(ジメチルアミノ) ピリジン (DMAP) (7 mg, 0.056 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて 4 時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4 × 5 ml) およびジクロロメタン (4 × 5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルを IR 分光法 (IR (樹脂 / cm⁻¹) 1731 (エステル) および 1738 (エステル)) により分析した。

20

【0534】

第 1 のステップで得た樹脂 (250 mg, 0.1125 mmol) を、ジクロロメタン / トリフルオロ酢酸 / トリエチルシラン (70 : 25 : 5, v / v) の混合液 (2.5 ml) で、周囲温度にて 30 分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4 × 5 ml) およびジクロロメタン (4 × 5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルを IR 分光法 (IR (樹脂 / cm⁻¹) 1731 (エステル)) により分析した。

30

【0535】

第 2 のステップで得た樹脂 (250 mg, 0.1125 mmol) を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン (1 ml) を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン (1.5 ml) 中の、4-イソプロピルアニリン (68 μl mg, 0.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (34 mg, 0.25 mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート (TBTU) (161 mg, 0.5 mmol)、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.20 ml, 1.125 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて 72 時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4 × 5 ml) およびジクロロメタン (4 × 5 ml) で洗浄した。

40

【0536】

第 3 のステップで得た樹脂 (250 mg, 0.1125 mmol) を反応槽に入れ、テトラヒドロフラン (2 ml) を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの 50% w t 溶液 (0.21 ml, 3.125 mmol) を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて 48 時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水 (1 : 1, v /

50

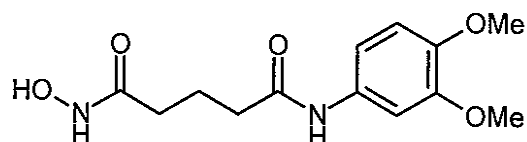
v) の混合液 (5 ml) で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×21.2 mm 5 μm Hypersil (登録商標) Elite C₁₈ カラムを使用し、30% ACN/70% H₂O + 0.2% TFA で溶離する、分取 hplc により精製した。流速は 20 ml/分、検出器は 254 nm に設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、薄茶色の油として表題の化合物を得た (4.1 mg, 14%) (t_R 4.74 (254 nm, 1.5 ml/分, 30% ACN/70% H₂O + 0.2% TFA, m/z [ES] 265 [M + H]⁺)。)

【0537】

実施例 78

ペンタン二酸 (3, 4-ジメトキシフェニル)-アミドヒドロキシアミド (PX082549)

【化154】



ArgoGelTM-OH 樹脂 (250 mg, 0.1125 mmol) を反応槽に入れ、ジクロロメタン (1 ml) を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン (1.5 ml) 中の、モノ-tert-ブチルグルタル酸 (A9) (106 mg, 0.5625 mmol)、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) (88 μl, 0.5625 mmol) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAPI) (7 mg, 0.056 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて 4 時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (4×5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルを IR 分光法 (IR (樹脂/cm⁻¹) 1731 (エステル) および 1738 (エステル)) により分析した。

【0538】

第 1 のステップで得た樹脂 (250 mg, 0.1125 mmol) をジクロロメタン/トリフルオロ酢酸/トリエチルシラン (70:25:5, v/v) の混合液 (2.5 ml) で、周囲温度にて 30 分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (4×5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルを IR 分光法 (IR (樹脂/cm⁻¹) 1731 (エステル)) により分析した。

【0539】

第 2 のステップで得た樹脂 (250 mg, 0.1125 mmol) を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン (1 ml) を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン (1.5 ml) 中の、4-アミノペラトロール (aminioveratrole) (77 mg, 0.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (34 mg, 0.25 mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (161 mg, 0.5 mmol)、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.20 ml, 1.125 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて 72 時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (4×5 ml) で洗浄した。

【0540】

第 3 のステップで得た樹脂 (250 mg, 0.1125 mmol) を反応槽に入れ、テトラヒドロフラン (2 ml) を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの 50% wt 溶液 (0.21 ml, 3.125 mmol) を添加し、得られた懸濁液

10

20

30

40

50

を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水(1:1, v/v)の混合液(5ml)で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×21.2 mm 5 μm Hypersil (登録商標) Elite C₁₈ カラムを使用し、15% ACN/85% H₂O + 0.2% TFAで溶離する、分取hplcにより精製した。流速は20ml/分、検出器は254 nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、濃い茶色の固体として表題の化合物を得た(19.8mg, 62%) (t_R 2.55 (254 nm, 1.5ml/分, 15% ACN/85% H₂O + 0.2%, m/z [ES] 283 [M + H]⁺)。

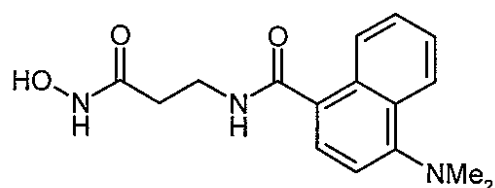
【0541】

10

実施例79

4-ジメチルアミノナフタレン(naphthalene)-1-カルボン酸(2-ヒドロキシカルバモイル-エチル)-アミド(PX082530)

【化155】



20

ArgoGelTM-OH樹脂(1.5g, 0.75mmol)を反応槽に入れ、ジクロロメタン(7.5ml)を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン(7.5ml)中の、N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン(0.57g, 3.0mmol)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)(0.94ml, 6.0mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)(9mg, 0.075mmol)の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン(10ml)、ならびに交互にメタノール(4×10ml)およびジクロロメタン(4×10ml)で洗浄した。

【0542】

30

第1のステップで得た樹脂(1.5g, 0.75mmol)を、ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸/トリエチルシラン(70:25:5, v/v)の混合液(15ml)で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン(10ml)、ならびに交互にメタノール(4×10ml)およびジクロロメタン(4×10ml)で洗浄した。

【0543】

第2のステップで得た樹脂(500mg, 0.25mmol)のサンプルを反応槽に入れ、1-メチルピロリジン(2ml)を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン(3ml)中の、4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸(215mg, 1.0mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(68mg, 0.5mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)(321mg, 1.0mmol)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.39ml, 2.25mmol)の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン(5ml)、ならびに交互にメタノール(4×5ml)およびジクロロメタン(4×5ml)で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法(IR(樹脂/cm⁻¹) 1656(アミド)および1735(エステル))により分析した。

40

【0544】

第3のステップで得た樹脂(250mg, 0.125mmol)のサンプルを反応槽に

50

入れ、テトラヒドロフラン（3 ml）を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50% wt 溶液（0.21 ml, 3.125 mmol）を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、メタノール（5 ml）で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×21.2 mm 5 μm Hypersil（登録商標）Elite C₁₈ カラムを使用し、10% ACN/90% H₂O + 0.2% TFAで溶離する、分取hplcにより精製した。流速は20 ml/分、検出器は254 nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、黄色い固体として表題の化合物を得た（21.9 mg, 58%）（t_R 1.35（254 nm, 1.5 ml/分, 10% ACN/90% H₂O + 0.2% TFA, m/z [ES] 300 [M - H]⁻）。

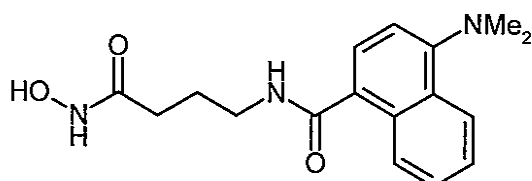
10

【0545】

実施例 80

4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸（2-ヒドロキシカルバモイル-プロピル）-アミド（PX082533）

【化156】



20

ArgoGelTM-OH樹脂（1.0 g, 0.5 mmol）を反応槽に入れ、ジクロロメタン（5 ml）を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン（5 ml）中の、N-tert-ブトキシカルボニル-4-アミノ酪酸（0.406 g, 2.0 mmol）、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）（0.16 ml, 1.0 mmol）および4-（ジメチルアミノ）ピリジン（DMAP）（6 mg, 0.05 mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（10 ml）、ならびに交互にメタノール（4×10 ml）およびジクロロメタン（4×10 ml）で洗浄した。

30

【0546】

第1のステップで得た樹脂（1.0 g, 0.5 mmol）を、ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸/トリエチルシラン（70:25:5, v/v）の混合液（10 ml）で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（10 ml）、ならびに交互にメタノール（4×10 ml）およびジクロロメタン（4×10 ml）で洗浄した。

【0547】

第2のステップで得た樹脂（500 mg, 0.25 mmol）のサンプルを反応槽に入れ、1-メチルピロリジン（2 ml）を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン（3 ml）中の、4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸（215 mg, 1.0 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）（68 mg, 0.5 mmol）、2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）（321 mg, 1.0 mmol）、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）（0.39 ml, 2.25 mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5 ml）、ならびに交互にメタノール（4×5 ml）およびジクロロメタン（4×5 ml）で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂/cm⁻¹） 1651（アミド）および1732（エステル））により分析した。

40

【0548】

50

第3のステップで得た樹脂（250mg，0.125mmol）のサンプルを反応槽に入れ、テトラヒドロフラン（2ml）を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50% wt溶液（0.21ml，3.125mmol）を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジクロロメタン（5ml）で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×21.2mm 5μm Hypersil（登録商標）Elite C₁₈カラムを使用し、30% ACN／70% H₂O + 0.2% TFAで溶離する、分取hplcにより精製した。流速は20ml／分、検出器は254nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、茶色い油として表題の化合物を得た（8.6mg，22%）（t_R 2.50（254nm，1.5ml／分，30% ACN／70% H₂O + 0.2% TFA，m/z [ES] 338 [M + Na]⁺）。

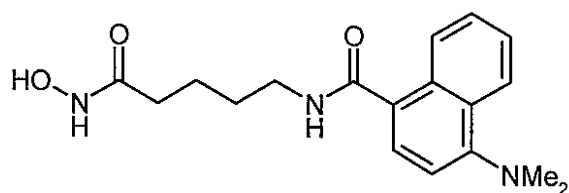
10

【0549】

実施例81

4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸（4-ヒドロキシカルバモイル-ブチル）-アミド（PX082534）

【化157】



20

ArgoGelTM-OH樹脂（1.5g，0.75mmol）を反応槽に入れ、ジクロロメタン（7.5ml）を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン（7.5ml）中の、5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)吉草酸（0.57g，3.0mmol）、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）（0.23ml，1.5mmol）および4-(ジメチルアミノ)ピリジン（DMAp）（9mg，0.075mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（10ml）、ならびに交互にメタノール（4×10ml）およびジクロロメタン（4×10ml）で洗浄した。

30

【0550】

第1のステップで得た樹脂（1.5g，0.75mmol）を、ジクロロメタン／トリフルオロ酢酸／トリエチルシラン（70：25：5，v／v）の混合液（15ml）で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（10ml）、ならびに交互にメタノール（4×10ml）およびジクロロメタン（4×10ml）で洗浄した。

【0551】

第2のステップで得た樹脂（500mg，0.25mmol）のサンプルを反応槽に入れ、1-メチルピロリジン（2ml）を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン（3ml）中の、4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸（215mg，1.0mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）（68mg，0.5mmol）、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）（321mg，1.0mmol）、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）（0.39ml，2.25mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5ml）、ならびに交互にメタノール（4×5ml）およびジクロロメタン（4×5ml）で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂／cm⁻¹）1652（アミド）および1732（エステル））により分析し

40

50

た。

【0552】

第3のステップで得た樹脂（250mg，0.125mmol）のサンプルを反応槽に入れ、テトラヒドロフラン（3ml）を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50% wt 溶液（0.21ml，3.125mmol）を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジクロロメタン（5ml）で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×21.2mm 5μm Hypersil（登録商標）Elite C₁₈カラムを使用し、10% ACN／90% H₂O + 0.2% TFAで溶離する、分取hplcにより精製した。流速は20ml／分、検出器は254nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、オレンジ色の固体として表題の化合物を得た（22.0mg，54%）（t_R 3.80（254nm，1.5ml／分，10% ACN／90% H₂O + 0.2% TFA，m/z [ES] 330 [M + H]⁺）。

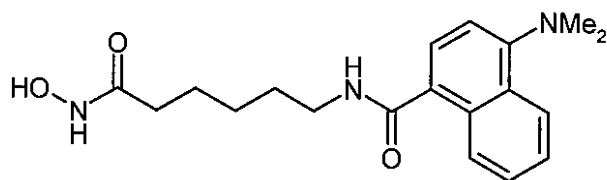
10

【0553】

実施例82

4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸（5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチル）-アミド（PX089275）

【化158】



20

ArgoGelTM-OH樹脂（500mg，0.245mmol）を反応槽に入れ、ジクロロメタン（2ml）を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン（2ml）中の、N-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸（283mg，1.225mmol）、N，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）（192μl，1.225mmol）および4-（ジメチルアミノ）ピリジン（DMAP）（3mg，0.0245mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて4時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5ml）、ならびに交互にメタノール（4×5ml）およびジクロロメタン（5×5ml）で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂／cm⁻¹）1711（ウレタン）および1733（エステル））により分析した。

30

【0554】

第1のステップで得た樹脂（500mg，0.245mmol）を、ジクロロメタン／トリフルオロ酢酸／トリエチルシラン（70：25：5，v／v）の混合液（4ml）で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5ml）、ならびに交互にメタノール（4×5ml）およびジクロロメタン（4×5ml）で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂／cm⁻¹）1735（エステル））により分析した。

40

【0555】

第2のステップで得た樹脂（500mg，0.25mmol）を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン（2ml）を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン（2ml）中の、4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸（211mg，0.98mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）（66mg，0.49mmol）、2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1，1，3，3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）（315mg，0.98mmol）

50

、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（D I P E A）（0.38 ml，2.205 mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5 ml）、ならびに交互にメタノール（4×5 ml）およびジクロロメタン（4×5 ml）で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂/cm⁻¹）1654（アミド）および1731（エステル））により分析した。

【0556】

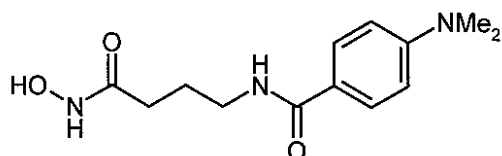
第3のステップで得た樹脂（500 mg，0.245 mmol）を反応槽に入れ、ジオキササン（4 ml）を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50% wt 溶液（0.4 ml，6.125 mmol）を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキササンおよび水（1：1）の混合液（5 ml）で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×21.2 mm 5 μm Hypersil（登録商標）Elite C₁₈ カラムを使用し、5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA～95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFAの勾配で10分間にわたり溶離する、分取hplcにより精製した。流速は25 ml/分、検出器は254 nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキササンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、茶色い油として表題の化合物を得た（10.4 mg，12%）（t_R 0.32（254 nm，3.0 ml/分，5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA～95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFAで3.5分、次いで95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFAにて2.5分），m/z [ES] 344 [M + H]⁺）。

【0557】

実施例 83

ジメチルアミノ-N-（3-ヒドロキシカルバモイル-プロピル）-ベンズアミド（P X 082531）

【化159】



ArgoGelTM-OH樹脂（1.0 g，0.5 mmol）を反応槽に入れ、ジクロロメタン（5 ml）を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン（5 ml）中の、N-tert-ブトキシカルボニル-4-アミノ酪酸（406 mg，2.0 mmol）、N，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）（0.16 ml，1.0 mmol）および4-（ジメチルアミノ）ピリジン（DMAP）（6 mg，0.05 mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（10 ml）、ならびに交互にメタノール（4×10 ml）およびジクロロメタン（4×10 ml）で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂/cm⁻¹）1714（ウレタン））により分析した。

【0558】

第1のステップで得た樹脂を、ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸/トリエチルシラン（70：25：5，v/v）の混合液（15 ml）で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（10 ml）、ならびに交互にメタノール（4×10 ml）およびジクロロメタン（4×10 ml）で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂/cm⁻¹）1737（エステル））により分析した。

【0559】

第2のステップで得た樹脂（100 mg，0.05 mmol）のサンプルを反応槽に入れ、1-メチルピロリジン（0.5 ml）を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン（0.5 ml）中の、4-ジメチルアミノ安息香酸（33 mg，0.2 mmol）

o l)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOB T) (14 mg, 0.1 mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (64 mg, 0.2 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (0.08 ml, 0.45 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (2 ml)、ならびに交互にメタノール (4×2 ml) およびジクロロメタン (4×2 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法 (IR (樹脂/cm⁻¹) 1651 (アミド) および1732 (エステル)) により分析した。

【0560】

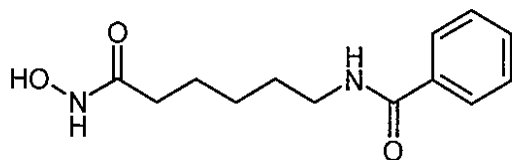
第3のステップで得た樹脂を反応槽に入れ、テトラヒドロフラン (1 ml) を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50% wt 溶液 (0.9 ml) を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水 (1:1, v/v) の混合液 (2 ml) で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×21.2 mm 5 μm Hyper sil (登録商標) Elite C₁₈ カラムを使用し、30% ACN/70% H₂O + 0.2% TFA で溶離する、分取hplcにより精製した。流速は20 ml/分、検出器は254 nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、黄色い油として表題の化合物を得た (3.4 mg, 26%) (t_R 1.69 (254 nm, 1.5 ml/分, 30% ACN/70% H₂O + 0.2% TFA, m/z [ES] 388 [M + Na]⁺)。 10 20

【0561】

実施例 84

N-(5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチル)-ベンズアミド (PX083449)

【化160】



ArgoGelTM-OH樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、ジクロロメタン (2 ml) を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン (2 ml) 中の、N-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸 (283 mg, 1.225 mmol)、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) (192 μl, 1.225 mmol) および4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMA P) (3 mg, 0.0245 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて4時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (5×5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法 (IR (樹脂/cm⁻¹) 1713 (ウレタン) および1732 (エステル)) により分析した。 30 40

【0562】

第1のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を、ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸/トリエチルシラン (70:25:5, v/v) の混合液 (4 ml) で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (4×5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法 (IR (樹脂/cm⁻¹) 1735 (エステル)) により分析した。

【0563】

第2のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン (2 ml) を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン (2 ml) 中の、安息香酸 (120 mg, 0.98 mmol)、1-ヒドロキシベンゾト 50

リアゾール (HOBt) (66 mg, 0.49 mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (4×5 ml) で洗浄した。

【0564】

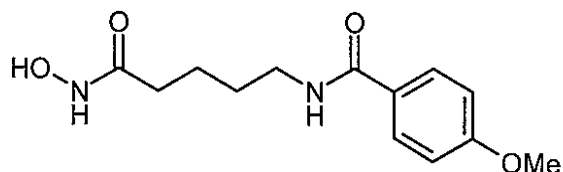
第3のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、ジオキサン (4 ml) を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50% wt 溶液 (0.4 ml, 6.125 mmol) を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水 (1:1) の混合液 (5 ml) で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×21.2 mm 5 μm Hypersil (登録商標) Elite C₁₈ カラムを使用し、5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA ~ 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA の勾配で10分間にわたり溶離する、分取hplcにより精製した。流速は25 ml/分、検出器は254 nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、淡い茶色の固体として表題の化合物を得た (15.9 mg, 26%) (t_R 3.24 (254 nm, 3.0 ml/分, 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA ~ 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA で3.5分、次いで95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA にて2.5分), m/z [ES]⁺ 251 [M + H]⁺)。 10 20

【0565】

実施例 85

N-(4-ヒドロキシカルバモイル-ブチル)-4-メトキシーベンズアミド (PX089048)

【化161】



30

ArgoGelTM-OH樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、ジクロロメタン (2 ml) を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン (2 ml) 中の、N-tert-ブトキシカルボニルアミノ吉草酸 (266 mg, 1.225 mmol)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) (192 μl, 1.225 mmol) および4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAPI) (3 mg, 0.0245 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて4時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (5×5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法 (IR (樹脂/cm⁻¹) 1711 (ウレタン) および1733 (エステル)) により分析した。 40

【0566】

第1のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を、ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸/トリエチルシラン (70:25:5, v/v) の混合液 (4 ml) で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (4×5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法 (IR (樹脂/cm⁻¹) 1735 (エステル)) により分析した。

50

【0567】

第2のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン (2 ml) を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン (2 ml) 中の、4-メトキシ安息香酸 (149 mg, 0.98 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (66 mg, 0.49 mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (4×5 ml) で洗浄した。 10

【0568】

第3のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、ジオキサン (4 ml) を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50% w/w 溶液 (0.4 ml, 6.125 mmol) を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水 (1:1) の混合液 (5 ml) で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×2.1.2 mm 5 μm Hypersil (登録商標) Elite C₁₈ カラムを使用し、5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA ~ 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA の勾配で10分間にわたり溶離する、分取hplcにより精製した。流速は25 ml/分、検出器は254 nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、淡い茶色の固体として表題の化合物を得た (15.9 mg, 26%) (t_R 3.43 (254 nm, 3.0 ml/分, 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA ~ 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA で3.5分間、次いで95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA にて2.5分間), m/z [ES] 267 [M + H]⁺)。 20

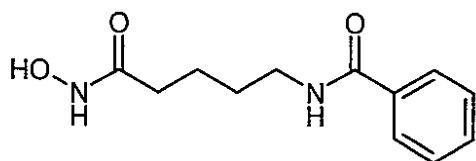
【0569】

実施例 86

N-(4-ヒドロキシカルバモイル-ブチル)-ベンズアミド (PX089049)

【化162】

30



ArgoGelTM-OH樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、ジクロロメタン (2 ml) を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン (2 ml) 中の、N-tert-ブトキシカルボニルアミノ吉草酸 (266 mg, 1.225 mmol)、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) (192 μl, 1.225 mmol) および4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAPI) (3 mg, 0.0245 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて4時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (5×5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法 (IR (樹脂/cm⁻¹) 1711 (ウレタン) および1733 (エステル)) により分析した。 40

【0570】

第1のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を、ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸/トリエチルシラン (70:25:5, v/v) の混合液 (4 ml) で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4×5 ml) およびジクロロメタン (4×5 ml) で洗浄し 50

た。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂／ cm^{-1} ） 1735（エステル））により分析した。

【0571】

第2のステップで得た樹脂（500mg， 0.245mmol）を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン（2ml）を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン（2ml）中の、安息香酸（120mg， 0.98mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）（66mg， 0.49mmol）、2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）（315mg， 0.98mmol）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）（0.38ml， 2.205mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5ml）、ならびに交互にメタノール（4×5ml）およびジクロロメタン（4×5ml）で洗浄した。

【0572】

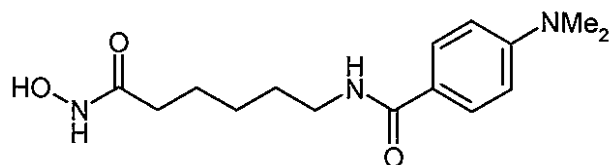
第3のステップで得た樹脂（500mg， 0.245mmol）を反応槽に入れ、ジオキサン（4ml）を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50% wt 溶液（0.4ml， 6.125mmol）を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水（1：1）の混合液（5ml）で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×21.2mm 5μm Hypersil（登録商標）Elite C₁₈ カラムを使用し、5% ACN／95% H₂O + 0.2% TFA～95% ACN／5% H₂O + 0.2% TFAの勾配で10分間にわたり溶離する、分取hplcにより精製した。流速は25ml／分、検出器は254nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、淡い茶色の固体として表題の化合物を得た（15.9mg， 26%）（ t_R 3.31（254nm， 3.0ml／分， 5% ACN／95% H₂O + 0.2% TFA～95% ACN／5% H₂O + 0.2% TFAで3.5分間、次いで95% ACN／5% H₂O + 0.2% TFAにて2.5分間），m/z [ES] 249 [M + TFA]⁻）。

【0573】

実施例 87

4-ジメチルアミノ-N-（5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチル）-ベンズアミド（PX089274）

【化163】



ArgoGelTM-OH樹脂（500mg， 0.245mmol）を反応槽に入れ、ジクロロメタン（2ml）を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン（2ml）中の、N-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサ酸（283mg， 1.225mmol）、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）（192μl， 1.225mmol）および4-（ジメチルアミノ）ピリジン（DMAp）（3mg， 0.0245mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて4時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5ml）、ならびに交互にメタノール（4×5ml）およびジクロロメタン（5×5ml）で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂／ cm^{-1} ） 1713（ウレタン）および1732（エステル））により分析した。

【0574】

第1のステップで得た樹脂（500mg， 0.245mmol）を、ジクロロメタン／

トリフルオロ酢酸／トリエチルシラン（70：25：5，v／v）の混合液（4ml）で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5ml）、ならびに交互にメタノール（4×5ml）およびジクロロメタン（4×5ml）で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂／cm⁻¹）1735（エステル））により分析した。

【0575】

第2のステップで得た樹脂（500mg，0.245mmol）を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン（2ml）を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン（2ml）中の、4-ジメチルアミノ安息香酸（162mg，0.98mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）（66mg，0.49mmol）、2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）（315mg，0.98mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）（0.38ml，2.205mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5ml）、ならびに交互にメタノール（4×5ml）およびジクロロメタン（4×5ml）で洗浄した。

【0576】

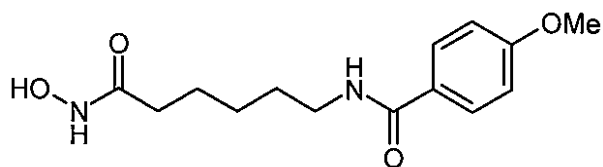
第3のステップで得た樹脂（500mg，0.245mmol）を反応槽に入れ、ジオキサン（4ml）を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50%wt溶液（0.4ml，6.125mmol）を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水（1：1）の混合液（5ml）で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×21.2mm5μm Hypersil（登録商標）Elite C₁₈カラムを使用し、5%ACN／95%H₂O＋0.2%TFA～95%ACN／5%H₂O＋0.2%TFAの勾配で10分間にわたり溶離する、分取hplcにより精製した。流速は25ml／分、検出器は254nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、茶色い油として表題の化合物を得た（10.2mg，12%）（t_R3.25（254nm，3.0ml／分，5%ACN／95%H₂O＋0.2%TFA～95%ACN／5%H₂O＋0.2%TFAで3.5分間、次いで95%ACN／5%H₂O＋0.2%TFAにて2.5分間），m/z[ES]344[M＋H]⁺）。

【0577】

実施例88

N-（5-ヒドロシカルバモイル-ペンチル）-4-メトキシーベンズアミド（PX089276）

【化164】



ArgoGelTM-OH樹脂（500mg，0.245mmol）を反応槽に入れ、ジクロロメタン（2ml）を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン（2ml）中の、N-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸（283mg，1.225mmol）、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）（192μl，1.225mmol）および4-（ジメチルアミノ）ピリジン（DMAP）（3mg，0.0245mmol）の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて4時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン（5ml）、ならびに交互にメタノール（4×5ml）およびジクロロメタン（5×5ml）で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法（IR（樹脂／cm⁻¹）1713（ウレタン）および1732（エステル））に

より分析した。

【0578】

第1のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を、ジクロロメタン／トリフルオロ酢酸／トリエチルシラン (70 : 25 : 5, v/v) の混合液 (4 ml) で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4 × 5 ml) およびジクロロメタン (4 × 5 ml) で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法 (IR (樹脂 / cm⁻¹) 1735 (エステル)) により分析した。

【0579】

第2のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン (2 ml) を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン (2 ml) 中の、4-メトキシ安息香酸 (149 mg, 0.98 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (66 mg, 0.49 mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン (5 ml)、ならびに交互にメタノール (4 × 5 ml) およびジクロロメタン (4 × 5 ml) で洗浄した。

【0580】

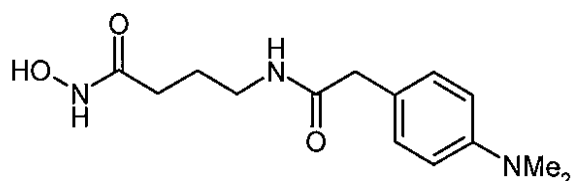
第3のステップで得た樹脂 (500 mg, 0.245 mmol) を反応槽に入れ、ジオキサン (4 ml) を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50% wt 溶液 (0.4 ml, 6.125 mmol) を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジオキサンおよび水 (1 : 1) の混合液 (5 ml) で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150 × 2.1.2 mm 5 μm Hypersil (登録商標) Elite C₁₈ カラムを使用し、5% ACN / 95% H₂O + 0.2% TFA ~ 95% ACN / 5% H₂O + 0.2% TFA の勾配で10分間にわたり溶離する、分取hplcにより精製した。流速は25 ml / 分、検出器は254 nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、茶色い油として表題の化合物を得た (9.8 mg, 14%) (t_R 0.71 (254 nm, 3.0 ml / 分, 5% ACN / 95% H₂O + 0.2% TFA ~ 95% ACN / 5% H₂O + 0.2% TFA で3.5分間、次いで、95% ACN / 5% H₂O + 0.2% TFA にて2.5分間), m/z [ES] 281 [M + H]⁺)。

【0581】

実施例 89

4-(2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセチルアミノ)-N-ヒドロキシブチルアミド (PX082532)

【化165】



ArgoGelTM-OH樹脂 (1.0 g, 0.5 mmol) を反応槽に入れ、ジクロロメタン (5 ml) を添加することにより膨張させた。ジクロロメタン (5 ml) 中の、N-tert-ブトキシカルボニル-アミノ酪酸 (460 mg, 2.0 mmol)、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) (0.16 ml, 1.0 mmol) および4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMA P) (6 mg, 0.05 mmol) の

溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン(10ml)、ならびに交互にメタノール(4×10ml)およびジクロロメタン(4×10ml)で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法(IR(樹脂/cm⁻¹) 1714(エステル)により分析した。

【0582】

第1のステップで得た樹脂(1.0g, 0.5mmol)を、ジクロロメタン/トリフルオロ酢酸/トリエチルシラン(70:25:5, v/v)の混合液(15ml)で、周囲温度にて30分間処理した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン(10ml)、ならびに交互にメタノール(4×10ml)およびジクロロメタン(4×10ml)で洗浄した。

第2のステップで得た樹脂のサンプル(500mg, 0.25mmol)を反応槽に入れ、1-メチルピロリジン(2ml)を添加することにより膨張させた。1-メチルピロリジン(3ml)中の、4-ジメチルアミノフェニル酢酸(179mg, 1.0mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(68mg, 0.5mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)(321mg, 1.0mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.39ml, 2.25mmol)の溶液を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて16時間攪拌した。樹脂を濾過し、1-メチルピロリジン(5ml)、ならびに交互にメタノール(4×5ml)およびジクロロメタン(4×5ml)で洗浄した。樹脂を乾燥させ、サンプルをIR分光法(IR(樹脂/cm⁻¹) 1650(アミド)および1732(エステル))により分析した。

【0583】

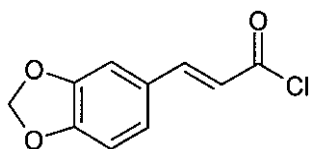
第3のステップで得た樹脂(250mg, 0.125mmol)のサンプルを反応槽に入れ、テトラヒドロフラン(2ml)を添加することにより膨張させた。水中のヒドロキシルアミンの50%wt溶液(0.21ml, 3.125mmol)を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて48時間攪拌した。樹脂を濾過し、メタノール(5ml)で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗生成物を、150×21.2mm 5μm Hypersil(登録商標)Elite C₁₈カラムを使用し、30%ACN/70%H₂O + 0.2%TFAで溶離する、分取hplcにより精製した。流速は20ml/分、検出器は254nmに設定した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジオキサンおよび水の混合液から凍結乾燥させて、オレンジ色の油として表題の化合物を得た(5.9mg, 17%)(t_R 1.64(254nm, 1.5ml/分, 30%ACN/70%H₂O + 0.2%TFA, m/z [ES]⁺ 302 [M + H]⁺)。

【0584】

実施例90

3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-アクリロイルクロリド(2a)

【化166】



(方法G2) ジクロロメタン(8.0ml)中の3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-アクリル酸(1a)(0.38g, 1.98mmol)の懸濁液に、塩化オキサリル(0.62ml, 7.08mmol)および1滴のジメチルホルムアミドを添加した。反応混合液を40℃にて1時間かき混ぜ、減圧下で濃縮して、表題の粗化合物(0.41g, 98%)を得た。

【0585】

実施例91

10

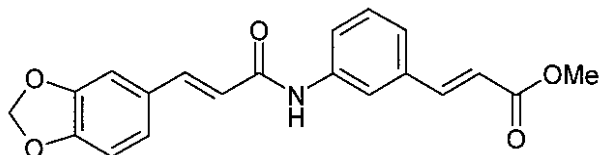
20

30

40

50

3-[3-[[(E)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]フェニル]-(E)-2-プロペン酸メチルエステル(3a)
【化167】

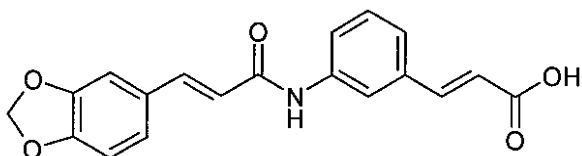


(方法G3) テトラヒドロフラン(8.0ml)中の3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-アクリロイルクロリド(2a)(0.41g, 1.95mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン(12.0ml)中のm-アミノフェニルアクリル酸メチルエステル(0.35g, 1.97mmol)および水(7.0ml)中のNaHCO₃(0.25g, 3.00mmol)の混合液に添加し、得られた溶液を室温にて1時間かき混ぜた。反応混合液を蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよび2N HCl間で分配した。有機相を水および飽和NaClで連続的に洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を除去し、残渣をシリカゲル上で、ジクロロメタン-メタノール(40:1, v/v)を溶離液として用いて、クロマトグラフィーにかけた。得られた生成物をジエチルエーテルで洗浄して、表題の化合物(0.50g, 71%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO), δ: 3.73(3H, s); 6.09(2H, s); 6.49(1H, d, J=16.0 Hz); 6.67(1H, d, J=16.0 Hz); 6.89-7.83(8H, m); 7.98(1H, br s); 10.23 ppm(1H, br s)。

【0586】

実施例92

3-[3-[[(E)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]フェニル]-(E)-2-プロペン酸(4a)
【化168】

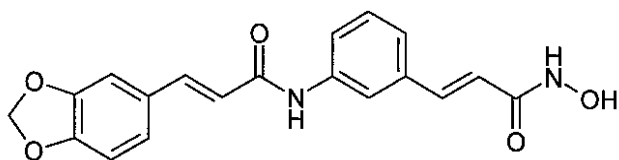


(方法G4) 1N NaOH溶液(2.56ml, 2.56mmol)を、テトラヒドロフラン(4.0ml)中の3-[3-[[(E)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]フェニル]-(E)-2-プロペン酸メチルエステル(3a)(0.30g, 0.85mmol)の溶液に添加し、得られた混合液を周囲温度にて一晩かき混ぜた。反応混合液を酢酸エチルおよび水間で分配した。水相を2N HCl溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和NaClで連続的に洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を除去し、残渣をジエチルエーテルで洗浄した。表題の化合物を、白い固体(0.24g, 84%)として得た。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO), δ: 6.09(2H, s); 6.43(1H, d, J=16.0 Hz); 6.60(1H, d, J=16.0 Hz); 6.89-7.76(8H, m); 7.92(1H, br s); 10.16(1H, br s); 12.38 ppm(1H, br s)。

【0587】

実施例93

(E)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{3-[(E)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソ-1-プロペニル]フェニル}-2-プロペンアミド(5a)(PX117711)
【化169】



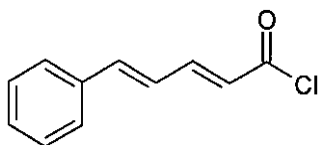
(方法G5) テトラヒドロフラン(5.0ml)中の3-[3-[[(E)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]フェニル]-(E)-2-プロペン酸(4a)(0.24g, 0.71mmol)の温度0℃の溶液に、クロロギ酸イソブチル(0.1ml, 0.80mmol)およびトリエチルアミン(0.12ml, 0.88mmol)を添加し、混合液を15分間かき混ぜた。メタノール(0.40ml)中のKOH(0.084g, 1.43mmol)の0℃溶液に、メタノール(1.0ml)中の塩酸ヒドロキシルアミン(0.10g, 1.43mmol)を添加し、反応混合液を15分間かき混ぜた。沈殿したKClを除去し、濾液を第1の溶液に添加した。反応混合液を室温にて1時間かき混ぜ、次いで混合液を1N KH₂PO₄および酢酸エチル間で分配した。有機相を水および飽和NaClで洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣を高温酢酸エチルおよび高温メタノールで洗浄し、純粋な表題の化合物(0.13g, 52%)を得た。M.p. 128℃。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO) δ: 6.49(d, 1H, J=16.0 Hz); 6.67(d, 1H, J=16.0 Hz); 6.87-7.76(m, 8H); 7.98(br s, 1H); 9.03(br s, 1H); 10.18(br s, 1H); 10.80(br s, 1H)。Symmetry C₁₈カラムでのHPLC分析: 不純物3.2%(カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相 アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液(pH 2.5)(50:50); サンプル濃度 0.5mg/ml; 流速1.0ml/分; 検出器UV 254 nm)。C₁₉H₁₆N₂O₅ - H₂Oについての分析理論値、%: C 61.62, H 4.90, N 7.56。実測値、%: C 61.93, H 5.03, N 7.24。

【0588】

実施例94

5-フェニル-(2E, 4E)-ペンタジエノイルクロリド(2b)

【化170】



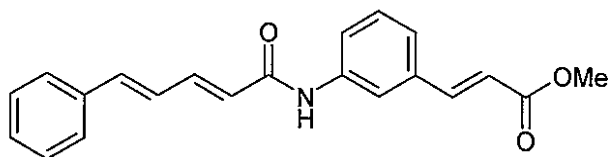
同様の方法(G2)を採用して、表題の化合物を、5-フェニル-(2E, 4E)-ペンタジエン酸(1b)および塩化オキサリルから得た(c a. 粗生成物の収率 100%(黄色い油))。

【0589】

実施例95

3-[3-[[(2E, 4E)-1-オキソ-5-フェニル-2, 4-ペンタジエニル]アミノ]フェニル]-(2E)-プロペン酸メチルエステル(3b)

【化171】



同様の方法(G3)を採用して、表題の化合物を、5-フェニル-(2E, 4E)-ペン

タジエノイルクロリド (2b) および 3- (3-アミノフェニル) アクリル酸メチルエステルから、白い固体として得た (収率 67%)。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 3.74 (3H, s); 6.35 (1H, d, J=15.0 Hz); 6.53 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.00-7.15 (2H, m); 7.28-7.73 (10H, m); 7.95 (1H, s); 10.24 (1H, s)。

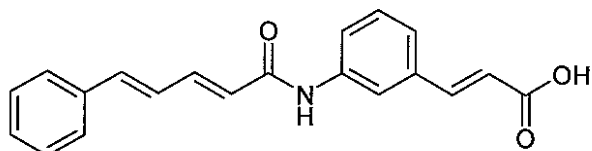
【0590】

実施例 96

3- [3- [[(2E, 4E) -1-オキソ-5-フェニル-2, 4-ペンタジエニル] アミノ] フェニル] - (2E) -プロペン酸 (4b)

10

【化172】



同様の方法 (G4) を採用して、表題の化合物を、3- [3- [[(2E, 4E) -1-オキソ-5-フェニル-2, 4-ペンタジエニル] アミノ] フェニル] - (2E) -プロペン酸メチルエステル (3b) および水酸化ナトリウムから得た (ca. 粗生成物の収率 87%)。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 6.35 (1H, d, J=15.4 Hz); 6.44 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.02 (1H, m); 7.30-7.55 (8H, m); 7.58-7.80 (2H, m); 7.96 (1H, s); 10.22 (1H, s), 12.48 (1H, br s)。

20

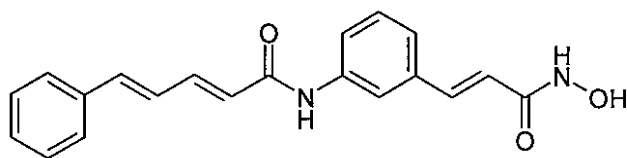
【0591】

実施例 97

N- {3- [(E) -3- (ヒドロキシアミノ) -3-オキソ-1-プロペニル] フェニル} -5-フェニル- (2E, 4E) -ペンタジエナムイド (5b) (PX117706)

30

【化173】



同様の方法 (G5) を採用して、表題の化合物を、3- [3- [[(2E, 4E) -1-オキソ-5-フェニル-2, 4-ペンタジエニル] アミノ] フェニル] - (2E) -プロペン酸 (4b)、クロロギ酸イソブチル、および塩酸ヒドロキシルアミンから得た (収率 27%)。M. p. 192°C (dec.)。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 6.38 (d, 1H, J=14.6 Hz); 6.45 (d, 1H, J=15.2 Hz); 6.99-7.19 (m, 2H); 7.20-7.52 (m, 7H); 7.55-7.68 (m, 3H); 8.01 (s, 1H); 9.09 (s, 1H); 10.28 (s, 1H); 10.84 (s, 1H)。Zorbax SB-C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 8% (他の Z, E-核異性体が少量存在する可能性もある) (カラムサイズ 4.6 × 150 mm; 移動相メタノール-0.1% H₃PO₄ (50:50~90:10 の勾配); 検出器 UV 270 nm; 流速 1.5 ml/分; サンプル濃度 0.15 mg/ml)。C₂₀H₁₈N₂O₃ - 0.25 EtOAc についての分析理論値、%: C 70.77, H 5.66, N 7.86。実測値、%: C 70.77, H 5.59, N 7.65。

40

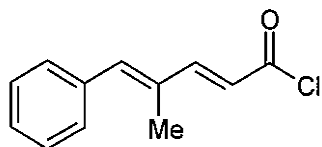
50

【0592】

実施例 98

5-フェニル-4-メチル-(2E, 4E)-ペンタジエノイルクロリド (2c)

【化174】



同様の方法 (G2) を採用して、表題の化合物を、5-フェニル-4-メチル-(2E, 4E)-ペンタジエン酸 (1c) および塩化オキサリルから得た (ca. 粗生成物の収率 100% (黄色い油))。

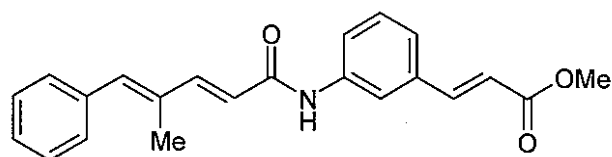
10

【0593】

実施例 99

3-[3-[[(2E, 4E)-4-メチル-1-オキソ-5-フェニル-2, 4-ペンタジエニル] アミノ] フェニル]-(2E)-プロペン酸メチルエステル (3c)

【化175】



20

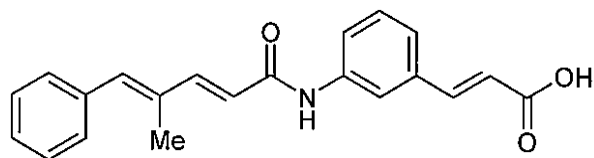
同様の方法 (G3) を採用して、表題の化合物を、5-フェニル-4-メチル-(2E, 4E)-ペンタジエノイルクロリド (2c) および 3-(3-アミノフェニル) アクリル酸メチルエステルから白い固体として得た (収率 58%)。

【0594】

実施例 100

3-[3-[[(2E, 4E)-4-メチル-1-オキソ-5-フェニル-2, 4-ペンタジエニル] アミノ] フェニル]-(2E)-プロペン酸 (4c)

【化176】



30

同様の方法 (G4) を採用して、表題の化合物を、3-[3-[[(2E, 4E)-4-メチル-1-オキソ-5-フェニル-2, 4-ペンタジエニル] アミノ] フェニル]-(2E)-プロペン酸メチルエステル (3c) および水酸化ナトリウムから得た (ca. 粗生成物の収率 79%)。

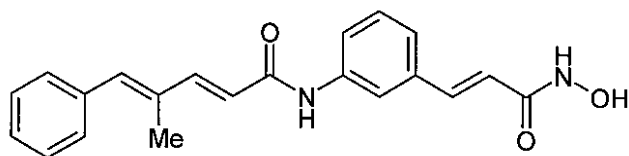
40

【0595】

実施例 101

N-{3-[(E)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソ-1-プロペニル] フェニル}-4-メチル-5-フェニル-(2E, 4E)-ペンタジエンアミド (pentadienamide) (5c) (PX117707)

【化177】



同様の方法（G 5）を採用して、表題の化合物を、3-〔3-〔〔（2 E, 4 E）-4-メチル-1-オキソ-5-フェニル-2, 4-ペンタジエニル〕アミノ〕フェニル〕-（2 E）-プロペン酸（4 c）、イソブチルクロロギ酸、および塩酸ヒドロキシルアミンから得た（収率 45 %）。M. p. 145-148 °C。¹ H NMR（DMSO-d₆, HMDSO） δ: 2.07 (s, 3H); 6.35 (d, 1H, J=15.5 Hz); 6.44 (d, 1H, J=15.7 Hz); 7.00 (s, 1H); 7.19-7.49 (m, 9H); 7.61 (d, 1H, J=8.2 Hz); 8.01 (s, 1H); 9.09 (s, 1H); 10.26 (s, 1H); 10.84 (s, 1H)。Zorbax SB-C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 7.7 % (他の Z, E-核異性体が少量存在する可能性もある) (カラムサイズ 4.6 × 150 mm; 移動相 アセトニトリル-0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5) (50:50); 検出器 UV 270 nm; 流速 1.25 ml/分; サンプル濃度 0.5 mg/ml)。C₂₁H₂₀N₂O₃ · 0.3 EtOAc についての分析理論値、%: C 71.14, H 6.02, N 7.47。実測値、%: C 70.91, H 5.93, N 7.42。

10

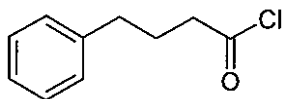
20

【0596】

実施例 102

塩化 4-フェニルブチリル (2 d)

【化 178】



同様の方法（G 2）を採用して、表題の化合物を、4-フェニル酪酸（1 d）および塩化オキサリルから得た（c a. 粗生成物の収率 100 % (黄色い油)）。

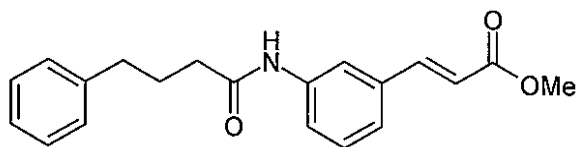
30

【0597】

実施例 103

3-〔3-（4-フェニルブチリルアミノ）-フェニル〕-アクリル酸メチルエステル（3 d）

【化 179】



同様の方法（G 3）を採用して、表題の化合物を、塩化 4-フェニルブチリル（2 d）および 3-（3-アミノフェニル）アクリル酸メチルエステルから、黄みがかった結晶として得た（収率 83 %）。¹ H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.77-2.49 (4H, m); 2.72 (2H, t, J=7.0 Hz); 3.78 (3H, s); 6.43 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.05-7.56 (9H, m); 7.61 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.69 (1H, s)。

40

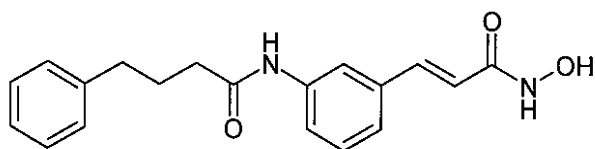
【0598】

実施例 104

(E)-N-ヒドロキシ-3-〔3-〔（4-フェニルブタノイル）アミノ〕フェニル〕-2-プロペンアミド（5 d）（PX116212）

【化 180】

50



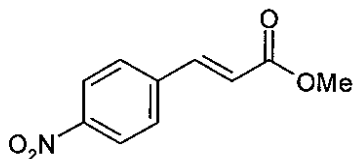
(方法G6) メタノール(7ml)中の、3-[3-(4-フェニルブチリルアミノ)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル(3d)(0.323g, 1.0mmol)およびヒドロキシルアミン(0.278g, 4.0mmol)の混合液に、メタノール中のナトリウムメチラート(1.75ml, 6.0mmol)の3.43N溶液を添加した。得られた混合液を周囲温度にて7時間かき混ぜ、飽和NaH₂PO₄(50ml)で希釈し、酢酸エチル(3×25ml)で抽出した。有機相を飽和NaClで洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をアセトニトリルから結晶化して、赤身がかった結晶として表題の化合物を得た(0.122g, 38%)。M.p. 152-153℃(アセトニトリルから)。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.69-2.11(m, 2H); 2.35(t, 2H, J=7.4 Hz); 2.64(t, 2H, J=7.0 Hz); 6.45(d, 1H, J=15.6 Hz); 7.12-7.66(m, 9H); 7.94(s, 1H); 9.07(br s, 1H); 9.98(s, 1H); 10.81(br s, 1H)。Symmetry C₁₈ カラムでのHPLC分析: 不純物<1%(カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液(pH 2.5)(40:60); 検出器UV 254 nm; 流速1.0ml/分; サンプル濃度0.5mg/ml)。C₁₉H₂₀N₂O₃の分析理論値、%: C 70.35, H 6.21, N 8.64。実測値、%: C 70.21, H 6.20, N 8.61。

【0599】

実施例105

3-(4-ニトロフェニル)-アクリル酸メチルエステル(2)

【化181】



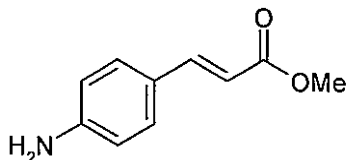
塩化チオニル(28.8ml, 0.4 mol)をメタノール(450ml)に-10℃の温度で滴下して添加した。得られた溶液に3-(4-ニトロフェニル)-アクリル酸(1)(38.63g, 0.2 mol)を添加し、反応混合液を0℃にて3時間、周囲温度にて24時間および40℃にて1時間かき混ぜた。得られた沈殿物を濾過し、メタノール(2×10ml)で洗浄し、乾燥させて、黄みがかった結晶の形態として表題の化合物を得た(39.55g, 96%)。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO), δ: 3.69(2H, br s); 3.77(3H, s); 6.87(1H, d, J=16.0 Hz); 7.67-8.39(5H, m)。

【0600】

実施例106

3-(4-アミノフェニル)-アクリル酸メチルエステル(3)

【化182】



無水エタノール（300 ml）中の3-（4-ニトロフェニル）-アクリル酸メチルエステル（2）（39.54 g, 0.191 mol）および $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （220 g, 0.98 mol）の混合液を50℃にて1時間、および75℃にて1時間加熱した。反応混合液を10℃まで冷まし、20% NaOH溶液でpH 8～9に処理し、酢酸エチル（3×200 ml）で抽出した。有機抽出物を飽和NaCl（3×150 ml）で洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、そして減圧下で蒸発させた。イソプロパノール（180 ml）からの再結晶化により、黄みがかった結晶の形態の純粋な表題の化合物を得た（17.938 g, 53%）。 $^1\text{H NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$, HMDSO）, δ : 3.64 (3H, s); 5.73 (2H, s); 6.22 (1H, d, $J=16.0$ Hz); 6.57 (2H, d, $J=8.0$ Hz); 7.38 (2H, d, $J=8.0$ Hz); 7.50 (1H, d, $J=16.0$ Hz)。

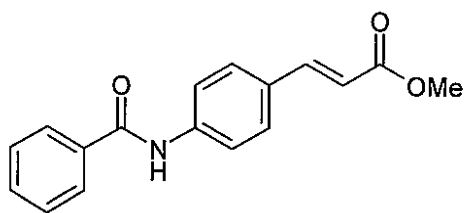
10

【0601】

実施例107

3-（4-ベンゾイルアミノフェニル）-アクリル酸メチルエステル（4b）

【化183】



20

（方法H4） 塩化メチレン（10 ml）中の3-（4-アミノフェニル）-アクリル酸メチルエステル（3）（1.740 g, 6.18 mmol）の懸濁液に、塩化ベンゾイル（1.260 g, 9 mmol）およびピリジン（0.563 g, 7.00 mmol）を添加した。得られた懸濁液を15℃にて24時間かき混ぜ、濾過した。沈殿物を塩化メチレン（10 ml）、 NaHCO_3 溶液（10 ml）および水（2×20 ml）で洗浄した。得られた固体を乾燥させて、白い結晶の形態として表題の化合物を得た（1.675 g, 73%）。M. p. 164–165℃（イソプロパノールから）。 $^1\text{H NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$, HMDSO）, δ : 3.73 (3H, s); 6.58 (1H, d, $J=16.0$ Hz); 7.51–8.07 (10H, m); 10.44 (1H, s)。

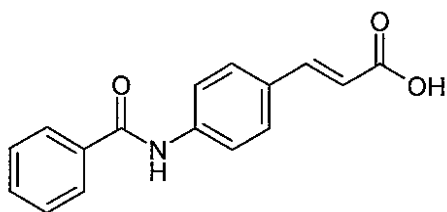
30

【0602】

実施例108

3-（4-ベンゾイルアミノフェニル）-アクリル酸（5b）

【化184】



40

（方法H5） 水（30 ml）中の3-（4-ベンゾイルアミノフェニル）-アクリル酸メチルエステル（4b）（1.650 g, 5.87 mmol）およびLiOH（0.630 g, 15 mmol）、ならびにメタノール（30 ml）の混合液を、周囲温度にて24時間かき混ぜた。メタノールを蒸発させ、残渣を塩酸でpH 4まで処理した。得られた沈殿物を濾過し、水（3×20 ml）で洗浄し、乾燥させて、白い固体として表題の化合物を得た（1.443 g, 92%）。 $^1\text{H NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$, HMDSO）, δ : 6.44 (1H, d, $J=16.0$ Hz); 7.33–8.11 (10

50

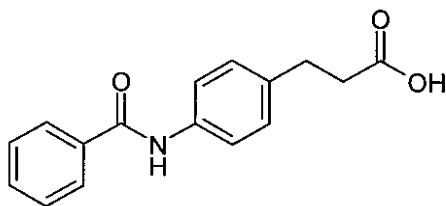
H, m); 10.40 (1H, s)。

【0603】

実施例109

3-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-プロピオン酸(6b)

【化185】



10

(方法H6) 90%エタノール中の3-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-アクリル酸(5b)(1.350g, 5.05mmol)の溶液に、10% Pd/C(0.03g)を添加し、混合液を水素雰囲気下で50℃にて2時間かき混ぜた。触媒を濾過し、溶液を蒸発させ、残渣を熱湯(20ml)で洗浄して、白い固体として表題の化合物を得た(1.306g, 96%)。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO), δ: 2.38-2.64(2H, m, DMSOのシグナルとオーバーラップ), 2.65-2.96(2H, m); 7.21(2H, d, J=8.6 Hz); 7.44-8.08(7H, m); 10.16(1H, s); 12.09(1H, s)。

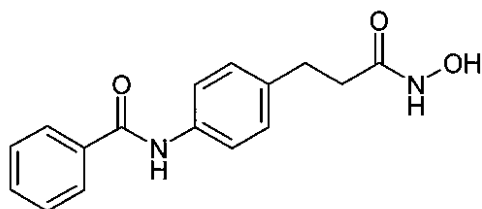
20

【0604】

実施例110

N-[4-(2-ヒドロキシカルバモイル-エチル)-フェニル]-ベンズアミド(PX117232)

【化186】



30

(方法H7) アルゴン雰囲気下にあるテトラヒドロフラン(30ml)中の3-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-プロピオン酸(6b)(1.04g, 3.86mmol)の溶液に1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.814g, 5.0mmol)を添加し、混合液を室温にて1時間かき混ぜた。別の容器では、ジメチルホルムアミド(10ml)中の塩酸ヒドロキシルアミン(0.805g, 11.6mmol)の溶液をエチルアミン(1.62ml, 11.6mmol)で処理し、沈殿物を濾過して取り除き、両方の溶液を互いと混ぜた。得られた混合液を周囲温度にて24時間かき混ぜ、減圧下で濃縮し、3%塩酸(15ml)で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、水(3×20ml)で洗浄し、アセトニトリルから結晶化して、白い固体として表題の化合物を得た(0.790g, 72%)。M.p. 189-191℃。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO) δ: 2.26(t, 2H, J=7.5 Hz); 2.79(t, 2H, J=7.5 Hz); 7.17(d, 2H, J=8.4 Hz); 7.45-7.60(m, 3H); 7.67(d, 2H, J=8.4 Hz); 7.88-8.02(m, 2H); 8.73(s, 1H); 10.18(s, 1H); 10.38 ppm(s, 1H)。Symmetry C₁₈カラムでのHPLC分析: 不純物1.8%(カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液(pH 2.5)(28:72); サンプル濃度 0.25mg/ml; 検出器UV 220nm)。C₁₆H₁₆N₂O₃の分析理論値、%: C 67.59, H 5.67, N 9.85。実測値、%: C 67.46, H 5.61, N 9.87。

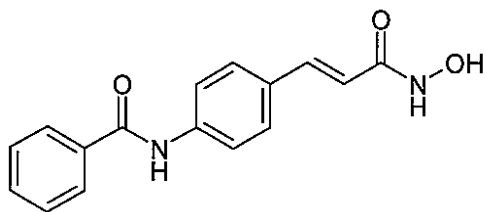
50

【0605】

実施例 111

N-〔4-（2-ヒドロキシカルバモイル-ビニル）-フェニル〕-ベンズアミド（PX 117231）

【化187】



10

同様の方法（H5，H6，H7）を採用して、表題の化合物を、3-（4-ベンゾイルアミノ-フェニル）-アクリル酸（5b）（0.946g，3.54mmol）から、白い固体の形態（0.370g，37%）で調製した。M.p. 232-234℃。¹H NMR（DMSO-d₆，HMDSO）δ：6.40（d，1H，J=16.0 Hz）；7.44（d，1H，J=16.0 Hz）；7.40-7.73（m，5H）；7.77-8.03（m，4H）；9.03（s，1H）；10.41（s，1H）；10.74 ppm（s，1H）。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析：不純物 3%（カラムサイズ 3.9×150 mm；移動相アセトニトリル-0.1M リン酸緩衝液（pH 2.5）（35：65）；サンプル濃度 0.046 mg/ml；流速 1.0 ml/分；検出器 UV 220 nm）。C₁₆H₁₄N₂O₃ の分析理論値、%：C 68.08，H 5.00，N 9.92。実測値、%：C 67.45，H 5.54，N 9.80。

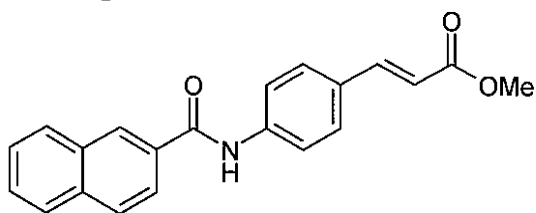
20

【0606】

実施例 112

3-〔4-〔（ナフタレン-2-カルボニル）アミノ〕-フェニル〕-アクリル酸メチルエステル（4c）

【化188】



30

同様の方法（H4）を採用して、表題の化合物を、2-ナフタレンカルボニルクロリド（0.557g，2.91mmol）および 3-（4-アミノ-フェニル）-アクリル酸メチルエステル（3）から、白い固体の形態（0.950g，75%）で調製した。¹H NMR（DMSO-d₆，HMDSO），δ：3.65（3H，s）；6.51（1H，d，J=16.0 Hz）；7.47-8.25（12H，m）；10.63（1H，s）。

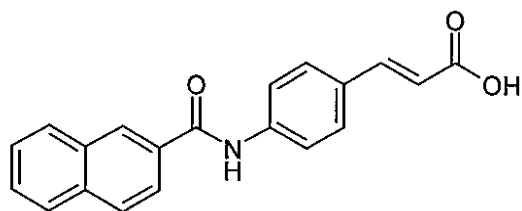
40

【0607】

実施例 113

3-〔4-〔（ナフタレン-2-カルボニル）アミノ〕-フェニル〕-アクリル酸（5c）

【化189】



同様の方法（H5）を採用して、表題の化合物を、3-〔4-〔（ナフタレン-2-カルボニル）アミノ〕-フェニル〕-アクリル酸メチルエステル（4c）（0.940 g, 2.16 mmol）およびLiOHから、白い固体の形態（0.757 g, 83%）で調製した。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 6.51（1H, d, J=16.0 Hz）; 7.44-8.22（12H, m）; 8.63（1H, s）; 10.64（1H, s）。

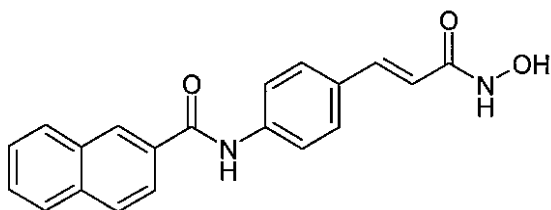
10

【0608】

実施例114

ナフタレン-2-カルボン酸〔4-（2-ヒドロキシカルバモイル-ビニル）-フェニル〕-アミド（PX116246）

【化190】



20

（方法H8） 塩化メチレン（8ml）中の3-〔4-〔（ナフタレン-2-カルボニル）アミノ〕-フェニル〕-アクリル酸（5c）（0.740 g, 1.75 mmol）の懸濁液に、塩化オキサリル（0.54 ml, 6.14 mmol）および1滴のジメチルホルムアミドを添加した。混合液を、室温にて30分間、そして40℃にて1時間かき混ぜた。次いで、混合液を減圧下で濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン（8.0 ml）で希釈した。別の容器では、テトラヒドロフラン（12 ml）中の塩酸ヒドロキシルアミン（0.695 g, 10.0 mmol）の懸濁液に、飽和NaHCO₃溶液（8.0 ml）を添加し、混合液を室温にて5分間かき混ぜた。両方の混合液を組合せ、室温にて30分間激しくかき混ぜた。溶媒を蒸発させ、残渣を3% HClでpH 5まで酸性化した。得られた沈殿物を濾過し、水（3×10 ml）で洗浄した。メタノール／水からの結晶化により、白い固体として表題の化合物を得た（0.262 g, 45%）。M. p. 231-233℃。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO） δ: 6.41（d, 1H, J=15.8 Hz）; 7.45（d, 1H, J=15.8 Hz）; 7.52-7.70（m, 4H）; 7.82-8.16（m, 6H）; 8.59（s, 1H）; 9.02（s, 1H）; 10.58（s, 1H）; 10.73（s, 1H）。Zorbax SB-C₁₈ カラムでのHPLC分析：不純物<1%（カラムサイズ 4.6 x 150 mm；移動相メタノール-0.1% H₃PO₄（50:50~90:10の勾配）；サンプル濃度0.05 mg/ml；流速1.5 ml/分；検出器UV 220 nm）。1%の無機不純物を含むC₂₀H₁₆N₂O₃についての分析理論値、%：C 71.55, H 4.80, N 8.34。実測値、%：C 71.60, H 4.78, N 8.39。

30

40

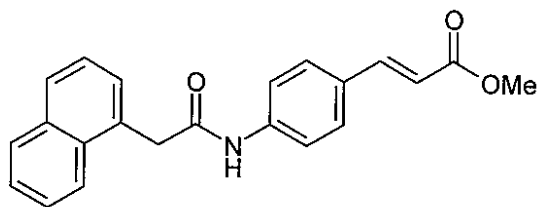
【0609】

実施例115

3-〔4-（2-ナフタレン-1-イル-アセチルアミノ）-フェニル〕-アクリル酸メチルエステル（4d）

50

【化 1 9 1】



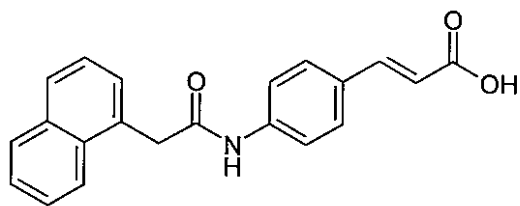
同様の方法（H 4）を採用して、表題の化合物を、1-ナフタレニルアセチルクロリド（3.070 g, 15 mmol）および3-（4-アミノフェニル）-アクリル酸メチルエステル（3）から、黄色い固体の形態（1.380 g, 14%）で調製した。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 3.70（3H, s）; 4.07（2H, s）; 6.51（1H, d, J=16.0 Hz）; 7.40-8.22（12H, m）; 10.53（1H, s）。 10

【0610】

実施例 1 1 6

3-〔4-（2-ナフタレン-1-イルアセチルアミノ）-フェニル〕-アクリル酸（5 d）

【化 1 9 2】



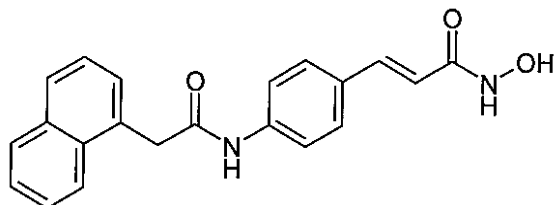
同様の方法（H 5）を採用して、表題の化合物を、3-〔4-（2-ナフタレン-1-イルアセチルアミノ）-フェニル〕-アクリル酸（4 d）（1.360 g, 3.03 mmol）およびLiOHから、白い固体の形態（1.214 g, 92%）で調製した。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 4.05（2H, s）; 6.51（1H, d, J=16.0 Hz）; 7.41-8.24（12H, m）; 8.65（1H, s）; 10.59（1H, s）。 30

【0611】

実施例 1 1 7

（E）-N-ヒドロキシ-3-（4-〔2-（1-ナフチル）アセチル〕アミノ）フェニル-2-プロペンアミド（PX116244）

【化 1 9 3】



同様の方法（H 8）を採用して、表題の化合物を、3-〔4-（2-ナフタレン-1-イルアセチルアミノ）-フェニル〕-アクリル酸（5 d）（1.200 g, 2.76 mmol）から、白い固体の形態（0.691 g, 62%）で調製した。M. p. 222-224°C。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO） δ: 64.17（s, 2H）; 6.36（d, 1H, J=15.6 Hz）; 7.40（d, 1H, J=15.6 Hz）; 7.42-8.02（m, 9H）; 8.12（d, 1H, J=8.4 Hz）; 9.03（s, 1H）; 10.51（s, 1H）; 10.72（s, 1H）。Zorbax SB-C₁₈ カラムでのHPLC分析：不純物<1%（カラムサ 40 50

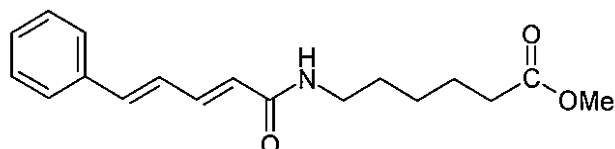
イズ 4. 6 x 150 mm; 移動相メタノール-0. 1% H_3PO_4 (30:70~100:0の勾配); サンプル濃度1. 0 mg/ml; 流速1. 5 ml/分; 検出器UV 220 nm)。6%の無機不純物を含む $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ についての分析理論値、%: C 68. 45, H 4. 92, N 7. 60。実測値、%: C 68. 48, H 4. 87, N 7. 51。

【0612】

実施例118

(2E)(4E)-6-(5-フェニルペンター-2, 4-ジエノイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル(3/1)

【化194】



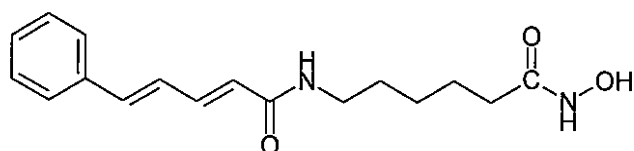
(方法J1A) 1, 1'-カルボニルジイミダゾール(0. 36 g, 2. 2 mmol)を、無水テトラヒドロフラン(10 ml)中の5-フェニルペンター-2E, 4E-ジエン酸(1/1)(0. 35 g, 2 mmol)の溶液に添加し、得られた混合液を周囲温度にて1時間かき混ぜた。混合液に、トリエチルアミン(0. 30 g, 3. 0 mmol)および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩(2c)(0. 40 g, 2. 2 mmol)を添加し、得られた懸濁液を周囲温度にて6時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で除去し、残渣に水(15 ml)を添加し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。白い固体として表題の化合物(0. 36 g, 60%)を得た。M. p. 125-127°C。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1. 05-1. 72(6H, m, CH_2); 2. 29(2H, t, J=7. 3 Hz, CH_2); 3. 12(2H, q, J=6. 0 Hz, CH_2N); 3. 58(3H, s, CH_3); 6. 12(1H, d, J=14. 8 Hz, CH); 6. 91-7. 16(2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$); 7. 23-7. 66(6H, m, C_6H_5 , CH); 8. 05(1H, t, J=5. 8 Hz, NH)。

【0613】

実施例119

(2E)(4E)-5-フェニルペンター-2, 4-ジエン酸(5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)アミド(4/1)(PX105553)

【化195】



(方法J1B) メタノール(5 ml)中のナトリウムメチラート(6 mmol)の溶液を、メタノール(8 ml)中の塩酸ヒドロキシルアミン(0. 28 g, 4 mmol)の溶液に添加した。混合液を10分間かき混ぜ、沈殿物を濾過した。(2E)(4E)-6-(5-フェニルペンター-2, 4-ジエノイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル(3/1)(0. 30 g, 1 mmol)を濾液に添加し、混合液を完全に溶解するまで加熱した。得られた混合液を周囲温度にて4時間かき混ぜ、減圧下で溶媒を除去した。生成物を水(10 ml)に溶解し、3% HClで酸性化した。沈殿物を濾過し、メタノールから結晶化させた。白い固体として表題の化合物(0. 23 g, 66%)を得た。M. p 160-161°C。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1. 05-1. 69(6H, m, CH_2); 1. 81-2. 07(2H, m, CH_2); 3. 12(2H, q, J=5. 8 Hz, CH_2N); 6. 14(1H, d, J=14. 8

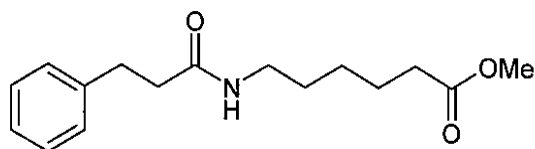
H z, CH) ; 6.89-7.14 (2H, m, CH-CH) ; 7.23-7.65 (6H, m, C₆H₅, CH) ; 8.05 (1H, t, J=6.0 Hz, NH) ; 8.63 (1H, s, NH), 10.34 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈でのHPLC分析：不純物1.0% (カラムサイズ 3.9×150 mm ; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5) (30:70) ; 検出器 UV 230 nm ; サンプル濃度 0.1 mg/ml)。C₁₇H₂₂N₂O₃の元素分析計算値：C 65.68, H 6.61, N 10.21。実測値：C 65.63, H 6.60, N 10.17。

【0614】

実施例120

6-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/2)

【化196】



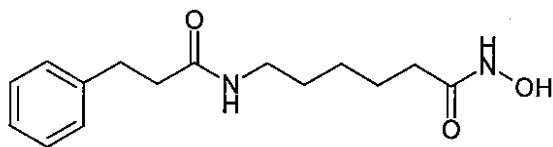
同様の方法 (J1A) を採用して、表題の化合物を、3-フェニルプロピオン酸 (1/2) および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から得た。収率 76%、m. p. 34-35°C。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 0.99-1.77 (6H, m, CH₂) ; 2.27 (2H, t, J=7.2 Hz, CH₂) ; 2.44 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂) ; 2.95 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂) ; 3.18 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N) ; 3.64 (3H, s, CH₃) ; 5.47 (1H, br s, NH) ; 7.22 (5H, s, C₆H₅)。

【0615】

実施例121

6-(3-フェニルプロピオニルアミノ)ヘキサン酸ヒドロキシアミド (4/2) (PX 106516)

【化197】



同様の方法 (J1B) を採用して表題の化合物を得た。収率 95%、m. p. 107°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.08-1.64 (6H, m) ; 1.91 (2H, t, J=6.6 Hz) ; 2.33 (2H, m) ; 2.66-3.12 (4H, m) ; 7.08-7.36 (5H, m) ; 7.73 (2H, unresolv. t) ; 8.61 (1H, br s) ; 10.29 (1H, br s)。Symmetry C₁₈カラムでのHPLC分析：不純物1% (カラムサイズ 3.9×150 mm ; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5) (25:75) ; 検出器 UV 220 nm ; サンプル濃度 0.33 mg/ml ; 流速 1.0 ml/分)。C₁₅H₂₂N₂O₃についての分析理論値、% : C 64.73, H 7.97, N 10.06。実測値、% : C 64.85, H 8.07, N 9.94。

【0616】

実施例122

4-[(2E)-(4E)-5-(4-クロロフェニル)ペンター-2,4-ジエノイルアミノ]酪酸メチルエステル (3/3)

【化198】

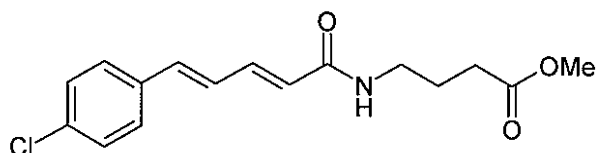
10

20

30

40

50



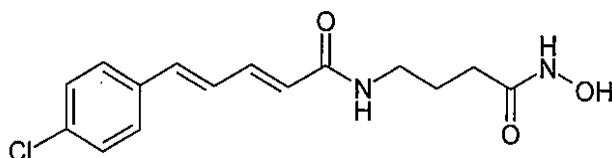
同様の方法（J 1 A）を採用して、表題の化合物を、5-（4-クロロフェニル）-ペンター 2 E，4 E-ジエン酸（1 / 3）および 4-アミノ酪酸メチル塩酸塩（2 a）から得た。収率（66%）、m. p. 140-142 °C。¹ H NMR（90 MHz，DM SO-d₆）δ：1.38-1.87（2H，m，CH₂）；2.25（2H，t，J=7.0 Hz，CH₂）；3.09（2H，q，J=5.6 Hz，CH₂）
10
；3.55（3H，s，CH₃）；6.05（1H，d，J=15.0 Hz，CH）；6.61-7.32（3H，m，CH=CH-CH）；7.32（2H，d，J=8.0 Hz，C₆H₂）；7.49（2H，d，J=8.0 Hz，C₆H₂）；7.98（1H，t，J=5.3 Hz，NH）。

【0617】

実施例 123

（2 E）（4 E）-5-（4-クロロフェニル）-ペンター 2，4-ジエン酸（3-ヒドロキシカルバモイルプロピル）-アミド（4 / 3）（PX105845）

【化199】



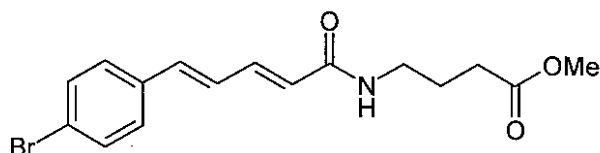
同様の方法（J 1 B）を採用して、表題の化合物を得た。収率 58%、m. p. 164-166 °C。¹ H NMR（90 MHz，DM SO-d₆）δ：1.41-1.85（2H，m，CH₂）；2.01（2H，t，J=7.0 Hz，CH₂）；3.61（2H，q，J=5.6 Hz，CH₂）；6.16（1H，d，J=14.8 Hz，CH）；6.72-7.29（3H，m，CH=CH-CH）；7.38（2H，d，J=7.6 Hz，C₆H₂）；7.56（2H，d，J=7.6 Hz，C₆H₂）；8.09（1H，unresolv. t，NH）；8.69（1H，br s，NH），10.38（1H，br s，OH）。Symmetry C₁₈でのHPLC分析：不純物<1%（カラムサイズ 3.9×150 mm；移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5）（25：75）；検出器UV 220 nm；サンプル濃度0.33 mg/ml）。C₁₅H₁₇ClN₂O₃の元素分析計算値：C 58.35，H 5.55，N 9.07。実測値：C 57.99，H 5.50，N 8.87。

【0618】

実施例 124

4-〔（2 E）（4 E）-5-（4-ブロモフェニル）ペンター 2，4-ジエノイルアミノ〕酪酸メチルエステル（3 / 4）
40

【化200】



同様の方法（J 1 A）を採用して、表題の化合物を、5-（4-ブロモフェニル）-ペンター 2 E，4 E-ジエン酸（1 / 4）および 4-アミノ酪酸メチル塩酸塩（2 a）から得た。収率（56%）、m. p. 149-151 °C。¹ H NMR（90 MHz，DM
50

SO-d₆) δ: 1.40-1.86 (2H, m, CH₂); 2.30 (2H, t, J=6.9 Hz, CH₂); 3.27 (2H, q, J=5.9 Hz, CH₂); 3.58 (3H, s, CH₃); 6.12 (1H, d, J=15.0 Hz, CH); 6.70-7.41 (3H, m, CH=CH-CH); 7.57 (4H, s, C₆H₄); 8.10 (1H, t, J=5.0 Hz, NH)。

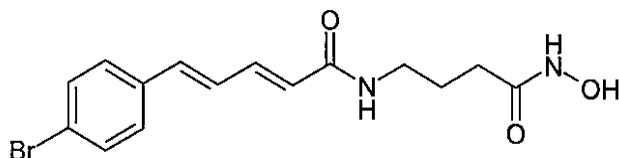
【0619】

実施例 125

(2E)(4E)-5-(4-ブロモフェニル)ペンター2,4-ジエン酸(3-ヒドロキシカルバモイルプロピル)アミド(4/4)(PX105816)

【化201】

10



同様の方法(J1B)を採用して、表題の化合物を得た。収率 63%、m. p. 173-175℃。¹H NMR(90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.38-1.83 (2H, m, CH₂); 1.98 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 2.93-3.28 (2H, m, CH₂); 6.14 (1H, d, J=14.9 Hz, CH); 6.72-7.38 (3H, m, CH=CH-CH); 7.54 (4H, s, C₆H₄); 8.07 (1H, unresolv. t, NH); 8.72 (1H, br s, NH), 10.18 (1H, br s, OH)。Symmetry C₁₈でのHPLC分析:不純物<1%(カラムサイズ 3.9×150 mm;移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液(pH 2.5)(40:60);検出器UV 220 nm;サンプル濃度0.5mg/ml)。C₁₅H₁₇BrN₂O₃の元素分析計算値: C 51.01, H 4.85, N 7.93。実測値: C 50.87, H 4.83, N 7.83。

20

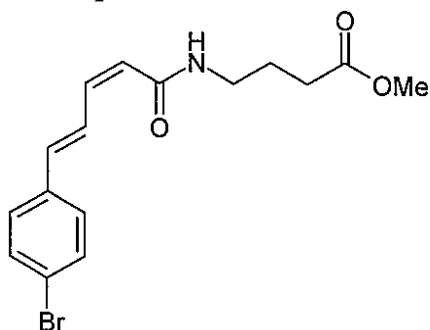
【0620】

実施例 126

4-[(2Z)(4E)-5-(4-ブロモフェニル)ペンター2,4-ジエノイルアミノ]酪酸メチルエステル(3/5)

【化202】

30



40

同様の方法(J1A)を採用して、表題の化合物を、5-(4-ブローフェニル)ペンター2Z,4E-ジエン酸(1/5)および4-アミノ酪酸メチル塩酸塩(2a)から得た。収率 56%、m. p. 74-76℃。¹H NMR(90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.42-1.85 (2H, m, CH₂); 2.15 (2H, t, J=6.8 Hz, CH₂); 3.15 (2H, q, J=5.6 Hz, CH₂); 3.56 (3H, s, CH₃); 5.83 (1H, d, J=11.1 Hz, CH); 6.58 (1H, t, J=11.0 Hz, CH); 6.75 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.38 (2H, d, J=7.0 Hz, C₆H₂); 7.55 (2H, d, J=7.0 Hz, C₆H₂); 8.26 (1H, dd, J=

50

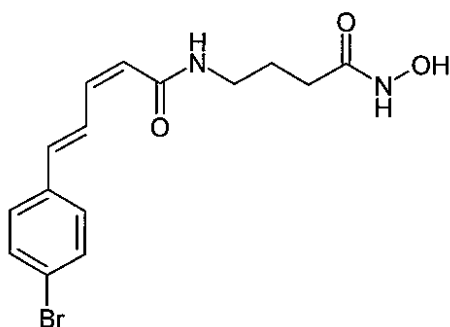
11.0 Hz および 16.0 Hz, CH); 8.12 (1H, t, J = 5.2 Hz, NH)。

【0621】

実施例 127

(2Z) (4E) - 5 - (4-ブロモフェニル) ペンター 2, 4 - ジエン酸 (3 - ヒドロキシカルバモイル - プロピル) アミド (4/5) (PX105846)

【化203】



10

同様の方法 (J1B) を採用して表題の化合物を得た。収率 79%、m. p. 172 - 174 °C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.41 - 1.83 (2H, m, CH₂); 1.98 (2H, t, J = 7.0 Hz, CH₂); 3.12 (2H, q, J = 5.4 Hz, CH₂); 5.78 (1H, d, J = 11.2 Hz, CH); 6.56 (1H, t, J = 11.0 Hz, CH); 6.72 (1H, d, J = 15.8 Hz, CH); 7.36 (2H, d, J = 7.0 Hz, C₆H₂); 7.54 (2H, d, J = 7.0 Hz, C₆H₂); 8.24 (1H, dd, J = 11.0 Hz および 15.8 Hz, CH); 8.09 (1H, unresolv. t, NH); 8.65 (1H, br s, NH), 10.32 (1H, br s, OH)。Symmetry C₁₈ での HPLC 分析: 不純物 1.3% (カラムサイズ 3.9 × 150 mm; 移動相 アセトニトリル - 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5) (35:65); 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 1.0 mg/ml)。C₁₅H₁₇BrN₂O₃ の元素分析計算値: C 51.01, H 4.85, N 7.93。実測値: C 50.91, H 4.74, N 7.84。

20

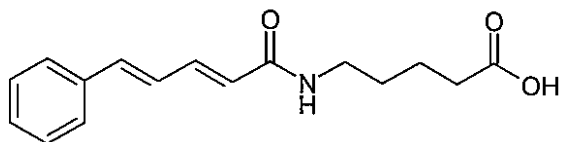
30

【0622】

実施例 128

6 - [(2E) (4E) - 5 - フェニルペンター 2, 4 - ジエノイルアミノ] ペンタン酸メチルエステル (3/6)

【化204】



40

同様の方法 (J1A) を採用して、表題の化合物を、5 - フェニル - ペンター 2 E, 4 E - ジエン酸 (1/6) および 5 - アミノペンタン酸メチル塩酸塩 (2b) から得た。収率 71%、m. p. 113 - 115 °C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.05 - 1.72 (6H, m, CH₂); 2.29 (2H, t, J = 7.1 Hz, CH₂); 3.14 (2H, q, J = 6.0 Hz, CH₂N); 3.58 (3H, s, CH₃); 6.11 (1H, d, J = 15.0 Hz, CH); 6.61 - 7.74 (8H, m, C₆H₅CH=CH-CH); 8.07 (1H, t, J = 5.2 Hz, NH)。

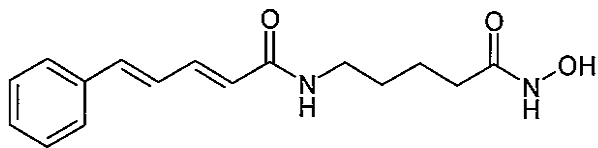
【0623】

50

実施例 1 2 9

(2E) (4E) - 5-フェニルペンター 2, 4-ジエン酸 (4-ヒドロキシカルバモイル-ブチル) アミド (4/6) (PX105832)

【化 2 0 5】



同様の方法 (J 1 B) を採用して表題の化合物を得た。収率 77%、m. p. 168-170°C。¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01-1.72 (4H, m, CH₂) ; 1.72-2.09 (2H, m, CH₂) ; 2.94-3.36 (2H, m, CH₂N) ; 6.12 (1H, d, J=14.8 Hz, CH) ; 6.61-7.74 (8H, m, C₆H₅CH=CH-CH) ; 8.05 (1H, unresolv. t, NH) ; 8.72 (1H, s, NH), 10.29 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈でのHPLC分析: 不純物1.5% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5) (30:70); 検出器UV 254 nm; サンプル濃度0.08 mg/ml)。C₁₆H₂₀N₂O₃の元素分析計算値: C 66.65, H 7.00, N 9.72。実測値: C 67.15, H 7.18, N 9.33。

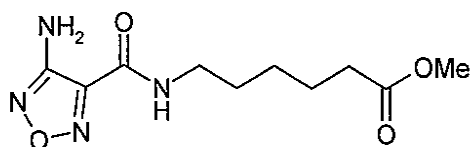
20

【0 6 2 4】

実施例 1 3 0

6-[(4-アミノフラザン (aminofurazan) -3-カルボニル) アミノ]ヘキサン酸メチルエステル (3/7)

【化 2 0 6】



30

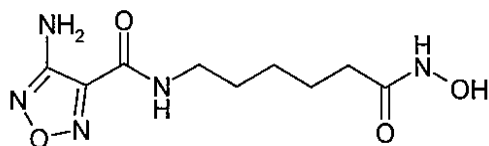
同様の方法 (J 1 A) を採用して、表題の化合物を、4-アミノフラザン-3-カルボン酸 (1/7) および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から得た。収率 70%、m. p. 82-84°C。¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.05-1.76 (6H, m, CH₂) ; 2.29 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂) ; 3.19 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N) ; 3.52 (3H, s, CH₃) ; 6.32 (2H, s, NH₂) ; 9.01 (1H, t, J=5.2 Hz, NH)。

【0 6 2 5】

実施例 1 3 1

4-アミノフラザン-3-カルボン酸 (5-ヒドロキシカルバモイルペンチル) アミド (4/7) (PX106519)

【化 2 0 7】



同様の方法 (J 1 B) を採用して、表題の化合物を得た。収率 50%、m. p. 150-152°C。¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.05-1.72 (6H, m, CH₂) ; 1.94 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂) ; 3.

50

2.3 (2H, q, $J = 6.0$ Hz, CH_2N); 6.61 (2H, s, NH_2); 8.63 (1H, s, NH), 9.01 (1H, t, $J = 5.5$ Hz, NH); 10.29 (1H, s, OH)。Symmetry C_{18} でのHPLC分析：不純物<1% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5) (15:85); 検出器UV 220 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml)。 $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$ の元素分析計算値：C 42.02, H 5.88, N 27.22。実測値：C 42.06, H 5.85, N 27.01。

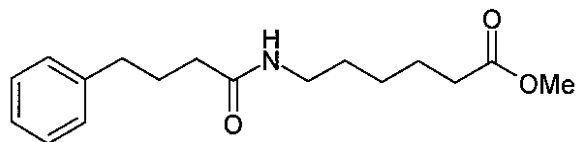
【0626】

実施例 132

6-(4-フェニルブチルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/8)

10

【化208】



同様の方法 (J1A) を採用して、表題の化合物を、4-フェニル酪酸 (1/8) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から得た。収率 76%、油。 ^1H NMR (CDCl_3 , HMDSO), δ : 1.11-2.43 (12H, m, CH_2); 2.65 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_2); 3.23 (2H, br q, $J = 5.4$ Hz, CH_2N); 3.64 (3H, s, CH_3); 5.56 (1H, br s, NH); 7.21 (5H, s, Ph)。

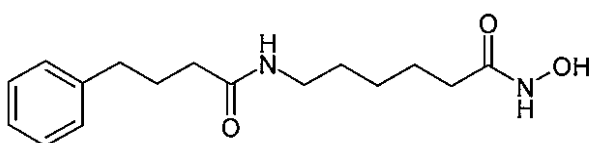
20

【0627】

実施例 133

N-ヒドロキシ-6-[(4-フェニルブタノイル)アミノ]ヘキサンアミド (4/8) (PX116210)

【化209】



30

同様の方法 (J1B) を採用して表題の化合物を得た。収率 73%、m.p. 92-93°C (酢酸エチルから)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO) δ : 1.11-2.21 (m, 12H); 2.88-3.16 (m, 2H); 7.23 (br s, 5H); 7.74 (unresolv. t, 1H); 8.63 (br s, 1H); 10.32 (br s, 1H)。Symmetry C_{18} でのHPLC分析：不純物<1% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5) (25:75); 検出器UV 220 nm; サンプル濃度 1.0 mg/ml)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ の元素分析計算値：C 65.73, H 8.27, N 9.58。実測値：C 65.79, H 8.34, N 9.56。

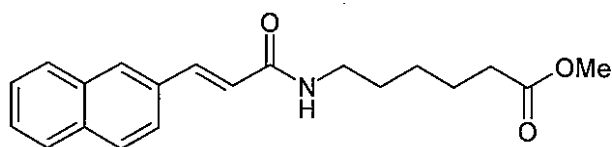
40

【0628】

実施例 134

6-(E-3-ナフタレン-2-イルアクリロイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル (3/10)

【化210】



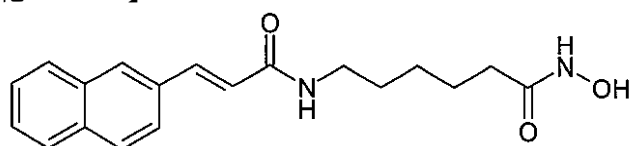
同様の方法（J 1 A）を採用して、表題の化合物を、3-ナフタレン-2-イル-アクリル酸（1/10）および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩（2 c）から得た。収率 94 %、m. p. 74-76 °C。¹H NMR（90 MHz, DMSO-d₆）：δ：1.10-1.78（6H, m, CH₂）；2.25（2H, t, J=6.5 Hz, CH₂）；3.21（2H, q, J=5.6 Hz, CH₂N）；3.58（3H, s, CH₃）；6.78（1H, d, J=15.5 Hz, CH）；7.46-8.23（9H, m, C₁₀H₇, CH, NH）。 10

【0629】

実施例 135

E-N-（5-ヒドロキシカルバモイルペンチル）-3-ナフタレン-2-イル-アクリルアミド（4/10）（PX116232）

【化211】



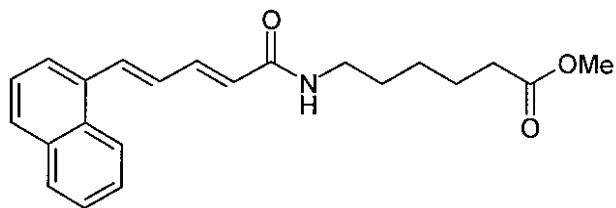
同様の方法（J 1 B）を採用して表題の化合物を得た。収率 74 %、m. p. 161-163 °C。¹H NMR（90 MHz, DMSO-d₆）：δ：1.07-1.74（6H, m, CH₂）；1.81-2.14（2H, unresolv. t, CH₂）；3.03-3.41（2H, m, CH₂N）；6.74（1H, d, J=16.0 Hz, CH）；7.43-8.21（9H, m, C₁₀H₇, CH, NH）；8.63（1H, s, NH），10.32（1H, s, OH）。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析：不純物 < 1 %（カラムサイズ 3.9 × 150 mm；移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5）（35:65）；検出器 UV 230 nm；サンプル濃度 0.125 mg/ml）。C₁₉H₂₂N₂O₅ · H₂O の元素分析計算値：C 66.26, H 7.02, N 8.13。実測値：C 66.51, H 7.11, N 8.01。 20

【0630】

実施例 136

6-〔(2E)-(4E)-5-ナフタレン-1-イル-ペンタ-2,4-ジエノイルアミノ〕ヘキサン酸メチルエステル（3/11）

【化212】



同様の方法（J 1 A）を採用して、表題の化合物を、5-ナフタレン-1-イル-ペンタ-2E,4E-ジエン酸（1/11）および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩（2 c）から得た。収率 77 %、m. p. 131-134 °C。¹H NMR（90 MHz, DMSO-d₆）δ：1.01-1.78（6H, m, CH₂）；1.96（2H, t, J=7.0 Hz, CH₂）；3.18（2H, q, J=5.6 Hz, CH₂N）；3.57（3H, s, CH₃）；6.24（1H, d, J=16.0 Hz, CH）；6.87-7.47（2H, m, CH=CH）；7.47-7.71（ 40

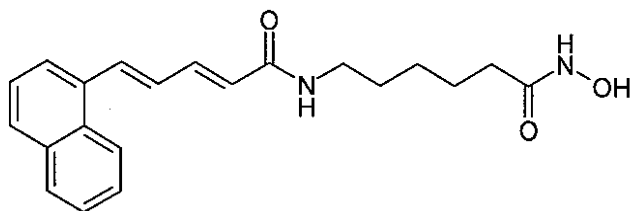
3 H, m, $C_{10}H_3$) ; 7.71–8.18 (5 H, m, $C_{10}H_3$, CH, NH) ; 8.18–8.45 (1 H, m, $C_{10}H$)。

【0631】

実施例 137

(2E) (4E) – 5 – ナフタレン – 1 – イル – ペンター – 2, 4 – ジエン酸 (5 – ヒドロキシカルバモイル – ペンチル) アミド (4/11) (PX117237)

【化213】



10

同様の方法 (J1B) を採用して表題の化合物を得た。収率 71%、m. p. 143–145°C。 ^1H NMR (90 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.01–1.78 (6 H, m, CH_2) ; 1.96 (2 H, t, $J=7.0$ Hz, CH_2) ; 3.18 (2 H, q, $J=5.6$ Hz, CH_2N) ; 6.24 (1 H, d, $J=16.0$ Hz, CH) ; 6.87–7.47 (2 H, m, $CH=CH$) ; 7.47–7.71 (3 H, m, $C_{10}H_3$) ; 7.71–8.18 (5 H, m, $C_{10}H_3$, CH, NH) ; 8.18–8.45 (1 H, m, $C_{10}H$) ; 8.72 (1 H, s, NH), 10.31 (1 H, s, OH)。Symmetry C_{18} カラムでの HPLC 分析：不純物 2.5% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル–0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5) (35:65) ; 検出器 UV 270 nm ; サンプル濃度 0.5 mg/ml)。 $C_{21}H_{24}N_2O_3$ の元素分析計算値：C 71.57, H 6.86, N 7.95。実測値：C 71.38, H 6.91, N 7.98。

20

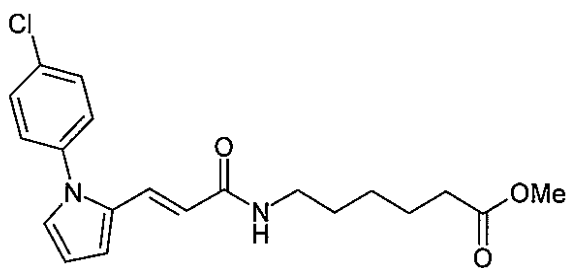
【0632】

実施例 138

6 – {E – 3 – [1 – (4 – クロロフェニル) – 1 H – ピロール – 2 – イル] アクリロイルアミノ} ヘキサン酸メチルエステル (3/12)

30

【化214】



同様の方法 (J1A) を採用して、表題の化合物を、3 – [1 – (4 – クロロフェニル) – 1 H – ピロール – 2 – イル] – アクリル酸 (1/12) および 6 – アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から得た。収率 81%、油状物。 ^1H NMR (90 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.02–1.72 (6 H, m, CH_2) ; 2.28 (2 H, t, $J=6.7$ Hz, CH_2) ; 3.14 (2 H, q, $J=5.6$ Hz, CH_2N) ; 3.57 (3 H, s, CH_3) ; 6.26–6.46 (1 H, m, C_4HN) ; 6.33 (1 H, d, $J=15.5$ Hz, CH) ; 6.60–6.78 (1 H, m, C_4HN) ; 7.09 (1 H, d, $J=15.5$ Hz, CH) ; 7.10–7.25 (1 H, m, C_4HN) ; 7.37 (2 H, d, $J=8.4$ Hz, C_6H_2) ; 7.61 (2 H, d, $J=8.4$ Hz, C_6H_2) ; 7.95 (1 H, t, $J=5.0$ Hz, NH)。

40

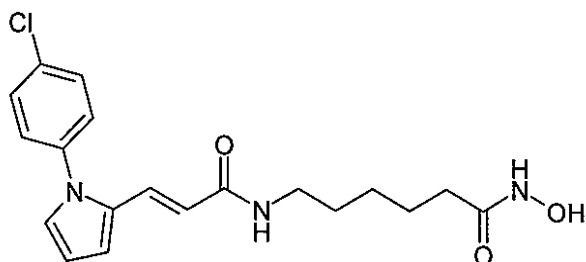
50

【0633】

実施例139

E-3-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-N-(5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)アクリルアミド(4/12)(PX116235)

【化215】



10

同様の方法(J1B)を採用して、表題の化合物を得た。収率85%、m.p.167-169℃。¹H NMR(90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01-1.69(6H, m, CH₂); 1.78-2.07(2H, m, CH₂); 3.12(2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 6.27-6.45(1H, m, C₄HN); 6.31(1H, d, J=15.4 Hz, CH); 6.63-6.76(1H, m, C₄HN); 7.07(1H, d, J=15.4 Hz, CH); 7.08-7.23(1H, m, C₄HN); 7.36(2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂); 7.63(2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂); 7.93(1H, unresolv. t, NH); 8.65(1H, s, NH), 10.33(1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでのHPLC分析: 不純物2.8%(カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液(pH 2.5)(35:65); 検出器UV 230 nm; サンプル濃度0.4 mg/ml)。C₁₉H₂₂ClN₃O₃の元素分析計算値: C 60.72, H 5.90, N 11.18。実測値: C 60.69, H 5.87, N 11.27。

20

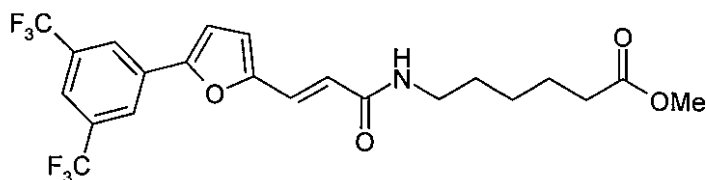
【0634】

実施例140

6-{3-[5-(3,5-ビスートリフルオロメチルフェニル)-フラン-2-イル]-アクリロイルアミノ}-ヘキサン酸メチルエステル(3/13)

30

【化216】



同様の方法(J1A)を採用して、表題の化合物を、3-[5-(3,5-ビスートリフルオロメチルフェニル)-フラン-2-イル]-アクリル酸(1/13)および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩(2c)から得た。収率73%、白い固体。¹H NMR(CDC1₃, HMDSO), δ: 1.07-1.85(6H, m, CH₂); 2.33(2H, t, J=6.6 Hz, CH₂); 3.42(2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.68(3H, s, CH₃); 5.82(1H, br t, J=5.6 Hz, NH); 6.51(1H, d, J=15.7 Hz, CH=); 6.62(1H, d, J=3.4 Hz, CH=); 6.88(1H, d, J=3.4 Hz, CH=); 7.46(1H, d, J=15.7 Hz, CH=); 7.77(1H, s, C₆H); 8.08(2H, s, C₆H₂)。

40

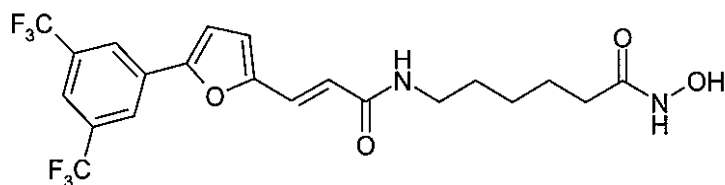
【0635】

実施例141

50

(E)-3-{5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フリル}-N-[6-(ヒドロキシアミノ)-6-オキソヘキシル(oxohexyl)]-2-プロペンアミド(4/13)(PX117224)

【化217】



10

同様の方法(J1B)を採用して表題の化合物を得た。収率 61%、m. p 186℃(dec.)。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.20-1.36(m, 2H); 1.36-1.58(m, 4H); 1.95(t, 2H, J=7.6 Hz); 3.08-3.23(m, 2H); 6.64(d, 1H, J=15.7 Hz); 6.96(d, 1H, J=3.4 Hz); 7.27(d, 1H, J=15.7 Hz); 7.56(d, 1H, J=3.4 Hz); 8.04(s, 1H); 8.21(t, 1H, J=5.4 Hz); 8.37(s, 2H); 8.66(d, 1H, J=1.6 Hz); 10.34(s, 1H)。Symmetry C₈ カラムでのHPLC分析: 不純物<1%(カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液(pH 2.5)(50:50); 検出器UV 230 nm; サンプル濃度0.15mg/ml)。C₂₁H₂₀F₆N₂O₄の元素分析計算値: C 52.73, H 4.21, N 5.86。実測値: C 52.75, H 4.11, N 5.82。

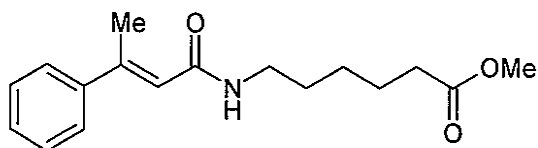
20

【0636】

実施例142

6-(E-3-フェニルブタ-2-エノイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル(3/14)

【化218】



30

同様の方法(J1A)を採用して、表題の化合物を、3-フェニルブタ-2-エン酸(1/14)および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩(2c)から得た。収率 51%、m. p. 131-133℃。¹H NMR(90 MHz, DMSO-d₆): δ: 0.93-1.66(6H, m, CH₂); 2.29(2H, t, J=6.5 Hz, CH₂); 2.47(3H, c, CH₃, DMSOとオーバーラップ); 3.09(2H, q, J=5.5 Hz, CH₂N); 6.18(1H, s, CH); 7.07-7.65(5H, m, C₆H₅), 7.97(1H, t, J=5.5, NH)。

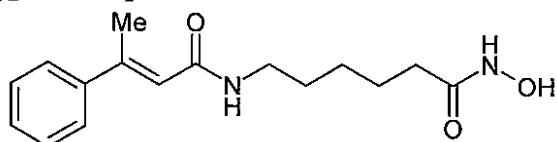
40

【0637】

実施例143

E-3-フェニルブタ-2-エン酸(5-ヒドロシカルバモイルペンチル)-アミド(4/14)(PX117254)

【化219】



50

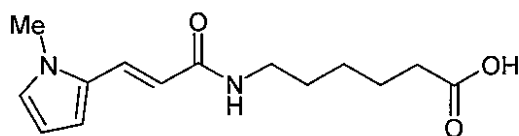
同様の方法 (J 1 B) を採用して、表題の化合物を得た。収率 82 %、m. p. 131–133 °C。¹ H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.83–1.69 (6 H, m, CH₂) ; 1.78–2.12 (2 H, m, CH₂) ; 2.47 (3 H, c, CH₃, DMSO とオーバーラップ) ; 2.89–3.34 (2 H, m, CH₂ N) ; 6.23 (1 H, s, CH) ; 7.05–7.62 (5 H, m, C₆H₅) ; 7.97 (1 H, unresolv. t, NH) ; 8.76 (1 H, br s, NH) , 10.31 (1 H, br s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 < 1 % (カラムサイズ 3.9 × 150 mm; 移動相 アセトニトリル–0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5)、30:70; 検出器 UV 270 nm; サンプル濃度 0.1 mg/ml)。C₁₆H₂₂N₂O₃ についての分析理論値: C 66.19, H 7.64, N 9.65。実測値: C 66.19, H 7.66, N 9.68。

【0638】

実施例 144

6-[E-3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)アクリロイルアミノ]ヘキサン酸メチルエステル (3/15)

【化220】



20

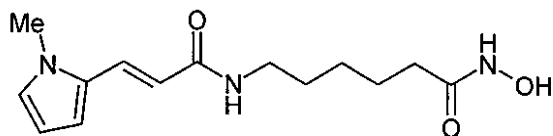
同様の方法 (J 1 A) を採用して、3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-アクリル酸 (1/15) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から表題の化合物を得た。収率 64 %、油状物。¹ H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.03–1.74 (6 H, m, CH₂) ; 2.29 (2 H, t, J=6.5 Hz, CH₂) ; 3.14 (2 H, q, J=5.6 Hz, CH₂ N) ; 3.58 (3 H, s, CH₃) ; 3.65 (3 H, s, CH₃) ; 6.05 (1 H, dd, J=2.4 Hz, J=3.8 Hz, CH) ; 6.27 (1 H, d, J=15.0 Hz, CH) ; 6.47 (1 H, dd, J=1.8 Hz, J=3.8 Hz, CH) ; 6.87 (1 H, t, J=2.0 Hz, CH) ; 7.32 (1 H, d, J=15.0 Hz, CH) ; 7.87 (1 H, t, J=5.0 Hz, NH)。

【0639】

実施例 145

E-3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-N-(5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)-アクリルアミド (4/15) (PX117239)

【化221】



40

同様の方法 (J 1 B) を採用して、表題の化合物を得た。収率 48 %、m. p. 103–105 °C。¹ H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.05–1.72 (6 H, m, CH₂) ; 1.94 (2 H, t, J=6.5 Hz, CH₂) ; 3.14 (2 H, q, J=5.7 Hz, CH₂ N) ; 3.66 (3 H, s, CH₃) ; 6.07 (1 H, dd, J=2.4 Hz, J=3.8 Hz, CH) ; 6.27 (1 H, d, J=16.0 Hz, CH) ; 6.49 (1 H, dd, J=1.8 Hz, J=3.8 Hz, CH) ; 6.89 (1 H, t, J=2.0 Hz, NH)。

50

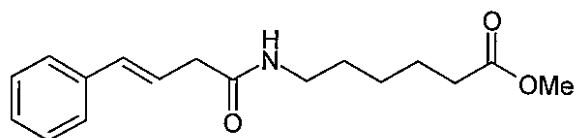
, CH); 7.16 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.89 (1H, t, J=5.0 Hz, NH); 8.65 (1H, s, NH), 10.34 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 3% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5)、20:80; 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml)。C₁₄H₂₁N₃O₃ の分析理論値: C 60.20, H 7.58, N 15.04。実測値: C 60.07, H 7.54, N 15.20。

【0640】

実施例 146

6-(E-4-フェニルブタ-2-エノイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル (3/16)

【化222】



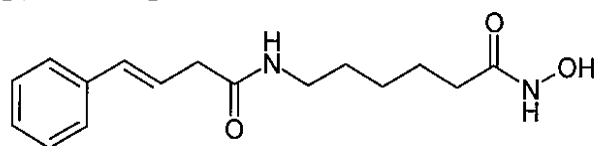
同様の方法 (J1A) を採用して、4-フェニルブタ-2-エン酸 (1/16) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から表題の化合物を得た。収率 49%、m.p. 49-51°C。¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.98-1.70 (6H, m, CH₂); 2.25 (2H, t, J=6.7 Hz, CH₂); 2.91-3.13 (4H, m, CH₂); 3.57 (3H, s, CH₃); 6.09-6.58 (2H, m, CH=CH); 7.03-7.75 (5H, m, C₆H₅); 7.85 (1H, unresolved t, NH)。

【0641】

実施例 147

E-4-フェニルブタ-2-エン酸 (5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)-アミド (4/16) (PX116211)

【化223】



同様の方法 (J1B) を採用して、表題の化合物を得た。収率 52%、m.p. 126-128°C。¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01-1.65 (6H, m, CH₂); 1.92 (2H, t, J=6.8 Hz, CH₂); 2.90-3.11 (4H, m, CH₂); 6.12-6.63 (2H, m, CH=CH); 7.05-7.72 (5H, m, C₆H₅); 7.83 (1H, unresolved t, NH); 8.61 (1H, br s, NH), 10.29 (1H, br s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 <1% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5)、35:65; 検出器 UV 254 nm; サンプル濃度 0.8 mg/ml)。C₁₆H₂₂N₂O₃ についての分析理論値: C 66.19, H 7.64, N 9.65。実測値: C 66.18, H 7.74, N 9.56。

【0642】

実施例 148

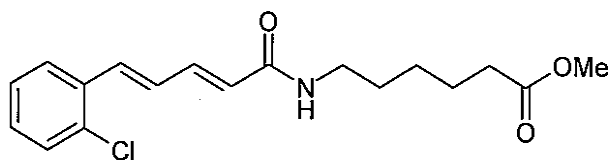
4-[(2E)-(4E)-5-(2-クロロフェニル)ペンタ-2,4-ジエノイルアミノ]酪酸メチルエステル (3/17)

【化224】

30

40

50



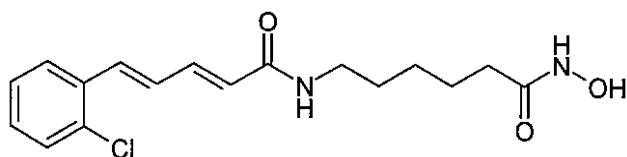
同様の方法（J 1 A）を採用して、5-（2-クロロフェニル）-ペンター-2 E，4 E-ジエン酸（1 / 17）および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩（2 c）から表題の化合物を得た。収率61%、m. p. 110-112℃。¹H NMR（90 MHz，DMSO-d₆）δ：1.10-1.70（6H，m，CH₂）；2.29（2H，t，J=6.5 Hz，CH₂）；3.16（2H，q，J=5.7 Hz，CH₂N）；3.56（3H，s，CH₃）；6.25（1H，d，J=15.7 Hz，CH）；7.03-7.64（6H，m，CH=CH-CH，C₆H₃）；7.72-7.96（1H，m，C₆H）；8.09（1H，d，J=5.7 Hz，NH）。

【0643】

実施例149

（2 E）（4 E）-5-（2-クロロフェニル）ペンター-2，4-ジエン酸（5-ヒドロキシカルバモイルペンチル）アミド（4 / 17）（PX117255）

【化225】



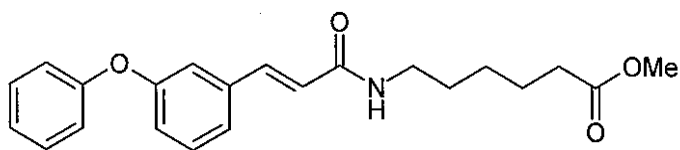
同様の方法（J 1 B）を採用して、表題の化合物を得た。収率87%、m. p. 129-131℃。¹H NMR（90 MHz，DMSO-d₆）δ：1.05-1.67（6H，m，CH₂）；1.95（2H，t，J=6.6 Hz，CH₂）；3.14（2H，q，J=5.8 Hz，CH₂N）；6.22（1H，d，J=15.8 Hz，CH）；7.01-7.61（6H，m，CH=CH-CH，C₆H₃）；7.74-7.94（1H，m，C₆H）；8.07（1H，d，J=5.5 Hz，NH）；10.29（1H，s，OH）。Symmetry C₁₈ カラムでのHPLC分析：不純物2.5%（カラムサイズ3.9×150mm；移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5）、40：60；検出器UV 270nm；サンプル濃度0.7mg/ml）。C₁₇H₂₁ClN₂O₃ についての分析理論値：C 60.62，H 6.28，N 8.32。実測値：C 60.37，H 6.22，N 8.07。

【0644】

実施例150

6-〔E-3-（3-フェノキシフェニル）アクリロイルアミノ〕ヘキサン酸メチルエステル（3 / 18）

【化226】



同様の方法（J 1 A）を採用して、3-（3-フェノキシフェニル）-アクリル酸（1 / 18）および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩（2 c）から表題の化合物を得た。収率84%。油状物。¹H NMR（90 MHz，DMSO-d₆）δ：1.01-1.71（6H，m，CH₂）；2.29（2H，t，J=6.6 Hz，CH₂）

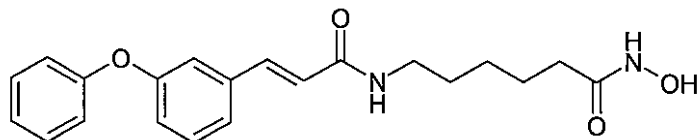
; 3.18 (2H, q, $J=5.7$ Hz, CH_2N); 3.59 (3H, s, CH_3); 6.53 (1H, d, $J=15.7$ Hz, CH); 6.78–7.60 (10H, m, C_6H_5 , CH); 8.01 (1H, t, $J=5.2$ Hz, NH)。

【0645】

実施例 151

E-N-(5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)-3-(3-フェノキシフェニル)アクリルアミド (4/18) (PX117430)

【化227】



10

同様の方法 (J1B) を採用して、表題の化合物を得た。収率 45%。m. p. 113–115°C。 ^1H NMR (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.03–1.68 (6H, m, CH_2); 1.93 (2H, t, $J=6.5$ Hz, CH_2); 3.14 (2H, q, $J=5.8$ Hz, CH_2N); 6.57 (1H, d, $J=15.8$ Hz, CH); 6.81–7.58 (10H, m, C_6H_5 , CH); 8.04 (1H, t, $J=5.3$ Hz, NH); 8.79 (1H, s, NH), 10.33 (1H, s, OH)。Symmetry C_{18} カラムでの HPLC 分析: 不純物 1.0% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル–0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5)、45:55; 検出器 UV 230 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ についての分析理論値: C 68.46, H 6.57, N 7.60。実測値: C 68.28, H 6.57, N 7.60。

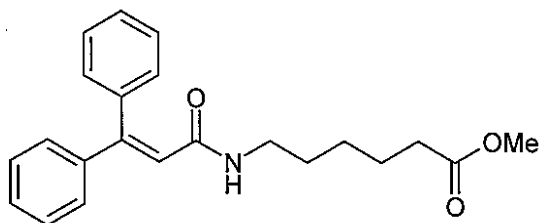
20

【0646】

実施例 152

6-(E-3, 3-ジフェニルアクリロイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル (3/19)

【化228】



30

同様の方法 (J1A) を採用して、3, 3-ジフェニルアクリル酸 (1/19) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から表題の化合物を得た。収率 82%、油状物。 ^1H NMR (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.91–1.70 (6H, m, CH_2); 2.30 (2H, t, $J=6.9$ Hz, CH_2); 3.01 (2H, q, $J=5.6$ Hz, CH_2N); 3.59 (3H, s, CH_3); 6.45 (1H, s, CH); 7.03–7.50 (10H, m, C_6H_5); 7.80 (1H, t, $J=5.0$ Hz, NH)。

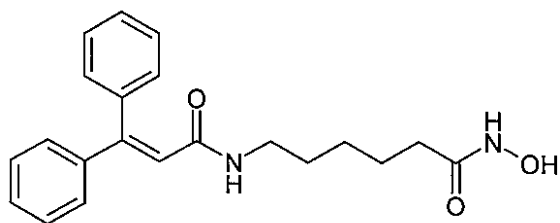
40

【0647】

実施例 153

E-N-(5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)-3, 3-ジフェニルアクリルアミド (4/19) (PX117436)

【化229】



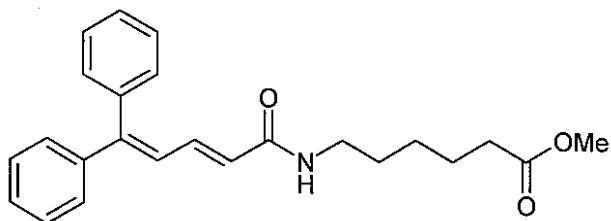
同様の方法（J 1 B）を採用して、表題の化合物を得た。収率 63%、m. p. 123–125°C。¹H NMR（90 MHz, DMSO-d₆）δ: 0.90–1.63（6H, m, CH₂）； 2.01（2H, t, J=7.0 Hz, CH₂）； 2.97（2H, q, J=5.5 Hz, CH₂N）； 6.43（1H, s, CH）； 7.01–7.47（10H, m, C₆H₅）； 7.78（1H, t, J=5.0 Hz, NH）； 8.63（1H, s, NH）， 10.32（1H, s, OH）。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析：不純物 1.0%（カラムサイズ 3.9×150 mm；移動相アセトニトリル–0.1 M リン酸緩衝液（pH 2.5）、30:70；検出器 UV 230 nm；サンプル濃度 0.5 mg/ml）。C₂₁H₂₄N₂O₃ についての分析理論値：C 71.57, H 6.86, N 7.95。実測値：C 71.56, H 6.87, N 7.98。

【0648】

実施例 154

2E-6-（5, 5-ジフェニルペンター-2, 4-ジエノイルアミノ）ヘキサン酸メチルエステル（3/20）

【化230】



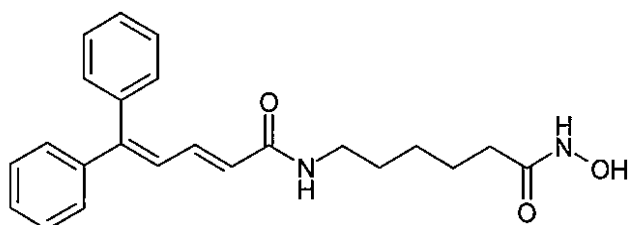
同様の方法（J 1 A）を採用して、5, 5-ジフェニルペンター-2E, 4-ジエン酸（1/20）および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩（2c）から表題の化合物を得た。収率 84%、油状物。¹H NMR（90 MHz, DMSO-d₆）δ: 1.00–1.61（6H, m, CH₂）； 2.25（2H, t, J=7.0 Hz, CH₂）； 3.06（2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N）； 3.59（3H, s, CH₃）； 6.16–6.36（1H, m, CH）； 6.86–7.04（2H, m, CH–CH）； 7.11–7.60（5H, m, C₆H₅）； 8.03（1H, t, J=5.5 Hz, NH）。

【0649】

実施例 155

2E-5, 5-ジフェニルペンター-2, 4-ジエン酸（5-ヒドロキシカルバモイルペンチル）アミド（4/20）（PX117437）

【化231】



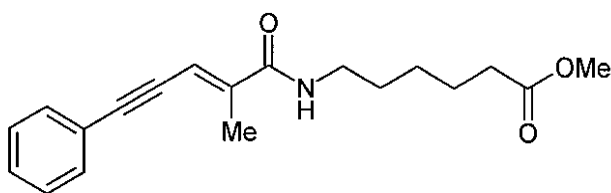
同様の方法 (J 1 B) を採用して、表題の化合物を得た。収率 91%、m. p. 167–169°C。¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.02–1.58 (6H, m, CH₂) ; 1.93 (2H, t, J=7.1 Hz, CH₂) ; 3.06 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N) ; 6.15–6.35 (1H, m, CH) ; 6.88–7.02 (2H, m, CH–CH) ; 7.10–7.58 (5H, m, C₆H₅) ; 8.07 (1H, t, J=5.0 Hz, NH) ; 8.67 (1H, s, NH), 10.34 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 <1% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相 アセトニトリル–0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5)、35:65; 検出器 UV 254 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml)。C₂₃H₂₆N₂O₃ についての分析理論値: C 72.99, H 6.92, N 7.40。実測値: C 72.64, H 6.89, N 7.32。

【0650】

実施例 156

6-(E-2-メチル-5-フェニルペンター-2-エン-4-イノイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル (3/21)

【化232】



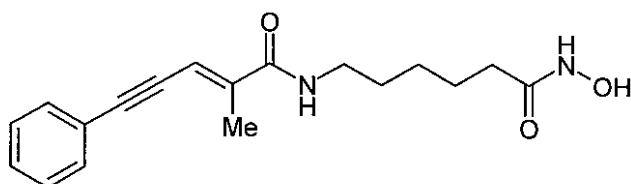
同様の方法 (J 1 A) を採用して、2-メチル-5-フェニルペンター-2E-エン-4-イン酸 (1/21) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から表題の化合物を得た。収率 62%、m. p. 62–64°C。¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.03–1.70 (6H, m, CH₂) ; 2.26 (2H, t, J=6.6 Hz, CH₂) ; 2.09 (3H, s, CH₃) ; 3.14 (2H, q, J=5.6 Hz, CH₂N) ; 3.56 (3H, s, CH₃) ; 6.50 (1H, s, CH) ; 7.30–7.74 (5H, m, C₆H₅) ; 8.06 (1H, t, J=5.0 Hz, NH)。

【0651】

実施例 157

E-2-メチル-5-フェニルペンター-2-エン-4-イン酸 (5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)アミド (4/21) (PX117451)

【化233】



同様の方法 (J 1 B) を採用して、表題の化合物を得た。収率 85%、m. p. 135–137°C。¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01–1.72 (6H, m, CH₂) ; 1.96 (2H, t, J=6.5 Hz, CH₂) ; 2.08 (3H, s, CH₃) ; 3.15 (2H, q, J=5.5 Hz, CH₂N) ; 6.49 (1H, s, CH) ; 7.33–7.72 (5H, m, C₆H₅) ; 8.03 (1H, t, J=5.0 Hz, NH) ; 9.52 (2H, br s, NH, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 1.4%

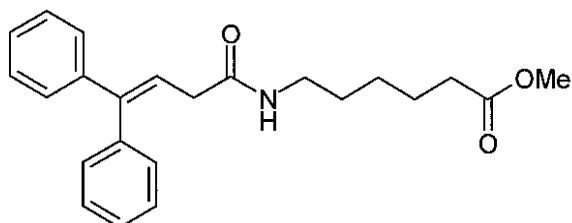
(カラムサイズ 3.9 × 150 mm; 移動相 アセトニトリル-0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5)、35:65; 検出器 UV 230 nm; サンプル濃度 0.3 mg/ml)。C₁₈H₂₂N₂O₃ についての分析理論値: C 68.77, H 7.05, N 8.91。実測値: C 68.61, H 7.12, N 8.84。

【0652】

実施例 158

6-(E-4,4-ジフェニルブタ-3-エノイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル (3/22)

【化234】



10

同様の方法 (J1A) を採用して、4,4-ジフェニルブタ-3-エン酸 (1/22) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から表題の化合物を得た。収率 60%、油状物。¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.94-1.65 (6H, m, CH₂); 2.25 (2H, t, J=6.9 Hz, CH₂); 2.94 (2H, d, J=7.0 Hz, CH₂); 3.04 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.58 (3H, s, CH₃); 6.27 (1H, t, J=7.0 Hz, CH); 6.94-7.69 (11H, m, C₆H₅, CH); 7.76 (1H, unresolved, t, NH)。

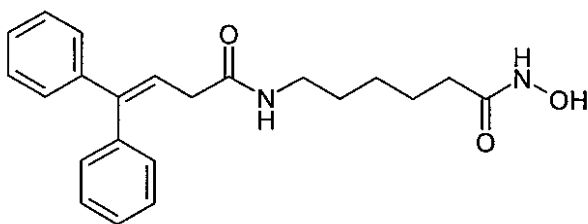
20

【0653】

実施例 159

E-4,4-ジフェニルブタ-3-エン酸 (5-ヒドロキシカルバモイルペンチル) アミド (4/22) (PX117454)

【化235】



30

同様の方法 (J1B) を採用して、表題の化合物を得た。収率 63%、m.p. 101-103°C。¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.94-1.65 (6H, m, CH₂); 1.92 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 2.72-3.16 (4H, m, CH₂); 6.24 (1H, t, J=7.5 Hz, CH); 6.98-7.56 (11H, m, C₆H₅, CH); 7.79 (1H, t, J=5.0 Hz, NH); 9.49 (1H, br s, NH, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 1.0% (カラムサイズ 3.9 × 150 mm; 移動相 アセトニトリル-0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5)、35:65; 検出器 UV 230 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml)。C₂₂H₂₆N₂O₃ についての分析理論値: C 71.57, H 6.86, N 7.95。実測値: C 71.56, H 6.87, N 7.98。

40

【0654】

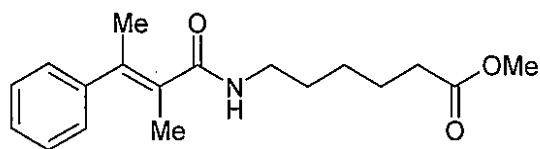
実施例 160

6-(E-2-メチル-3-フェニルブタ-2-エノイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル

50

テル (3 / 2 3)

【化 2 3 6】



同様の方法 (J 1 A) を採用して、2-メチル-3-フェニルブタ-2 E-エン酸 (1 / 2 3) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2 c) から表題の化合物を得た。収率 52 %、m. p 104-106 °C。¹ H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.07-1.76 (6H, m, CH₂) ; 1.72 (3H, q, J=1.0 Hz, CH₃) ; 2.01 (3H, q, J=1.0 Hz, CH₃) ; 2.34 (2H, t, J=6.8 Hz, CH₂) ; 3.15 (2H, q, J=5.6 Hz, CH₂N) ; 3.63 (3H, s, CH₃) ; 7.15-7.64 (5H, m, C₆H₅) ; 7.98 (1H, t, J=5.0 Hz, NH)。

10

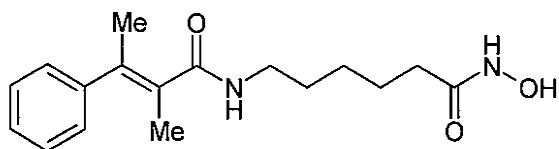
【0 6 5 5】

実施例 1 6 1

E-2-メチル-3-フェニルブタ-2-エン酸 (5-ヒドロキシカルバモイルペンチル) アミド (4 / 2 3) (P X 1 1 7 7 3 7)

【化 2 3 7】

20



同様の方法 (J 1 B) を採用して、表題の化合物を得た。収率 71 %、m. p 129-131 °C。¹ H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.07-1.69 (6H, m, CH₂) ; 1.63 (3H, q, J=1.0 Hz, CH₃) ; 1.78-2.05 (2H, m, CH₂) ; 1.94 (3H, q, J=1.0 Hz, CH₃) ; 3.13 (2H, q, J=5.5 Hz, CH₂N) ; 7.07-7.58 (5H, m, C₆H₅) ; 7.93 (1H, t, J=5.5 Hz, NH) ; 8.61 (1H, s, NH), 10.31 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 1.5 % (カラムサイズ 3.9 × 150 mm; 移動相 アセトニトリル-0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5)、35:65; 検出器 UV 254 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml)。C₁₇H₂₄N₂O₃ についての分析理論値: C 67.08, H 7.95, N 9.20。実測値: C 66.74, H 7.98, N 9.20。

30

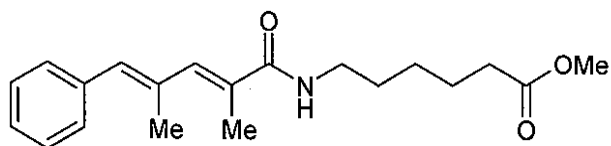
【0 6 5 6】

実施例 1 6 2

6-[(2 E) (4 E)-2, 4-ジメチル-5-フェニルペンタ-2, 4-ジエノイル アミノ]ヘキサン酸メチルエステル (3 / 2 4)

40

【化 2 3 8】



同様の方法 (J 1 A) を採用して、2, 4-ジメチル-5-フェニルペンタ-2 E, 4 E-ジエン酸 (1 / 2 4) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2 c) から表題の化合物を得た。収率 92 %、m. p. 58-60 °C。¹ H NMR (90 MHz, D

50

MSO- d_6) δ : 1.05–1.74 (6H, m, CH_2); 1.94–2.09 (6H, m, CH_3); 2.29 (2H, t, $J=6.6$ Hz, CH_2); 3.14 (2H, q, $J=5.8$ Hz, CH_2N); 3.61 (3H, s, CH_3); 6.55 (1H, s, CH); 6.77 (1H, s, CH); 7.21–7.49 (5H, m, C_6H_5); 7.87 (1H, t, $J=5.2$ Hz, NH)。

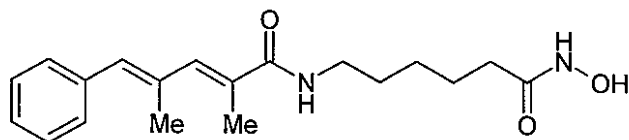
【0657】

実施例 163

(2E)-(4E)-2,4-ジメチル-5-フェニルペンタ-2,4-ジエン酸(5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチル)アミド(4/24)(PX117738)

10

【化239】



同様の方法(J1B)を採用して、表題の化合物を得た。収率86%、m.p. 120–122°C。 ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10–1.34 (2H, m, CH_2); 1.34–1.58 (4H, m, CH_2); 1.95 (2H, t, $J=7.4$ Hz, CH_2); 2.00 (3H, s, CH_3); 2.04 (3H, s, CH_3); 3.11 (2H, q, $J=6.1$ Hz, CH_2N); 6.55 (1H, s, CH); 6.77 (1H, s, CH); 7.20–7.46 (5H, m, C_6H_5); 7.89 (1H, t, $J=5.3$ Hz, NH); 8.67 (1H, s, NH), 10.34 (1H, s, OH)。Symmetry C_{18} カラムでのHPLC分析：不純物1.5% (カラムサイズ3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液(pH 2.5)、50:50; 検出器UV 254 nm; サンプル濃度0.5 mg/ml)。 $C_{19}H_{26}N_2O_3$ についての分析理論値：C 69.06, H 7.93, N 8.48。実測値：C 68.63, H 7.91, N 8.58。

20

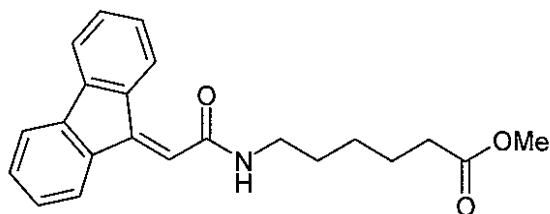
【0658】

30

実施例 164

6-(2-フルオレン-9-イリデンアセチルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル(3/25)

【化240】



40

同様の方法(J1A)を採用して、フルオレン-9-イリデン-酢酸(1/25)および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩(2c)から表題の化合物を得た。収率73%、m.p. 54–56°C。 ^1H NMR (90 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.05–1.76 (6H, m, CH_2); 2.28 (2H, t, $J=7.3$ Hz, CH_2); 3.27 (2H, q, $J=6.1$ Hz, CH_2); 3.59 (3H, s, CH_3); 7.11 (1H, s, CH); 7.22–7.59 (4H, m, $C_{13}H_4$); 7.64–7.95 (3H, m, $C_{13}H_3$); 8.51 (1H, t, $J=5.2$ Hz, NH); 8.62–8.84 (1H, m, $C_{13}H$)。

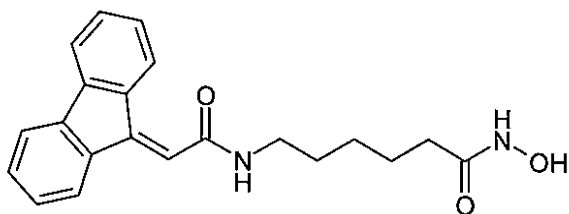
【0659】

50

実施例 165

6-(2-フルオレン-9-イリデンアセチルアミノ)ヘキサン酸ヒドロキシアミド(4/25)(PX117456)

【化241】



10

同様の方法(J1B)を採用して、表題の化合物を得た。収率84%、m. p. 174-176℃。¹H NMR(90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.02-1.74(6H, m, CH₂); 1.97(2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 3.25(2H, q, J=6.0 Hz, CH₂); 7.09(1H, s, CH); 7.21-7.56(4H, m, C₁₃H₄); 7.69-7.94(3H, m, C₁₃H₃); 8.49(1H, t, J=5.0 Hz, NH); 8.59-8.81(1H, m, C₁₃H); 8.65(1H, s, NH), 10.34(1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでのHPLC分析: 不純物2.0%(カラムサイズ3.9×150mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液(pH 2.5)、45:55; 検出器UV 254 nm; サンプル濃度0.25mg/ml)。C₂₁H₂₂N₂O₃ についての分析理論値: C 71.98, H 6.33, N 7.99。実測値: C 71.91, H 6.37, N 8.03。

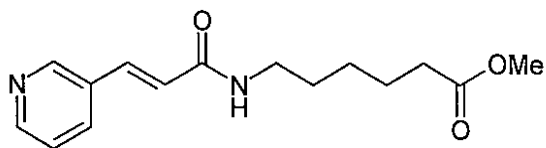
20

【0660】

実施例 166

6-(E-3-ピリジン-3-イル-アクリロイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル(3/26)

【化242】



30

同様の方法(J1A)を採用して、3-ピリジン-3-イル-アクリル酸(1/26)および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩(2c)から表題の化合物を得た。収率52%、m. p. 75-77℃。¹H NMR(90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01-1.78(6H, m, CH₂); 2.25(2H, t, J=7.2 Hz, CH₂); 3.16(2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.57(3H, s, CH₃); 6.75(1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.49(1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.49(1H, dd, J=3.2 Hz および J=8.6 Hz, C₅HN); 7.98(1H, dt, J=3.2 Hz および J=8.6 Hz, C₅HN); 8.14(1H, t, J=5.3 Hz, NH); 8.56(1H, dd, J=1.6 Hz および J=4.4 Hz, C₅HN); 8.76(1H, d, J=1.6 Hz, C₅HN)。

40

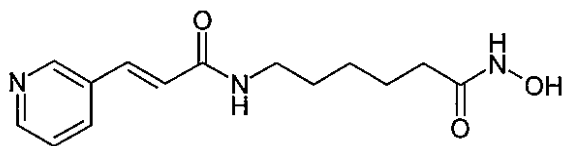
【0661】

実施例 167

E-N-(5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチル)-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミドシュウ酸塩(4/26)(PX116231)
(シュウ酸との塩の形態で単離されたもの)

【化243】

50



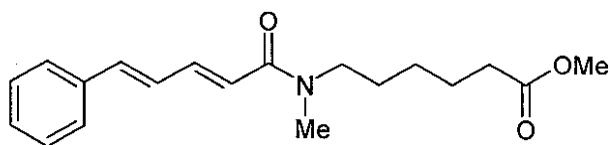
メタノール（5 ml）中のナトリウムメチラート（6 mmol）の溶液を、メタノール（8 ml）中の塩酸ヒドロキシルアミン（0.28 g, 4 mmol）の溶液に添加した。この混合物を10分間攪拌し、NaClを濾去した。6-（E-3-ピリジン-3-イル-アクリロイルアミノ）ヘキサン酸メチルエステル（3/26）（0.28 g, 1 mmol）を濾液に添加し、得られた混合物を周囲温度にて4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、生成物をエタノール（10 ml）に溶解し、次にシュウ酸（0.36 g, 4 mmol）をその溶液に添加した。沈殿物を濾過し、水から結晶化した。表題の化合物（0.22 g, 68%）を白色固体として得た。M. p. 157-159 °C。¹H NMR（200 MHz, DMSO-d₆）δ: 1.03-1.72（6H, m, CH₂）; 1.96（2H, t, J=7.2 Hz, CH₂）; 3.18（2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N）; 6.74（1H, d, J=15.8 Hz, CH）; 7.45（1H, d, J=15.8 Hz, CH）; 7.49（1H, dd, J=3.0 Hz および J=8.5 Hz, C₅HN）; 7.98（1H, dt, J=3.0 Hz および J=8.5 Hz, C₅HN）; 8.18（1H, t, J=5.2 Hz, NH）; 8.54（1H, dd, J=1.6 Hz および J=4.4 Hz, C₅HN）; 8.75（1H, d, J=1.6 Hz, C₅HN）; 10.34（1H, s, OH）。Zorbax SB-C18カラムでのHPLC分析：不純物2.0%（カラムサイズ4.6×150 mm; 移動相の勾配は5~100%アセトニトリル-0.1% H₃PO₄で10分; 検出器UV 220 nm; サンプル濃度1.0 mg/ml）。C₁₄H₁₉N₃O₃・0.5（COOH）₂・2H₂Oについての分析理論値：C 50.27, H 6.75, N 11.73。実測値：C 50.28, H 6.71, N 11.60。

【0662】

実施例168

6-〔メチル-〔（2E）（4E）-5-フェニルペンター-2, 4-ジエノイル〕アミノ〕ヘキサン酸メチルエステル（3/27）

【化244】



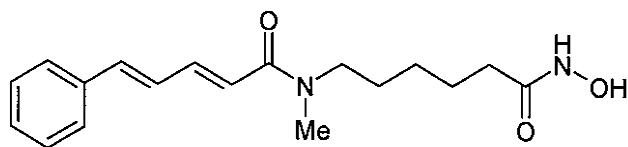
同様の方法（J1A）を採用して、5-フェニル-ペンター-2E, 4E-ジエン酸（1/1）および6-N-メチルアミノヘキサン酸メチル塩酸塩（2d）から、実施例1の方法により表題の化合物を得た（調製した）。収率69%、油状物。¹H NMR（90 MHz, DMSO-d₆）δ: 0.98-1.77（6H, m, CH₂）; 2.29（2H, t, J=6.5 Hz, CH₂）; 2.87 および 3.03（3H, s, s, CH₃）; 3.38（2H, unresolved t, CH₂N）; 3.56（3H, s, CH₃）; 6.78（1H, d, J=15.5 Hz, CH）; 6.85-7.75（8H, m, C₆H₅, CH-CH=CH）。40

【0663】

実施例169

〔（2E）（4E）-5-フェニルペンター-2, 4-ジエン酸（5-ヒドロキシカルバモイルペンチル）メチルアミド（4/28）（PX116234）

【化245】



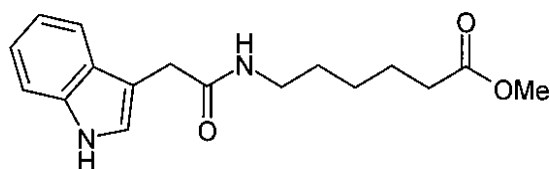
同様の方法（J 1 B）を採用して、6-〔メチル-〔（2 E）（4 E）-5-フェニルペンター-2，4-ジエノイル〕アミノ〕ヘキサン酸メチルエステル（3／27）から実施例1の方法により表題の化合物を得た（調製した）。収率（40％）、m. p. 145-147℃。¹H NMR（90 MHz，DMSO-d₆）：δ：0.96-1.74（6H，m，CH₂）；1.78-2.06（2H，m，CH₂）；2.89 および 3.05（3H，s，s，CH₃）；3.35（2H，unresolv. t，CH₂N）；6.64（1H，d，J=14.5 Hz，CH）；6.83-7.72（8H，m，C₆H₅，CH-CH=CH）；8.69（1H，s，NH），10.36（1H，s，OH）。Symmetry C₁₈ カラムでのHPLC分析：不純物 <1％（カラムサイズ3.9×150mm；移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5）、35：65；検出器UV 230nm；サンプル濃度0.25mg/ml）。C₁₈H₂₄N₂O₃ についての分析理論値：C 68.33，H 7.65，N 8.85。実測値：C 68.15，H 7.67，N 8.88。

【0664】

実施例 170

6-（2-1H-インドール-3-イル-アセチルアミノ）-ヘキサン酸メチルエステル（3／33）

【化246】



（1H-インドール-3-イル）-酢酸（1／33）から以下の方法を用いて表題の化合物を得た。収率83％。¹H NMR（CDCl₃，HMDSO），δ：1.15-1.78（m，6H）；2.29（t，J=7.0 Hz，2H）；3.37（q，J=6.0 Hz，2H）；3.46（s，2H）；3.63（s，3H）；6.00（br s，1H）；6.97-8.15（m，6H）。

【0665】

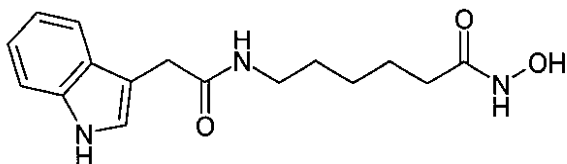
（方法J 4 A） アルゴン雰囲気下にあるカルボン酸1／33～1／52（2.75mmol）の無水ジメチルホルムミド（3ml）溶液を氷浴内で冷却し、1，1'-カルボニルジイミダゾール（490mg、3.01mmol）を添加した。この混合物を30分間攪拌し、次にトリエチルアミン（1.0ml、7.2mmol）、続いて6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩（2c）（2.75mmol）の無水ジメチルホルムアミド（3ml）溶液を添加した。この反応混合物を氷浴の温度にて1時間、続いて室温で20時間攪拌し、50mlの食塩水で希釈し、酢酸エチル（3×25ml）で抽出した。有機相を食塩水、5％NaHCO₃、食塩水、飽和KH₂PO₄および食塩水で洗浄した。有機相を乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル（20g）で溶離液としてクロロホルム-酢酸エチルを用いて精製して、対応するアミドエステル誘導体3／33～3／52を得た。

【0666】

実施例 171

6-（2-1H-インドール-3-イル-アセチルアミノ）-ヘキサン酸ヒドロキシアミド（PX116214）

【化 2 4 7】



6-(2-(1H-インドール-3-イル)-アセチルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/33) から次の方法を用いて表題の化合物を得た。M. p. 130-131.5 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.13-1.53 (m, 6H); 1.91 (t, J=7.2 Hz, 2H); 3.01 (q, J=6.0 Hz, 2H); 6.91-7.09 (m, 4H); 7.16 (d, J=2.2 Hz, 1H); 7.32 (d, J=7.4 Hz, 1H); 7.52 (d, J=7.4 Hz, 1H); 7.85 (t, J=5.4 Hz, 1H); 8.65 (s, 1H); 10.32 (s, 1H); 10.83 (s, 1H)。Zorbax SB-C18 カラムでの HPLC 分析: 不純物 2.6% (カラムサイズ 4.6×150 mm; 移動相の勾配は 30~100% アセトニトリル+0.1% H₃PO₄ で 10 分; 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 0.56 mg/ml)。C₁₆H₂₁N₃O₃ についての分析理論値: C 63.35, H 6.98, N 13.85。実測値: C 63.27, H 6.99, N 13.89。

【0667】

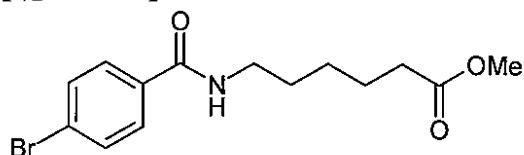
(方法 J4B) 適切なアミドエステル 3/33~3/52 (1 mmol) をメタノール (3~5 ml) に溶解し、メタノール (3 ml) 中の塩酸ヒドロキシルアミン (278 mg、4 mmol) の溶液および NaOH (320 mg、8 mmol) の水 (1 ml) 溶液を添加した。周囲温度で 15~45 分間攪拌した後、得られた混合物を 1N HCl で pH 3 まで酸性化し、酢酸エチル (3×30 ml) で抽出した。微量の水を除去するために、有機相を減圧下でベンゼンを数回添加することにより蒸発させた。その粗生成物を少量の酢酸エチルで洗浄し、アセトニトリルから結晶化して、対応するヒドロキサム酸を得た。

【0668】

実施例 172

6-(4-ブロモベンゾイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/34)

【化 2 4 8】



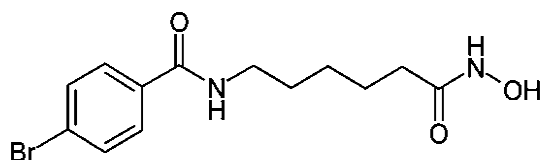
同様の方法 (J4A) を採用して、4-ブロモ安息香酸 (1/34) から表題の化合物を得た。収率 60%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.15-1.89 (m, 6H); 2.33 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.45 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3.63 (s, 3H); 6.30 (bs, 1H); 7.70 (d, J=9.0 Hz, 2H); 8.02 (d, J=9.0 Hz, 2H)。

【0669】

実施例 173

4-ブロモ-N-(5-ヒドロシカルバモイル-ペンチル)-ベンズアミド (PX116215)

【化 2 4 9】



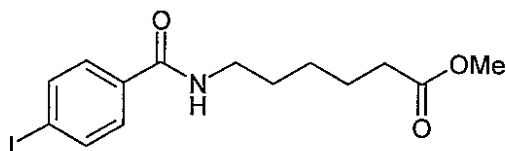
同様の方法（J 4 B）を採用して、6-（4-ブローベンゾイルアミノ）-ヘキサン酸メチルエステル（3 / 3 4）から表題の化合物を得た。m. p. 164-166℃。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.18-1.38（m, 2H）; 1.40-1.62（m, 4H）; 1.94（t, J=7.2 Hz, 2H）; 3.22（q, J=6.0 Hz, 2H）; 7.62-7.82（m, 4H）; 8.53（t, J=5.4 Hz, 1H）; 8.67（d, J=1.2 Hz, 1H）; 10.34（s, 1H）。Zorbax SB-C18カラムでのHPLC分析：不純物2%（カラムサイズ4.6×150mm；移動相の勾配は30～100%アセトニトリル+0.1% H₃PO₄で10分；検出器UV 230nm；サンプル濃度0.4mg/ml）。C₁₃H₁₇BrN₂O₃についての分析理論値：C 47.43, H 5.21, N 8.51。実測値：C 47.46, H 5.16, N 8.32。

【0670】

実施例 174

6-（4-ヨードベンゾイルアミノ）-ヘキサン酸メチルエステル（3 / 3 5）

【化250】



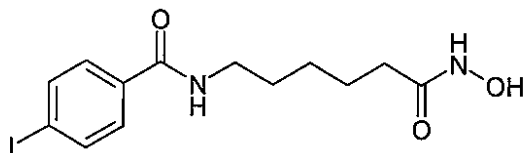
同様の方法（J 4 A）を採用して、4-ヨード安息香酸（1 / 3 5）から表題の化合物を得た。収率68%。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）, δ: 1.18-1.87（m, 6H）; 2.32（t, J=7.0 Hz, 2H）; 3.43（q, J=6.0 Hz, 2H）; 3.65（s, 3H）; 6.32（bs, 1H）; 7.49（d, J=8.0 Hz, 2H）; 7.78（d, J=8.0 Hz, 2H）。

【0671】

実施例 175

N-（5-ヒドロキシカルバモイルペンチル）-4-ヨードベンズアミド（PX106494）

【化251】



同様の方法（J 4 B）を採用して、6-（4-ヨードベンゾイルアミノ）-ヘキサン酸メチルエステル（3 / 3 5）から表題の化合物を得た。m. p. 168-169℃。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.20-1.38（m, 2H）; 1.40-1.65（m, 4H）; 1.94（t, J=7.2 Hz, 2H）; 3.28（q, J=6.0 Hz, 2H）; 7.61（d, J=8.4 Hz, 2H）; 7.83（d, J=8.4 Hz, 2H）; 8.50（t, J=6.0 Hz, 1H）; 8.67（s, 1H）; 10.33（s, 1H）。Zorbax SB-C18カラムでのHPLC分析：不純物<1%（カラムサイズ4.6×150mm；移動

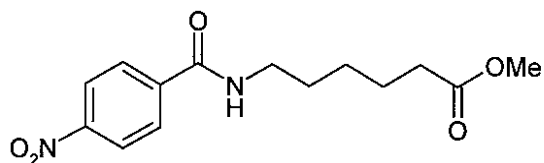
相の勾配は30～100%アセトニトリル+0.1% H_3PO_4 で10分；検出器UV 254 nm；サンプル濃度0.9 mg/ml；流速1.5 ml/分）。 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{IN}_2\text{O}_3$ についての分析理論値：C 41.51, H 4.55, N 7.45。実測値：C 41.51, H 4.49, N 7.38。

【0672】

実施例 176

6-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/36)

【化252】



10

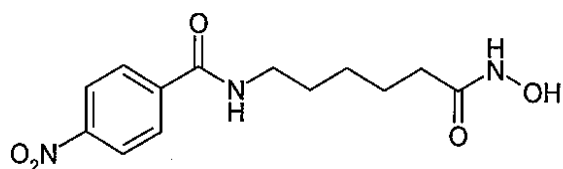
同様の方法 (J4A) を採用して、4-ニトロ安息香酸 (1/36) から表題の化合物を得た。収率56%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , HMDSO), δ : 1.18–1.89 (m, 6H); 2.34 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.38 (q, $J=6.0$ Hz, 2H); 3.65 (s, 3H); 4.49 (bs, 1H); 7.94 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 8.29 (d, $J=9.0$ Hz, 2H)。

【0673】

実施例 177

N-(5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)-4-ニトロベンズアミド (PX106495)

【化253】



同様の方法を用いて、6-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/36) から表題の化合物を得た。m. p. 139.5–141°C。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 1.20–1.38 (m, 2H); 1.40–1.64 (m, 4H); 1.95 (t, $J=7.2$ Hz, 2H); 3.20–3.30 (m, 2H); 8.06 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 8.30 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 8.67 (s, 1H); 8.79 (t, $J=6.0$ Hz, 1H); 10.34 (s, 1H)。Symmetry C_{18} カラムでのHPLC分析：不純物 <1% (カラムサイズ3.9×150 mm；移動相は25%アセトニトリル–75%0.1 Mリン酸緩衝液 (pH 2.5)；検出器UV 270 nm；サンプル濃度1.0 mg/ml；流速0.8 ml/分)。 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ についての分析理論値：C 52.88, H 5.80, N 14.23。実測値：C 52.81, H 5.73, N 14.24。

30

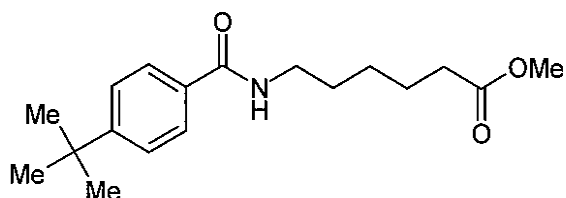
40

【0674】

実施例 178

6-(4-tret-ブチルベンゾイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/37)

【化254】



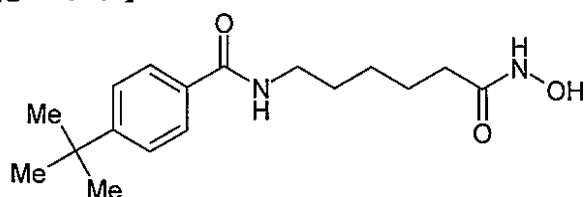
同様の方法（J 4 A）を採用して、4-tert-ブチル安息香酸（1 / 37）から表題の化合物を得た。収率 66 %。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）, δ: 1.18–1.78 (m, 6H); 1.25 (s, 9H); 2.29 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.43 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3.63 (s, 3H) 10
); 6.43 (bs, 1H); 7.43 (d, J=8.0 Hz, 2H); 7.74 (d, J=8.0 Hz, 2H)。

【0675】

実施例 179

4-tert-ブチル-N-(5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)ベンズアミド（P
X106496）

【化255】



20

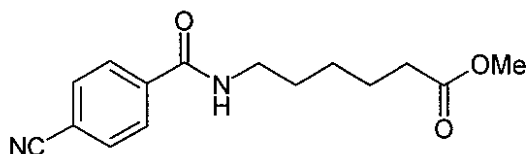
同様の方法（J 4 B）を採用して、6-(4-tert-ブチルベンゾイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル（3 / 37）から表題の化合物を得た。m. p. 150–151.5 °C。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.20–1.38 (m, 11H); 1.40–1.64 (m, 4H); 1.94 (t, J=7.2 Hz, 2H); 3.21 (q, J=6.0 Hz, 2H); 7.45 (d, J=8.6 Hz, 2H); 7.76 (d, J=8.6 Hz, 2H); 8.36 (t, J=6.0 Hz, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.33 (s, 1H)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 < 1% (カラムサイズ 3.9 × 150 mm; 移動相は 35% アセトニトリル–65% 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5)) 30
) ; 検出器 UV 230 nm ; サンプル濃度 1.0 mg / ml ; 流速 1.0 ml / 分)。C₁₇H₂₆N₂O₃ についての分析理論値: C 66.64, H 8.55, N 9.14。実測値: C 66.02, H 8.56, N 9.08。

【0676】

実施例 180

6-(4-シアノベンゾイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル（3 / 38）

【化256】



40

同様の方法（J 4 A）を採用して、4-シアノ安息香酸（1 / 38）から表題の化合物を得た。収率 75 %。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）, δ: 1.16–1.92 (m, 6H); 2.34 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.47 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65 (s, 3H); 6.43 (bs, 1H); 7.72 (d, J=9.0 Hz, 2H); 7.89 (d, J=9.0 Hz, 2H)

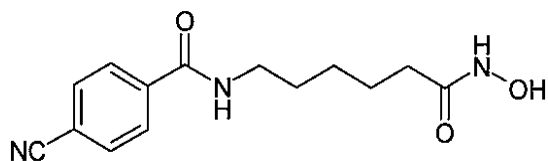
50

【0677】

実施例181

4-シアノ-N-(5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)-ベンズアミド (PX106497)

【化257】



10

同様の方法 (J4B) を採用して、6-(4-シアノ-ベンゾイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/38) から表題の化合物を得た。m. p. 234-236 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.20-1.38 (m, 2H); 1.40-1.64 (m, 4H); 1.94 (t, J=7.2 Hz, 2H); 3.25 (q, J=6.0 Hz, 2H); 7.90-8.15 (m, 4H); 8.62-8.78 (m, 2H); 10.34 (s, 1H)。Zorbax SB-C18 カラムでの HPLC 分析: 不純物 2.5% (カラムサイズ 4.6 × 150 mm; 移動相の勾配は 30~100% アセトニトリル + 0.1% H₃PO₄ で 10 分; 検出器 UV 230 nm; サンプル濃度 0.9 mg/ml; 流速 1.5 ml/分)。C₁₄H₁₇N₃O₃ についての分析理論値: C 61.08, H 6.22, N 15.26。実測値: C 60.62, H 6.23, N 14.82。

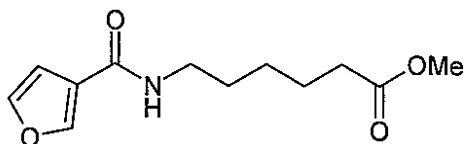
20

【0678】

実施例182

6-[(フラン-3-カルボニル)-アミノ]-ヘキサン酸メチルエステル (3/39)

【化258】



30

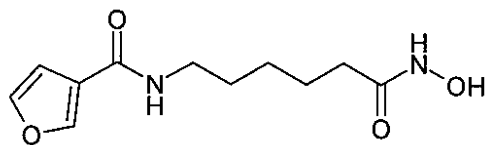
同様の方法 (J4A) を採用して、フラン-3-カルボン酸 (1/39) から表題の化合物を得た。収率 78%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.20-1.87 (m, 6H); 2.94 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.41 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3.67 (s, 3H); 6.65 (dd, J=1.8 および 1.0 Hz, 1H); 7.45 (t, J=1.8 Hz, 1H); 7.94 (m, 1H)。

【0679】

実施例183

フラン-3-カルボン酸 (5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)-アミド (PX116219)

【化259】



40

同様の方法 (J4B) を採用して、6-[(フラン-3-カルボニル)-アミノ]-ヘキサン酸メチルエステル (3/39) から表題の化合物を得た。収率 33%、m. p. 139.5-140.5 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.14-1.40 (m, 2H); 1.37-1.60 (m, 4H); 1.94 (t,

50

$J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H) ; $3.10 - 3.24 \text{ (m, } 2\text{H)}$; $6.82 \text{ (m, } 1\text{H)}$; $7.70 \text{ (t, } J = 1.6 \text{ Hz, } 1\text{H)}$; $8.06 - 8.20 \text{ (m, } 2\text{H)}$; $8.66 \text{ (s, } 1\text{H)}$; $10.33 \text{ (s, } 1\text{H)}$ 。 Z o r b a x S B - C 1 8 カラムでの H P L C 分析 : 不純物 4% (カラムサイズ $4.6 \times 150 \text{ mm}$; 移動相の勾配は $30 \sim 100\%$ アセトニトリル + 0.1% H_3PO_4 で 10 分 ; 検出器 UV 220 nm ; サンプル濃度 0.55 mg/ml ; 流速 1.5 ml/分) 。 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ についての分析理論値 : C 54.99 , H 6.71 , N 11.66 。 実測値 : C 54.86 , H 6.76 , N 11.55 。

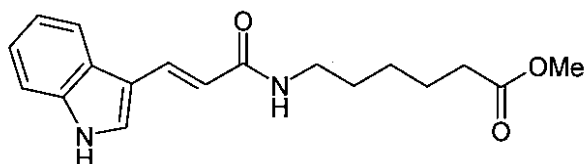
【0680】

実施例 184

6 - (3 - 1 H - インドール - 3 - イル - アクリロイルアミノ) - ヘキサン酸メチルエステル (3 / 40)

10

【化 260】



同様の方法 (J 4 A) を採用して、 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - アクリル酸 (1 / 40) から表題の化合物を得た。収率 42% 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , HMD SO), δ : $1.01 - 1.69 \text{ (m, } 6\text{H)}$; $2.27 \text{ (t, } J = 7.0 \text{ Hz, DMSO のシグナルと部分的にオーバーラップ)}$; $3.00 - 3.32 \text{ (m, H}_2\text{O のシグナルとオーバーラップ)}$; $3.51 \text{ (s, } 3\text{H)}$; $6.58 \text{ (d, } J = 16.0 \text{ Hz, } 1\text{H)}$; $6.00 - 7.45 \text{ (m, } 3\text{H)}$; $7.58 \text{ (d, } J = 16.0 \text{ Hz, } 1\text{H)}$; $7.69 - 7.94 \text{ (m, } 3\text{H)}$; $10.47 \text{ (s, } 1\text{H)}$ 。

20

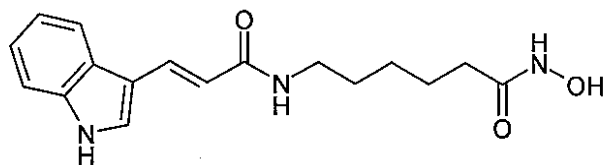
【0681】

実施例 185

N - (5 - ヒドロキシカルバモイル - ペンチル) - 3 - (1 - N - インドール - 3 - イル) - アクリルアミド (P X 116220)

【化 261】

30



同様の方法 (J 4 B) を採用して、 6 - (3 - 1 H - インドール - 3 - イル - アクリロイルアミノ) - ヘキサン酸メチルエステル (3 / 40) から表題の化合物を得た。収率 32% 、 m . p . $92 - 94^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, HMD SO), δ : $1.20 - 1.62 \text{ (m, } 6\text{H)}$; $1.95 \text{ (t, } J = 7.0 \text{ Hz, } 2\text{H)}$; $3.16 \text{ (q, } J = 6.0 \text{ Hz, } 2\text{H)}$; $6.60 \text{ (d, } J = 15.8 \text{ Hz, } 1\text{H)}$; $7.10 - 7.24 \text{ (m, } 2\text{H)}$; $7.39 - 7.50 \text{ (m, } 1\text{H)}$; $7.58 \text{ (d, } J = 15.8 \text{ Hz, } 1\text{H)}$; $7.73 \text{ (d, } J = 2.6 \text{ Hz, } 1\text{H)}$; $7.80 - 7.94 \text{ (m, } 2\text{H)}$; $8.66 \text{ (d, } J = 1.6 \text{ Hz, } 1\text{H)}$; $10.34 \text{ (s, } 1\text{H)}$; $11.52 \text{ (s, } 1\text{H)}$ 。 S y m m e t r y C $_8$ カラムでの H P L C 分析 : 不純物 3.4% (カラムサイズ $3.9 \times 150 \text{ mm}$; 移動相は 25% アセトニトリル - 75% 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5) ; 検出器 UV 220 nm ; サンプル濃度 0.25 mg/ml ; 流速 1.3 ml/分) 。 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ についての分析理論値 : C 61.25 , H 6.95 , N 12.60 。 実測値 : C 61.49 , H 6.84 , N 13.04 。

40

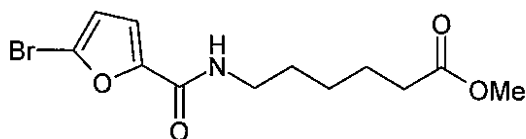
50

【0682】

実施例186

6-[(5-ブロモフラン-2-カルボニル)-アミノ]-ヘキサン酸メチルエステル
(3/41)

【化262】



10

同様の方法(J4A)を採用して、5-ブロモフラン-2-カルボン酸(1/41)から表題の化合物を得た。収率59%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.14-1.98 (m, 6H); 2.34 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.43 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3.67 (s, 3H); 6.34 (br s, 1H); 6.45 (d, J=4.0 Hz, 1H); 7.07 (d, J=4.0 Hz, 1H)。

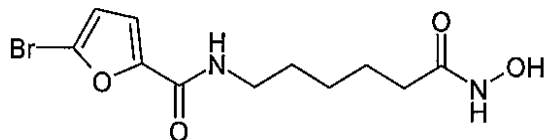
【0683】

実施例187

5-ブロモフラン-2-カルボン酸(5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチル)-アミド
(PX116221)

20

【化263】



同様の方法(J4B)を採用して、6-[(5-ブロモフラン-2-カルボニル)-アミノ]-ヘキサン酸メチルエステル(3/41)から表題の化合物を得た。収率60%、m. p. 122-124°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.14-1.60 (m, 6H); 1.93 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.17 (q, J=6.2 Hz, 2H); 6.31 (d, J=3.6 Hz, 1H); 7.10 (d, J=3.6 Hz, 1H); 8.40 (t, J=5.8 Hz, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.32 (s, 1H)。Symmetry C₈ カラムでのHPLC分析: 不純物 < 1% (カラムサイズ 3.9 × 150 mm; 移動相は 25% アセトニトリル-75% 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5); 検出器 UV 254 nm; サンプル濃度 0.8 mg/ml; 流速 1.0 ml/分)。C₁₁H₁₅BrN₂O₄ についての分析理論値: C 41.40, H 4.74, N 8.78。実測値: C 41.39, H 4.67, N 8.77。

30

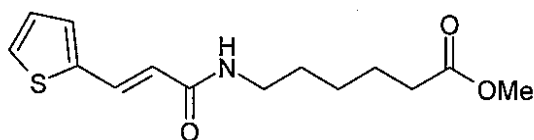
【0684】

実施例188

6-(3-チオフェン-2-イル-アクリロイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル
(3/42)

40

【化264】



同様の方法(J4A)を採用して、3-チオフェン-2-イル-アクリル酸(1/42)から表題の化合物を得た。収率63%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ

50

: 1. 16-1. 75 (m, 6H); 2. 31 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3. 37 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3. 65 (s, 3H); 5. 92 (br s, 1H); 6. 42 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7. 10 (dd, J=4 および 2.0 Hz, 1H); 7. 38 (d, J=4.0 Hz, 1H); 7. 58 (d, J=2.0 Hz, 1H); 7. 81 (d, J=16.0 Hz, 1H)。

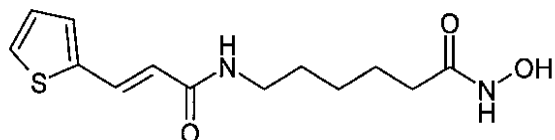
【0685】

実施例 189

N-(5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチル)-3-チオフエン-2-イル-アクリルアミド (PX117247)

10

【化265】



同様の方法 (J4B) を採用して、6-(3-チオフエン-2-イル-アクリロイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/42) から表題の化合物を得た。収率73%、m.p. 151-153°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1. 16-1. 60 (m, 6H); 1. 94 (t, J=7.2 Hz, 2H); 3. 13 (q, J=5.8 Hz, 2H); 6. 37 (d, J=15.6 Hz, 1H); 7. 09 (dd, J=5.2 および 3.5 Hz, 1H); 7. 35 (d, J=3.5 Hz, 1H); 7. 54 (d, J=15.6 Hz, 1H); 7. 58 (d, J=5.2 Hz, 1H); 8. 08 (t, J=5.6 Hz, 1H); 8. 67 (s, 1H); 10. 34 (s, 1H)。Symmetry C₈ カラムでのHPLC分析: 不純物4% (カラムサイズ3.9×150mm; 移動相は30%アセトニトリル-70%0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5); 検出器UV 270nm; サンプル濃度0.5mg/ml; 流速1.0ml/分)。C₁₃H₁₈N₂O₃Sについての分析理論値: C 55.30, H 6.43, N 9.92。実測値: C 55.56, H 6.41, N 9.75。

20

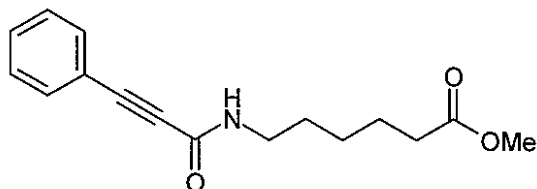
30

【0686】

実施例 190

6-(3-フェニル-プロピノイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/43)

【化266】



同様の方法 (J4A) を採用して、フェニル-プロピオン酸 (1/43) から表題の化合物を得た。収率89%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1. 25-1. 92 (m, 6H); 2. 34 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3. 34 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3. 65 (s, 3H); 7. 27-7. 63 (m, 5H)。

40

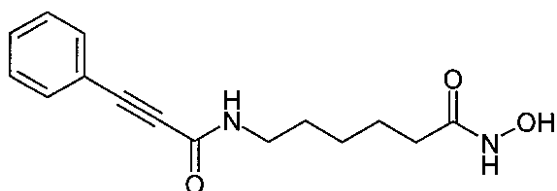
【0687】

実施例 191

3-フェニル-プロピオン酸 (5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチル)-アミド (PX117415)

【化267】

50

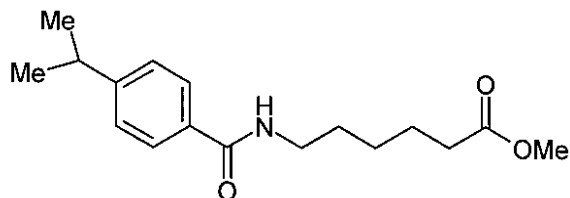


同様の方法（J 4 B）を採用して、6-（3-フェニルプロピノイルアミノ）-ヘキサン酸メチルエステル（3 / 4 3）から表題の化合物を得た。収率70%、m. p. 112-113℃。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.15-1.55 (m, 6H); 1.94 (t, J=7.2 Hz, 2H); 3.10 (q, J=6.2 Hz, 2H); 7.39-7.61 (m, 5H); 8.66 (s, 1H); 8.76 (t, J=5.4 Hz, 1H); 10.33 (s, 1H)。Symmetry C₁₈ カラムでのHPLC分析: 不純物1.5% (カラムサイズ3.9×150 mm; 移動相は30%アセトニトリル-70%0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5)); 検出器UV 220 nm; サンプル濃度0.5 mg/ml; 流速1.0 ml/分)。C₁₅H₁₈N₂O₃ についての分析理論値: C 65.68, H 6.61, N 10.21。実測値: C 65.49, H 6.61, N 10.24。

【0688】

実施例 192

6-（4-イソプロピルベンゾイルアミノ）-ヘキサン酸メチルエステル（3 / 4 4）
【化268】



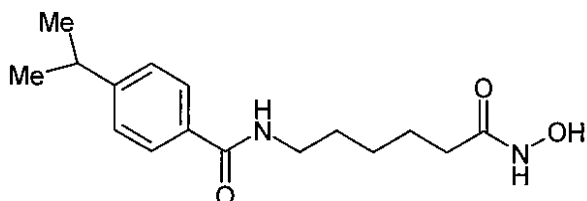
同様の方法（J 4 A）を採用して、4-イソプロピル安息香酸（1 / 4 4）から表題の化合物を得た。収率68%。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）, δ: 1.23 (d, J=7.0 Hz, 6H); 1.36-1.85 (m, 6H); 2.32 (t, J=7.0 Hz, 2H); 2.92 (dq, J=7.0 Hz, 1H); 3.43 (q, J=6.0 Hz, 1H); 3.63 (s, 3H); 6.20 (br s, 1H); 7.25 (d, J=8.0 Hz, 2H); 7.69 (d, J=8.0 Hz, 2H)。

【0689】

実施例 193

N-[6-(ヒドロキシアミノ)-6-オキソヘキシル]-4-イソプロピルベンズアミド (PX117421)

【化269】



同様の方法（J 4 B）を採用して、6-（4-イソプロピルベンゾイルアミノ）-ヘキサン酸メチルエステル（3 / 4 4）から表題の化合物を得た。収率81%、m. p. 127.5-128℃。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.14-1.35 (m, 2H); 1.20 (d, J=6.8 Hz, 6H); 1.38-1.60 (m, 4H); 1.94 (t, J=7.2 Hz, 2H); 2.93 (hep 50

t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H); 3.24 (q, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H); 7.31 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H); 7.75 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H); 8.43 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.33 (s, 1H)。Symmetry C₈ カラムでのHPLC分析：不純物 1.7% (カラムサイズ 3.9 × 150 mm; 移動相は 40% アセトニトリル–60% 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5); 検出器 UV 254 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml; 流速 1.0 ml/分)。C₁₆H₂₄N₂O₃ についての分析理論値：C 65.73, H 8.27, N 9.58。実測値：C 65.54, H 8.29, N 9.55。

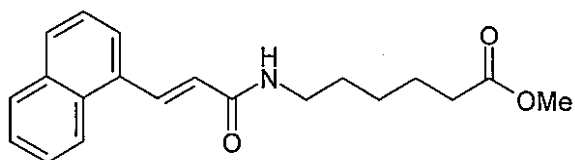
【0690】

実施例 194

10

6-(3-ナフタレン-1-イル-アクリロイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/45)

【化270】



同様の方法 (J4A) を採用して、3-ナフタレン-1-イル-アクリル酸 (1/45) から表題の化合物を得た。収率 65%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ : 1.13–1.87 (m, 6H); 2.29 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H); 3.90 (q, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H); 3.63 (s, 3H); 6.00 (br s, 1H); 6.47 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H); 7.29–7.94 (m, 6H); 8.00–8.27 (m, 1H); 8.43 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H)。

20

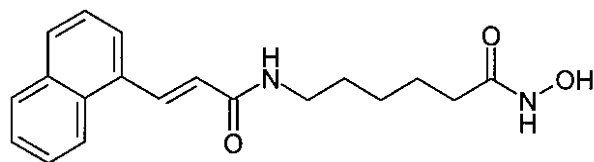
【0691】

実施例 195

N-(5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチル)-3-ナフタレン-1-イル-アクリルアミド (PX117441)

30

【化271】



同様の方法 (J4B) を採用して、6-(3-ナフタレン-1-イル-アクリロイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/45) から表題の化合物を得た。収率 89%、m.p. 135–137°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ : 1.19–1.37 (m, 2H); 1.39–1.62 (m, 4H); 1.96 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H); 3.12–3.27 (m, 2H); 6.68 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H); 7.50–7.68 (m, 3H); 7.77 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H); 7.92–8.20 (m, 2H); 8.19 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H); 8.12–8.31 (m, 2H); 8.70 (s, 1H); 10.37 (s, 1H)。Zorbax SB-C18 カラムでのHPLC分析：不純物 3.2% (カラムサイズ 4.6 × 150 mm; 移動相は 50%–100% MeOH + 0.1% H₃PO₄; 検出器 UV 230 nm; サンプル濃度 1.0 mg/ml; 流速 1.0 ml/分)。C₁₉H₂₂N₂O₃ についての分析理論値：C 69.92, H 6.79, N 8.58。実測値：C 69.73, H 6.78, N 8.54。

40

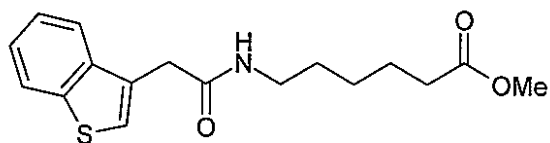
【0692】

50

実施例 196

6-(2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-アセチルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル(3/46)

【化272】



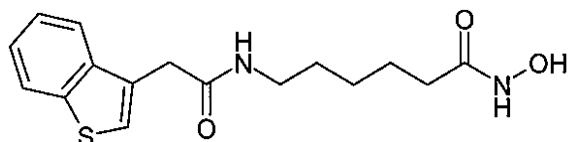
同様の方法(J4A)を採用して、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-酢酸(1/46)から表題の化合物を得た。収率82%。¹H NMR(CDC1₃, HMDSO), δ: 0.94-1.74(m, 6H); 2.20(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.16(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 3.78(s, 2H); 5.49(br s, 1H); 7.29-7.49(m, 3H); 7.74-8.20(m, 2H)。

【0693】

実施例 197

6-(2-ベンゾチオフェン-3-イル-アセチルアミノ)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド(PX117442)

【化273】



同様の方法(J4B)を採用して、6-(2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-アセチルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル(3/46)から表題の化合物を得た。収率57%、m.p. 113-115°C。¹H NMR(DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.12-1.56(m, 6H); 1.91(t, J=7.3 Hz, 2H); 3.04(q, J=6.4 Hz, 2H); 3.66(s, 2H); 7.30-7.51(m, 3H); 7.78-7.88(m, 1H); 7.90-8.00(m, 1H); 8.14(t, J=5.6 Hz, 1H); 8.67(d, J=1.4 Hz, 1H); 10.34(s, 1H)。Symmetry C₈カラムでのHPLC分析: 不純物2%(カラムサイズ3.9×150mm; 移動相は30%アセトニトリル-70%0.1Mリン酸緩衝液(pH 2.5); 検出器UV 230nm; サンプル濃度1.0mg/ml; 流速 1.5ml/分)。C₁₆H₂₀N₂O₃Sについての分析理論値: C 59.98, H 6.29, N 8.47。実測値: C 59.95, H 6.25, N 8.77。

【0694】

実施例 198

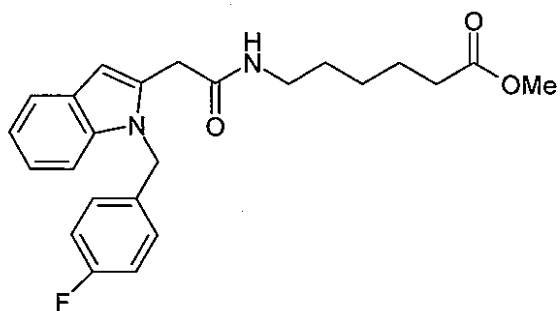
6-{2-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-インドール-3-イル]-アセチルアミノ}-ヘキサン酸メチルエステル(3/47)

【化274】

20

30

40



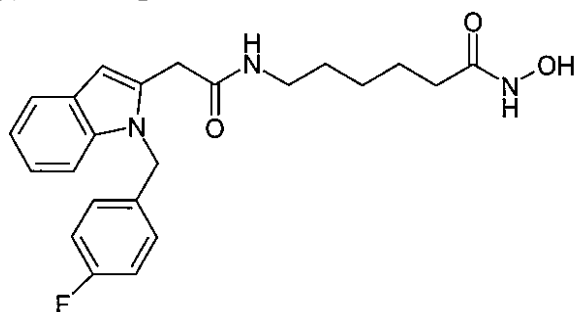
同様の方法（J 4 A）を採用して、[1-（4-フルオロベンジル）-1 H-インドール-3-イル]-酢酸（1/47）から表題の化合物を得た。収率92%。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）, δ: 0.98-1.72（m, 6H）; 2.20（t, J=7.0 Hz, 2H）; 3.16（q, J=6.0 Hz, 2H）; 3.36（s, 3H）; 3.69（s, 2H）; 5.27（s, 2H）; 5.63（br s, 1H）; 6.87-7.67（m, 9H）。

【0695】

実施例 199

6- {2- [1-（4-フルオロベンジル）-1 H-インドール-3-イル]-アセチルアミノ}-ヘキサン酸ヒドロキシアミド（PX117721）

【化275】



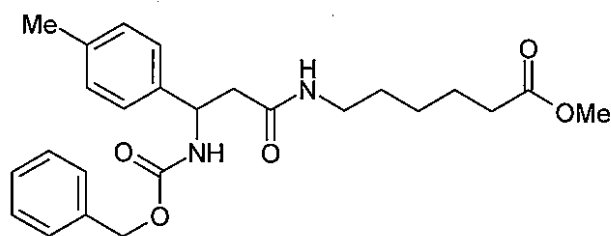
同様の方法（J 4 B）を採用して、6- {2- [1-（4-フルオロベンジル）-1 H-インドール-3-イル]-アセチルアミノ}-ヘキサン酸メチルエステル（3/47）から表題の化合物を得た。収率51%、m. p. 74-76℃。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.12-1.55（m, 6H）; 1.91（t, J=7.3 Hz, 2H）; 3.02（q, J=7.4 Hz, 2H）; 3.48（s, 2H）; 5.35（s, 2H）; 6.94-7.34（m, 7H）; 7.41（br d, J=6.6 Hz, 1H）; 7.55（dd, J=6.6 および 1.2 Hz, 1H）; 7.91（t, J=4.8 Hz, 1H）; 8.65（s, 1H）; 10.32（s, 1H）。Symmetry C₈ カラムでのHPLC分析：不純物1%（カラムサイズ3.9×150mm；移動相は35%アセトニトリル-65%0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5）；検出器UV 230nm；サンプル濃度0.5mg/ml；流速1.5ml/分）。C₂₃H₂₆FN₃O₃ についての分析理論値：C 67.14, H 6.37, N 10.21。実測値：C 66.29, H 6.28, N 10.15。

【0696】

実施例 200

6-（3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-p-トリル-プロピオニルアミノ）-ヘキサン酸メチルエステル（3/48）

【化276】



同様の方法（J 4 A）を採用して、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-p-トリ
 ループロピオン酸（1/48）から表題の化合物を得た。収率78%。¹H NMR（C 10
 DC1₃, HMDSO）, δ: 0.94-1.74（m, 6H）; 2.25（t, J=7.0 Hz, 2H）; 2.32（s, 3H）; 2.63（dd, J=6.0
 および 4.0 Hz, 2H）; 3.12（q, J=6.0 Hz, 2H）; 3.65（s, 3H）; 4.87-5.16（m, 1H）; 5.07（s, 2H）; 5.4
 9（br s, 1H）; 6.27-6.52（m, 1H）; 7.14（s, 4H）; 7.34（s, 5H）。

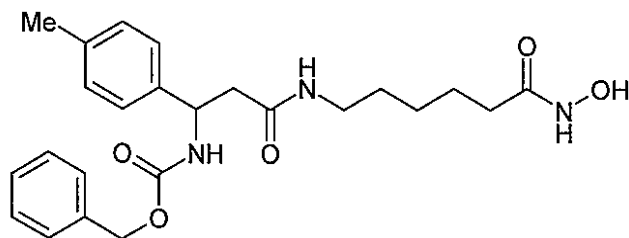
【0697】

実施例 201

〔2-（5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチルカルバモイル）-1-p-トリル-エチ
 ル〕-カルバミン酸ベンジルエステル（PX117729）

20

【化277】



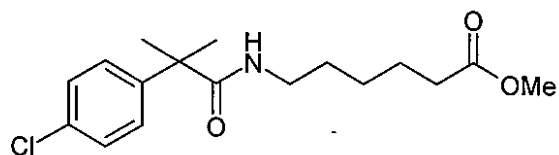
同様の方法（J 4 B）を採用して、6-（3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-p
 -トリル-プロピオニルアミノ）-ヘキサン酸メチルエステル（3/48）から表題の化 30
 合物を得た。収率69%、m. p. 146-148℃。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.02-1.50（m, 6H）; 1.89（t, J=7.6 Hz, 2H）; 2.25（s, 3H）; 2.34-2.60（m, DMSOのシ
 グナルとオーバーラップ, 2H）; 2.86-3.01（m, 2H）; 4.84-4.98（m, 1H）; 4.95（d, J=12.8 Hz, 1H）; 4.98（d, J=12.8 Hz, 1H）; 7.09（d, J=8.4 Hz, 2H）; 7.16（d, J=8.4 Hz, 2H）; 7.32（s, 5H）; 7.72（t, J=5.7 Hz, 1H）; 7.77（d, J=8.8 Hz, 1H）; 8.64（s, 1H）; 10.31（s, 1H）。Symmetry C₈ カラムでのHPLC分析：不
 純物4.5%（カラムサイズ3.9×150mm；移動相は40%アセトニトリル-60 40
 %0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5）；検出器UV 220nm；サンプル濃度0.5 mg/ml；流速 1.5 ml/分）。C₂₄H₃₁N₃O₅ についての分析理論値：C 65.29, H 7.08, N 9.52。実測値：C 65.64, H 7.10, N 9.17。

【0698】

実施例 202

6-〔2-（4-クロロフェニル）-2-メチル-プロピオニルアミノ〕-ヘキサン酸
 メチルエステル（3/49）

【化278】



同様の方法（J 4 A）を採用して、2-（4-クロロフェニル）-2-メチルプロピオン酸（1／49）から表題の化合物を得た。収率87%。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）, δ: 1.07-1.76（m, 6H）; 1.43（s, 6H）; 2.27（t, J=7.0 Hz, 2H）; 3.14（q, J=6.0 Hz, 2H）; 3.65（s, 3H）; 5.14（br s, 1H）; 7.62（s, 4H）

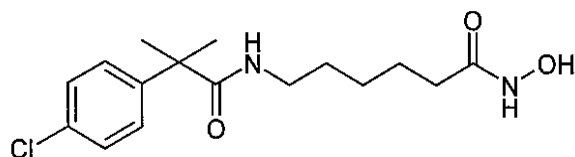
10

【0699】

実施例 203

6-〔2-（4-クロロフェニル）-2-メチルプロピオニルアミノ〕-ヘキサン酸ヒドロキサミド（PX117722）

【化279】



20

同様の方法（J 4 B）を採用して、6-〔2-（4-クロロフェニル）-2-メチルプロピオニルアミノ〕-ヘキサン酸メチルエステル（3／49）から表題の化合物を得た。収率79%、m. p. 102-104℃。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.03-1.22（m, 2H）; 1.25-1.54（m, 4H）; 1.41（s, 6H）; 1.90（t, J=7.0 Hz, 2H）; 2.99（q, J=6.2 Hz, 2H）; 7.25-7.40（m, 5H）; 8.64（s, 1H）; 10.31（s, 1H）。Symmetry C₈ カラムでのHPLC分析：不純物3%（カラムサイズ3.9×150mm；移動相は35%アセトニトリル-65%0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5）；検出器UV 220nm；サンプル濃度0.5mg/ml；流速 1.5ml/分）。C₁₆H₂₃ClN₂O₃ についての分析理論値：C 58.80, H 7.09, N 8.57。実測値：C 58.56, H 7.06, N 8.57。

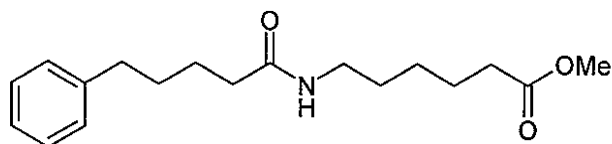
30

【0700】

実施例 204

6-（5-フェニルペンタノイルアミノ）-ヘキサン酸メチルエステル（3／50）

【化280】



40

同様の方法（J 4 A）を採用して、5-フェニルペンタン酸（1／50）から表題の化合物を得た。収率35%。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）, δ: 1.22-1.81（m, 10H）; 2.02-2.41（m, 4H）; 2.49-2.75（m, 2H）; 3.22（q, J=6.0 Hz, 2H）; 3.65（s, 3H）; 5.52（br s, 1H）; 7.05-7.38（m, 5H）。

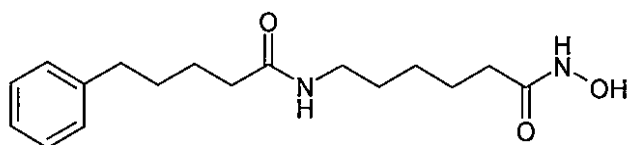
【0701】

実施例 205

6-（5-フェニルペンタノイルアミノ）-ヘキサン酸ヒドロキサミド（PX117 50

261)

【化281】



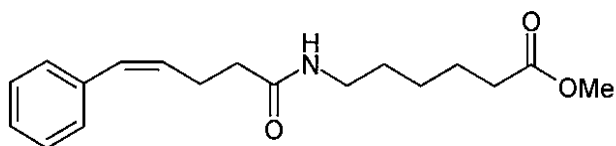
同様の方法 (J4B) を採用して、6-(5-フェニルペンタノイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル (3/50) から表題の化合物を得た。収率 52%、m. p. 97-98°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.09-1.61 (10H, m, CH₂); 1.91 (2H, t, J=7.3 Hz, CH₂); 2.06 (2H, t, J=6.7 Hz, CH₂); 2.56 (2H, t, J=7.2 Hz, CH₂, DMSO のシグナルとオーバーラップ); 2.99 (2H, q, J=6.3 Hz, NCH₂); 7.11-7.34 (5H, m, C₆H₅); 7.75 (1H, t, J=5.4 Hz, NH); 8.67 (1H, s, NH); 10.33 (1H, s, OH)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 <1% (カラムサイズ 3.9×150mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (40:60)、pH 2.5; 検出器 UV 220nm; サンプル濃度 0.5mg/ml; 流速 1.0ml/分)。C₁₇H₂₆N₂O₃ についての分析理論値: C 66.64, H 8.55, N 9.14。実測値: C 66.63, H 8.65, N 9.14。

【0702】

実施例 206

6-(5-フェニルペンタ-4Z-エノイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル (3/51)

【化282】



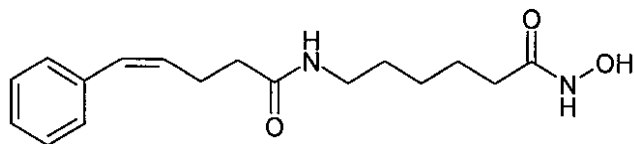
同様の方法 (J4A) を採用して、5-フェニルペンタ-4Z-エン酸 (1/51) から表題の化合物を得た。収率 29%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.14-1.81 (m, 6H); 2.16-2.38 (m, 4H); 2.52-2.83 (m, 2H); 3.22 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65 (s, 3H); 5.63 (dt, 1H, J=11.4 および 7.0 Hz); 6.47 (d, 1H, J=11.4 Hz); 7.17-7.38 (m, 5H)。

【0703】

実施例 207

(Z)-N-[6-(ヒドロキシアミノ)-6-オキソヘキシル]-5-フェニル-4-ペンテンアミド (PX117444)

【化283】



同様の方法 (J4B) を採用して、6-(5-フェニルペンタ-4Z-エノイルアミノ)ヘキサン酸メチルエステル (3/51) から表題の化合物を得た。収率 50%、m. 50

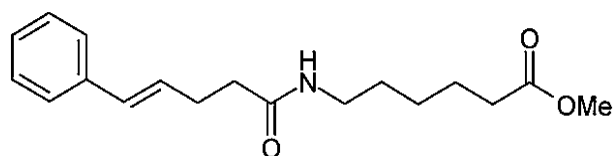
p. 101-103°C. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 1.12-1.56 (8H, m, CH_2); 1.92 (2H, t, $J=6.8$ Hz, CH_2); 2.19 (2H, t, $J=7.6$ Hz, CH_2); 3.00 (2H, q, $J=6.0$ Hz, NCH_2); 5.60 (1H, dt, $J=11.6$ および 5.8 Hz, $\text{CH}=\text{}$); 6.41 (1H, d, $J=11.6$ Hz, $\text{CH}=\text{}$); 7.18-7.42 (5H, m, C_6H_5); 7.84 (1H, t, $J=5.2$ Hz, NH); 8.67 (1H, s, NH); 10.34 (1H, s, OH). Symmetry C_{18} カラムでの HPLC 分析: 不純物約 1% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (40:60)、pH 2.5; 検出器 UV 230 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml; 流速 0.8 ml/分)。10
 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ についての分析理論値: C 67.08, H 7.95, N 9.20。実測値: C 66.96, H 7.91, N 9.10。

【0704】

実施例 208

6-(5-フェニルペンタ-4E-エノイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/52)

【化284】



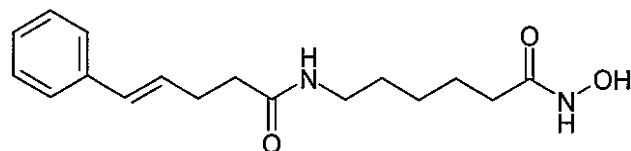
同様の方法 (J4A) を採用して、5-フェニルペンタ-4E-エン酸 (1/52) から表題の化合物を得た。収率 82%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , HMDSO), δ : 1.10-1.78 (m, 6H); 2.07-2.69 (m, 6H); 3.25 (q, $J=6.0$ Hz, 2H); 3.65 (s, 3H); 5.53 (br s, 1H); 6.20 (dt, 1H, $J=16.0$ および 6.0 Hz); 6.49 (d, 1H, $J=16.0$ Hz); 7.07-7.45 (m, 5H)。

【0705】

実施例 209

(E)-N-[6-(ヒドロキシアミノ)-6-オキソヘキシル]-5-フェニル-4-ペンテンアミド (PX117797)

【化285】



同様の方法 (J4B) を採用して、6-(5-フェニルペンタ-4E-エノイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/52) から表題の化合物を得た。収率 10%、m. p. 131-133°C. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 1.12-1.54 (8H, m, 4CH_2); 1.90 (2H, t, $J=6.8$ Hz, CH_2); 2.10-2.40 (2H, m, CH_2); 3.00 (2H, m, NCH_2); 6.25-6.50 (2H, m, $2\text{CH}=\text{}$); 7.18-7.42 (5H, m, C_6H_5); 7.81 (1H, t, $J=5.2$ Hz, NH); 8.65 (1H, s, NH); 10.32 (1H, s, OH). Symmetry C_8 カラムでの HPLC 分析: 不純物約 1% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (40:60)、pH 2.5; 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml; 流速 1.0 ml/分)。40
 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ についての分析理論値: C 67.08, H 7.95, N 9.20。実測値: C 66. 50

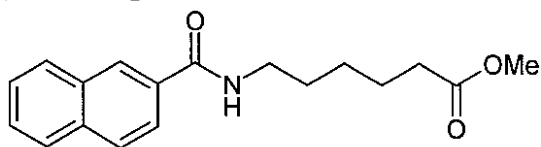
67, H 7.94, N 9.17。

【0706】

実施例 210

6-[(ナフタレン-2-カルボニル)アミノ]ヘキサン酸メチルエステル (3/53)

【化286】



10

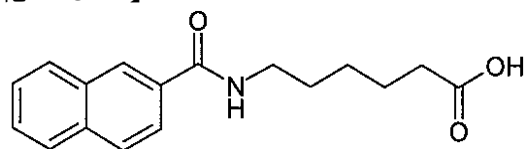
(方法 J5A) 無水ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の 6-アミノカプロン酸メチルエステル塩酸塩 (2c) (0.500 g, 2.75 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.96 ml, 5.5 mmol) の溶液に、無水ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の塩化 2-ナフトイル (1/53) (0.524 g, 2.75 mmol) の溶液を添加した。この混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に飽和 NaCl (30 ml) で希釈し、酢酸エチル (3 × 25 ml) で抽出した。有機相を飽和 NaCl (2 × 15 ml) で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させて、粗製の表題の化合物 (0.825 g) を得て、これを更に精製せずに次の工程で用いた。

【0707】

実施例 211

6-[(ナフタレン-2-カルボニル)-アミノ]ヘキサン酸 (4/53)

【化287】



20

(方法 J5B) 粗製の 6-[(ナフタレン-2-カルボニル)アミノ]ヘキサン酸メチルエステル (3/53) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、1 N LiOH (5.5 ml, 5 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、2 N HCl で pH 3 まで酸性化した。この混合物を酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出し、有機相を飽和 NaCl (3 × 10 ml) で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルにて溶離液として酢酸エチルを用いてクロマトグラフィーにかけて、純粋な表題の化合物 (0.618 g, 79%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, HMD SO), δ: 1.11–1.77 (6H, m); 2.22–2.39 (2H, m); 3.47 (2H, dd, J = 7.0 Hz); 6.26 (1H, br s); 7.17 (1H, s); 7.33–7.57 (2H, m); 7.64–7.93 (4H, m); 8.22 (1H, s)。

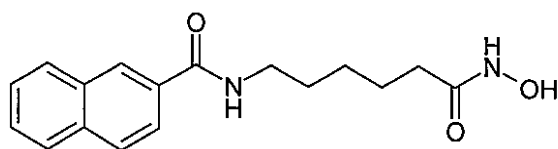
30

【0708】

実施例 212

ナフタレン-2-カルボン酸 (5-ヒドロキシカルバモイルペンチル) アミド (PX105687)

【化288】



40

(方法 J5C) 無水テトラヒドロフラン (6 ml) 中の 6-[(ナフタレン-2-カルボニル)アミノ]ヘキサン酸 (4/53) (0.618 g, 2.17 mmol) の溶液

50

を、氷浴内でアルゴン雰囲気下で冷却し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (0.422 g, 2.6 mmol) を添加した。この混合物を30分間攪拌し、無水ジメチルホルムアミド (3 ml) 中のヒドロキシルアミン (4.35 mmol) の溶液 [ヒドロキシルアミンの溶液は塩酸ヒドロキシルアミン (0.302 g, 4.35 mmol) およびジメチルホルムアミド (3 ml) 中のトリエチルアミン (0.61 ml) の溶液から作製し、濾過した] を添加した。一夜攪拌した後、反応混合物を飽和 NaH_2PO_4 (30 ml) で希釈し、酢酸エチル (3×30 ml) で抽出した。微量の水を除去するために、有機相を減圧下でベンゼンを数回添加することにより蒸発させた。この粗生成物を酢酸エチルおよびアセトニトリルから順次結晶化して、表題の化合物 (0.260 g, 40%) を得た。m. p. 96–98 °C. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 1.21–1.45 (2H, m); 1.46–1.73 (4H, m); 1.89–2.05 (2H, m); 3.25–3.37 (2H, m); 7.65–7.81 (2H, m); 7.86–8.04 (4H, m); 8.42 (1H, s); 8.56–8.72 (2H, m); 10.32 (1H, s). Symmetry C₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 < 1% (カラムサイズ 3.9 × 150 mm; 移動相は 40% アセトニトリル + 60% 0.1% H_3PO_4 ; 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 0.145 mg/ml)。分析理論値、%: C 67.98, H 6.71, N 9.33; 実測値、%: C 68.29, H 6.97, N 8.99。

10

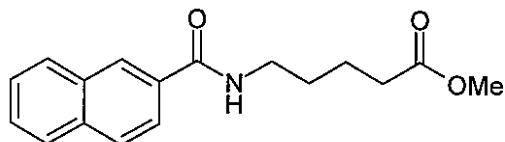
【0709】

実施例 213

20

ナフタレン-2-カルボン酸 (4-ヒドロキシカルバモイル-ブチル)-アミド (PX 106492)

【化289】



5-[ナフタレン-2-カルボニル]-アミノ]ペンタン酸メチルエステル (3/54) は、塩化2-ナフトイル (1/53) および5-アミノペンタン酸メチル塩酸塩 (2b) から以下の方法により得た。収率 83%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , HMDS), δ : 1.41–1.89 (m, 4H); 2.23–2.52 (m, 2H); 3.32–3.60 (M, 2H); 3.67 (s, 3H); 6.60 (br s, 1H); 7.36–7.63 (m, 2H); 7.72–8.00 (m, 4H); 8.27 (s, 1H)。

30

【0710】

(方法 J6) 無水 N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の ω -アミノ酸メチルエステル塩酸塩 (2b、2c、2f または 2g) (2.75 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.96 ml、5.5 mmol) の溶液に、ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の適当なカルボン酸塩化物 (1/53 または 1/57) (2.75 mmol) の溶液を添加した。この混合物を室温で3時間攪拌し、食塩水 (30 ml) で希釈し、酢酸エチル (3×25 ml) で抽出した。有機相を食塩水 (2×15 ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル (20 g) でクロロホルム-酢酸エチルを溶離液として用いて精製して、対応するアミドエステル誘導体 3/54 ~ 3/57 を得た。

40

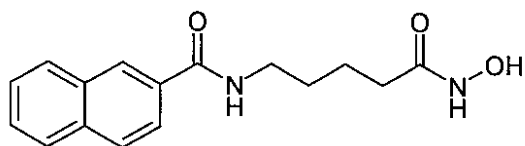
【0711】

実施例 214

ナフタレン-2-カルボン酸 (4-ヒドロキシカルバモイル-ブチル)-アミド (PX 106492)

【化290】

50



同様の方法（J 4 B）を採用して、5-〔ナフタレン-2-カルボニル〕-アミノ〕ペンタン酸メチルエステル（3/54）から表題の化合物を得た。

【0712】

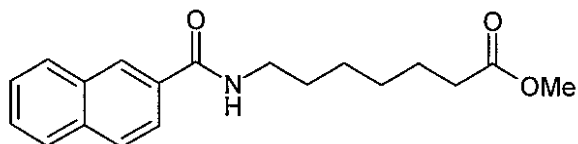
収率92%。M. p. 155-156℃。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.44-1.62（m, 4H）; 1.94-2.06（m, 2H）; 3.20-3.30（m, 2H）; 7.52-7.64（m, 2H）; 7.86-8.08（m, 4H）; 8.43（s, 1H）; 8.58-8.75（m, 2H）; 10.36（s, 1H）。対称₁₈カラムでのHPLC分析: 不純物<1%（カラムサイズ3.9×150mm; 移動相は30%アセトニトリル+70%0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5）; 検出器UV 230nm; サンプル濃度0.4mg/ml）。C₁₆H₁₈N₂O₃についての分析理論値: C 67.12, H 6.34, N 9.78。実測値: C 67.00, H 6.33, N 9.83。

【0713】

実施例215

7-〔ナフタレン-2-カルボニル〕-アミノ〕ヘプタン酸メチルエステル（3/55）

【化291】



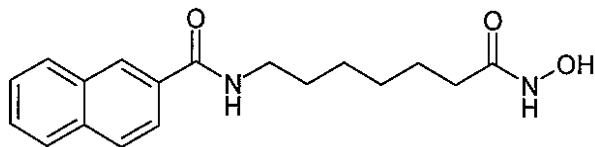
同様の方法（J 6）を採用して、塩化2-ナフトイル（1/53）および7-アミノヘプタン酸メチル塩酸塩（2f）から表題の化合物を得た。収率85%。¹H NMR（CDCl₃, HMDS）, δ: 1.16-1.83（m, 8H）; 2.32（t, J=7.0 Hz, 2H）; 3.49（q, J=6.0 Hz, 2H）; 3.63（s, 3H）; 6.32（br s, 1H）; 7.40-7.56（m, 2H）; 7.72-8.05（m, 4H）; 8.27（s, 1H）。

【0714】

実施例216

ナフタレン-2-カルボン酸（6-ヒドロキシカルバモイル-ヘキシル）-アミド（PX106493）

【化292】



同様の方法（J 4 B）を採用して、7-〔（ナフタレン-2-カルボニル）-アミノ〕-ヘプタン酸メチルエステル（3/55）から表題の化合物を得た。収率97%。M. p. 136-137℃。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.48-1.62（m, 8H）; 1.95（t, J=6.8 Hz, 2H）; 3.20-3.30（m, 2H）; 7.52-7.64（m, 2H）; 7.86-8.08（m, 4H）; 8.43（s, 1H）; 8.52-8.68（m, 2H）; 10.33（s, 1H）。対称₁₈カラムでのHPLC分析: 不純物<1%（カラムサイズ3.9×150mm; 移動相は35%アセトニトリル+65%0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5）; 検出器UV 230nm; サンプル濃度0.4mg/ml）。C₁₈H₂₂N₂

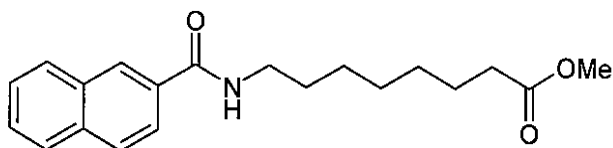
O₃ についての分析理論値：C 68.77, H 7.05, N 8.91。実測値：C 68.50, H 7.08, N 8.96。

【0715】

実施例 217

8-[(ナフタレン-2-カルボニル)-アミノ]-オクタン酸メチルエステル (3/56)

【化293】



10

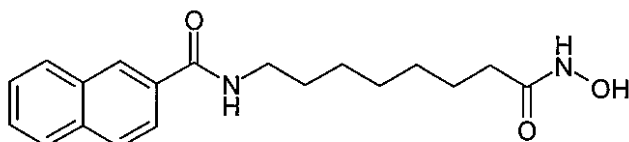
同様の方法 (J6) を採用して、塩化 2-ナフトイル (1/53) および 8-アミノオクタン酸メチル塩酸塩 (2 g) から表題の化合物を得た。収率 93%。¹H NMR (CDCl₃, HMDS), δ: 0.98-1.89 (m, 10H); 2.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H); 3.47 (q, J = 6.0 Hz, 2H); 3.63 (s, 3H); 6.31 (br s, 1H); 7.40-7.52 (m, 2H); 7.72-8.00 (m, 4H); 8.27 (s, 1H)。

【0716】

実施例 218

ナフタレン-2-カルボン酸 (7-ヒドロキシカルバモイル-ヘプチル)-アミド (PX106515)

【化294】



20

同様の方法 (J4B) を採用して、8-[(ナフタレン-2-カルボニル)-アミノ]-オクタン酸メチルエステル (3/56) から表題の化合物を得た。収率 84%。M. p. 138-139°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.14-1.66 (m, 10H); 1.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 3.22-3.30 (m, 2H); 7.53-7.65 (m, 2H); 7.87-8.08 (m, 4H); 8.43 (s, 1H); 8.55-8.71 (m, 2H); 10.33 (s, 1H)。Zorbax SB-C18 カラムでの HPLC 分析：不純物 2% (カラムサイズ 4.6 × 150 mm; 移動相の勾配は 30~100% アセトニトリル + 0.1% H₃PO₄ で 10 分; 検出器 UV 230 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml、流速 1.5 ml/分)。C₁₉H₂₄N₂O₃ についての分析理論値：C 69.49, H 7.37, N 8.53。実測値：C 69.20, H 7.40, N 8.52。

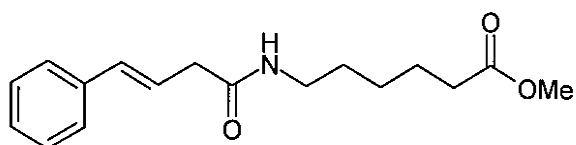
30

【0717】

実施例 219

6-(4-フェニルブタ-3-エノイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/57)

【化295】



40

同様の方法 (J6) を採用して、塩化 4-フェニルブタ-3-エノイル (1/57) お

50

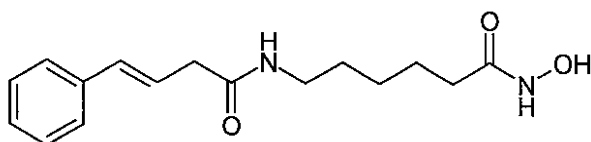
よび 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から表題の化合物を得た。収率 48%。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , HMDSO), δ : 1.12–1.81 (6H, m); 2.29 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$); 3.14 (2H, d, $J=6.2\text{ Hz}$); 3.26 (2H, q, $J=6.5\text{ Hz}$); 3.64 (3H, s); 5.65 (1H, br s); 6.27 (1H, dt, $J=6.2$ および 16.0 Hz); 6.57 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$); 7.21–7.52 (5H, m)。

【0718】

実施例 220

(E)-N-[6-(ヒドロキシアミノ)-6-オキソヘキシル]-4-フェニル-3-ブテンアミド (PX116211) 10

【化296】



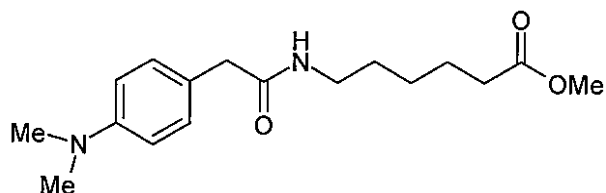
(方法 J7) メタノール (1ml) 中の 6-(4-フェニル-3-エノイルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/57) (100mg、0.35mmol) と塩酸ヒドロキシルアミン (96mg、1.38mmol) との混合物の溶液に、メタノール中のナトリウムメチラート (0.61ml、2.1mmol) の 3.43N 溶液を添加した。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、飽和 NaH_2PO_4 (10ml) で希釈し、酢酸エチル (2×20ml) で抽出した。有機抽出物を 1 つに合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルから結晶化して、表題の化合物を得た。収率 66%。M. p. 127–128°C (酢酸エチルから)。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 1.07–1.68 (m, 6H); 1.78–2.06 (m, 2H); 2.03 (t, 2H, $J=6.6\text{ Hz}$); 2.85–3.18 (m, 4H); 6.30 (dd, 1H, $J=16.1$ および 6.0 Hz); 6.48 (d, 1H, $J=16.1\text{ Hz}$); 7.14–7.53 (m, 5H); 7.85 (t, 1H, $J=5.8\text{ Hz}$); 8.63 (br s, 1H); 10.32 (br s, 1H)。Zorbax SB-C18 カラムでの HPLC 分析: 不純物 2% (カラムサイズ 4.6×150mm; 移動相 0.1% H_3PO_4 、勾配は 50:50~90:10; 検出器 UV 254nm; サンプル濃度 0.75mg/ml、流速 1.5ml/分)。C₁₆H₂₂N₂O₃ についての分析理論値: C 66.19, H 7.64, N 9.65。実測値: C 66.19, H 7.69, N 9.67。 30

【0719】

実施例 221

6-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセチルアミノ]-ヘキサン酸メチルエステル (3/58) 40

【化297】



(4-ジメチルアミノフェニル)-酢酸 (1/58) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から、以下の方法により表題の化合物を得た。収率 73%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , HMDSO), δ : 1.16–1.92 (m, 6H); 2.34 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H); 3.03 (s, 6H); 3.22 (s, 2H) 50

; 3.43 (q, $J=6.0$ Hz, 2H); 3.65 (s, 3H); 6.00 (bs, 1H); 6.69 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 7.79 (d, $J=9.0$ Hz, 2H)。

【0720】

(方法J8) アルゴン雰囲気下にある無水テトラヒドロフラン (5 ml) 中の適当なカルボン酸 1/58、1/59、1/60、1/61 (2.0 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.36 ml, 2.6 mmol) を添加し、この混合物を氷浴内で冷却した。次に、この反応混合物に、クロロギ酸イソブチル (0.3 ml, 2.3 mmol) を添加し、得られた混合物を氷浴の温度にて20分間攪拌した。これと同時に、6-アミノカプロン酸メチル塩酸塩 (2c) (364 mg, 2 mmol) と無水テトラヒドロフラン (3 ml) とトリエチルアミン (0.31 ml, 2.2 mmol) との懸濁液を調製し、室温にて20分間攪拌した。この懸濁液を、上記で調製した活性化エステルの反応混合物に添加した。得られた混合物を氷浴の温度にて15分間、そして室温で1時間攪拌し、次に、食塩水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (3×25 ml) で抽出した。有機相を食塩水、5% NaHCO_3 、食塩水、飽和 KH_2PO_4 および食塩水で洗浄した。有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル (20 g) でクロロホルム-酢酸エチルを溶離液として用いて精製して、表題の化合物 3/58、3/59、3/60、3/61を得た。

10

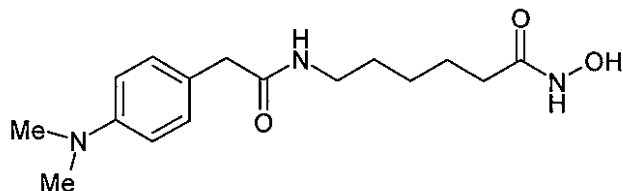
【0721】

実施例 222

6-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセチルアミノ]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド (PX117458)

20

【化298】



同様の方法 (J4B) を採用して、6-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)-アセチルアミノ]-ヘキサン酸メチルエステル (3/58) から表題の化合物を得た。収率 39%。M. p. 124-126°C。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 1.11-1.56 (m, 6H); 1.91 (t, $J=7.4$ Hz, 2H); 2.84 (s, 6H); 2.98 (q, $J=6.4$ Hz, 2H); 3.22 (s, 2H); 6.64 (d, $J=8.6$ Hz, 2H); 7.04 (d, $J=8.6$ Hz, 2H); 7.85 (t, $J=5.4$ Hz, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.33 (s, 1H)。対称₁₈カラムでのHPLC分析: 不純物 1.2% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相は 5% アセトニトリル-95% 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5); 検出器 UV 215 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml、流速 1.2 ml/分)。C₁₆H₂₅N₃O₃ についての分析理論値: C 62.52, H 8.20, N 13.67。実測値: C 62.32, H 8.21, N 13.68。

30

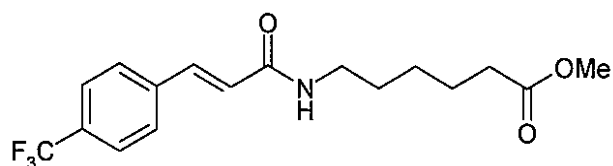
40

【0722】

実施例 223

6-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)アクリロイルアミノ]-ヘキサン酸メチルエステル (3/59)

【化299】



同様の方法（J 8）を用いて、（3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－アクリル酸（1／59）および6－アミノヘキサン酸メチル塩酸塩（2c）から表題の化合物を得た。収率80%。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）, δ: 1.14－1.87（m, 6H）; 2.32（t, J=7.0 Hz, 2H）; 3.38（q, J=6.0 Hz, 2H）; 3.65（s, 3H）; 5.78（bs, 1H）; 6.45（d, J=16.0 Hz, 1H）; 7.56－7.72（m, 4H）; 7.63（d, J=16.0 Hz, 1H）。

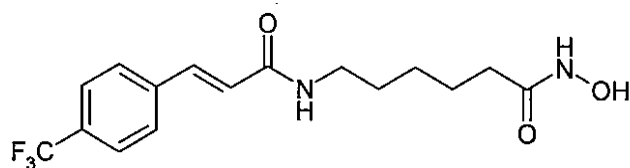
10

【0723】

実施例224

N－（5－ヒドロキシカルバモイルペンチル）－3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－アクリルアミド（PX117717）

【化300】



20

同様の方法（J 4B）を採用して、6－〔3－（4－トリフルオロメチルフェニル）アクリロイルアミノ〕－ヘキサン酸メチルエステル（3／59）から表題の化合物を得た。収率37%。M. p. 132－134℃。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.15－1.62（m, 6H）; 1.94（t, J=7.4 Hz, 2H）; 3.16（q, J=6.2 Hz, 2H）; 6.74（d, J=16.2 Hz, 1H）; 7.47（d, J=16.2 Hz, 1H）; 7.77（s, 4H）; 8.20（t, J=5.4 Hz, 1H）; 8.66（d, J=1.4 Hz, 1H）; 10.34（s, 1H）。対称₁₈カラムでのHPLC分析：不純物1.2%（カラムサイズ3.9×150mm；移動相は40%アセトニトリル－60%0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5）；検出器UV 254nm；サンプル濃度0.5mg/ml、流速1.0ml/分）。C₁₆H₁₉F₃N₂O₃についての分析理論値：C 55.81, H 5.56, N 8.14。実測値：C 55.50, H 5.58, N 8.19。

30

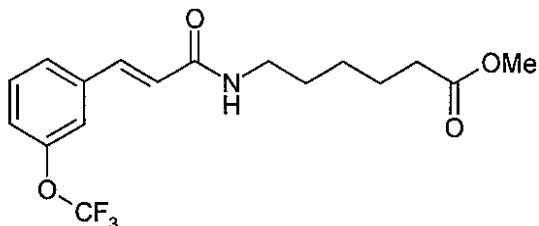
【0724】

実施例225

6－〔3－（3－トリフルオロメトキシーフェニル）－アクリロイルアミノ〕－ヘキサン酸メチルエステル（3／60）

40

【化301】



同様の方法（J 8）を用いて、3－（3－トリフルオロメトキシーフェニル）－アクリル

50

酸 (1/60) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から表題の化合物を得た。収率 83%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.20–1.85 (m, 6H); 2.29 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.38 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3.60 (s, 3H); 5.88 (bs, 1H); 6.41 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.18–7.49 (m, 4H); 7.63 (d, J=16.0 Hz, 1H)。

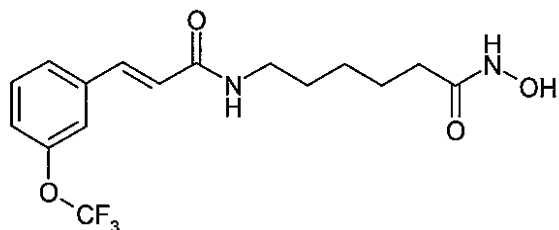
【0725】

実施例 226

N-(5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチル)-3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-アクリルアミド (PX117718)

10

【化302】



同様の方法 (J4B) を採用して、6-[3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-アクリロイルアミノ]-ヘキサン酸メチルエステル (3/60) から表題の化合物を得た。収率 30%。M. p. 109–111°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.14–1.62 (m, 6H); 1.94 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.15 (q, J=6.2 Hz, 2H); 6.70 (d, J=16.2 Hz, 1H); 7.30–7.44 (m, 1H); 7.44 (d, J=16.2 Hz, 1H); 7.46–7.66 (m, 3H); 8.13 (t, J=5.4 Hz, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.34 (s, 1H)。対称₁₈カラムでの HPLC 分析: 不純物 1.2% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相は 40% アセトニトリル-60% 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5); 検出器 UV 215 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml、流速 1.0 ml/分)。C₁₆H₁₉F₃N₂O₄ についての分析理論値: C 53.33, H 5.31, N 7.77。実測値: C 53.47, H 5.45, N 7.77。

20

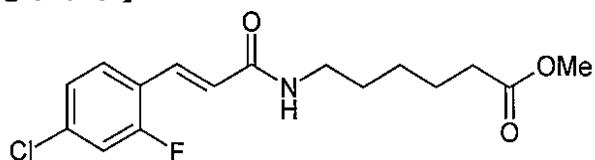
30

【0726】

実施例 227

6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-アクリロイルアミノ]-ヘキサン酸メチルエステル (3/61)

【化303】



40

同様の方法 (J8) を採用して、3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-アクリル酸 (1/61) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から表題の化合物を得た。収率 76%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.16–1.85 (m, 6H); 2.32 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.40 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65 (s, 3H); 5.80 (bs, 1H); 6.52 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.00–7.54 (m, 3H); 7.56 (d, J=7.0 Hz, 1H)。

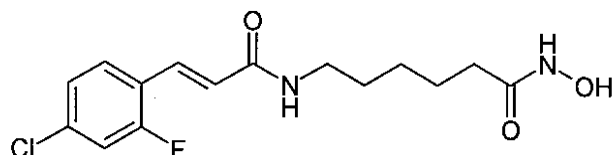
【0727】

実施例 228

50

3-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシカルバモイルペンチル)-アクリルアミド (PX117719)]

【化304】



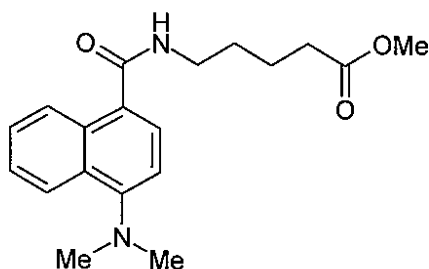
同様の方法 (J4B) を採用して、6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-アクリロイルアミノ]-ヘキサン酸メチルエステル (3/61) から表題の化合物を得た。収率 27%。M. p. 155-157°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMD SO), δ: 1.16-1.60 (m, 6H); 1.94 (t, J=7.3 Hz, 2H); 3.15 (q, J=6.2 Hz, 2H); 6.72 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.35 (dd, J=8.4 および 2.2 Hz, 1H); 7.42 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.53 (dd, J=11.0 および 2.2 Hz, 1H); 7.68 (t, J=8.4 Hz, 1H); 8.23 (t, J=5.4 Hz, 1H); 8.67 (d, J=1.8 Hz, 1H); 10.34 (s, 1H)。対称₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 1.2% (カラムサイズ 3.9 × 150 mm; 移動相 50~100% アセトニトリル + 0.1% H₃PO₄; 検出器 UV 270 nm; サンプル濃度 1.0 mg/ml、流速 1.0 ml/分)。C₁₅H₁₈ClFN₂O₃ についての分析理論値: C 54.80, H 5.52, N 8.52。実測値: C 54.60, H 5.55, N 8.60。

【0728】

実施例 229

5-[[[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフタレニル]カルボニル]アミノ]-ペンタン酸メチルエステル (3/62)

【化305】



(方法 J9A) 塩化メチレン (10 ml) 中の 4-(ジメチルアミノ)-1-ナフタレンカルボン酸 (1/62) (0.32 g, 1.5 mmol) と N-ヒドロキシスクシンイミド (0.21 g, 1.8 mmol) との混合物の溶液に、塩化メチレン (2 ml) 中のジシクロヘキシルカルボジイミド (0.37 g, 1.8 mmol) の溶液を添加した。白色の沈殿物が現れた。0.5 時間後、この反応混合物をセライト (Celite) (登録商標) のパッドで塩化メチレン中の 5-アミノペンタン酸メチル塩酸塩 (2b) (0.33 g, 1.9 mmol) の溶液に濾過し、続いてトリエチルアミン (2.6 ml、1.9 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発させ、水中に懸濁し、酢酸エチルで 3 回に分けて抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を除去し、残渣 (0.55 g) をシリカゲルで、軽油-酢酸エチル (2:1) を溶離液として用いて精製して、表題の化合物を得た (0.31 g, 63%)、R_f 0.48 (軽油-酢酸エチル 1:1)。¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆, TMS) δ: 1.51-1.59 (4H, m), 2.38 (2H, t, 6.9 Hz), 2.85 (6H, s), 3.26-3.36 (m, DMSO のシグナルとオーバーラップ), 3.61 (3H, s), 7.08 (1H, d, 7.50 Hz)。

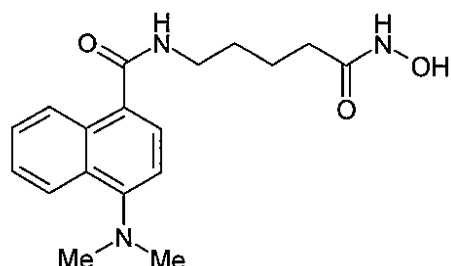
6 Hz), 7.48–7.57 (3H, m), 8.15–8.27 (2H, m), 8.43 (1H, t, br)。

【0729】

実施例 230

4-(ジメチルアミノ)-N-[5-(ヒドロキシアミノ)-5-オキソペンチル]-1-ナフトアミド (PX082534)

【化306】



10

(方法 J9B) 無水メタノール中の 5-[[[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフタレニル]カルボニル]アミノ]ペンタン酸メチルエステル (3/62) (0.31 g, 0.94 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (0.26 g, 3.8 mmol) の溶液に、Na (0.18 g, 8 mmol) を無水メタノールに溶解させて調製した NaOMe 溶液を添加した。直ちに、白色沈殿物が現れた。0.5 時間後に反応が完了し (TLC)、反応混合物を蒸発させ、1Mリン酸緩衝液 (pH 4) に懸濁し、塩化メチレンで 3 回に分けて抽出した。有機相は濁るので、溶媒を除去し、減圧下で乾燥して、粗生成物 (0.27 g) を得た。アセトニトリルから再結晶させて、許容し得る純度の表題の化合物 (0.06 g, 19%) を得た。R_f 0.50 (CHCl₃-MeOH 4:1)。M.p. 129°C。¹H NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 1.53–1.57 (4H, m), 1.97–2.01 (2H, m), 2.84 (6H, s), 3.32–3.33 (m, DMSO のシグナルとオーバーラップ), 7.08 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.46–7.56 (3H, m), 8.14–8.24 (2H, m), 8.39 (1H, br t, J=5.2 Hz), 8.69 (1H, br s), 10.37 (1H, br s)。対称₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 <1% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5)、10:90; 検出器 UV 220 nm; 流速 1.3 ml/分)。C₁₈H₂₃N₃O₃ についての分析理論値: C 65.63, H 7.04, N 12.76。実測値: C 65.50, H 6.90, N 12.73。

20

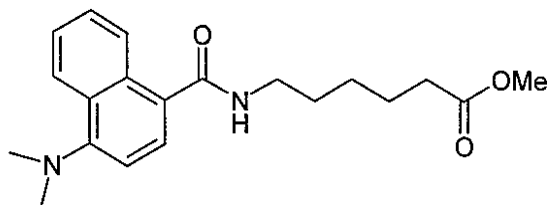
30

【0730】

実施例 231

5-[[[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフタレニル]カルボニル]アミノ]ヘキサン酸メチルエステル (3/63)

【化307】



40

同様の方法 (J9A) を採用して、4-(ジメチルアミノ)-1-ナフタレンカルボン酸 (1/62) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から表題の化合物を得た。収率 86%。R_f 0.31 (軽質石油-酢酸エチル 1:1)。¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆, TMS) δ: 1.30–1.37 (2H, m), 1.

50

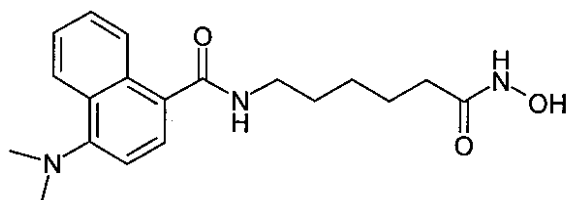
5.0-1.62 (4H, m), 2.33 (2H, t, 7.2 Hz), 2.84 (6H, s), 3.22-3.33 (m, DMSOのシグナルとオーバーラップ), 3.56 (3H, s), 7.07 (1H, d, 8.0 Hz), 7.46-7.56 (3H, m), 8.14-8.24 (2H, m), 8.38 (1H, t, br)。

【0731】

実施例 232

4-(ジメチルアミノ)-N-[5-(ヒドロキシアミノ)-5-オキソヘキシル]-1-ナフトアミド (PX089275)

【化308】



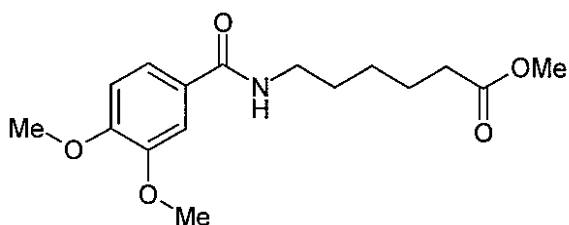
同様の方法 (J9B) を採用して、5-[[[4-(ジメチルアミノ)-1-ナフトレニル]カルボニル]アミノ]-ヘキサン酸メチルエステル (3/63) から表題の化合物を得た。収率38%。M. p. 135-136°C。¹H NMR (DMSO-d₆, TMS) δ: 1.31-1.36 (2H, m), 1.50-1.59 (4H, m), 1.97 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.84 (6H, s), 3.22-3.33 (m, DMSOのシグナルとオーバーラップ), 7.08 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.46-7.58 (3H, m), 8.14-8.24 (2H, m), 8.38 (1H, br t, J=5.3 Hz), 8.69 (1H, br s), 10.36 (1H, br s)。対称₁₈カラムでのHPLC分析: 不純物約1% (カラムサイズ3.9×150mm; 移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5)、20:80; 検出器UV 220nm; 流速1.3ml/分)。C₁₉H₂₅N₃O₃ についての分析理論値: C 66.45, H 7.34, N 12.28。実測値: C 66.12, H 7.33, N 12.27。

【0732】

実施例 233

6-[(3,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]ヘキサン酸メチルエステル (3/64)

【化309】



同様の方法 (J9A) を採用して、ベラトルム酸 (1/64) および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から表題の化合物を得た。収率86%。R_f 0.53 (酢酸エチル-MeOH 12:1)。¹H NMR (200 MHz, d₆-DMSO, TMS) δ: 1.21-1.33 (2H, m), 1.43-1.60 (4H, m), 2.31 (2H, t, 7.4 Hz), 3.19-3.25 (2H, m), 3.57 (3H, s), 7.00 (1H, d, 8.0 Hz), 7.42-7.48 (2H, m), 8.32 (1H, t, br, 約5 Hz)。

【0733】

実施例 234

10

20

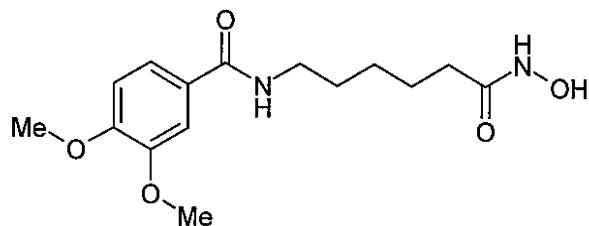
30

40

50

N-〔6-（ヒドロキシアミノ）-6-オキソヘキシル〕-3,4-ジメトキシベンズアミド（PX116213）

【化310】



10

同様の方法（J9B）を採用して、6-〔（3,4-ジメトキシベンゾイル）アミノ〕ヘキサン酸メチルエステル（3/64）から表題の化合物を得た。収率50%。M. p. 133℃。¹H NMR（DMSO-d₆, TMS）δ：（DMSO-d₆, TMS）δ：1.21-1.33（2H, m），1.43-1.54（4H, m），1.95（2H, t, J=7.1 Hz），3.19-3.25（2H, m），3.80（6H, s），7.00（1H, d, J=8.0 Hz），7.42-7.49（2H, m），8.32（1H, br t, J=5.3 Hz），8.68（1H, br s），10.34（1H, br s）。対称₁₈カラムでのHPLC分析：不純物<1%（カラムサイズ3.9×150mm；移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5），20：80；検出器UV 220nm；流速1.0ml/min）。C₁₅H₂₂N₂O₅についての分析理論値：C 58.05，H 7.15，N 9.03。実測値：C 57.89，H 7.08，N 9.00。

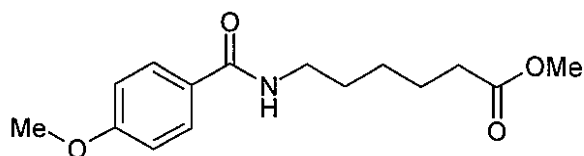
20

【0734】

実施例235

6-（4-メトキシベンゾイルアミノ）-ヘキサン酸メチルエステル（3/65）

【化311】



30

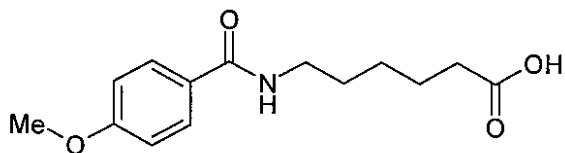
同様の方法（J4A）を採用して、4-メトキシ安息香酸（1/65）および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩（2c）から表題の化合物を得た。収率85%。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO），δ：1.35-1.47（m, 2H）；1.55-1.74（m, 4H）；2.29-2.36（m, 2H）；3.38-3.48（m, 2H）；3.66（s, 3H）；3.84（s, 3H）；6.32（bs, 1H）；6.88-6.94（m, 2H）；7.71-7.78（m, 2H）。

【0735】

実施例236

6-（4-メトキシベンゾイルアミノ）-ヘキサン酸（4/65）

【化312】



40

同様の方法（J5B）を採用して、6-（4-メトキシベンゾイルアミノ）-ヘキサン酸メチルエステル（3/65）から表題の化合物を得た。収率98%。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO），δ：1.35-1.47（m, 2H）；1.55-1.74（m, 4H）；2.29-2.36（m, 2H）；3.38-3.48（m,

50

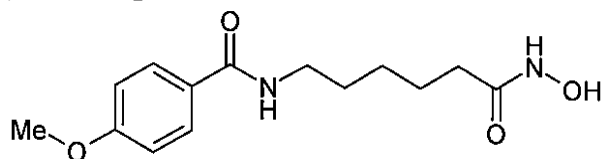
2 H) ; 3. 84 (s, 3 H) ; 6. 32 (bs, 1 H) ; 6. 88 – 6. 94 (m, 2 H) ; 7. 71 – 7. 78 (m, 2 H)。

【0736】

実施例 237

N – (5 – ヒドロキシカルバモイルペンチル) – 4 – メトキシベンズアミド (PX089276)

【化313】



10

同様の方法 (J5C) を採用して、6 – (4 – メトキシベンゾイルアミノ) – ヘキサン酸 (4/65) から表題の化合物を得た。収率 63%。M. p. 131 – 132 °C (アセトニトリルから)。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.18 – 1.34 (m, 2 H), 1.38 – 1.58 (m, 4 H), 1.92 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 3.13 – 3.26 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 6.97 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.80 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 8.27 (t, 1 H, J = 5.45 Hz), 8.65 (s, 1 H), 10.32 (s, 1 H)。Zorbax SB-C18 カラムでの HPLC 分析: 不純物 < 1% (カラムサイズ 4.6 × 150 mm; 移動相の勾配は 30 ~ 100% アセトニトリル + 0.1% H₃PO₄ で 10 分; 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 1.0 mg/ml、流速 1.5 ml/分)。C₁₄H₂₀N₂O₄ についての分析理論値: C 59.99, H 7.19, N 9.99。実測値: C 60.55, H 7.42, N 9.62。

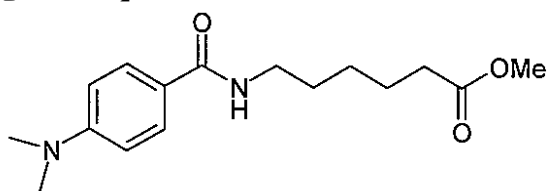
20

【0737】

実施例 238

6 – (4 – ジメチルアミノベンゾイルアミノ) – ヘキサン酸メチルエステル (3/66)

【化314】



30

同様の方法 (J4A) を採用して、4 – ジメチルアミノ安息香酸 (1/66) および 6 – アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から表題の化合物を得た。収率 67%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.16 – 1.92 (m, 6 H); 2.34 (t, J = 7.0 Hz, 2 H); 3.03 (s, 6 H); 3.43 (q, J = 6.0 Hz, 2 H); 3.65 (s, 3 H); 6.00 (bs, 1 H); 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 2 H); 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2 H)。

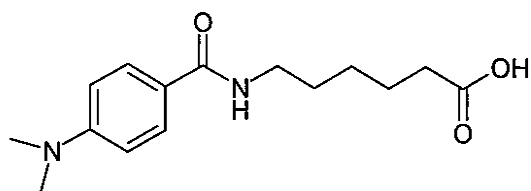
40

【0738】

実施例 239

6 – (4 – ジメチルアミノベンゾイルアミノ) – ヘキサン酸 (4/66)

【化315】



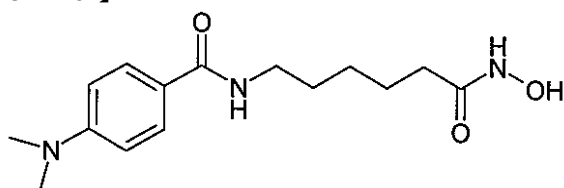
同様の方法（J 5 B）を採用して、6-（4-ジメチルアミノ-ベンゾイルアミノ）-ヘキササン酸メチルエステル（3/66）から表題の化合物を得た。収率87%。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）, δ: 1.16-1.92（m, 6H）; 2.34（t, J=7.0 Hz, 2H）; 3.03（s, 6H）; 3.43（q, J=6.0 Hz, 2H）; 5.97（bs, 1H）; 6.69（d, J=9.0 Hz, 2H）; 7.79（d, J=9.0 Hz, 2H）。 10

【0739】

実施例 240

4-ジメチルアミノ-N-（5-ヒドロキシカルバモイルペンチル）ベンズアミド（PX 089274）

【化316】



20

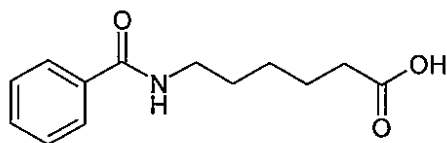
同様の方法（J 5 C）を用いて、6-（4-ジメチルアミノ-ベンゾイルアミノ）-ヘキササン酸（4/66）から表題の化合物を得た。収率71%。M. p. 137-138℃（アセトニトリルから）。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.17-1.1.33（m, 2H）, 1.35-1.56（m, 4H）, 1.93（t, 2H, J=7.5 Hz）, 2.95（s, 6H）, 3.11-3.25（m, 2H）, 6.68（d, 2H, J=8.8 Hz）, 7.69（d, 2H, J=8.8 Hz）, 8.01（t, 1H, J=5.45 Hz）, 8.65（s, 1H）, 10.32（s, 1H）。Symmetry C₈ カラムでのHPLC分析：不純物<1%（カラムサイズ3.9×150mm；移動相は25%アセトニトリル-75% 0.1% H₃PO₄；検出器UV 220nm；サンプル濃度1.0mg/ml、流速0.8ml/分）。C₁₅H₂₃N₃O₃ についての分析理論値：C 61.41, H 7.90, N 14.32。実測値：C 61.87, H 8.08, N 14.01。 30

【0740】

実施例 241

6-ベンゾイルアミノ-ヘキササン酸（4/67）

【化317】



40

（方法J10） 水/ジオキサン（1：1）混合物（30ml）中の6-アミノカプロン酸（2h）（0.982g, 7.5mmol）の溶液に、H₂O（2ml）および塩化ベンゾイル（1/67）（1.16ml, 10mmol）中のNaOH（0.8g, 20mmol）を添加した。この混合物を室温で6時間攪拌し、食塩水（150ml）で希釈した。この混合物をジエチルエーテル（2×25ml）で洗浄し、濃HClでpH4まで 50

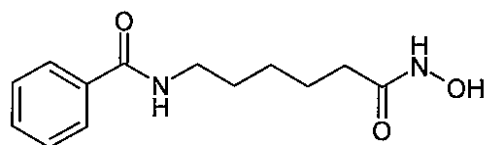
酸性化し、酢酸エチル（ $4 \times 25 \text{ ml}$ ）で抽出した。有機溶液を食塩水（ $3 \times 25 \text{ ml}$ ）で希釈し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、蒸発させた。粗製の表題の化合物（ 1.589 g ， 90% ）を、クロロホルム-酢酸エチル（ $1:2$ ）を溶離液として用いたシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。 $^1\text{H NMR}$ （ CDCl_3 ，HMD S） δ ： $1.18-1.85$ （m， 6H ）； 2.34 （t， $J=7.0 \text{ Hz}$ ， 2H ）； 3.45 （q， $J=6.0 \text{ Hz}$ ， 2H ）； 6.27 （bs， 1H ）； $7.29-7.52$ （m， 3H ）； $7.61-7.85$ （m， 2H ）； 10.41 （bs， 1H ）。

【0741】

実施例 242

N-（5-ヒドロキシカルバモイルペンチル）-ベンズアミド（PX083449）

【化318】



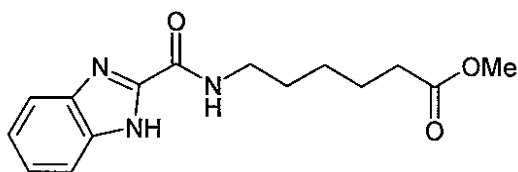
同様の方法（J5C）を採用して、6-ベンゾイルアミノ-ヘキサン酸（4/67）から実施例5の方法により表題の化合物を得た。収率 26% 。M. p. $102-104^\circ\text{C}$ （アセトニトリルから）。 $^1\text{H NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ，HMD S O）， δ ： $1.15-1.1.30$ （m， 2H ）， $1.42-1.50$ （m， 4H ）， 1.87 （t， 2H ， $J=7.0 \text{ Hz}$ ）， 3.16 （dd， 2H ， $J=7.0$ および 5.85 Hz ）， $7.34-7.50$ （m， 3H ）， $7.70-7.80$ （m， 2H ）， 8.37 （t， 1H ， $J=5.45 \text{ Hz}$ ）， 8.60 （s， 1H ）， 10.27 （s， 1H ）。Zorba x SB-C18カラムでのHPLC分析：不純物 1.5% （カラムサイズ $4.6 \times 150 \text{ mm}$ ；移動相の勾配は $30-100\%$ アセトニトリル+ $0.1\% \text{ H}_3\text{PO}_4$ で 10 分；検出器UV 220 nm ；サンプル濃度 0.5 mg/ml 、流速 1.5 ml/分 ）。 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ についての分析理論値：C 62.38 ，H 7.25 ，N 11.19 。実測値：C 62.96 ，H 7.47 ，N 10.65 。

【0742】

実施例 243

6-〔（1H-ベンゾイミダゾール-2-イルカルボニル）アミノ〕ヘキサン酸メチル（3/68）

【化319】



以下の方法を用いて、1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸（1/68）および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩（2c）から表題の化合物を得た。収率 47% （白色固体）。TLC： R_f 0.64 に単一スポット（酢酸エチル、検出-UV- 254 nm ）。

【0743】

（方法J9A） アルゴン雰囲気下にある無水ジメチルホルムアミド（ 3 ml ）中のカルボン酸1/68～1/73（ 2.75 mmol ）の溶液を、氷浴内で冷却し、1，1'-カルボニルジイミダゾール（ 490 mg ， 3.01 mmol ）を添加した。この混合物

10

20

30

40

50

を30分間攪拌し、次にトリエチルアミン(1.0ml、7.2mmol)、続いて無水ジメチルホルムアミド(3ml)中の6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩(2c)(2.75mmol)の溶液を添加した。この反応混合物を氷浴の温度にて1時間、そして室温で20時間攪拌し、50mlの食塩水で希釈し、酢酸エチル(3×25ml)で抽出した。有機相を食塩水、5% NaHCO₃、食塩水、飽和KH₂PO₄および食塩水で洗浄した。有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル(20g)にてクロロホルム-酢酸エチルを溶離液として用いて精製して、対応するアミドエステル誘導体3/68~3/73を得た。

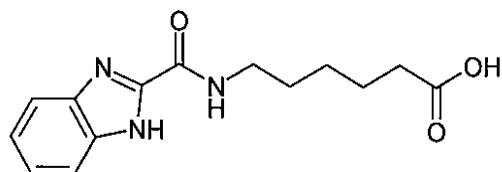
【0744】

実施例244

10

6-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルカルボニル)アミノ]ヘキサン酸(4/68)

【化320】



以下の方法を用いて、6-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルカルボニル)アミノ]ヘキサン酸メチル(3/68)から表題の化合物を得た。収率79%。TLC: R_f 0.10に単一スポット(酢酸エチル、検出-UV-254nm)。

20

【0745】

(方法J9B) 粗製エステル3/68~3/73(1.5~2mmol)を5mlのテトラヒドロフランに溶解し、この混合物に、1M LiOH(2当量)の水溶液を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、2M HClでpH3まで酸性化した。粗生成物を酢酸エチル(3×20ml)で抽出した。有機相を食塩水(3×10ml)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルにて酢酸エチルを溶離液として用いてクロマトグラフィーにかけて、表題の化合物4/68~4/73を得た。

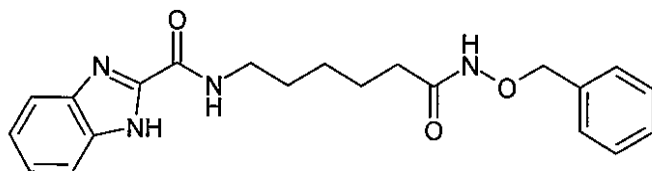
【0746】

30

実施例245

N-{6-[(ベンジルオキシ)アミノ]-6-オキソヘキシル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド(5/68)

【化321】



以下の方法を用いて、6-[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルカルボニル)アミノ]ヘキサン酸(4/68)および塩酸O-ベンジルヒドロキシルアミンから表題の化合物を得た。収率54%(白色固体)。TLC: R_f 0.43に単一スポット(クロロホルム-メタノール、10:1、検出-UV-254nm)。

40

【0747】

(方法J9C) アルゴン雰囲気下にある無水ジメチルホルムアミド中の適当なアミド酸4/68~4/73(1mmol/1ml)の溶液を氷浴内で冷却し、カルボニルジイミダゾール(1.1当量)を添加した。得られた混合物を氷浴の温度にて30分間攪拌し、次にトリエチルアミン(4.5当量)、続いて無水ジメチルホルムアミド中の塩酸O-ベンジルヒドロキシルアミン(1.5当量)の溶液を添加した。この混合物を氷浴の温度に

50

て1時間、そして室温で20時間攪拌した。この反応混合物を食塩水で希釈し、化合物5/72および5/73を濾過してとり、シリカゲルによるクロマトグラフィーにかけた。他の生成物5/68~5/71の場合は、この混合物を酢酸エチル(3×25ml)で抽出した。有機相を食塩水、5% NaHCO₃、食塩水、飽和KH₂PO₄および食塩水で洗浄した。有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルにて酢酸エチルを溶離液として用いて精製して、表題の化合物5/68~5/73を得た。

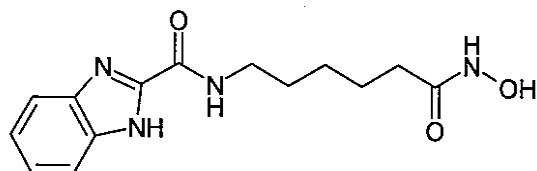
【0748】

実施例246

1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸 (5-ヒドロキシカルバモイルペンチル) アミド (PX105824)

10

【化322】



以下の方法を用いて、N-{6-[(ベンジルオキシ)アミノ]-6-オキソヘキシル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボキサミド(5/68)から表題の化合物を得た。収率79%。M. p. 201°C (dec.)。¹H NMR (DMSO-d₆, H₂O), δ: 1.07-1.68 (m, 6H); 1.78-2.04 (m, 2H); 3.05-3.48 (m, 2H); 7.14-7.35 (m, 2H); 7.44-7.76 (m, 2H); 8.01 (s, 1H); 8.83 (t, 1H, J=6.0 Hz); 10.30 (s, 1H); 13.14 (s, 1H)。Zorbax SB C₁₈ カラムでのHPLC分析: 不純物3.5% (カラムサイズ4.6×150mm; 移動相アセトニトリル-0.1% H₃PO₄, 15:85; サンプル濃度0.05mg/ml; 流速1.5ml/分; 検出器: UV 220nm)。C₁₄H₁₈N₄O₃ についての分析理論値、%: C 57.92, H 6.25, N 19.29。実測値、%: C 57.28, H 6.30, N 18.53。

20

【0749】

(方法J9D) ベンジルオキシアミド5/68~5/73(1mmol)をメタノール(10ml)に溶解し、50mgの5% Pd/C触媒を添加した。この懸濁液を水素雰囲気下で1~2時間激しく攪拌した(TLCにより調節)。得られた反応混合物を少量のシリカゲルで濾過し、この溶媒をメタノールで洗浄し、1つに合わせた濾液を減圧蒸発させた。粗生成物をアセトニトリルから結晶化して、対応するヒドロキサム酸を得た。

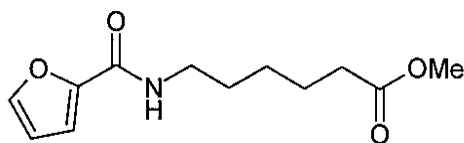
30

【0750】

実施例247

6-[(フラン-2-カルボニル)-アミノ]-ヘキサン酸メチルエステル(3/69)

【化323】



40

同様の方法()を採用して、フラン-2-カルボン酸(1/69)および6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩(2c)から表題の化合物を得た。収率89%(白色固体)。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.15-1.80 (m, 6H); 2.34 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.36 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3.63 (s, 3H); 6.25 (br s, 1H); 6.50 (dd, J=4.0 および 2.0 Hz, 1H); 7.10 (d, J=4.0 Hz, 1H); 7.45

50

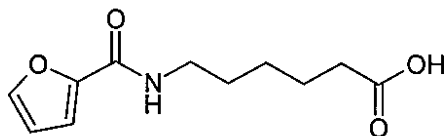
(d, $J = 2.0$ Hz, 1H)。

【0751】

実施例 248

6-[(フラン-2-カルボニル)-アミノ]-ヘキサン酸 (4/69)

【化324】



10

同様の方法 () を採用して、6-[(フラン-2-カルボニル)-アミノ]-ヘキサン酸メチルエステル (3/69) から表題の化合物を得た。収率 97%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , HMDSO) δ : 1.20–1.78 (m, 6H); 2.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); 3.36 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H); 6.30 (br s, 1H); 6.51 (dd, $J = 4.0$ および 2.0 Hz, 1H); 7.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H); 7.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)。

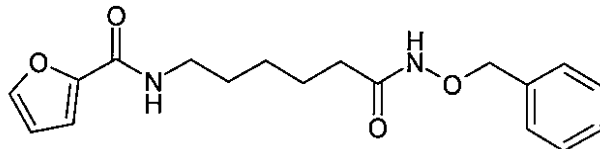
【0752】

実施例 249

6-[(フラン-2-カルボニル)-アミノ]-ヘキサン酸ベンジルオキシアミド (5/69)

20

【化325】



同様の方法 () を採用して、6-[(フラン-2-カルボニル)-アミノ]-ヘキサン酸 (4/69) および塩酸 O-ベンジルヒドロキシルアミンから表題の化合物を得た。収率 84% (白色固体)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , HMDSO) δ : 1.18–1.78 (m, 6H); 1.92–2.20 (m, 2H); 3.36 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H); 4.87 (s, 2H); 6.38 (br s, 1H); 6.45 (dd, $J = 4.0$ および 2.0 Hz, 1H); 7.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H); 7.36 (s, 5H); 7.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)。

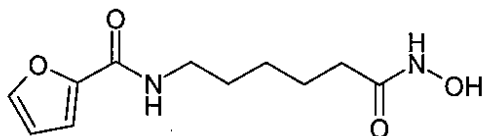
30

【0753】

実施例 250

フラン-2-カルボン酸 (5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチル)-アミド (PX105826)

【化326】



40

同様の方法 () を採用して、6-[(フラン-2-カルボニル)-アミノ]-ヘキサン酸ベンジルオキシアミド (5/69) から表題の化合物を得た。収率 82%。M. p. 113.5–115°C (アセトニトリルから)。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO) δ : 1.12–1.60 (m, 6H); 1.85–2.0 (m, 2H); 3.09–3.22 (m, 2H); 6.60 (dd, $J = 1.6$ および 3.4 Hz, 1H); 7.05 (dd, $J = 0.8$ および 3.6 Hz, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.26–8.40 (m, 1H); 8.66 (s, 1H); 10

50

． 3 3 (s, 1H)。Zorba x S B C₁₈ カラムでの HPLC 分析：不純物 1 % (カラムサイズ 4. 6 × 1 5 0 mm；移動相 1 5 % アセトニトリル + 8 5 % 0. 1 % H₃ P O₄；サンプル濃度 1. 0 m g / m l；流速 1. 5 m l / 分；検出器：U V 2 2 0 n m)。C₁₁ H₁₆ N₂ O₄ についての分析理論値、%：C 5 4. 9 9, H 6. 7 1, N 1 1. 6 6。実測値、%：C 5 5. 8 9, H 7. 0 6, N 1 1. 2 3。

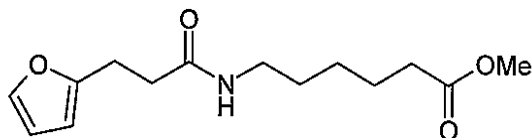
【0 7 5 4】

実施例 2 5 1

6 - (3 - フラン - 2 - イル - プロピオニルアミノ) - ヘキサン酸メチルエステル (3 / 7 0)

10

【化 3 2 7】



同様の方法 () を採用して、3 - フラン - 2 - イル - プロピオン酸 (1 / 7 0) および 6 - アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2 c) から表題の化合物を得た。収率 9 2 % (白色固体)。¹ H N M R (C D C l₃, H M D S O) δ: 1. 3 8 - 2. 1 8 (m, 8 H) ; 2. 4 9 (t, J = 7. 0 H z, 2 H) ; 2. 8 9 (t, J = 7. 0 H z, 2 H) ; 3. 4 3 (q, J = 6. 0 H z, 2 H) ; 3. 6 3 (s, 3 H) ; 5. 7 0 (b r s, 1 H) ; 6. 0 0 (d, J = 4. 0 H z, 1 H) ; 6. 3 0 (d d, J = 4. 0 および 2. 0 H z, 1 H) ; 7. 3 1 (m, 1 H)。

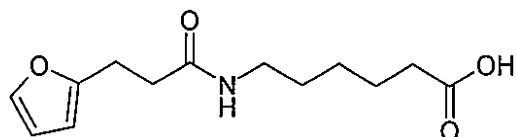
20

【0 7 5 5】

実施例 2 5 2

6 - (3 - フラン - 2 - イル - プロピオニルアミノ) - ヘキサン酸 (4 / 7 0)

【化 3 2 8】



30

同様の方法 () を採用して、6 - (3 - フラン - 2 - イル - プロピオニルアミノ) - ヘキサン酸メチルエステル (3 / 7 0) から表題の化合物を得た。収率 7 4 %。¹ H N M R (C D C l₃, H M D S O) δ: 1. 3 5 - 2. 1 2 (m, 8 H) ; 2. 5 0 (t, J = 7. 0 H z, 2 H) ; 2. 9 0 (t, J = 7. 0 H z, 2 H) ; 3. 4 3 (q, J = 6. 0 H z, 2 H) ; 5. 8 0 (b r s, 1 H) ; 6. 0 2 (d, J = 4. 0 H z, 1 H) ; 6. 3 3 (d d, J = 4. 0 および 2. 0 H z, 1 H) ; 7. 5 1 - 7. 8 0 (m, 1 H)。

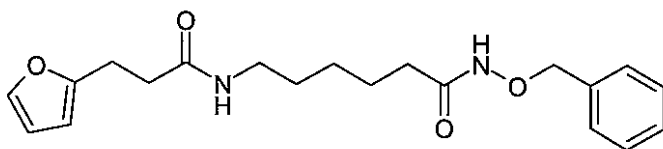
【0 7 5 6】

実施例 2 5 3

6 - (3 - フラン - 2 - イル - プロピオニルアミノ) - ヘキサン酸ベンジルオキシアミド (5 / 7 0)

40

【化 3 2 9】



同様の方法 () を採用して、6 - (3 - フラン - 2 - イル - プロピオニルアミノ) - ヘキサン酸 (4 / 7 0) および塩酸 O - ベンジルヒドロキシルアミンから表題の化合物を得た

50

。収率 81% (白色固体)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , HMDSO) δ : 1.56–2.27 (m, 8H); 2.49 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H); 2.96 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H); 3.23 (q, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H); 4.92 (s, 2H); 5.81 (br s, 1H); 6.00 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H); 6.25 (dd, $J=4.0$ および 2.0 Hz , 1H); 7.29 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H); 7.40 (s, 5H)。

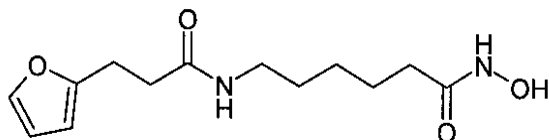
【0757】

実施例 254

6-(3-フラン-2-イル-プロピオニルアミノ)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド (PX105827)

10

【化330】



同様の方法 () を採用して、6-(3-フラン-2-イル-プロピオニルアミノ)-ヘキサン酸ベンジルオキシアミド (5/70) から表題の化合物を得た。収率 50%。M.p. 127–128°C (アセトニトリルから)。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO) δ : 1.12–1.55 (m, 6H); 1.92 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H); 2.36 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H); 2.81 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H); 2.90–3.10 (m, 2H); 6.05 (dd, $J=1.0$ および 3.0 Hz , 1H); 6.33 (dd, $J=1.8$ および 3.0 Hz , 1H); 7.48 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 1H); 7.71–7.93 (m, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.33 (s, 1H)。Zorbax SB C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 2.3% (カラムサイズ 4.6×150 mm; 移動相は 20% アセトニトリル + 80% 0.1% H_3PO_4 ; サンプル濃度 1.0 mg/ml; 流速 1.5 ml/分; 検出器: UV 220 nm)。C₁₃H₂₀N₂O₄ についての分析理論値、%: C 58.19, H 7.51, N 10.44。実測値、%: C 58.65, H 7.91, N 10.11。

20

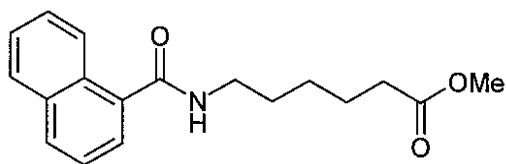
30

【0758】

実施例 255

6-[(ナフタレン-1-カルボニルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/71)]

【化331】



40

同様の方法 () を採用して、ナフタレン-1-カルボン酸 (1/71) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から表題の化合物を得た。収率 68% (白色固体)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , HMDSO) δ : 1.25–1.89 (m, 6H); 2.32 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H); 3.49 (q, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H); 3.61 (s, 3H); 6.03 (br s, 1H); 7.27–7.65 (m, 4H); 7.72–7.96 (m, 2H); 8.18–8.40 (m, 1H)。

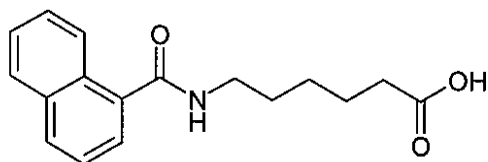
【0759】

実施例 256

6-[(ナフタレン-1-カルボニルアミノ)-ヘキサン酸 (4/71)]

50

【化 3 3 2】



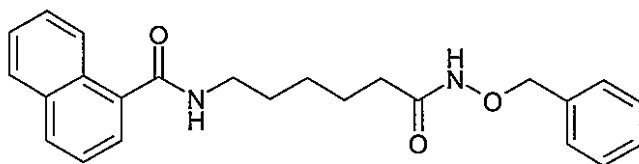
同様の方法 () を採用して、6-[(1-naphthyl)amino]hexanoic acid (3/71) から表題の化合物を得た。収率 83%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.25-1.89 (m, 6H); 2.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H); 3.47 (q, J = 6.0 Hz, 2H); 5.97 (br s, 1H); 7.27-7.65 (m, 4H); 7.72-7.97 (m, 2H); 8.20-8.40 (m, 1H)。

【0760】

実施例 257

6-[(1-naphthyl)amino]hexanoic acid benzyl oxycarbonyl amide (5/71)

【化 3 3 3】



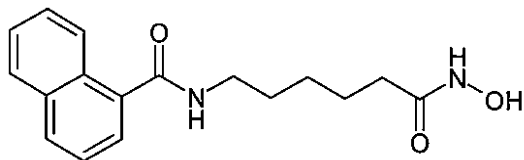
同様の方法 () を採用して、6-[(1-naphthyl)amino]hexanoic acid (4/71) および塩酸 O-benzylhydroxylamine から表題の化合物を得た。収率 64% (白色固体)。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.14-1.83 (m, 6H); 1.89-2.29 (m, 2H); 3.47 (q, J = 6.0 Hz, 2H); 4.85 (s, 2H); 6.05 (br s, 1H); 7.27-7.67 (m, 9H); 7.74-8.00 (m, 2H); 8.12-8.38 (m, 1H)。

【0761】

実施例 258

1-naphthoic acid (5-hydroxycarbonylpentyl) amide (PX 105828)

【化 3 3 4】



同様の方法 () を採用して、6-[(1-naphthyl)amino]hexanoic acid benzyl oxycarbonyl amide (5/71) から表題の化合物を得た。収率 84%。M. p. 118~119°C (アセトニトリルから)。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.25-1.46 (m, 2H); 1.47-1.74 (m, 4H); 1.94-2.06 (m, 2H); 3.35 (dd, J = 6.2 および 12.6 Hz, 2H); 7.46-7.60 (m, 4H); 7.86-7.95 (m, 2H); 8.14-8.24 (m, 2H); 8.45 (br s, 1H); 10.39 (s, 1H)。Zorbax SB C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 2.2% (カラムサイズ 4.6 × 150 mm; 移動相は 25% アセトニトリル + 75% 0.1% H₃

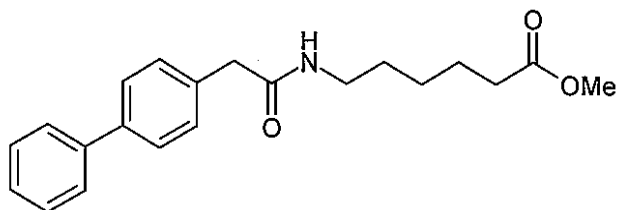
PO₄ ; サンプル濃度 1.0 mg/ml ; 流速 1.5 ml/分 ; 検出器 : UV 220 nm)。C₁₇H₂₀N₂O₃ についての分析理論値、% : C 67.98, H 6.71, N 9.33。実測値、% : C 68.18, H 6.91, N 9.07。

【0762】

実施例 259

6-(2-ビフェニル-4-イル-アセチルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/72)

【化335】



10

同様の方法 () を採用して、ビフェニル-4-イル-酢酸 (1/72) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から表題の化合物を得た。収率 79% (白色固体)。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ : 1.09-1.89 (m, 6H) ; 1.27 (t, J=7.0 Hz, 2H) ; 3.20 (q, J=6.0 Hz, 2H) ; 3.58 (s, 2H) ; 3.65 (s, 3H) ; 5.43 (br s, 1H) ; 7.18-7.74 (m, 9H)。

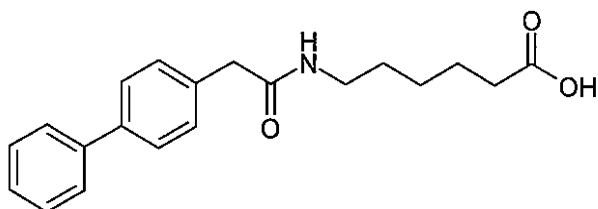
20

【0763】

実施例 260

6-(2-ビフェニル-4-イル-アセチルアミノ)-ヘキサン酸 (4/72)

【化336】



30

同様の方法 () を採用して、6-(2-ビフェニル-4-イル-アセチルアミノ)-ヘキサン酸メチルエステル (3/72) から表題の化合物を得た。収率 87%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ : 1.09-1.69 (m, 6H) ; 2.32 (t, J=7.0 Hz, 2H) ; 3.20 (q, J=6.0 Hz, 2H) ; 3.61 (s, 2H) ; 5.43 (br s, 1H) ; 7.29-7.69 (m, 9H)。

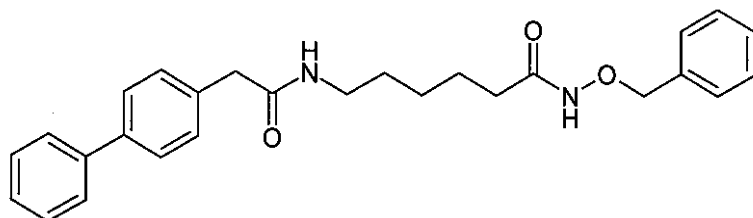
【0764】

実施例 261

6-(2-ビフェニル-4-イル-アセチルアミノ)-ヘキサン酸ベンジルオキシアミド (5/72)

40

【化337】



同様の方法 () を採用して、6-(2-ビフェニル-4-イル-アセチルアミノ)-ヘキ

50

サン酸 (4/72) および塩酸 O-ベンジルヒドロキシルアミンから表題の化合物を得た。収率 67% (白色固体)。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.07–1.69 (m, 6H); 1.85–2.23 (m, 2H); 3.18 (q, J = 6.0 Hz, 2H); 3.58 (s, 2H); 4.87 (s, 2H); 5.56 (br s, 1H); 7.29–7.65 (m, 14H)。

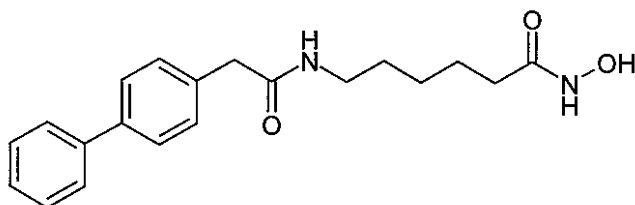
【0765】

実施例 262

6-(2-ビフェニル-4-イル-アセチルアミノ)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド (PX106488)

【化338】

10



同様の方法 () を採用して、6-(2-ビフェニル-4-イル-アセチルアミノ)-ヘキサン酸ベンジルオキシアミド (5/72) から表題の化合物を得た。収率 73%。M.p. 226–227°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 11.25–1.48 (m, 6H); 1.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 3.35 (q, J = 6.0 Hz, 2H); 3.42 (s, 2H); 7.26–7.54 (m, 5H); 7.56–7.69 (m, 4H); 8.04 (t, J = 6.0 Hz, 1H); 8.65 (s, 1H); 10.33 (s, 1H)。Zorbax SB C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 3.5% (カラムサイズ 4.6 × 150 mm; 移動相の勾配は 40 ~ 100% アセトニトリル + 0.1% H₃PO₄ で 10 分; サンプル濃度 0.3 mg/ml; 流速 1.5 ml/分; 検出器: UV 254 nm)。C₂₀H₂₄N₂O₃ についての分析理論値、%: C 70.57, H 7.11, N 8.23。実測値、%: C 69.33, H 7.24, N 8.15。

20

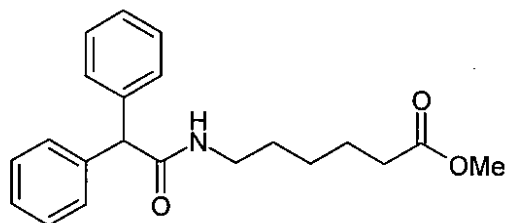
【0766】

30

実施例 263

6-ジフェニルアセチルアミノ-ヘキサン酸メチルエステル (3/73)

【化339】



同様の方法 () を採用して、ジフェニル-酢酸 (1/73) および 6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩 (2c) から表題の化合物を得た。収率 79% (白色固体)。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.05–1.81 (m, 6H); 2.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H); 3.25 (q, J = 6.0 Hz, 2H); 3.65 (s, 3H); 4.94 (s, 1H); 5.63 (br s, 1H); 7.09–7.54 (m, 10H)。

40

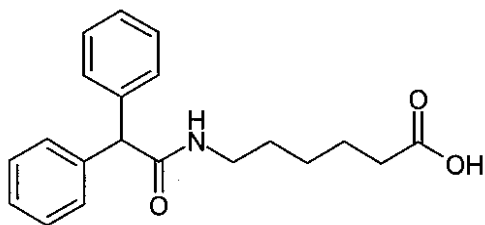
【0767】

実施例 264

6-ジフェニルアセチルアミノ-ヘキサン酸 (4/73)

【化340】

50



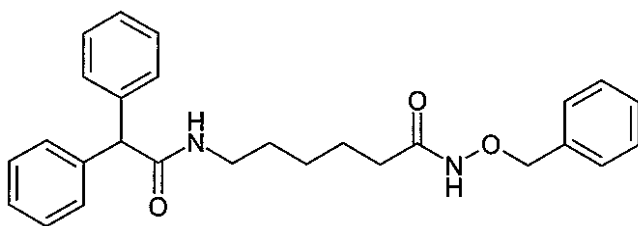
同様の方法 () を採用して、6-ジフェニルアセチルアミノヘキサン酸メチルエステル (3/73) から表題の化合物を得た。収率80%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.01–1.81 (m, 6H); 2.27 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.27 (q, J=6.0 Hz, 2H); 4.92 (s, 1H); 5.60 (br s, 1H); 7.07–7.56 (m, 10H); 9.69 (br s, 1H)。

【0768】

実施例 265

6-ジフェニルアセチルアミノヘキサン酸ベンジルオキシアミド (5/73)

【化341】



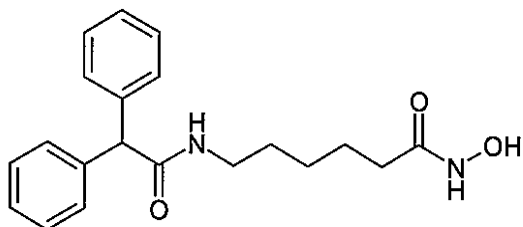
同様の方法 () を採用して、6-ジフェニルアセチルアミノヘキサン酸 (4/73) および塩酸O-ベンジルヒドロキシルアミンから表題の化合物を得た。収率73% (白色固体)。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.03–1.74 (m, 6H); 1.78–2.20 (m, 2H); 3.23 (q, J=6.0 Hz, 2H); 4.83 (s, 2H); 4.87 (s, 1H); 5.69 (br s, 1H); 7.05–7.52 (m, 15H)。

【0769】

実施例 266

6-ジフェニルアセチルアミノヘキサン酸ヒドロキシアミド (PX106489)

【化342】



同様の方法 () を採用して、6-ジフェニルアセチルアミノヘキサン酸ベンジルオキシアミド (5/73) から表題の化合物を得た。収率80%。M. p. 55–56 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.15–1.6 (m, 6H); 1.90 (t, J=7.2 Hz, 2H); 3.05 (q, J=6.0 Hz, 2H); 4.90 (s, 1H); 7.12–7.34 (m, 10H); 8.23 (t, J=6.0 Hz, 1H); 8.65 (s, 1H); 10.32 (s, 1H)。Zorbax SB C₁₈ カラムでのHPLC分析: 不純物2% (カラムサイズ4.6 × 150 mm; 移動相の勾配は40~100%アセトニトリル+0.1% H₃PO₄ で10分; サンプル濃度1.0 mg/ml; 流速 1.5 ml/分; 検出器: UV 254 nm

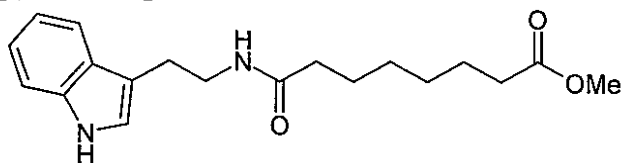
）。 $C_{20}H_{24}N_2O_3$ についての分析理論値、%：C 70.57, H 7.11, N 8.23。実測値、%：C 70.23, H 7.19, N 7.91。

【0770】

実施例 267

7-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチルカルバモイル]-ヘプタン酸メチルエステル (7/74)

【化343】



10

以下の方法を用いて、スベリン酸モノメチルエステル (6c) および 2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン (1/74) から実施例 12 の方法により表題の化合物を得た。収率 84%。 ^1H NMR ($CDCl_3$, HMDSO) δ : 1.05-1.81 (m, 8H); 2.07 (t, $J=8.0$ Hz, 2H); 2.27 (t, $J=8.0$ Hz, 2H); 2.96 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.56 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.65 (s, 3H); 5.52 (br s, 1H); 6.98-7.72 (m, 5H); 8.38 (s, 1H)。

【0771】

20

(方法 J12A) アルゴン雰囲気下にある無水ジメチルホルムアミド (3ml) 中のジカルボン酸モノメチル (またはエチル) エステル 6a、6b または 6c (2.75 mmol) の溶液を、氷浴内で冷却し、この溶液に、カルボニルジイミダゾール (490 mg、3.01 mmol) を添加した。この混合物を氷浴の温度にて 30 分間攪拌し、次にジメチルホルムアミド (3ml) 中の適当なアミン 1/74、1/76~1/82 (2.75 mmol) の溶液を添加した (7/79 の合成の場合には、1.0 ml のトリエチルアミンを更に添加した)。この反応混合物を氷浴の温度にて 1 時間、そして室温で 20 時間攪拌した。次に、この混合物に食塩水 (50 ml) を補充し、酢酸エチル (3×25 ml) で抽出した。有機相を食塩水、5% $NaHCO_3$ 、食塩水、飽和 KH_2PO_4 および食塩水で洗浄した。有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル (20 g) でクロロホルム-酢酸エチルを溶離液として用いて精製して、対応する反応生成物 7/74~7/83 を得た。

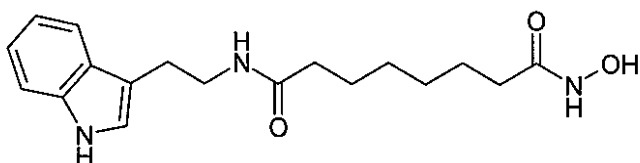
30

【0772】

実施例 268

オクタン二酸ヒドロキシアミド [2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド (PX116216)

【化344】



40

以下の方法を用いて、7-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチルカルバモイル]-ヘプタン酸メチルエステル (7/74) から実施例 12 の方法により表題の化合物を得た。収率 49%。M. p. 118.5-120°C。 ^1H NMR ($DMSO-d_6$, HMDSO), δ : 1.12-1.32 (m, 4H); 1.46 (br t, $J=6.5$ Hz, 4H); 1.93 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 2.04 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 2.79 (t, $J=7.4$ Hz, 2H); 3.25-3.40 (m, H_2O のシグナルとオーバーラップ); 6.90-7.16 (m, 3H); 7.32 (d, $J=7.4$ Hz, 1H); 7.52 (d, $J=7.4$ Hz,

50

1 H) ; 7.86 (t, J=5.9 Hz, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 10.33 (s, 1H) ; 10.78 (s, 1H)。Zorbax SB-C18 カラムでの HPLC 分析：不純物 1.3% (カラムサイズ 4.6 × 150 mm ; 移動相の勾配は 30 ~ 100% アセトニトリル + 0.1% H₃PO₄ で 10 分 ; 検出器 UV 220 nm ; サンプル濃度 0.75 mg/ml、流速 1.5 ml/分)。C₁₈H₂₅N₃O₃ についての分析理論値：C 65.24, H 7.60, N 12.68。実測値：C 65.20, H 7.60, N 12.71。

【0773】

(方法 J12B) 適当なアミドエステル 7/74 ~ 7/83 (1 mmol) をメタノール (3 ~ 5 ml) に溶解し、得られた混合物に、メタノール (3 ml) 中の塩酸ヒドロキシルアミン (278 mg、4 mmol) の溶液および NaOH (320 mg、8 mmol) の水 (1 ml) 溶液を添加した。15 ~ 45 分間攪拌した後 (TLC で調節)、得られた混合物を 1 N HCl で pH 3 まで酸性化し、酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出した。微量の水を除去するために、有機相を、減圧下でベンゼンを数回添加することにより蒸発させた。粗生成物を少量の酢酸エチルで洗浄し、アセトニトリルから結晶化して、対応するヒドロキサム酸を得た。

10

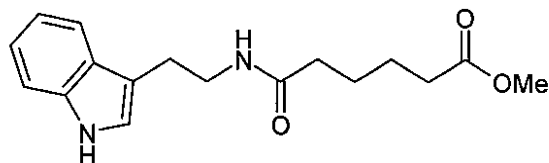
【0774】

実施例 269

5-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチルカルバモイル]-ペンタン酸メチルエステル (7/75)

20

【化345】



同様の方法 () を採用して、アジピン酸モノメチルエステル (6A) および 2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン (1/74) から実施例 12 の方法により表題の化合物を得た。収率 73%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.34 - 1.78 (m, 4H) ; 1.92 - 2.41 (m, 4H) ; 2.94 (t, J=6.0 Hz, 2H) ; 3.54 (t, J=6.0 Hz, 2H) ; 3.63 (s, 3H) ; 5.63 (br s, 1H) ; 6.94 - 7.69 (m, 5H) ; 8.36 (s, 1H)。

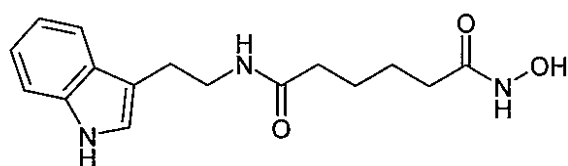
30

【0775】

実施例 270

ヘキサニ二酸ヒドロキシアミド [2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド (PX116217)

【化346】



40

同様の方法 () を採用して、5-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチルカルバモイル]-ペンタン酸メチルエステル (7/75) から実施例 12 の方法により表題の化合物を得た。収率 68%。M. p. 121 - 122.5 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.38 - 1.58 (m, 4H) ; 1.86 - 2.18 (m, 4H) ; 2.72 - 2.88 (m, 2H) ; 3.28 - 3.38 (m, H₂O のシグナルとオーバーラップ) ; 6.80 - 7.25 (m, 3H) ; 7.32 (d, J=7.4 Hz, 1H) ; 7.52 (d, J=7.4 Hz, 1H) ; 7.82

50

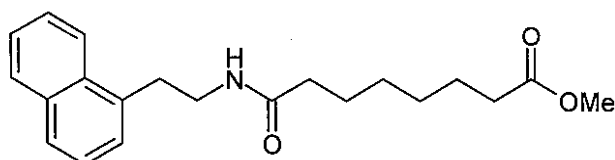
7.95 (m, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.34 (s, 1H); 10.79 (s, 1H)。Zorbax SB-C18カラムでのHPLC分析：不純物1.3% (カラムサイズ4.6×150mm; 移動相の勾配は30~100%アセトニトリル+0.1% H₃PO₄で10分; 検出器UV 230nm; サンプル濃度0.6mg/ml、流速1.5ml/分)。C₁₆H₂₁N₃O₃についての分析理論値：C 63.35, H 6.98, N 13.85。実測値：C 63.29, H 6.99, N 13.91。

【0776】

実施例271

7-(2-ナフタレン-1-イル-エチルカルバモイル)-ヘプタン酸メチルエステル (107/76)

【化347】



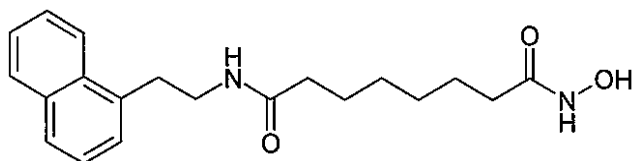
同様の方法()を採用して、スベリン酸モノメチルエステル(6c)および2-ナフタレン-1-イル-エチルアミン(1/76)から実施例12の方法により表題の化合物を得た。収率70%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.12-1.82 (m, 8H); 2.16 (t, J=7.0 Hz, 2H); 2.25 (t, J=7.0 Hz, 2H); 2.78 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.52 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3.63 (s, 3H); 5.56 (br s, 1H); 7.32-7.67 (m, 4H); 7.67-8.11 (m, 3H)。 20

【0777】

実施例272

オクタン二酸ヒドロキシアミド (2-ナフタレン-1-イル-エチル)-アミド (PX116224)

【化348】



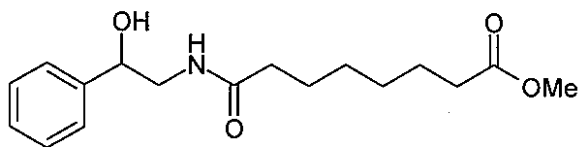
同様の方法()を採用して、7-(2-ナフタレン-1-イル-エチルカルバモイル)-ヘプタン酸メチルエステル(7/76)から実施例12の方法により表題の化合物を得た。収率63%。M.p. 120-121.5°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.12-1.30 (m, 4H); 1.48-1.58 (m, 4H); 1.93 (t, J=7.0 Hz, 2H); 2.04 (t, J=7.2 Hz, 2H); 3.08-3.26 (m, 2H); 3.28-3.42 (m, 2H); 7.30-7.62 (m, 4H); 7.78 (d, J=7.8 Hz, 1H); 7.86-8.20 (m, 2H); 8.14-8.22 (m, 1H); 8.66 (d, J=1.2 Hz, 1H); 10.33 (s, 1H)。Symmetry C₈カラムでのHPLC分析：不純物1.3% (カラムサイズ3.9×150mm; 移動相は35%アセトニトリル-65% 0.1 Mリン酸緩衝液(pH 2.5); 検出器UV 220nm; サンプル濃度0.4mg/ml、流速1.3ml/分)。C₂₀H₂₆N₂O₃についての分析理論値：C 70.15, H 7.65, N 8.18。実測値：C 69.76, H 7.63, N 8.22。 40

【0778】

実施例 273

7-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘプタン酸メチルエステル (7/77)

【化 349】



10

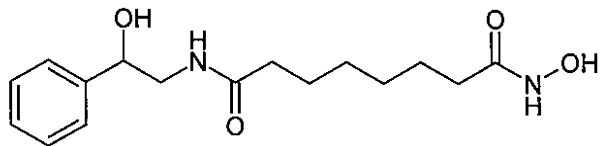
同様の方法 () を採用して、スベリン酸モノメチルエステル (6c) および 2-アミノ-1-フェニル-エタノール (1/77) から実施例 12 の方法により表題の化合物を得た。収率 47%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.03-1.76 (m, 8H); 2.16 (t, J=7.0 Hz, 2H); 2.29 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.01-3.92 (m, 2H); 3.63 (s, 3H); 4.81 (q, J=3.5 Hz, 1H); 6.09 (br s, 1H); 7.32 (s, 5H)。

【0779】

実施例 274

オクタン二酸ヒドロシミアミド (2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-アミド (P X116226) 20

【化 350】



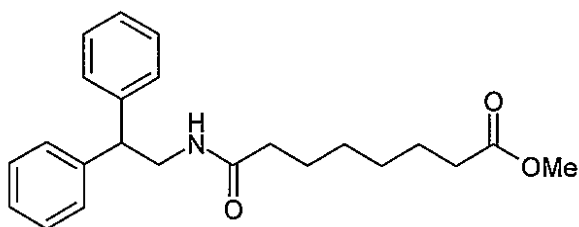
同様の方法 () を採用して、7-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘプタン酸メチルエステル (7/77) から実施例 12 の方法により表題の化合物を得た。収率 55%。M. p. 100-102 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.12-1.30 (m, 4H); 1.36-1.56 (m, 4H); 1.92 (t, J=7.2 Hz, 2H); 2.04 (t, J=7.2 Hz, 2H); 3.00-3.16 (m, 1H); 3.18-3.38 (m, H₂O のシグナルとオーバーラップ); 4.52-4.64 (m, 1H); 5.43 (d, J=4.4 Hz, 1H); 7.18-7.36 (m, 5H); 7.82 (t, J=5.2 Hz, 1H); 8.65 (s, 1H); 10.32 (s, 1H)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 1.8% (カラムサイズ 3.9 × 150 mm; 移動相は 20% アセトニトリル-80% 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5)); 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml、流速 1.0 ml/分)。C₁₆H₂₄N₂O₄ についての分析理論値: C 62.32, H 7.84, N 9.08。実測値: C 62.23, H 7.84, N 8.97。 30 40

【0780】

実施例 275

7-(2,2-ジフェニル-エチルカルバモイル)-ヘプタン酸メチルエステル (7/78)

【化 351】



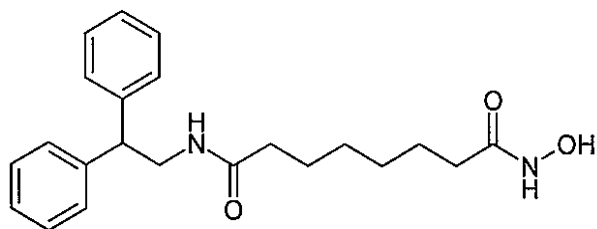
同様の方法 () を採用して、スベリン酸モノメチルエステル (6 c) および 2, 2-ジフェニルーエチルアミン (1 / 7 8) から実施例 1 2 の方法により表題の化合物を得た。収率 8 3 %。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , HMDSO) δ : 1. 0 5 – 1. 1 6 (m, 8 H) ; 2. 0 3 (t, $J = 7. 0 \text{ Hz}$, 2 H) ; 2. 2 5 (t, $J = 7. 0 \text{ Hz}$, 2 H) ; 3. 6 3 (s, 3 H) ; 3. 7 3 – 4. 0 1 (m, 2 H) ; 4. 1 8 (t, $J = 7. 0 \text{ Hz}$, 1 H) ; 5. 4 5 (t, $J = 6. 0 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7. 1 6 – 7. 3 6 (m, 1 0 H) 。

【 0 7 8 1 】

実施例 2 7 6

オクタン二酸 (2, 2-ジフェニルーエチル) – アミドヒドロキシアミド (P X 1 1 7 2 4 9)

【 化 3 5 2 】



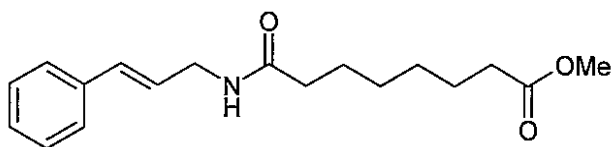
同様の方法 () を採用して、7- (2, 2-ジフェニルーエチルカルバモイル) – ヘプタン酸メチルエステル (7 / 7 8) から実施例 1 2 の方法により表題の化合物を得た。収率 8 3 %。 $M. p.$ 1 2 3 – 1 2 3. 5 $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO) , δ : 0. 9 5 – 1. 2 2 (m, 4 H) ; 1. 2 4 – 1. 5 0 (m, 4 H) ; 1. 8 9 (t, $J = 7. 2 \text{ Hz}$, 2 H) ; 1. 9 2 (t, $J = 7. 4 \text{ Hz}$, 2 H) ; 3. 6 7 (d d, $J = 5. 6$ および $7. 8 \text{ Hz}$, 2 H) ; 4. 1 8 (t, $J = 7. 8 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7. 1 1 – 7. 3 3 (m, 1 0 H) ; 7. 8 2 (t, $J = 5. 6 \text{ Hz}$, 1 H) ; 8. 6 6 (d, $J = 1. 6 \text{ Hz}$, 1 H) ; 1 0. 3 2 (s, 1 H) 。 Symmetry C_8 カラムでの HPLC 分析: 不純物 1. 6 % (カラムサイズ $3. 9 \times 150 \text{ mm}$; 移動相は 4 0 % アセトニトリル – 6 0 % 0. 1 M リン酸緩衝液 ($\text{pH } 2. 5$) ; 検出器 $\text{UV } 220 \text{ nm}$; サンプル濃度 0. 8 mg/ml 、流速 1. 2 ml/分) 。 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ についての分析理論値: $\text{C } 71. 71$, $\text{H } 7. 66$, $\text{N } 7. 60$ 。 実測値: $\text{C } 71. 63$, $\text{H } 7. 68$, $\text{N } 7. 57$ 。

【 0 7 8 2 】

実施例 2 7 7

7- (3-フェニルーアリルカルバモイル) – ヘプタン酸メチルエステル (7 / 7 9)

【 化 3 5 3 】



同様の方法 () を採用して、スベリン酸モノメチルエステル (6 c) および 3-フェニルーアリルアミン (1 / 7 9) から実施例 1 2 の方法により表題の化合物を得た。収率 6 4

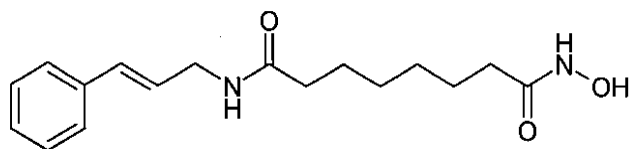
%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , HMDSO) δ : 1.16–1.83 (m, 8H); 2.21 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H); 2.29 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H); 3.63 (s, 3H); 4.03 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H); 5.56 (br s, 1H); 6.14 (dt, $J=16.0$ および 6.0 Hz , 1H); 6.52 (d, $J=16.0\text{ Hz}$, 1H); 7.29 (s, 5H)。

【0783】

実施例 278

オクタン二酸ヒドロキシアミド (3-フェニル-アリル)-アミド (PX117416)

【化354】



10

同様の方法 () を採用して、7-(3-フェニル-アリルカルバモイル)-ヘプタン酸メチルエステル (7/79) から実施例 12 の方法により表題の化合物を得た。収率 64%。M. p. 133–133.5°C。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 1.26–1.35 (m, 4H); 1.37–1.59 (m, 4H); 1.93 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H); 2.10 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H); 3.84 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H); 6.22 (dt, $J=16.0$ および 5.6 Hz , 1H); 6.46 (d, $J=16.0\text{ Hz}$, 1H); 7.18–7.44 (m, 5H); 8.04 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H); 8.66 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H); 10.33 (s, 1H)。Symmetry C₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 1.6% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相は 35% アセトニトリル-65% 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5); 検出器 UV 254 nm; サンプル濃度 0.4 mg/ml、流速 1.1 ml/分)。1% の無機物を含有する C₁₇H₂₄N₂O₃・0.5 H₂O についての分析理論値: C 64.50, H 7.96, N 8.85。実測値: C 64.31, H 7.54, N 8.88。

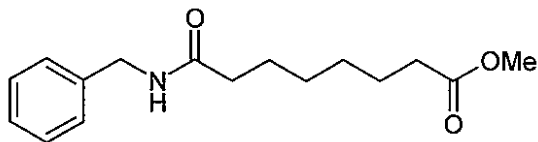
20

【0784】

実施例 279

7-ベンジルカルバモイル-ヘプタン酸メチルエステル (7/80)

【化355】



同様の方法 () を採用して、スベリン酸モノメチルエステル (6c) およびベンジルアミン (1/80) から実施例 12 の方法により表題の化合物を得た。収率 80%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , HMDSO) δ : 1.14–1.83 (m, 8H); 2.21 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H); 2.27 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H); 3.63 (s, 3H); 4.43 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H); 5.69 (br s, 1H); 7.29 (s, 5H)。

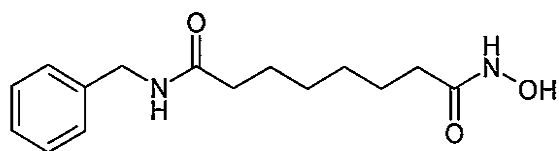
40

【0785】

実施例 280

オクタン二酸ベンジルアミドヒドロキシアミド (PX117418)

【化356】



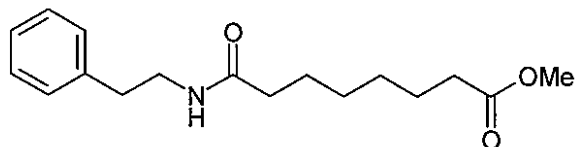
同様の方法 () を採用して、7-ベンジルカルバモイル-ヘプタン酸メチルエステル (7/80) から実施例 12 の方法により表題の化合物を得た。収率 60%。M. p. 126-126.5°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.16-1.32 (m, 4H); 1.36-1.60 (m, 4H); 1.92 (t, J=7.2 Hz, 2H); 2.12 (t, J=7.4 Hz, 2H); 4.24 (d, J=5.6 Hz, 2H); 7.16-7.36 (m, 5H); 8.30 (t, J=5.6 Hz, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.33 (s, 1H)。Symmetry C₁₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 1% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相は 30% アセトニトリル-70% 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5)); 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml、流速 0.9 ml/分)。C₁₅H₂₂N₂O₃・0.5 H₂O についての分析理論値: C 62.70, H 8.07, N 9.75。実測値: C 62.84, H 7.83, N 9.73。

【0786】

実施例 281

7-フェネチルカルバモイル-ヘプタン酸メチルエステル (7/81)

【化 357】



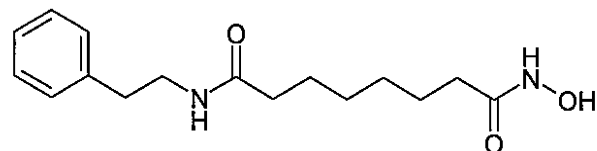
同様の方法 () を採用して、スベリン酸モノメチルエステル (6c) およびフェネチルアミン (1/81) から実施例 12 の方法により表題の化合物を得た。収率 63%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.05-1.81 (m, 8H); 2.09 (t, J=7.0 Hz, 2H); 2.27 (t, J=7.0 Hz, 2H); 2.78 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.52 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65 (s, 3H); 5.56 (br s, 1H); 7.00-7.43 (m, 5H)。

【0787】

実施例 282

オクタン二酸ヒドロキシアミドフェネチルアミド (PX117419)

【化 358】



同様の方法 () を採用して、7-フェネチルカルバモイル-ヘプタン酸メチルエステル (7/81) から実施例 12 の方法により表題の化合物を得た。収率 30%。M. p. 113-114°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.10-1.30 (m, 4H); 1.34-1.56 (m, 4H); 1.92 (t, J=7.2 Hz, 2H); 2.01 (t, J=7.4 Hz, 2H); 2.68 (t, J=7.6 Hz, 2H); 3.25 (q, J=6.8 Hz, 2H); 7.12-7.34 (m, 5H); 7.85 (t, J=5.6 Hz, 1H); 8.66 (d, J=1.6 Hz, 1H); 10.33 (s, 1H)。Symmetry C₁₈ カラム

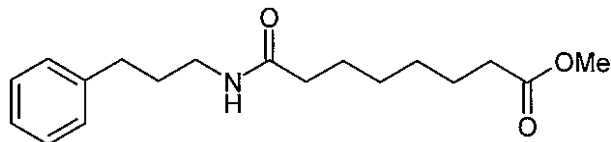
でのHPLC分析：不純物1%（カラムサイズ3.9×150mm；移動相は30%アセトニトリル－70%0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5）；検出器UV 220nm；サンプル濃度0.5mg/ml、流速1.0ml/分）。C₁₆H₂₄N₂O₃についての分析理論値：C 65.73, H 8.27, N 9.58。実測値：C 65.04, H 8.25, N 9.44。

【0788】

実施例283

7-（3-フェニルプロピルカルバモイル）-ヘプタン酸メチルエステル（7/82）

【化359】



10

同様の方法（）を採用して、スベリン酸モノメチルエステル（6c）および3-フェニルプロピルアミン（1/82）から実施例12の方法により表題の化合物を得た。収率80.5%。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）δ：1.12-1.78（m, 8H）；1.81（t, J=7.0 Hz, 2H）；2.09（t, J=7.0 Hz, 2H）；2.29（t, J=7.0 Hz, 2H）；2.63（t, J=7.0 Hz, 2H）；3.27（q, J=6.0 Hz, 2H）；3.65（s, 3H）；5.45（br s）；7.05-7.45（m, 5H）。

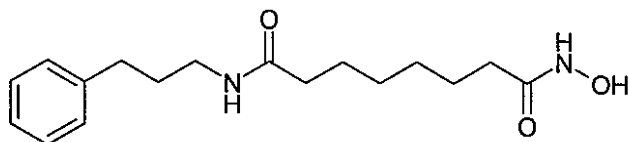
20

【0789】

実施例284

オクタン二酸ヒドロキシアミド（3-フェニルプロピル）-アミド（PX117420）

【化360】



30

同様の方法（）を採用して、7-（3-フェニルプロピルカルバモイル）-ヘプタン酸メチルエステル（7/82）から実施例12の方法により表題の化合物を得た。収率33%。M. p. 97-98°C。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ：1.14-1.32（m, 4H）；1.34-1.56（m, 4H）；1.67（quint, J=7.5 Hz, 2H）；1.92（t, J=7.5 Hz, 2H）；2.04（t, J=7.5 Hz, 2H）；2.56（t, DMSOのシグナルとオーバーラップ, J=7.5 Hz, 2H）；3.03（q, J=6.5 Hz, 2H）；7.15-7.34（m, 5H）；7.79（t, J=5.4 Hz, 1H）；8.66（s, 1H）；10.32（s, 1H）。Symmetry C₈カラムでのHPLC分析：不純物1%（カラムサイズ3.9×150mm；移動相は35%アセトニトリル－65%0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5）；検出器UV 220nm；サンプル濃度0.5mg/ml、流速1.1ml/分）。C₁₇H₂₆N₂O₃についての分析理論値：C 66.64, H 8.55, N 9.14。実測値：C 66.47, H 8.58, N 9.08。

40

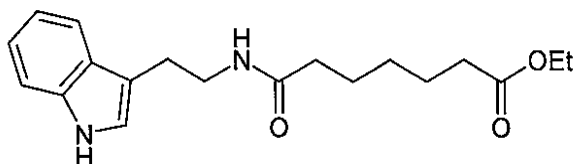
【0790】

実施例285

6-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸エチルエステル（7/83）

【化361】

50



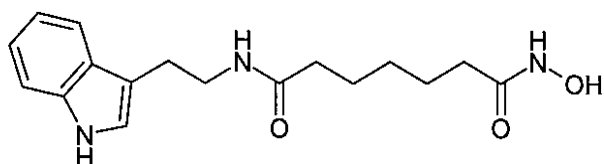
同様の方法 () を採用して、ピメリン酸モノエチルエステル (6 c) および 2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - エチルアミン (1 / 7 4) から実施例 1 2 の方法により表題の化合物を得た。収率 8 8 %。¹ H NMR (DMSO - d₆, HMDSO) δ : 1. 10 - 1. 75 (m, 11 H) ; 2. 13 - 3. 17 (m, 6 H, DMSO のシグナルとオーバーラップ) ; 4. 14 (q, 2 H, J = 7. 2 H z) ; 7. 00 - 7. 55 (m, 5 H) ; 7. 90 (t, 1 H, J = 5. 5 H z) ; 10. 35 (s, 1 H)。

【 0 7 9 1 】

実施例 2 8 6

N¹ - ヒドロキシ - N⁷ - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] ヘプタンジアミド (P X 1 1 7 4 0 8)

【 化 3 6 2 】



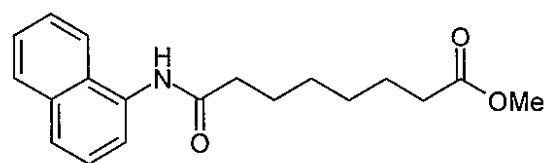
同様の方法 () を採用して、6 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - エチルカルバモイル - ヘキサン酸エチルエステル (7 / 8 3) から実施例 7 の方法により表題の化合物を得た。収率 2 4 %、M. p. 1 4 0 - 1 4 2 °C。¹ H NMR (DMSO - d₆, HMDSO), δ : 1. 10 - 1. 30 (m, 2 H) ; 1. 36 - 1. 58 (m, 4 H) ; 1. 93 (t, 2 H, J = 7. 3 H z) ; 2. 04 (t, 2 H, J = 7. 2 H z) ; 2. 80 (t, 2 H, J = 7. 3 H z) ; 3. 31 (q, DM S O の水のシグナルとオーバーラップ, 2 H, J = 6. 7 H z) ; 6. 90 - 7. 18 (m, 3 H) ; 7. 32 (d, 1 H, J = 7. 8 H z) ; 7. 53 (d, 1 H, J = 7. 4 H z) ; 7. 89 (t, 1 H, J = 5. 4 H z) ; 8. 69 (s, 1 H) ; 10. 35 (s, 1 H) ; 10. 80 ppm (s, 1 H)。Z o r b a x S B - C 1 8 カラムでの H P L C 分析 : 不純物 1. 7 % (カラムサイズ 4. 6 × 1 5 0 mm ; 移動相はメタノール - 0. 1 % H₃ P O₄、勾配は 5 0 : 5 0 ~ 1 0 0 : 0 ; 検出器 U V 2 2 0 nm ; サンプル濃度 0. 6 mg / ml、流速 1. 0 ml / 分)。C₁₇ H₂₃ N₃ O₃ についての分析理論値 : C 6 4. 3 3, H 7. 3 0, N 1 3. 2 4。実測値 : C 6 4. 2 4, H 7. 3 0, N 1 3. 3 0。

【 0 7 9 2 】

実施例 2 8 7

7 - (ナフタレン - 1 - イルカルバモイル) - ヘプタン酸メチルエステル (7 / 8 4)

【 化 3 6 3 】



以下の方法を用いて、スベリン酸モノメチルエステル (6 c) およびナフタレン - 1 - イルアミン (1 / 8 4) から表題の化合物を得た。収率 6 0 %。¹ H NMR (C D C l₃, HMDSO) δ : 1. 12 - 1. 81 (m, 8 H) ; 2. 16 (t, J = 8. 0 H z, 2 H) ; 2. 25 (t, J = 8. 0 H z, 2 H) ; 3. 63 (s, 3 H)

; 4.87 (d, $J=6.0$ Hz, 2H); 5.61 (br s, 1H); 7.32–7.63 (m, 4H); 7.67–8.09 (m, 3H)。

【0793】

(方法J13) 無水ジクロロメタン(10ml)中のピメリン酸もしくはスベリン酸モノメチルエステル6bまたは6c(2.75mmol)の溶液に、塩化オキサリル(0.84ml、9.63mmol)および1滴のN,N-ジメチルホルムアミドを添加し、得られた混合物を室温で30分間、続いて40℃で1時間攪拌した。この溶液を減圧下で慎重に蒸発させ、乾燥した。得られた塩化物を無水テトラヒドロフラン(3ml)に溶解し、氷浴内で冷却し、この溶液にトリエチルアミン(0.5ml)を添加した。N,N-ジメチルホルムアミド(3ml)中のアミン1/84~1/88(2.75mmol)およびトリエチルアミン(0.5ml)の溶液を、上記で調製した塩化物溶液に添加し、0℃で1時間、続いて室温で20時間攪拌を継続した。この混合物を食塩水(30ml)で希釈し、酢酸エチル(3×25ml)で抽出した。有機相を食塩水、5% NaHCO₃、食塩水、0.1N HClおよび食塩水で洗浄し、次に有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル(20g)でクロロホルム-酢酸エチルを溶離液として用いて精製して、対応するアミドエステル7/84~7/88を得た。

10

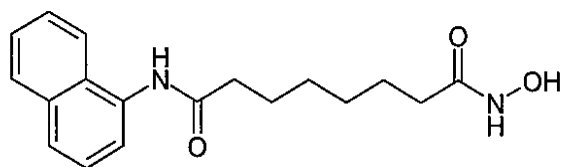
【0794】

実施例288

オクタン二酸ヒドロキシアミド ナフタレン-1-イルアミド(PX116218)

【化364】

20



同様の方法(J12B)を採用して、7-(ナフタレン-1-イルカルバモイル)-ヘプタン酸メチルエステル(7/84)から表題の化合物を得た。収率64%。M.p. 115–116.5℃。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ : 1.24–1.74 (m, 8H); 1.96 (t, $J=7.2$ Hz, 2H); 2.37–2.55 (m, DMSO-d₆のシグナルとオーバーラップ); 7.42–7.60 (m, 3H); 7.62–7.70 (m, 1H); 7.70–7.80 (m, 1H); 7.87–7.98 (m, 1H); 8.00–8.09 (m, 1H); 8.66 (s, 1H); 9.85 (s, 1H); 10.34 (s, 1H)。Symmetry C₈ カラムでのHPLC分析: 不純物 <1% (カラムサイズ3.9×150mm; 移動相は35%アセトニトリル-65%0.1Mリン酸緩衝液(pH 2.5); 検出器UV 220nm; サンプル濃度0.5mg/ml、流速1.0ml/分)。C₁₈H₂₂N₂O₃ についての分析理論値: C 68.77, H 7.05, N 8.91。実測値: C 68.45, H 7.00, N 8.90。

30

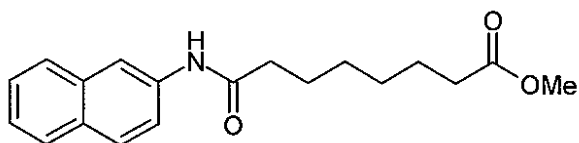
【0795】

実施例289

7-(ナフタレン-2-イルカルバモイル)-ヘプタン酸メチルエステル(7/85)

【化365】

40



同様の方法(J13)を採用して、スベリン酸モノメチルエステル(6c)およびナフタレン-2-イルアミン(1/85)から表題の化合物を得た。収率71%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ : 1.21–1.94 (m, 8H); 2.32 (t

50

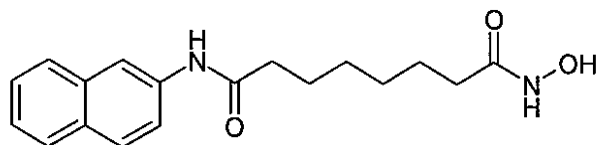
, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H); 2.41 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H); 3.63 (s, 3H); 8.23 (s, 1H)。

【0796】

実施例 290

オクタン二酸ヒドロキシアミド ナフタレン-2-イルアミド (PX116223)

【化366】



10

同様の方法 (J12B) を採用して、7-(ナフタレン-2-イルカルバモイル)-ヘプタン酸メチルエステル (7/85) から表題の化合物を得た。収率 62%。M. p. 142.5-144°C. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 1.20-1.40 (m, 4H); 1.42-1.70 (m, 4H); 1.94 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H); 2.35 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H); 7.32-7.62 (m, 3H); 7.74-7.87 (m, 3H); 8.30 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.06 (s, 1H); 10.33 (s, 1H)。Symmetry C₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 <1% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相は 35% アセトニトリル-65% 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5); 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml、流速 1.3 ml/分)。C₁₈H₂₂N₂O₃ についての分析理論値: C 68.77, H 7.05, N 8.91。実測値: C 68.74, H 7.05, N 9.00。

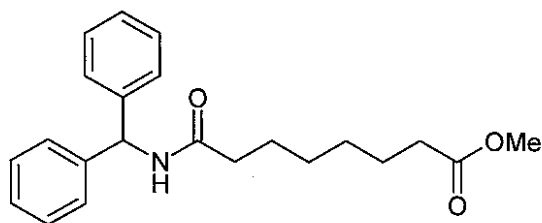
20

【0797】

実施例 291

7-(ベンズヒドリルカルバモイル)-ヘプタン酸メチルエステル (7/86)

【化367】



30

スベリン酸モノメチルエステル塩化物は、スベリン酸モノメチルエステル (6c) (518 mg、2.75 mmol) から得た。この粗製塩化物をアセトニトリル (3 ml) に溶解し、得られた溶液を、アセトニトリル (5 ml) 中のジフェニル-メチルアミン (1/86) (503 mg、2.75 mmol) の溶液および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (8 ml) から調製した懸濁液に添加した。得られた混合物を室温で 6 時間攪拌し、酢酸エチル (50 ml) で希釈した。この混合物を 1N HCl (20 ml) および食塩水 (4×20 ml) で洗浄し、次に有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル (20 g) でクロロホルム-酢酸エチルを溶離液として用いて精製して、表題の化合物 7/86 を得た (681 mg、70%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, HMDSO) δ : 1.12-1.76 (m, 8H); 2.12-2.38 (m, 4H); 3.65 (s, 3H); 5.89-6.12 (m, 1H); 6.29 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H); 7.29 (s, 10H)。

40

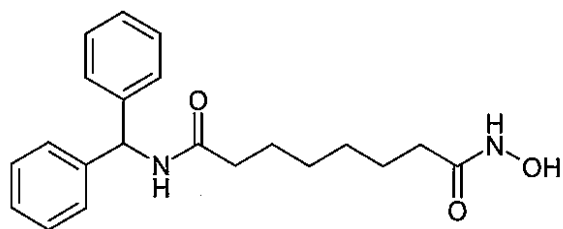
【0798】

実施例 292

N¹-ベンズヒドリル N⁸-ヒドロキシオクタンジアミド (PX117417)

【化368】

50



同様の方法（J 1 2 B）を採用して、7-（ベンズヒドリルカルバモイル）-ヘプタン酸メチルエステル（7／86）から表題の化合物を得た。収率58%。M. p. 155-156. 5℃。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.14-1.31 (m, 4H); 1.34-1.60 (m, 4H); 1.91 (t, J=7.2 Hz, 2H); 2.19 (t, J=7.2 Hz, 2H); 6.11 (d, J=8.8 Hz, 1H); 7.11-7.38 (m, 10H); 8.66 (s, 1H); 8.72 (d, J=8.8 Hz, 1H); 10.33 (s, 1H)。Symmetry C₈ カラムでのHPLC分析: 不純物3.7%（カラムサイズ3.9×150mm; 移動相は35%アセトニトリル-65%0.1 Mリン酸緩衝液（pH 2.5）; 検出器UV 220nm; サンプル濃度0.3mg/ml、流速1.3ml/分）。C₂₁H₂₆N₂O₃ についての分析理論値: C 71.16, H 7.39, N 7.90。実測値: C 71.04, H 7.40, N 7.85。

10

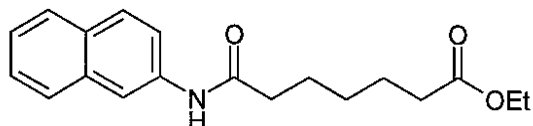
20

【0799】

実施例 293

6-（ナフタレン-2-イルカルバモイル）-ヘキサ酸エチルエステル（7／87）

【化369】



同様の方法（J 1 3）を採用して、ピメリン酸モノエチルエステル（6B）およびナフタレン-2-イルアミン（1／87）から表題の化合物を得た。収率65%。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）δ: 1.23 (t, J=7.0 Hz, 3H); 1.32-1.94 (m, 6H); 2.32 (t, J=7.0 Hz, 2H); 2.38 (t, J=7.0 Hz, 2H); 4.12 (q, J=7.0 Hz, 2H); 7.27-7.87 (m, 7H); 8.21 (s, 1H)。

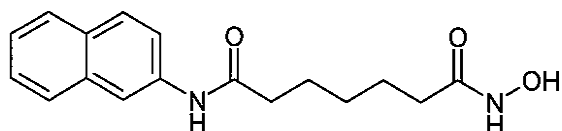
30

【0800】

実施例 294

ヘプタン二酸ヒドロキシアミドナフタレン-2-イルアミド（PX117461）

【化370】



40

同様の方法（J 1 2 B）を採用して、6-（ナフタレン-2-イルカルバモイル）-ヘキサ酸エチルエステル（7／87）から表題の化合物を得た。収率54%。M. p. 142-144℃。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.20-1.40 (m, 2H); 1.43-1.73 (m, 4H); 1.96 (t, J=7.2 Hz, 2H); 2.35 (t, J=7.4 Hz, 2H); 7.34-7.60 (m, 3H); 7.75-7.90 (m, 3H); 8.31 (d, J=1.8 Hz, 1H); 8.68 (d, J=1.8 Hz, 1H); 10.08 (s, 1H);

50

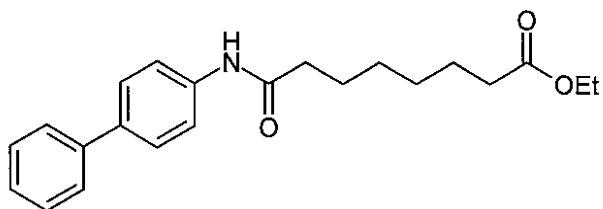
10.35 (s, 1H)。Zorbax SB-C18カラムでのHPLC分析：不純物<1% (カラムサイズ4.6×150mm；移動相は30%～100%アセトニトリル+0.1% H₃PO₄ (勾配、15分)；検出器UV 254nm；サンプル濃度0.5mg/ml、流速1.0ml/分)。C₁₇H₂₀N₂O₃についての分析理論値：C 67.98, H 6.71, N 9.33。実測値：C 67.97, H 6.72, N 9.32。

【0801】

実施例295

7-(ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ヘプタン酸エチルエステル (7/88)

【化371】



同様の方法 (J13) を用いて、スベリン酸モノエチルエステル (6c、R' = Et) およびビフェニル-4-イルアミン (1/88) から表題の化合物を得た。収率91%。¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.23 (t, J=7.0 Hz, 3H); 1.29-1.85 (m, 8H); 2.26 (t, J=7.0 Hz, 2H); 2.38 (t, J=7.0 Hz, 2H); 4.12 (q, J=7.0 Hz, 2H); 7.14-7.81 (m, 10H)。

10

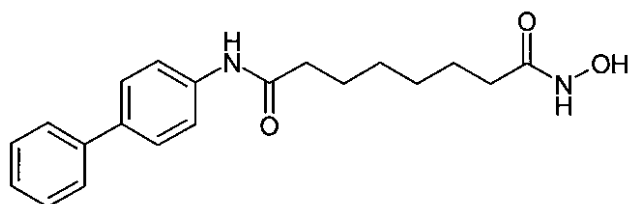
20

【0802】

実施例296

オクタン二酸ビフェニル-4-イルアミドヒドロキサミド (PX117720)

【化372】



同様の方法 (J12B) を採用して、7-(ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ヘプタン酸エチルエステル (7/88) から表題の化合物を得た。収率81%。M. p. 227-229°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.21-1.38 (m, 4H); 1.42-1.68 (m, 4H); 1.95 (t, J=7.3 Hz, 2H); 2.31 (t, J=7.3 Hz, 2H); 7.26-7.49 (m, 3H); 7.55-7.73 (m, 6H); 8.66 (s, 1H); 9.85 (s, 1H); 10.33 (s, 1H)。Zorbax SB-C18カラムでのHPLC分析：不純物3% (カラムサイズ4.6×150mm；移動相は50～100%アセトニトリル+0.1% H₃PO₄；検出器UV 254nm；サンプル濃度0.25mg/ml、流速1.0ml/分)。C₂₀H₂₄N₂O₃についての分析理論値：C 70.57, H 7.11, N 8.23。実測値：C 70.35, H 7.14, N 8.23。

30

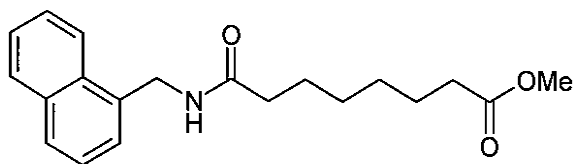
40

【0803】

実施例297

7-[(ナフタレン-1-イルメチル)-カルバモイル]-ヘプタン酸メチルエステル (7/89)

【化373】



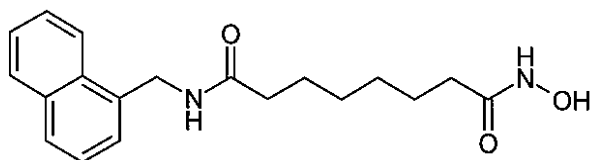
アルゴン雰囲気下にある無水テトラヒドロフラン（5 ml）中のスベリン酸モノメチルエステル 6c（376 mg、2.0 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（0.36 ml、2.6 mmol）を添加し、得られた溶液を氷浴内で冷却した。この混合物に、クロロギ酸イソブチル（0.3 ml、2.3 mmol）を添加し、この反応物を20分間攪拌し、次にテトラヒドロフラン（1.5 ml）中の1-ナフチルメチルアミン 1/89（314 mg、2 mmol）の溶液を添加した。この混合物を氷浴の温度にて15分間、室温で1時間攪拌し、食塩水（50 ml）で希釈し、酢酸エチル（3×25 ml）で抽出した。有機相を食塩水、5% NaHCO₃、食塩水、飽和KH₂PO₄および食塩水で洗浄した。有機相を乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル（20 g）でクロロホルム-酢酸エチルを溶離液として用いて精製して、表題の化合物 7/89を得た。収率85.4%。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）δ：1.12-1.81（m, 8H）；2.16（t, J=8.0 Hz, 2H）；2.25（t, J=8.0 Hz, 2H）；3.63（s, 3H）；4.87（d, J=6.0 Hz, 2H）；5.61（br s, 1H）；7.32-7.63（m, 4H）；7.67-8.09（m, 3H）。 10 20

【0804】

実施例 298

オクタン二酸ヒドロキシアミド（ナフタレン-1-イルメチル）-アミド（PX117459）

【化374】



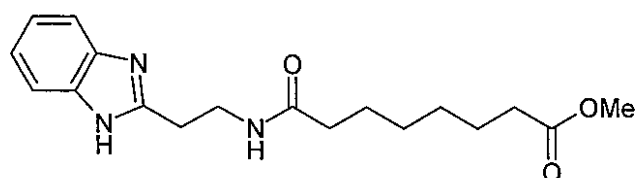
同様の方法（J12B）を採用して、7-〔（ナフタレン-1-イルメチル）-カルバモイル〕-ヘプタン酸メチルエステル（7/89）から表題の化合物を得た。収率48%。M. p. 141-143°C。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO），δ：1.12-1.32（m, 4H）；1.36-1.66（m, 4H）；1.91（t, J=7.4 Hz, 2H）；2.13（t, J=7.2 Hz, 2H）；4.71（d, J=5.6 Hz, 2H）；7.38-7.60（m, 4H）；7.80-7.88（m, 1H）；7.89-7.98（m, 1H）；8.00-8.10（m, 1H）；8.31（t, J=5.6 Hz, 1H）；8.65（s, 1H）；10.32（s, 1H）。Symmetry C₁₈ カラムでのHPLC分析：不純物2%（カラムサイズ3.9×150 mm；移動相は50%アセトニトリル-50% 0.1 Mリン酸緩衝液、pH 2.5；検出器UV 220 nm；サンプル濃度0.5 mg/ml、流速1.0 ml/分）。C₁₉H₂₄N₂O₃ についての分析理論値：C 69.49, H 7.37, N 8.53。実測値：C 69.46, H 7.37, N 8.50。 40

【0805】

実施例 299

7-〔2-（1H-ベンゾイミダゾール-2-イル）-エチルカルバモイル〕-ヘプタン酸メチルエステル（3/90）

【化375】



同様の方法（J 1 1 A）を採用して、2-（1H-ベンゾイミダゾール-2-イル）-エチルアミン（1／90）およびスベリン酸モノメチルエステル（6 c）から表題の化合物を得た。収率78%（白色固体）。TLC：R_f 0.66に単一スポット（酢酸エチル-メタノール、13：1；検出-UV-254 nm）。

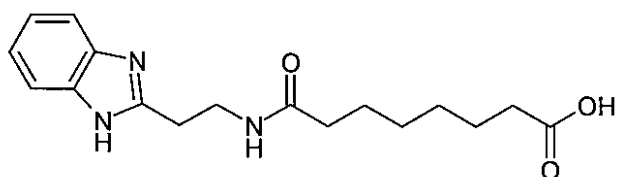
10

【0806】

実施例300

7-〔2-（1H-ベンゾイミダゾール-2-イル）-エチルカルバモイル〕-ヘプタン酸（4／90）

【化376】



20

同様の方法（J 1 1 B）を採用して、7-〔2-（1H-ベンゾイミダゾール-2-イル）-エチルカルバモイル〕-ヘプタン酸メチルエステル（3／90）およびNaOH（LiOHの代わり）から表題の化合物を白色固体として得た。収率80%。TLC：R_f 0.22に単一スポット（クロロホルム-メタノール、5：1；検出-UV-254 nm）。

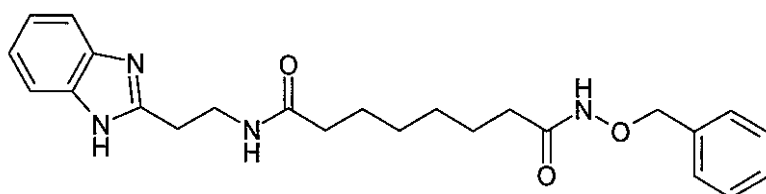
【0807】

実施例301

オクタン二酸〔2-（1H-ベンゾイミダゾール-2-イル）-エチル〕-アミドベンジルオキシ-アミド（5／90）

30

【化377】



同様の方法（J 1 1 C）を用いて、7-〔2-（1H-ベンゾイミダゾール-2-イル）-エチルカルバモイル〕-ヘプタン酸（4／90）および塩酸O-ベンジルヒドロキシルアミンから表題の化合物を得た。収率81%（白色固体）。TLC：R_f 0.45に単一スポット（クロロホルム-メタノール、8：1、検出-UV-254 nm）。

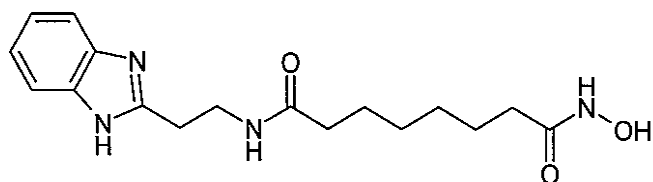
40

【0808】

実施例302

N¹-〔2-（1H-ベンゾイミダゾール-2-イル）エチル〕-N⁸-ヒドロキシオクタジアミド（PX116241）

【化378】



同様の方法（J 1 1 D）を採用して、オクタン二酸〔2-（1H-ベンゾイミダゾール-2-イル）-エチル〕-アミドベンジルオキシ-アミド（5/90）から表題の化合物を得た。収率78%。M. p. 190℃（dec.）。¹H NMR（DMSO-d₆, HMD SO）, δ: 1.03-1.64（m, 8H）; 1.92（t, 2H, J=7.0 Hz）; 2.03（t, 2H, J=6.6 Hz）; 2.96（t, 2H, J=6.9 Hz）; 3.52（q, 2H, J=6.4 Hz）; 7.05-7.27（m, 2H）; 7.39-7.63（m, 2H）; 7.96（t, 1H, J=5.1 Hz）; 8.87（br s, 1H）; 10.36（br s, 1H）。Symmetry C₁₈ カラムでのHPLC分析：不純物 3.6%（カラムサイズ 3.9×150mm；移動相アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液（pH 2.5）、10:90；サンプル濃度0.5mg/ml；流速1.0ml/分；検出器：UV 220nm）。C₁₃H₁₇N₅O₃・0.5H₂Oについての分析理論値、%：C 59.80, H 7.38, N 16.41。実測値、%：C 59.74, H 7.19, N 16.12。

10

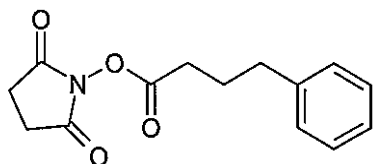
20

【0809】

実施例 303

4-フェニル-酪酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル（15/95）

【化379】



（方法 J 1 5 A） アセトニトリル（100ml）中の4-フェニル-酪酸（1/95）（6.570g, 40mmol）およびN-ヒドロキシスクシンイミド（4.830g, 42mmol）の溶液を、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（8.650g, 42mmol）で0℃にて処理した。得られた懸濁液を4℃で14時間静置し、沈殿物を濾過し、酢酸エチル（3×30ml）で洗浄した。溶媒を減圧除去し、残渣をイソプロパノール（50ml）から結晶化して、活性エステル15/95（7.520g, 72%）を無色結晶として得た。¹H NMR（DMSO-d₆, HMD SO） δ: 1.78-2.20（2H, m）; 2.53-3.00（8H, m）; 6.84-7.67（5H, m）; 10.80（1H, s）。

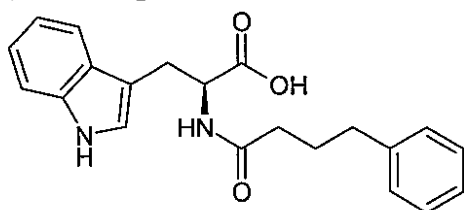
30

【0810】

実施例 304

（S）-3-（1H-インドール-3-イル）-2-（4-フェニル-ブチリルアミノ）-プロピオン酸（16/95）

【化380】



40

（方法 J 1 5 B） L-トリプトファン（2.040g, 10mmol）およびNaH

50

CO₃ の水 (15 ml) 中懸濁液を、4-フェニルー酪酸 2, 5-ジオキソーピロリジン-1-イルエステル (15/95) (2.610 g, 1.0 mmol) で処理した後、アセトニトリル (約 15 ml) を添加して、透明な溶液を得た。この反応混合物を周囲温度にて 12 時間攪拌し、アセトニトリルを減圧下で除去した。残渣をクエン酸で pH 2 まで酸性化し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機相を水 (2×20 ml)、食塩水 (20 ml) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を蒸発させて、粗生成物 16/95 (3.160 g, 95%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.51–1.82 (2H, m); 1.96–2.24 (2H, m); 2.33–2.64 (2H, m); 2.80–3.38 (2H, m); 4.38–4.68 (1H, m); 6.82–7.66 (14H, m); 8.11 (1H, d, J = 8.0 Hz); 10.87 (1H, m)。

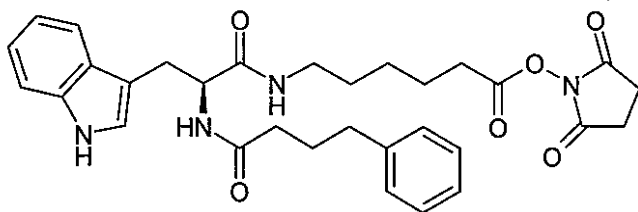
10

【0811】

実施例 305

(S)-6-[3-(1H-インドール-3-イル)-2-(4-フェニルーブチルアミノ)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸 2, 5-ジオキソーピロリジン-1-イルエステル (18/95)

【化381】



20

(方法 J15C) アセトニトリル (50 ml) 中の 3-(1H-インドール-3-イル)-2-(4-フェニルーブチルアミノ)-プロピオン酸 (16/95) (1.333 g, 4.01 mmol) および N-ヒドロキシスクシンイミド (0.461 g, 4.01 mmol) の溶液を、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.828 g, 4.02 mmol) で 0℃にて処理した。得られた懸濁液を 4℃で 14 時間静置し、沈殿物を濾過し、アセトニトリル (2×10 ml) で洗浄した。濾液に、6-アミノヘキサン酸 (0.526 g, 4.01 mmol) および NaHCO₃ (0.672 g, 4.01 mmol) の水 (20 ml) 溶液を添加し、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。アセトニトリルを減圧下で除去し、残渣をクエン酸で pH 2 まで酸性化し、この混合物を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機相を水 (20 ml)、食塩水 (20 ml) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。抽出物を濾過し、濾液に、N-ヒドロキシスクシンイミド (0.461 g, 4.01 mmol) および N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.828 g, 4.02 mmol) を順次添加した。この混合物を室温で 6 時間攪拌し、沈殿物を濾過し、酢酸エチル (3×20 ml) で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をシリカゲルで酢酸エチル-石油エーテル (1:1) を溶離液として用いてクロマトグラフィーにかけて、表題の化合物 18/95 (1.217 g, 56%) を泡状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.11–1.89 (8H, m); 1.96–2.23 (2H, m); 2.31–2.70 (4H, m, DMSO のシグナルと部分的にオーバーラップ); 2.79 (4H, s); 2.89–3.20 (4H, m); 4.40–4.72 (1H, m); 6.87–7.69 (10H, m); 7.75–8.07 (2H, m); 10.78 (1H, s)。

30

40

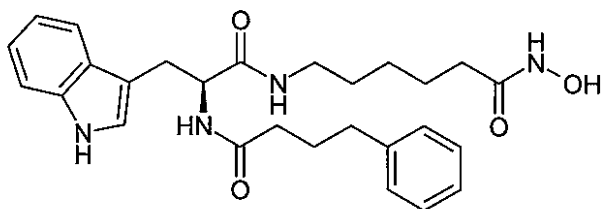
【0812】

実施例 306

N-ヒドロキシ-6-({(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-[(4-フェニルーブタノイル)アミノ]-プロパノイル}アミノ)-ヘキサンアミド (PX117407)

50

【化 3 8 2】



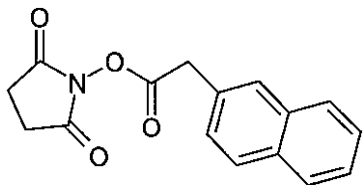
(方法 J 1 5 D) テトラヒドロフラン (2 0 m l) 中の 6 - [3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - (4 - フェニル - ブチリル アミノ) - プロピオニル アミノ] - ヘキサノ酸 2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 1 - イル エステル (1 8 / 9 5) (1 . 2 0 0 g , 2 . 2 m m o l) の溶液に、飽和 N a H C O ₃ (8 . 5 m l) 中の塩酸 ヒドロキシルアミン (0 . 6 9 5 g , 1 0 m m o l) の溶液を添加し、得られた混合物を室温で 2 4 時間激しく攪拌した。揮発性の溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和 K H P O ₄ で p H 6 まで酸性化した。沈殿物を濾過し、水 (3 × 2 0 m l) で洗浄し、乾燥した。この粗生成物をクロロホルム (3 0 m l) から結晶化して、表題のヒドロキサム酸 P X 1 1 7 4 0 7 (0 . 4 3 1 g , 4 1 %) を白色結晶として得た。M . p . 1 0 6 - 1 0 8 ° C . ¹ H N M R (D M S O - d ₆ , H M D S O) , δ : 1 . 0 0 - 1 . 5 7 (m , 6 H) ; 1 . 6 7 (q u i n t , 2 H , J = 7 . 4 H z) ; 1 . 9 1 (t , 2 H , J = 7 . 2 H z) ; 2 . 0 8 (t , 2 H , J = 7 . 2 H z) ; 2 . 4 2 (t , D M S O のシグナルとオーバーラップ , 2 H , J = 7 . 6 H z) ; 2 . 7 7 - 3 . 2 5 (m , 4 H) ; 4 . 4 2 - 4 . 6 0 (m , 1 H) ; 6 . 8 2 - 7 . 4 0 (m , 9 H) ; 7 . 5 9 (d , 1 H , J = 7 . 6 H z) ; 7 . 8 3 - 8 . 0 2 (m , 2 H) ; 8 . 6 9 (s , 1 H) ; 1 0 . 3 5 (s , 1 H) ; 1 0 . 7 8 p p m (s , 1 H) 。 S y m m e t r y C _{1 8} カラムでの H P L C 分析 : 不純物 1 . 8 % (カラムサイズ 3 . 9 × 1 5 0 m m ; 移動相 アセトニトリル - 0 . 1 % H ₃ P O ₄ , 5 0 : 5 0 ; 検出器 U V 2 2 0 n m ; サンプル濃度 0 . 5 m g / m l , 流速 1 . 3 m l / 分) 。 C _{2 7} H _{3 4} N ₄ O ₄ についての分析理論値 : C 6 7 . 7 6 , H 7 . 1 6 , N 1 1 . 7 1 。実測値 : C 6 7 . 5 2 , H 7 . 1 3 , N 1 1 . 6 7 。

【 0 8 1 3 】

实施例 307

ナフタレン-2-イル-酢酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル (15 / 96)

【化 3 8 3】



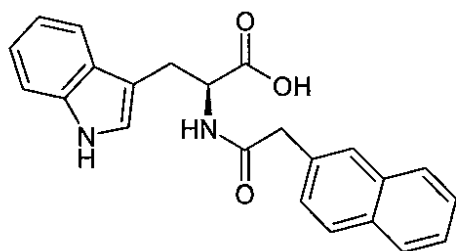
同様の方法（J 15 A）を採用して、ナフタレン-2-イル-酢酸（1/96）（5.590 g, 30 mmol）から表題の化合物を調製した。収量7.394 g（87%）。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）δ: 2.78（4H, s）; 4.10（2H, s）; 7.34-7.96（7H, m）。

【 0 8 1 4 】

实施例 308

(S) - 3 - (1H-インドール-3-イル) - 2 - (2-ナフタレン-2-イル-アセチルアミノ) - プロピオン酸 (16 / 96)

【化 3 8 4】



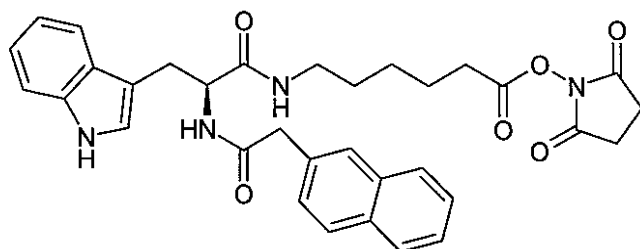
同様の方法（J 15 B）を採用して、ナフタレン-2-イル-酢酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル（15/96）（2.266 g, 8 mmol）から表題の化合物を調製した。収量 2.920 g（98%）。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）δ: 2.87-4.22（4H, m）; 4.33-4.73（1H, m）; 6.89-8.00（12H, m）; 8.47（1H, d, J=8.0 Hz）; 10.89（1H, s）。

【0815】

実施例 309

（S）-6-〔3-（1H-インドール-3-イル）-2-（2-ナフタレン-2-イル-アセチルアミノ）-プロピオンイルアミノ〕-ヘキサン酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル（18/96）

【化 385】



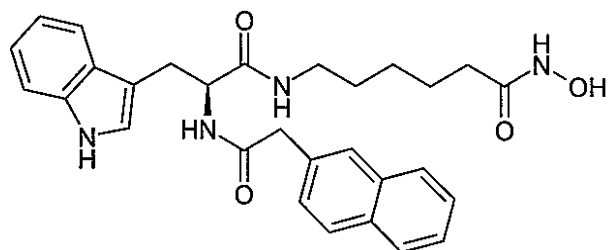
同様の方法（J 15 C）を用いて、3-（1H-インドール-3-イル）-2-（2-ナフタレン-2-イル-アセチルアミノ）-プロピオン酸（16/96）（1.235 g, 3.32 mmol）から表題の化合物を調製した。収量 1.603 g（97%）。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）δ: 1.11-1.87（8H, m）; 2.81（4H, s）; 2.89-3.17（4H, m）; 3.62（2H, s）; 4.38-4.69（1H, m）; 6.87-8.04（13H, m）; 8.29（1H, d, J=8.0 Hz）; 10.82（1H, s）。

【0816】

実施例 310

N-ヒドロキシ-6-〔（（2S）-3-（1H-インドール-3-イル）-2-〔2-（2-ナフチル）アセチル〕-アミノ〕プロパノイル）アミノ〕-ヘキサノアミド（PX117406）

【化 386】



同様の方法（J 15 D）を採用して、6-〔3-（1H-インドール-3-イル）-2- 50

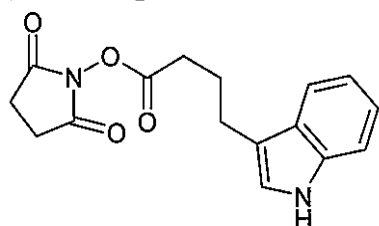
(2-ナフタレン-2-イル-アセチルアミノ)-プロピオンイルアミノ]-ヘキサン酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル (18/96) (1.120 g, 1.87 mmol) から表題の化合物を調製した。収量 0.353 g (37%)。M. p. 112-114°C。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.00-1.57 (m, 6H); 1.91 (t, 2H, J=7.0 Hz); 2.82-3.20 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 4.42-4.62 (m, 1H); 6.90-7.90 (m, 12H); 7.97 (t, 1H, J=4.8 Hz); 8.34 (d, 1H, J=8.0 Hz); 8.71 (br s, 1H); 10.35 (br s, 1H); 10.82 ppm (s, 1H)。Symmetry C₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 1.8% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相 アセトニトリル-0.1Mリン酸緩衝液 (pH 2.5)、50:50; 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml、流速 1.3 ml/分)。C₂₉H₃₂N₄O₄・0.5 H₂O についての分析理論値: C 68.35, H 6.53, N 10.99。実測値: C 68.08, H 6.39, N 10.93。

【0817】

実施例 311

4-(1H-インドール-3-イル)-酪酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル (15/97)

【化387】



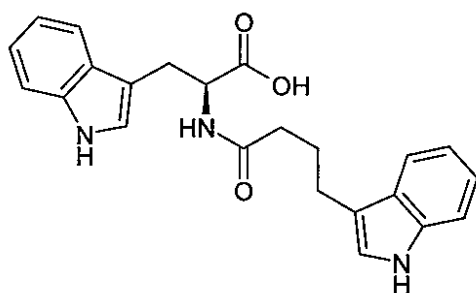
同様の方法 (J15A) を採用して、4-(1H-インドール-3-イル)-酪酸 (1/97) (6.100 g, 30 mmol) から表題の化合物を調製した。収量 7.387 g (82%)。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.78-2.20 (2H, m); 2.53-3.00 (8H, m); 6.84-7.67 (5H, m); 10.80 (1H, s)。

【0818】

実施例 312

(S)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-(4-(1H-インドール-3-イル)-ブチルアミノ)-プロピオン酸 (16/97)

【化388】



同様の方法 (J15B) を採用して、4-(1H-インドール-3-イル)-酪酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル (15/97) (2.402 g, 8 mmol) から表題の化合物を調製した。収量 3.084 g (99%)。¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 2.95-3.38 (4H, m); 3.43-3.75 (4H, m); 4.33-4.64 (1H, m); 6.75-7.60 (11H, m); 8.00 (1H, d, J=8.0 Hz); 10.80 (2H, s)。

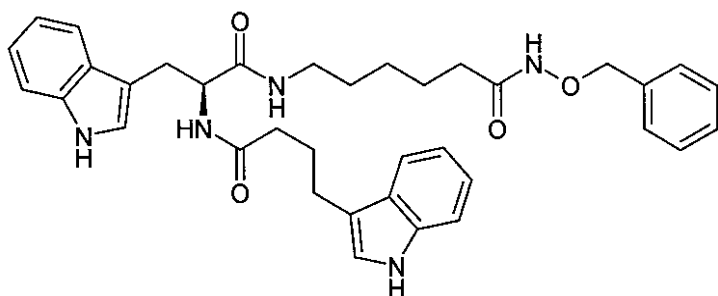
)。

【0819】

実施例 313

(S)-6-[3-(1H-インドール-3-イル)-2-(4-1H-インドール-3-イル-ブチリルアミノ)-プロピオン酸ベンジルオキシアミド (19/97)]

【化389】



10

(方法 J15E) アセトニトリル中の 3-(1H-インドール-3-イル)-2-(4-1H-インドール-3-イル-ブチリルアミノ)-プロピオン酸 (16/97) (2.628 g, 6.75 mmol) および N-ヒドロキシスクシンイミド (0.776 g, 6.75 mmol) の溶液を 0℃ で N, N'-ジシクロカルボジイミド (1.400 g, 6.8 mmol) で処理した。得られた懸濁液を 15℃ で 3 時間静置し、沈殿物を濾過し、アセトニトリル (2×15 ml) で洗浄した。濾液に、6-アミノヘキサン酸 (0.881 g, 6.72 mmol) および NaHCO₃ (1.014 g, 13 mmol) の水 (20 ml) 溶液を添加し、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。アセトニトリルを減圧下で蒸発させ、残渣をクエン酸で pH 2 まで酸性化し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機相を水 (2×20 ml)、食塩水 (20 ml) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、残渣をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解した。得られた溶液に、アルゴン雰囲気下で、1, 1'-カルボニルジイミダゾールを添加し、この混合物を室温で 40 分間攪拌した。この反応混合物に、塩酸 O-ベンジルヒドロキシルアミン (1.053 g, 6.60 mmol) および トリエチルアミン (0.666 g, 6.60 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 中懸濁液を添加し、得られた懸濁液を室温で 24 時間激しく攪拌した。この混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (150 ml) に溶解した。この溶液を、水 (2×20 ml)、5% クエン酸 (20 ml)、水 (20 ml)、食塩水 (20 ml) で順次洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルから結晶化して、表題の生成物を得た (2.163 g, 53%)。

20

¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.02-1.60 (6H, m); 1.64-2.36 (8H, m); 2.80-3.20 (4H, m); 4.33-4.66 (1H, m); 4.78 (2H, s); 6.84-8.03 (17H, m); 10.73 (1H, s); 10.91 (1H, s)。

30

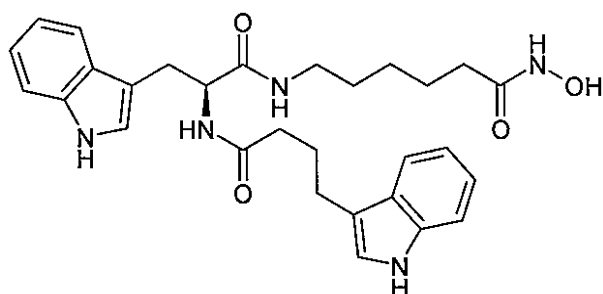
【0820】

実施例 314

N-ヒドロキシ-6-[(2S)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-{[4-(1H-インドール-3-イル)ブタノイル]アミノ}プロパノイル)-アミノ]ヘキサンアミド (PX117767)

【化390】

40



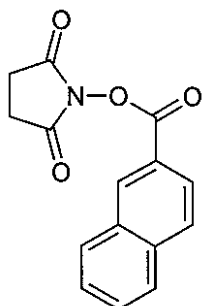
(方法 J 1 5 F) 6-[3-(1H-インドール-3-イル)-2-(4-1H-インドール-3-イル-ブチルアミノ)-プロピオニルアミノ]-ヘキサン酸ベンジルオキシ
 シーアミド (19/97) (1.654 g, 0.274 mmol) をエタノール (20 ml) に溶解し、10% Pd/C (50 mg) を添加し、この反応混合物を室温で4時間
 水素化した。結晶を濾過し、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルでアセトニトリル-酢酸
 (60:1) およびアセトニトリル-酢酸-水 (30:1:1) を溶離液として用いてクロ
 マトグラフィーにかけて、表題の生成物を白色粉末として得た (0.582 g, 41
 %)。M. p. 94-96 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMD SO), δ:
 1.06-1.55 (m, 6H); 1.68-1.97 (m, 4H); 2.04-
 2.27 (m, 2H); 2.42-2.67 (m, 2H DMSOとオーバーラップ
) 2.80-3.15 (m, 4H); 4.44-4.57 (m, 1H); 6.8
 7-7.17 (m, 6H); 7.31 (d, 2H, J=7.6 Hz); 7.44
 (d, 1H, J=7.6 Hz); 7.58 (d, 1H, J=7.6 Hz); 7
 .80-8.03 (m, 2H); 8.67 (s, 1H); 10.33 (s, 1H
); 10.72 (s, 1H); 10.76 ppm (s, 1H)。Symmetr
 y C₈ カラムでのHPLC分析: 不純物 2.5% (カラムサイズ 3.9×150 mm;
 移動相アセトニトリル-0.1 Mリン酸緩衝液 (pH 2.5)、35:65; 検出器U
 V 220 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml、流速 1.0 ml/分)。C₂₉H₃₅
 N₅O₄ についての分析理論値: C 67.29, H 6.82, N 13.53。実測
 値: C 67.06, H 6.86, N 13.66。

【0821】

実施例 3 1 5

ナフタレン-2-カルボン酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル エステル (15
 /98)

【化 3 9 1】



同様の方法 (J 1 5 A) を採用して、ナフタレン-2-カルボン酸 (1/98) から表題
 の化合物を調製した。収率 82%。¹H NMR (DMSO-d₆, HMD SO) δ:
 2.79 (4H, s); 7.42-8.05 (7H, m)。

【0822】

実施例 3 1 6

(S)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-[(ナフタレン-2-カルボニル)
 -アミノ]-プロピオン酸 (16/98)

【化 3 9 2】

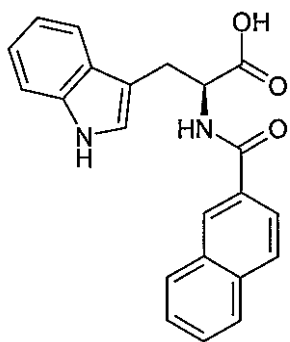
10

20

30

40

50



10

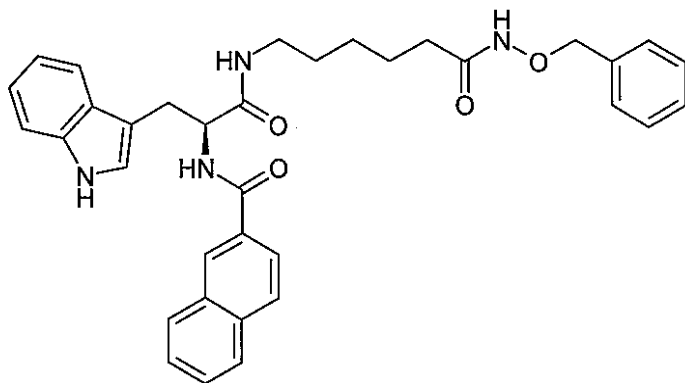
同様の方法（J 15 B）を採用して、ナフタレン-2-カルボン酸 2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル（15/98）から表題の化合物を調製した。収率 95%。
¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）δ： 2.83-4.02（2H, m, DMSOの水のシグナルとオーバーラップ）； 4.33-4.72（1H, m）； 6.87-8.08（12H, m）； 8.49（1H, d, J=8.0 Hz）； 10.88（1H, s）。

【0823】

実施例 317

（S）-ナフタレン-2-カルボン酸 [1-（5-ベンジルオキシカルバモイル-ペンチルカルバモイル）-2-（1H-インドール-3-イル）-エチル]-アミド（19/98） 20

【化393】



30

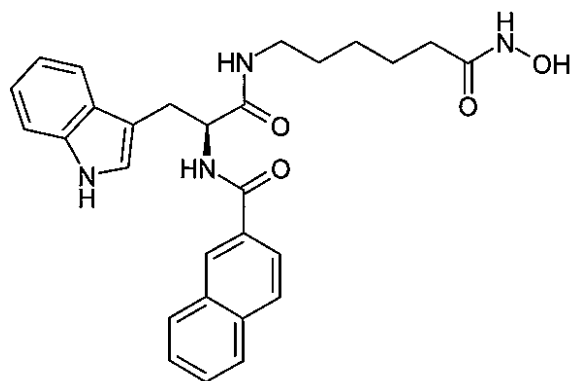
同様の方法（J 15 E）を用いて、3-（1H-インドール-3-イル）-2-〔（ナフタレン-2-カルボニル）-アミノ〕-プロピオン酸（16/98）から表題の化合物を調製した。収率 49%。
¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）δ： 1.02-1.67（6H, m）； 1.80-2.11（2H, m）； 2.89-3.36（4H, m）； 4.60-4.93（3H, m）； 6.93-7.33（4H, m）； 7.40（5H, s）； 7.51-7.82（3H, m）； 7.84-8.20（5H, m）； 8.44（1H, s）； 8.60（1H, d, J=8.0 Hz）； 10.78（1H, s）； 10.96（1H, s）。 40

【0824】

実施例 318

（S）-ナフタレン-2-カルボン酸 [1-（5-ヒドロキシカルバモイル-ペンチルカルバモイル）-2-（1H-インドール-3-イル）-エチル]-アミド（PX117783）

【化394】



10

同様の方法（J 1 5 F）を用いて、ナフタレン-2-カルボン酸 1-（5-ベンジルオキシカルバモイル-ペンチルカルバモイル）-2-（1H-インドール-3-イル）-エチル-アミド（19/98）から表題の化合物を調製した。収率7%、泡状物。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）, δ: 1.10-1.60（m, 6H）; 1.93（t, 2H, J=7.4 Hz）; 2.95-3.30（m, 4H）; 4.65-4.83（m, 1H）; 6.92-7.10（m, 2H）; 7.23（s, 1H）; 7.30（d, 1H, J=7.6 Hz）; 7.53-7.66（m, 2H）; 7.71（d, 1H, J=7.0 Hz）; 7.84-8.04（m, 4H）; 8.09（br t, 1H, J=5.2 Hz）; 8.42（s, 1H）; 8.60（d, 1H, J=8.2 Hz）; 8.68（br s, 1H）; 10.34（s, 1H）; 10.77（s, 1H）。Symmetry C₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 2.5%（カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相アセトニトリル-0.1 M リン酸緩衝液（pH 2.5）、40:60; 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 0.25 mg/ml、流速 1.5 ml/分）。C₂₈H₃₀N₄O₄·H₂O についての分析理論値: C 66.65, H 6.39, N 11.10。実測値: C 66.69, H 6.00, N 11.01。

20

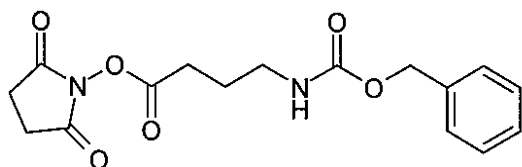
【0825】

実施例 319

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-酪酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル エステル（15/99）

30

【化395】



同様の方法（J 1 5 A）を採用して、4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-酪酸（1/99）から表題の化合物を調製した。収率90%。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）δ: 1.74-2.12（2H, m）; 2.64（2H, t, J=7.3 Hz）; 2.77（4H, s）; 3.28（2H, q, J=7.2 Hz）; 5.09（3H, s）7.23-7.48（5H, m）。

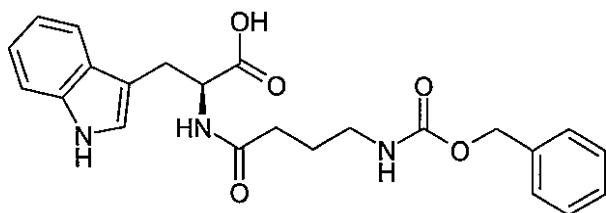
40

【0826】

実施例 320

（S）-2-（4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ブチリルアミノ）-3-（1H-インドール-3-イル）-プロピオン酸（16/99）

【化396】



同様の方法（J 1 5 B）を採用して、4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-酪酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル（15/99）から表題の化合物を調製した。収率 98%。¹H NMR（CDCl₃, HMDSO）δ: 1.37-2.14（4H, m）; 2.65-3.44（4H, m）; 4.69-5.29（3H, m）; 6.40-7.64（12H, m）; 8.05（1H, s）; 10.18（1H, s）。

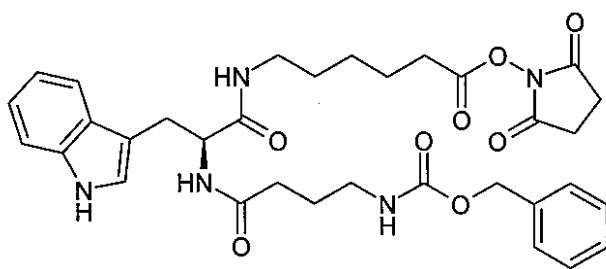
10

【0827】

実施例 3 2 1

（S）-6-[2-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ブチルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオンアミノ]-ヘキサン酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル（18/99）

【化 3 9 7】



20

同様の方法（J 1 5 C）を用いて、2-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ブチルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオン酸（16/99）から表題の化合物を調製した。収率 46%。¹H NMR（DMSO-d₆, HMDSO）δ: 0.98-1.78（10H, m）; 1.93-2.31（2H, m）; 2.80（4H, s）; 2.84-3.10（6H, m）; 4.27-4.62（1H, m）; 5.00（2H, s）; 6.82-7.67（10H, m）; 7.71-8.04（2H, m）; 10.78（2H, m）。

30

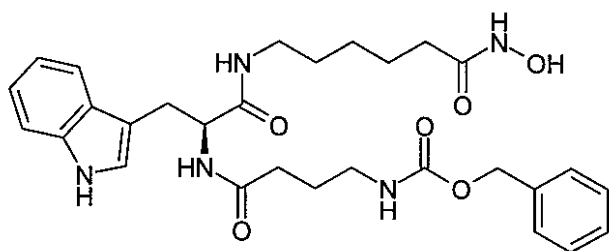
【0828】

実施例 3 2 2

（S）-カルバミン酸、[4-[[2-[[6-(ヒドロキシアミノ)-6-オキソヘキシル]アミノ]-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル]アミノ]-4-オキソブチル]-, フェニルメチルエステル（PX117785）

【化 3 9 8】

40



同様の方法（J 1 5 D）を用いて、6-[2-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-ブチルアミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオンアミノ]-ヘキ

50

サン酸 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル (18/99) から表題の化合物を調製した。収率 37%、泡状物。¹H NMR (DMSO-d₆, HMD SO), δ: 1.91 (t, 2H, J=7.2 Hz); 2.08 (br t, 2H, J=6.6 Hz); 2.80-3.15 (m, 6H); 4.40-4.57 (m, 1H); 5.00 (s, 2H); 6.90-7.14 (m, 3H); 7.18-7.43 (m, 7H); 7.58 (d, 1H, J=7.4 Hz); 7.84-8.02 (m, 2H); 8.70 (s, 1H); 10.35 (s, 1H); 10.77 ppm (s, 1H)。Symmetry C₈ カラムでの HPLC 分析: 不純物 1.8% (カラムサイズ 3.9×150 mm; 移動相 アセトニトリル-0.1 M リン酸緩衝液 (pH 2.5)、70:30; 検出器 UV 220 nm; サンプル濃度 0.5 mg/ml、流速 1.0 ml/分)。C₂₉H₃₇N₅O₆・0.2 H₂O についての分析理論値: C 62.73, H 6.79, N 12.61。実測値: C 62.53, H 6.75, N 12.54。

【0829】

生物学的活性

候補化合物を、以下に記載のようにして、デアセチラーゼ (脱アセチル化酵素) 活性阻害能 (生化学的アッセイ) および細胞増殖阻害能 (細胞に基づく増殖阻害アッセイ) について評価した。

【0830】

一次アッセイ: デアセチラーゼ活性

簡単に説明すると、このアッセイは、HDAC 酵素の作用によって放射性標識したヒストン断片から放射性酢酸塩が放出されることに基づく。HDAC を阻害する試験化合物は、放射性酢酸塩の産生量を低下させる。試験化合物の存在下および不在下で測定したシグナル (例えばシンチレーションカウント) は、その化合物の、HDAC 活性を阻害する能力の指標となる。活性の低下は、試験化合物による阻害の増大を示す。

【0831】

このヒストン断片は、ヒストン H4 由来の N-末端配列であり、転写コアクチベーター p300 のヒストン・アセチルトランスフェラーゼドメインである酵素と共にトリチウム化アセチル補酵素 A (CoA) を用いて放射性標識アセチル基で標識した。0.33 mg のペプチド H4 (ヒストン H4 の N 末端 20 個アミノ酸、慣用の方法を用いて合成した) を、His6 タグ付け p300 ヒストンアセチルトランスフェラーゼドメイン [アミノ酸 1195~1673、大腸菌 BLR (DE3) pLysS 株内で発現させたもの (Novagen, カタログ No. 69451-3)] および 3H-アセチル CoA (3.95 Ci/mmol を 10 μL、Amersham) と共に、全容量 300 μL の HAT 培地 [50 mM TrisCl pH 8、5% グリセロール、50 mM KCl、0.1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、1 mM ジチオトレイトール (DTT) および 1 mM 4-(2-アミノエチル)-ベンゼンスルホニルフルオリド (AEB SF)] 中で、インキュベートした。この混合物を 30℃ で 45 分間インキュベートした後、ニッケル-トリニトロ酢酸アガロース (Qiagen、カタログ No. 30210) を用いて His-p300 を除去した。次に、アセチル化されたペプチドを、蒸留 H₂O を移動相として用いる Sephadex G-15 (Sigma G-15-120) でのサイズ排除クロマトグラフィーにより、遊離アセチル CoA から分離した。

【0832】

放射標識したヒストン断片を精製した後、それを HDAC の供給物 [例えば HeLa 細胞の抽出物 (HDAC の豊富な供給源)、組換えにより作成された HDAC1 または HDAC2] と共にインキュベートし、放出された酢酸塩を有機相に抽出し、シンチレーションカウンティングを用いて定量測定した。試験化合物を HDAC の供給物と一緒に含めることにより、その化合物の HDAC 阻害能が測定された。

【0833】

HeLa 細胞抽出物

10

20

30

40

50

HeLa細胞抽出物は、HeLa細胞(ATCC参照No. CCL-2)から、60 mM TrisCl pH 8.0、450 mM NaCl、30%グリセロール中で3回凍結融解することにより作製した。細胞の2倍容量の抽出用緩衝液を用いて、粒状の物質を遠心分離した(20800 g, 4℃、10分間)。デアセチラーゼ活性を有する上清の抽出液を少量ずつ小分けにし、保存のために凍結した。

【0834】

組換えにより作製されたHDAC1およびHDAC2

組換えプラスミドは次のようにして調製した。

【0835】

完全長ヒトHDAC1を、λgt11 Jurkat cDNAライブラリー(Clontech-HL5012b)を用いてPCRによりクローニングした。増幅した断片をpFlag-CTCベクター(Sigma-E5394)のEcoRI-SalI部位に、Flagタグとイン・フレームに挿入した。Flagタグに融合しているHDAC1配列を含む断片を増幅するために、第2のPCRを行った。得られた断片をバキュロウイルス・トランスファーベクターpAcHTL-C(Pharmingen-21466P)のEcoRI-SacI部位にサブクローニングした。

【0836】

完全長ヒトHDAC2を、HDAC2-pFlag-CTC構築物からのEcoRI-SacI断片のPCR増幅により、pAcHTL-Aバキュロウイルス・トランスファーベクター(Pharmingen-21464P)にサブクローニングした。

【0837】

組換えタンパク質の発現および精製は次のように行った。

【0838】

HDAC1およびHDAC2組換えバキュロウイルスを、BaculoGoldトランスフェクションキット(Pharmingen-554740)を用いて構築した。これらのトランスファーベクターを、SF9昆虫細胞(Pharmingen-21300C)に共トランスフェクトした。組換えウイルスの増幅は、Pharmingen指示マニュアルに従って行った。SF9細胞を無血清SF900培地(Gibco 10902-096)中で維持した。

【0839】

タンパク質を産生させるために、 2×10^7 個の細胞を適当な組換えウイルスに3日間感染させた。次に、細胞を収集し、3,000 rpmで5分間遠心した。次に、それらをPBS中で2回洗浄し、ペレットの2倍容量の溶菌用緩衝液(25 mM HEPES pH 7.9、0.1 mM EDTA、400 mM KCl、10%グリセロール、0.1% NP-40、1 mM AEB SF)に再懸濁した。再懸濁した細胞をドライアイスで凍結させて37℃で融解するのを3回行い、14,000 rpmで10分間遠心分離した。上清を回収し、300 μlの50% Ni-NTAアガロースビーズスラリー(Qiagen-30210)と共にインキュベートした。インキュベーションは、回転ホイール上で4℃にて1時間行った。次に、このスラリーを500 gで5分間遠心分離した。ビーズを1 mlの洗浄用緩衝液(25 mM HEPES pH 7.9、0.1 mM EDTA、150 mM KCl、10%グリセロール、0.1% NP-40、1 mM AEB SF)で2回洗浄した。タンパク質を、徐々に増大させた濃度(0.2 M、0.5 Mおよび1 M)のイミダゾールを含有する300 μlの溶出用緩衝液(25 mM HEPES pH 7.9、0.1 mM EDTA、250 mM KCl、10%グリセロール、0.1% NP-40、1 mM AEB SF)中で3回溶出した。それぞれの溶出は、室温で5分間行った。溶出したタンパク質は、50%グリセロール中で-70℃で保持した。

【0840】

アッセイ方法

HDACの供給源(例えば、2 μLのHeLa粗抽出物、5 μLのHDAC1もしくはHDAC2;上記のように溶出用緩衝液中のもの)を3 μLの放射性標識したペプチドなら

びに候補化合物の適当な希釈物（1.5 μL）と共に、全容量150 μLの緩衝液（20 mM Tris pH 7.4、10%グリセロール）中で、インキュベートした。この反応は37℃で1時間行い、その後20 μLの1 M HCl / 0.4 M 酢酸ナトリウムを添加することにより反応を停止させた。次に、750 μLの酢酸エチルを添加し、サンプルをボルテックスにかけ、遠心分離（14000 rpm、5分間）した後、上部相から600 μLを取り出して、3 mLのシンチレーション液（Ultima Gold、Packard、カタログNo. 6013329）を含むバイアルに移した。放射能を、Tri-Carb 2100 TR液体シンチレーションアナライザー（Packard）を用いて測定した。

【0841】

10

各試験化合物についてのパーセント活性（%活性）は次のように算出した。

【0842】

$$\% \text{ 活性} = \{ (S^c - B) / (S^0 - B) \} \times 100$$

〔式中、 S^c は、酵素および試験しようとする化合物の存在下で測定したシグナルを表わし、 S^0 は、酵素の存在下であるが試験しようとする化合物の不在下で測定したシグナルを表わし、Bは、酵素も試験しようとする化合物も不在下で測定したバックグラウンドシグナルを表わす〕。IC50は、50%の活性を達成する濃度に該当する。

【0843】

このアッセイを用いて測定した場合の数種の本発明の化合物のIC50のデータもまた、下記の表1に示す。

20

【0844】

異なる時点における、濃度を徐々に増大させた試験化合物の存在下での細胞生存率の測定を用いて、細胞障害性および細胞増殖に及ぼす化合物の影響の両者を評価する。

【0845】

二次アッセイ：細胞増殖

一次アッセイを用いて測定した場合にHDAC阻害活性を示した化合物を、続いて、細胞に基づく二次アッセイを用いて評価した。次の細胞系を用いた。

【0846】

HeLa - ヒト子宮頸部腺癌細胞系（ATCC参照No. CCL-2）。

【0847】

30

K11 - Piddler Jansen-Duerr（Institut für Biomedizinische Alternsforschung, Innsbruck, Austria）から恵贈された、HPV E7で形質転換したヒト角化細胞系。

【0848】

NHEK-Ad - 一次ヒト成人角化細胞系（Cambrex Corp.、East Rutherford, NJ, USA）。

【0849】

JURKAT - ヒトT細胞系（ATCC no. TIB-152）。

【0850】

アッセイ方法

40

細胞を培養し、候補化合物に暴露し、しばらくインキュベートし、次にBoehringer Mannheim社製の細胞増殖試薬WST-1（カタログNo. 1644807）を使用して、下記のようにして生存細胞の数を評価した。

【0851】

細胞を96-ウェルプレート中、100 μLの培養培地に3～10×10³ 個／ウェルで播種した。翌日、各種濃度の候補化合物を添加し、細胞を37℃で48時間インキュベートした。続いて、10 μL／ウェルのWST-1試薬を添加し、細胞を1時間再インキュベートした。そのインキュベーション時間の後、吸光度を測定した。

【0852】

WST-1は、細胞性酵素により切断されてホルマザン色素となるテトラゾリウム塩であ

50

る。生存細胞の数が増えれば、サンプル中のミトコンドリアのデヒドロゲナーゼの全体的活性が増大する。この酵素活性の増大により、形成されるホルマザン色素の量が増大し、この量は、培養物中の代謝活性な細胞の数と直接的に相関する。生成するホルマザン色素は、走査型マルチウェル分光光度計により、波長450nmで色素溶液の吸光度を測定すること（参照波長690nm）により定量される。

【0853】

生存細胞数の低下におけるパーセント活性（%活性）は、各試験化合物について、次のように算出される。

【0854】

$$\% \text{ 活性} = \{ (S^c - B) / (S^0 - B) \} \times 100$$

10

〔式中、 S^c は試験しようとする化合物の存在下で測定したシグナルを表わし、 S^0 は試験しようとする化合物の不在下で測定したシグナルを表わし、Bは培地のみを含むブランクウェル中で測定したバックグラウンドシグナルを表わす〕。IC50は、50%の活性を達成する濃度に該当する。IC50は、ソフトウェアパッケージPrism 3.0（GraphPad Software Inc.、San Diego、CA）を用い、最大値を100に最低値を0に設定して算出した。

【0855】

このアッセイを用いて測定した場合の数種の本発明の化合物についてのIC50のデータもまた、下記の表2に示す。

【0856】

20

異なる時点における、濃度を徐々に増大させた試験化合物の存在下での細胞生存率の測定を用いて、細胞障害性および細胞増殖に及ぼす化合物の影響の両者を評価する。

【0857】

生物学的データ

上記アッセイを用いて測定した、数種の本発明の化合物のIC50（%活性あたり）データを、以下の表1および表2にまとめる。

【0858】

【表4】

表1-A
生化学的アッセイデータ

化合物		HDAC阻害 (別に記載しない限りIC50)		
No.	Ref.	HeLa	HDAC1	HDAC2
	TSA	5	15	17
1	PX082530	13%@ 1 μ M		18%@5 μ M
2	PX082531	16%@ 1 μ M		
3	PX082533	2%@ 1 μ M		
4	PX082534	1500		
5	PX082546	36%@ 1 μ M		
6	PX082548	41%@ 1 μ M		
7	PX082549	43%@ 1 μ M		
8	PX083449	238		688
9	PX089048	34%@ 1 μ M		
10	PX089049	>1000		
11	PX089274	109		206
12	PX089275	466	175	480
13	PX089276	165	250	312
14	PX105687	21	33	29
15	PX105824	69	69	
16	PX105826	396		
17	PX105828	333		
18	PX106492	42%@ 500 nM		
19	PX106493	20	25	
20	PX106494	100		
21	PX106495	34%@ 500 nM		
22	PX106496	82		
23	PX106497	30%@ 500 nM		
24	PX106515	27.7		
25	PX106519	46%@ 500 nM		
26	PX116213	48%@ 500 nM		
27	PX116215	70%@ 500 nM		
28	PX116218	33		
29	PX116219	26%@ 500 nM		
30	PX116221	72%@ 500 nM		
31	PX116223	<12.5		
32	PX116246	52%@ 500 nM		
33	PX117231	72%@ 500 nM		
34	PX117232	43%@ 500 nM		
35	PX117421	85		
36	PX117461	20		
37	PX117720	40		
38	PX117723	46%@ 500 nM		
39	PX117726	35%@ 500 nM		

10

20

30

40

表1-B
生化学的アッセイデータ

化合物		HDAC阻害 (別に記載しない限りIC50)		
No.	Ref.	HeLa	HDAC1	HDAC2
40	PX082532	21%@ 1 μ M		
41	PX106488	51%@ 500 nM		
42	PX106489	3300	4000	
43	PX116214	35%@ 500 nM		
44	PX116244	22		
45	PX117417	56%@ 500 nM		
46	PX117418	39%@ 500 nM		
47	PX117442	31%@ 500 nM		
48	PX117458	9%@ 500 nM		
49	PX117459	63%@ 500 nM		
50	PX117721	10%@ 100 nM		
51	PX117722	>100		
52	PX117728	>100		

10

20

表1-C
生化学的アッセイデータ

化合物		HDAC阻害 (別に記載しない限りIC50)		
No.	Ref.	HeLa	HDAC1	HDAC2
53	PX083447	15%@ 1 μ M		
54	PX083448	>1000		
55	PX083803	15%@ 1 μ M		
56	PX083804	14%@ 1 μ M		
57	PX083806	19%@ 1 μ M		
58	PX083807	9%@ 1 μ M		
59	PX083808	20000		
60	PX089283	21%@ 1 μ M		
61	PX099268	18%@ 10 μ M		
62	PX105552	500		967
63	PX105553	18	38	47
64	PX105554	21900		31000
65	PX105668	>10000		
66	PX105669			28000
67	PX105670	29%@ 1 μ M		
68	PX105816	20%@ 500 nM		
69	PX105827	34%@ 500 nM		
70	PX105829	54	31	38
71	PX105830	82		
72	PX105831	33	64	69

30

40

表1-C
生化学的アッセイデータ

化合物		HDAC阻害 (別に記載しない限りIC50)		
No.	Ref.	HeLa	HDAC1	HDAC2
73	PX105832	438		
74	PX105845	22%@ 500 nM		
75	PX105846	46%@ 500 nM		
76	PX105847	75		
77	PX105848	22	25	56
78	PX105849	29	50	63
79	PX105850	28	25	75
80	PX105851	18	12	50
81	PX106491	83		
82	PX106513	43%@ 500 nM	438	
83	PX106516	27%@ 500 nM		
84	PX106517	83		
85	PX106518	62		
86	PX106520	63		
87	PX106521	138		
88	PX106524	57%@ 500 nM		
89	PX106525	28	37	
90	PX106526	9.1		
91	PX106527	24		
92	PX106528	67%@ 500 nM		
93	PX116210	19%@ 500 nM		
94	PX116211	53%@ 500 nM		
95	PX116212	72%@ 500 nM		
96	PX116216	100		
97	PX116217	17%@ 500 nM		
98	PX116220	6.3		
99	PX116224	78%@ 500 nM		
100	PX116226	562		
101	PX116230	不溶性		
102	PX116231	51%@ 500 nM		
103	PX116232	10		
104	PX116234	15		
105	PX116235	10		
106	PX116241	39%@ 500 nM		
107	PX117224	81%@ 500 nM		
108	PX117237	63		
109	PX117239	85%@ 500 nM		
110	PX117247	19		
111	PX117249	64%@ 500 nM		
112	PX117254	40		
113	PX117255	50		

10

20

30

40

表1-C 生化学的アッセイデータ				
化合物		HDAC阻害 (別に記載しない限りIC50)		
No.	Ref.	HeLa	HDAC1	HDAC2
114	PX117261	51%@ 500 nM		
115	PX117406	48%@ 500 nM		
116	PX117407	40%@ 500 nM		
117	PX117408	41%@ 500 nM		
118	PX117415	62		
119	PX117416	75%@ 500 nM		
120	PX117419	46%@ 500 nM		
121	PX117420	73%@ 500 nM		
122	PX117430	85		
123	PX117436	64%@ 500 nM		
124	PX117437	95%@ 500 nM		
125	PX117441	48		
126	PX117444	688		
127	PX117451	31		
128	PX117454	263		
129	PX117456	3		
130	PX117706	320		
131	PX117707	235		
133	PX117711	440		
134	PX117717	22		
135	PX117718	67		
136	PX117719	15		
137	PX117729	13%@ 100 nM		
138	PX117737	1200		
139	PX117738	131		
140	PX117767	90		
141	PX117783	100		
142	PX117785	192		
143	PX117797	688		

10

20

30

表2-A 細胞に基づく抗増殖アッセイデータ					
化合物		細胞増殖阻害WST-1 (別に記載しない限りIC50)			
No.	Ref.	HeLa	K11	NHEK-AD	Jurkat
	TSA	0.350	0.38	0.2	0.042
	Oxamflatin	1.1	4.56	3.53	0.260
	MS-275		9.16	3.1	0.365
	SAHA	2.2	6.82	5.3	0.750
4	PX082534	24			
8	PX083449	6.3			
11	PX089274	4.4			
12	PX089275	2.3			
13	PX089276	6.3			
14	PX105687	1.1	2.6		0.40
15	PX105824	5.2			
16	PX105826	18			
17	PX105828	17			
19	PX106493	0.36	2.1		0.20
22	PX106496	5.8			
24	PX106515	3.6	1.8		2.7
31	PX116223	<0.310	1.7	1.3	0.22
35	PX117421	3.1			
36	PX117461	>5			
37	PX117720	1.8	2.5		0.26
38	PX117723		10.0		1.2
39	PX117726		4.1		9.9

10

20

表2-B 細胞に基づく抗増殖アッセイデータ					
化合物		細胞増殖阻害WST-1 (別に記載しない限りIC50)			
No.	Ref.	HeLa	K11	NHEK-AD	Jurkat
42	PX106489	60			
44	PX116244	<0.310			
50	PX117721	20	12		1.2
51	PX117722		>30		8.8
52	PX117728		28		4.1

30

40

表2-C
細胞に基づく抗増殖アッセイデータ

化合物		細胞増殖阻害WST-1 (別に記載しない限りIC50)			
No.	Ref.	HeLa	K11	NHEK-AD	Jurkat
62	PX105552	10	10		7.9
63	PX105553	5.7	7.5	2.4	3.7
64	PX105554	114			20
70	PX105829	3.8			
71	PX105830	14			
72	PX105831	9			
76	PX105847	8.3			
77	PX105848	4.3			
78	PX105849	5.3			
79	PX105850	6.3			
80	PX105851	4.2			
81	PX106491	0.52			
84	PX106517	0.47			
85	PX106518	0.65			
86	PX106520	8.4			
87	PX106521	46			
89	PX106525	4.7	2.8		3.6
90	PX106526	2.1			
91	PX106527	1.0			
96	PX116216	6.0			
98	PX116220	3.7	9.5	2.4	4.5
100	PX116226	4.1	5.1		3.2
103	PX116232	18.3	2.7	1.7	7.3
104	PX116234	3.4	3.6		2.7
105	PX116235	1.0	2.6		0.70
106	PX116241	56.0			
107	PX117224	26.0			
108	PX117237	17.0			
109	PX117239	10.0			
110	PX117247	0.57			
111	PX117249	11			
112	PX117254	6.6			
113	PX117255	18			
114	PX117261	71			
115	PX117406	6.9			
116	PX117407	13			
117	PX117408	11			
118	PX117415	11			
119	PX117416	7.4	8.5		3.6

10

20

30

40

表2-C 細胞に基づく抗増殖アッセイデータ					
化合物		細胞増殖阻害WST-1 (別に記載しない限りIC50)			
No.	Ref.	HeLa	K11	NHEK-AD	Jurkat
120	PX117419	13	>30		3.5
121	PX117420	15	23.5		5.3
122	PX117430	27	4.4		4.6
123	PX117436	8.5	>30		3.5
124	PX117437	3.7	3.4		1.4
125	PX117441	17	4.9		4.3
126	PX117444	45			
127	PX117451	22	12		
128	PX117454	15	13		3.4
129	PX117456	0.65	0.74	0.25	0.18
130	PX117706	30	6.9		1.8
131	PX117707	43	7.7		1.5
133	PX117711	9.8	7.9		0.92
134	PX117717	5.9	2.34		0.41
135	PX117718	39	3.7		4.4
136	PX117719	6.8	0.94		0.56
137	PX117729	33	23		2.8
138	PX117737	32	>30		2.2
139	PX117738	24	3.2		1.7
140	PX117767	15	6.2		3.0
141	PX117783	6 μ M	9.7 μ M		1.6 μ M
142	PX117785		Inactive		Inactive
143	PX117797	21	21		5.6

10

20

アリールリーダーQ¹についての比較データ

30

化学構造における唯一の違いがアリールリーダーのみにある化合物のセットについての比較データを以下に示す。

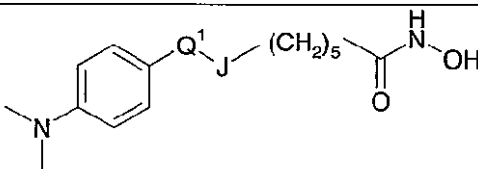
【0859】

Q¹として、供給結合またはその骨格に少なくとも2個の炭素原子を有するアリールリーダーのいずれかを有する化合物は、驚くべきことにそして予期せぬことに、Q¹として、その骨格に1個の炭素原子を有するアリールリーダーを含むその類似体と比較して、優れた活性を有する。Q¹として、1原子の骨格は、共有結合と比較してその活性を実質的に減少させるが、2原子の骨格は、1原子の骨格と比較して、かなり向上した活性をもたらすという所見は、驚くべきことであるとともに、予期せぬことである。

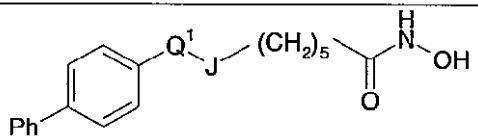
【0860】

40

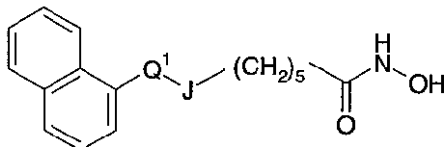
【表5】

			
化合物	Q ¹	J	HeLa IC50
PX89274	-	-CONH-	110 nM
PX117458	-CH ₂ -	-CONH-	9% @ 500 nM
PX106527	-CH=CHCH=CH-	-CONH-	24 nM

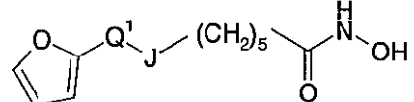
10

			
化合物	Q ¹	J	HeLa IC50
PX106488	-CH ₂ -	-CONH-	51% @ 500 nM
PX105848	-CH=CHCH=CH-	-CONH-	22 nM

20

			
化合物	Q ¹	J	HeLa IC50
PX105828	-	-CONH-	333 nM
PX117441	-CH=CH-	-CONH-	48 nM
PX117237	-CH=CHCH=CH-	-CONH-	63 nM

30

			
化合物	Q ¹	J	HeLa IC50
PX105826	-	-CONH-	400 nM
PX105827	-CH ₂ CH ₂ -	-CONH-	34% @ 500 nM
PX106491	-CH=CH-	-CONH-	83 nM

酸リーダー Q² についての比較データ

化学構造における唯一の違いが酸リーダーのみにある化合物のセットについての比較データを以下に示す。

【0861】

Q² として、アルキレン基（例えば少なくとも3、4、5個の炭素原子からなる骨格を有するもの）は、驚くべきことにそして予期せぬことに、Q¹ としてアリーレン基（例えば、アリーレン-アルキレン）を有するアリールリーダーを含むその類似体と比較して、優れた活性を有する。

40

【0862】

【表6】

化合物	J	Q ²	HeLa IC50
PX117231	-CONH-	-PhCH=CH-	72% @ 1 μ M
PX117232	-CONH-	-PhCH ₂ CH ₂ -	43% @ 1 μ M
PX83449	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	238 nM

化合物	J	Q ²	HeLa IC50
PX106513	-CONH-	-PhCH=CH-	43% @ 1 μ M
PX106517	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	83 nM

10

Q²として、少なくとも4個または少なくとも5個の炭素原子の骨格を有するアルキレン基は、驚くべきことにそして予期せぬことに、Q¹として、より短い骨格を有するその類似体と比較して、優れた活性を有する。

20

【0863】

【表7】

化合物	J	Q ²	HeLa IC50
PX082530	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	13% @ 1 μ M
PX082533	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2% @ 1 μ M
PX082534	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1500 nM
PX089275	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	466

30

化合物	J	Q ²	HeLa IC50
PX083448	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	>1000
PX083808	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	>20000
PX105832	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	438
PX105533	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	18
PX106518	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	62
PX105851	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	18

40

参考文献

本明細書では、本発明及び本発明が属する技術分野をより十分に記載し開示するために、

50

多くの特許及び刊行物を引用している。これらの参考文献をすべてここに列挙する。これら参考文献のそれぞれは、参照によりその全体が本発明の開示に組み込まれるものとする。

【0864】

- Andrews et al., 2000, Int. J. Parasitol., Vol. 30, No. 6, pp. 761-768. Anghelova, Y. et al., 1973, Chem. Ber., Vol. 106, p. 2643.
- Backer, H. J., et al., 1940, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, Vol. 59, p. 423.
- Banerji, A., et al., 1984, Indian J. Chem., Vol. 23B, pp. 546-549. 10
- Bellamy, F. D., et al., 1984, Tetrahedron Letters, Vol. 25, No. 8, p. 839.
- Bernhard, D. et al., 1999, “ヒト白血病リンパ芽球において、ヒストンデアセチラーゼインヒビターである酪酸ナトリウムによって誘導されるアポトーシス (Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in human leukemic lymphoblasts), ” FASEB J., Vol. 13, No. 14, pp. 1991-2001.
- Bernstein et al., 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 97, No. 25, pp. 13708-13713. 20
- Bistrzycki, 1912, Chem. Ber., Vol. 45, p. 3483.
- Brehm, A., et al., 1998, “網膜芽腫タンパク質はヒストンデアセチラーゼを補充して、転写を阻害する (Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to repress transcription), ” Nature, 1998, Vol. 391, pp. 597-601.
- Breslow et al., 1994, “終末分化の強力な誘導因子及びその使用方法 (Potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof), ” 米国特許No. 5, 369, 108、1994年11月29日. 30
- Breslow et al., 1995, “終末分化の強力な新規誘導因子及びその使用方法 (Novel potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof), ” 国際公開 (PCT) WO 95/31977、1995年11月30日発行.
- Breslow et al., 1997, “終末分化の強力な誘導因子及びその使用方法 (Potent inducers of terminal differentiation and methods of use thereof), ” 米国特許No. 5, 700, 811、1997年12月23日. 40
- Carbonnier, J., et al., 1981, Physiol. Plant., 1981, Vol. 51, p. 1.
- Chang et al., 2000, Nucleic Acids Res., Vol. 28, No. 20, pp. 3918-3925.
- Chen, W.-S., et al., 1978, Biochemistry, Vol. 17, No. 23, p. 4916.
- Copeland, R. A. B., et al., 1943, J. Amer. Chem. Soc., Vol. 65, p. 1072.
- Corneil et al., 1998, 日本国 公開公報JP 10114681 A 2.

- Dangond et al., 1998, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 242, No. 3, pp. 648-652.
- David, G., et al., 1998, Oncogene, Vol. 16 (19), pp. 2549-2556.
- Davie, J. R., 1998, "ヒストンの共有結合性修飾：染色質テンプレートからの発現 (Covalent modifications of histones: expression from chromatic templates)", Curr. Opin. Genet. Dev., Vol. 8, pp. 173-178.
- Delorme et al., 2001, "ヒストンデアセチラーゼのインヒビター (Inhibitors of Histone Deacetylase)", "国際公開 (PCT) WO 01/38322、2001年5月31日発行.
- Desai et al., 1999, Proc. AACR, Vol. 40, 要約 #2396.
- Emiliani, S., et al., 1998, "ヒトRPD3オーソログ、HDAC3の特性決定 (Characterization of human RPD3 ortholog, HDAC3)", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, p. 2795-2800.
- Finnin et al., 1999, Nature, Vol. 401, pp. 188-193. 20
- Furukawa et al., 1998, 米国特許No. 5834, 249, "タンパク質の製造方法 (Process for production of protein)", 1998年11月10日.
- Geerts et al., 1998, EP 0 827 742 A1, 1998年3月11日発行.
- Glick, R. D., et al., 1999, "ヒト神経芽細胞腫において、ハイブリッドポーラーヒストンデアセチラーゼインヒビターは、アポトーシスとCD95/CD95リガンド発現を誘導する (Hybrid polar histone deacetylase inhibitor induces apoptosis and CD95/CD95 ligand expression in human neuroblastoma)", Cancer Research, Vol. 59, No. 17, pp. 4392-4399. 30
- Grozinger et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 96, pp. 4868-4873.
- Hashimoto, N., et al., 1989, "細胞増殖インヒビター (Cell proliferation inhibitors)", EP 0 301 861 A1.
- Hoshikawa, Y., et al., 1994, Exp. Cell. Res., Vol. 214 (1), pp. 189-197.
- Howe, L., et al., 1999, Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr., Vol. 9 (3-4), pp. 231-243. 40
- Iavarone et al., 1999, Mol. Cell Biol., Vol. 19, No. 1, pp. 916-922.
- Jung et al., 1997, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 7, No. 13, pp. 1655-1658.
- Jung et al., 1999, J. Med. Chem., Vol. 42, pp. 4669-4679.
- Kao et al., 2000, Genes & Dev., Vol. 14, p. 55-66. 50

- Kato et al., 1998, 米国特許No. 5, 804, 601, "芳香族ヒドロキサム酸、その製造及び使用 (Aromatic hydroxamic acid compounds, their production and use)", 1998年9月8日.
- Kijima et al., 1993, J. Biol. Chem., Vol. 268, pp. 22429-22435.
- Kim et al., 1999, Oncogene, Vol. 18 (15), pp. 2461-2470.
- Kim et al., 2001, Nature Medicine, Vol. 7, No. 4, pp. 437-443. 10
- Kim, M. S., et al., 2001 "ヒストンデアセチラーゼは、腫瘍抑制遺伝子の負の制御により、血管形成を誘導する (Histone deacetylases induce angiogenesis by negative regulation of tumour suppressor genes)", Nature Medicine, Vol 7. No. 4 pp. 437-443.
- Kimura et al., 1994, Biol. Pharm. Bull., Vol. 17, No. 3, pp. 399-402. Kitamura, K., et al., 2000, Br. J. Haematol., Vol. 108 (4), pp. 696-702.
- Kouzarides, T., 1999, "細胞増殖におけるヒストンアセチラーゼ及びデアセチラーゼ (Histone acetylases and deacetylases in cell proliferation)", Curr. Opin. Genet. Dev., Vol. 9, No. 1, pp. 40-48. 20
- Kuusisto et al., 2001, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 280, No. 1, pp. 223-228.
- Kwon et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. US A, Vol. 95, pp. 3356-3361.
- Laherty, C. D., et al., 1997, Cell, Vol. 89 (3), pp. 349-356.
- Lea and Tulsyan, 1995, Anticancer Res., Vol 30. 15, pp. 879-883.
- Lea et al., 1999, Int. J. Oncol., Vol. 2, pp. 347-352.
- Lin, R. J., et al., 1998, Nature, Vol. 391 (6669), pp. 811-814.
- Massa et al., 26 May 2001, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 44, No. 13, pp. 2069-2072.
- McCaffrey et al., 1997, Blood, Vol. 90, No. 5, pp. 2075-2083. 40
- Mielnicki, L. M., et al., 1999, Exp. Cell. Res., Vol. 249 (1), pp. 161-176.
- Ng, H. H. and Bird, A., 2000, Trends Biochem. Sci., Vol. 25 (3), pp. 121-126.
- Niki et al., 1999, Hepatology, Vol. 29, No. 3, pp. 858-867.
- Nokajima et al., 1998, Exp. Cell Res., Vol. 241, pp. 126-133.
- Ohtani et al., 1993, "芳香族スルホンアミドに基づくヒドロキサム酸誘導体 (Hydroxamic acid derivatives based on 50

aromatic sulfonamide), " 国際公開 (PCT) WO 93/12075、1993年6月24日発行.

Ohtani et al., 1996, " ras形質転換の新規かつ強力なインヒビターとしての (2E)-5-[3-[(フェニルスルホニル)アミノ]フェニル]-ペンタ-2-エン-4-イノーヒドロキサム酸とその誘導体 ((2E)-5-[3-[(Phenylsulfonyl)amino]phenyl]-pent-2-en-4-yno-hydroxamic acid and its derivatives as novel and potent inhibitors of ras transformation), " J. Medicinal Chemistry, Vol. 39, No. 15, pp. 2871-2873.

10

Onishi et al., 1996, Science, Vol. 274, pp. 939-940.

Parsons et al., 1998, " 抗癌特性及び抗寄生特性を有するヒドロキサム酸化合物 (Hydroxamic acid compounds having anticancer and anti-parasitic properties), " 国際公開 (PCT) WO 98/55449、1998年12月10日発行.

Pazin, M. J., et al., 1997, " ヒストンの脱アセチル化及び転写によって、何が増加し何が減少するか (What's up and down with histone deacetylation and transcription?), " Cell, Vol. 89, No. 3, pp. 325-328.

20

Richon et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, Vol. 93, pp. 5705-5708.

Richon et al., 1998, " 形質転換細胞の分化のハイブリッドポラー誘導因子クラスが、ヒストンデアセチラーゼを阻害する (A class of hybrid poler inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases), " Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, pp. 3003-3007.

Richon et al., 2001, " 細胞分化剤及びヒストンデアセチラーゼインヒビターの新規クラス、およびその使用方法 (Novel class of cytodifferentiating agents and histone deacetylase inhibitors, and methods of use thereof), " 国際公開 (PCT) WO 01/18171、2001年3月15日発行.

30

Saito et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, Vol. 96, pp. 4592-4597.

Saunders, N. et al., 1999 " 強力な抗皮膚癌剤としてのヒストンデアセチラーゼインヒビター (Histone deacetylase inhibitors as potential anti-skin cancer agents), " Cancer Res., Vol. 59, No. 2 pp. 399-404.

Sonoda, H. et al., 1996, Oncogene, Vol. 13, pp. 143-149.

40

Spencer, V. A. and Davie, J. R., 1999, Gene, Vol. 240 (1), pp. 1-12.

Suzuki et al., 1998, 日本国 公開公報10-182583、1998年7月7日発行.

Suzuki et al., 1999, " 新規ベンズアミド誘導体の合成及びそのヒストンデアセチラーゼ活性 (Synthesis and histone deactylase inhibitory activity of new benzamide derivatives), " J. Med. Chem., Vol. 42, pp. 3001-3003.

50

Takahashi et al., 1996, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 49, No. 5, pp. 453-457.

Takahashi, I., et al., 1996, “哺乳動物ヒストンデアセチラーゼの強力なインヒビターであるトリコスタチンAによる、IL-2遺伝子発現の選択的阻害 (Selective inhibition of IL-2 gene expression by trichostatin A, a potent inhibitor of mammalian histone deacetylase), ” J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 49, No. 5, pp. 453-457.

Tauton, J., et al., 1996, “哺乳動物ヒストンデアセチラーゼは、酵母転写調節因子Rpd3pに関連する (A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p), ” Science, Vol. 272, pp. 408-411. 10

Tsujiet al., 1976, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 29, No. 1, pp. 1-6.

Ueda, H., et al., 1994, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 47 (3), pp. 315-323.

Vanden Wyngaert et al., 2000, FEBS, Vol. 478, pp. 77-83. 20

Vig, B., et al., 1977, Indian J. Chem., Vol. 15B, pp. 1048-9.

Vigushin et al., 2001, Clin. Cancer Res., Vol. 7, No. 4, pp. 971-976.

Villieras, J., et al., 1983, Synthesis, pp. 300-3.

Warrell et al., 1998, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 90, pp. 1621-1625.

Wong, J., et al., 1998, EMBO J., Vol. 17 (2), pp. 520-534. 30

Yang, W. M., et al., 1996, “YY1の転写抑制は、酵母全体の調節因子RPD3の哺乳動物における相同体との相互作用によって媒介される (Transcriptional repression of YY1 is mediated by interaction with a mammalian homolog of the yeast global regulator RPD3), ” Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 93, pp. 12845-12850.

Yang, W. M., et al., 1997, “ヒトヒストンデアセチラーゼ遺伝子ファミリーのさらなるファミリーに対応するcDNAの単離及び特性決定 (Isolation and characterization of cDNAs corresponding to an additional member of the human histone deacetylase gene family), ” J. Biol. Chem., Vol. 272, pp. 28001-28007. 40

Yoshida et al., 1995, Bioessays, Vol. 17, pp. 423-430.

Yoshida, M. and Horinouchi, S., 1999, Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 886, pp. 23-36.

Yoshida, M., Beppu, T., 1988, “G1及びG2期における、ラット3Y1線維芽細胞増殖の可逆的停止 (Reversible arrest of proliferation of rat 3Y1 fibroblasts in bo 30

th G1 and G2 phases by trichostatin A), " Exp
. Cell. Res., Vol. 177, pp. 122-131.
Yoshida, M., et al., 1990a, J. Biol. Chem.,
Vol. 265 (28), pp. 17174-17179.
Yoshida, M., et al., 1990b, J. Antibiot. (T
okyo), Vol. 43 (9), pp. 1101-1106.

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
4 April 2002 (04.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/26696 A1(51) International Patent Classification: C07C 233/03,
233/05, 233/09, 233/08, C07D 207/40, 213/06, 209/14,
235/24, 307/34, 333/24, 333/60, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/GB01/04329

(22) International Filing Date:
27 September 2001 (27.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0023985.5 29 September 2000 (29.09.2000) GB
60/297,785 14 June 2001 (14.06.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): PRO-
LIFIX LIMITED (GB/GB); 91 Milton Park, Abingdon,
Oxfordshire OX14 4RY (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WATKINS, Clare,
J. [GB/GB]; Prolifix Limited, 91 Milton Park, Abingdon,
Oxfordshire OX14 4RY (GB). ROMERO-MARTIN,
Maria-Rosario [ES/GB]; Prolifix Limited, 91 Milton
Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY (GB). MOORE,
Kathryn, G. [GB/GB]; Prolifix Limited, 91 Milton Park,
Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY (GB). RITCHIE,
James [GB/GB]; Prolifix Limited, 91 Milton Park,
Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY (GB). FINN, Paul, W.
[GB/GB]; Prolifix Limited, 91 Milton Park, Abingdon, Ox-
fordshire OX14 4RY (GB). KALVINSH, Ivars [LV/LV];
Latvian Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraules Str.,
LV-1006 Riga (LV). LOZA, Einars [LV/LV]; Latvian
Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraules Str., LV-1006
Riga (LV). STARCHENKOV, Igor [LV]; Latvian In-
stitute of Organic Synthesis, 21 Aizkraules Str., LV-1006
Riga (LV). DIKOVSKA, Klara [LV/LV]; Latvian Institute
of Organic Synthesis, 21 Aizkraules Str., LV-1006 Riga
(LV). BOKALDERE, Rasma, Melita [LV/LV]; Latvian
Institute of Organic Synthesis, 21 Aizkraules Str., LV-1006
Riga (LV). GAILITE, Vija [LV/LV]; Latvian Institute
of Organic Synthesis, 21 Aizkraules Str., LV-1006 Riga(LV). VORONA, Maxim [LV/LV]; Latvian Institute of
Organic Synthesis, 21 Aizkraules Str., LV-1006 Riga (LV).
ANDRIANOV, Victor [Stateless/LV]; Latvian Institute
of Organic Synthesis, 21 Aizkraules Str., LV-1006 Riga
(LV). LOLYA, Daina [LV/LV]; Latvian Institute of Or-
ganic Synthesis, 21 Aizkraules Str., LV-1006 Riga (LV).
SEMENIKHINA, Valentina [LV]; Latvian Institute
of Organic Synthesis, 21 Aizkraules Str., LV-1006 Riga
(LV). AMOLINS, Andris [LV/LV]; Latvian Institute of
Organic Synthesis, 21 Aizkraules Str., LV-1006 Riga (LV).
HARRIS, C., John, [GB/GB]; BioFocus plc, Sitting-
bourne Research Centre, Sittingbourne, Kent ME9 8AZ
(GB). DUFFY, James, E., S. [GB/GB]; BioFocus plc,
Sittingbourne Research Centre, Sittingbourne, Kent ME9
8AZ (GB).(74) Agents: ARMITAGE, Ian, M. et al.; Mewburn Ellis, York
House, 23 Kingsway, London WC2B 6HP (GB).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF,
CG, CI, CM, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendmentsFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CARBAMIC ACID COMPOUNDS COMPRISING AN AMIDE LINKAGE AS HDAC INHIBITORS

(57) Abstract: This invention pertains to certain active carbamic acid compounds which inhibit HDAC activity and which have the formula (1) wherein: A is an aryl group; Q¹ is an aryl leader group having a backbone of at least 2 carbon atoms; J is an amide linkage selected from: -NR¹C(=O)- and -C(=O)NR¹-; R¹ is an amido substituent; and, Q² is an acid leader group; and pharmaceuti-
cally acceptable salts, solvates, amides, esters, ethers, chemically protected forms, and prodrugs thereof. The present invention also
pertains to pharmaceutical compositions comprising such compounds, and the use of such compounds and compositions, both in
vitro and in vivo, to inhibit HDAC, and, e.g., to inhibit proliferative conditions, such as cancer and psoriasis.

WO 02/26696 A1

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 1 -

**CARBAMIC ACID COMPOUNDS COMPRISING AN AMIDE LINKAGE
AS HDAC INHIBITORS**

RELATED APPLICATIONS

5

This application claims priority to United Kingdom Patent Application Number GB 0023985.5 filed 29 September 2000; and U.S. Provisional Patent Application Number 60/297,785 filed 14 June 2001; the contents of each of which are incorporated herein by reference in their entirety.

10

TECHNICAL FIELD

This invention pertains generally to the field of biologically active compounds, and more specifically to certain active carbamic acid compounds which inhibit HDAC (histone deacetylase) activity. The present invention also pertains to pharmaceutical compositions comprising such compounds, and the use of such compounds and compositions, both *in vitro* and *in vivo*, to inhibit HDAC, and, e.g., to inhibit proliferative conditions, such as cancer and psoriasis.

20

BACKGROUND

DNA in eukaryotic cells is tightly complexed with proteins (histones) to form chromatin. Histones are small, positively charged proteins which are rich in basic amino acids (positively charged at physiological pH), which contact the phosphate groups (negatively charged at physiological pH) of DNA. There are five main classes of histones, H1, H2A, H2B, H3, and H4. The amino acid sequences of histones H2A, H2B, H3, and H4 show remarkable conservation between species, whereas H1 varies somewhat, and in some cases is replaced by another histone, e.g., H5. Four pairs of each of H2A, H2B, H3, and H4 together form a disk-shaped octomeric protein core, around which DNA (about 140 base pairs) is wound to form a nucleosome. Individual nucleosomes are connected by short stretches of linker DNA associated with another histone molecule (e.g., H1, or in

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 2 -

certain cases, H5) to form a structure resembling a beaded string, which is itself arranged in a helical stack, known as a solenoid.

5 The majority of histones are synthesised during the S phase of the cell cycle, and newly synthesised histones quickly enter the nucleus to become associated with DNA. Within minutes of its synthesis, new DNA becomes associated with histones in nucleosomal structures.

10 A small fraction of histones, more specifically, the amino side chains thereof, are enzymatically modified by post-translational addition of methyl, acetyl, or phosphate groups, neutralising the positive charge of the side chain, or converting it to a negative charge. For example, lysine and arginine groups may be methylated, lysine groups may be acetylated, and serine groups may be phosphorylated. For lysine, the $-(CH_2)_4-NH_2$ sidechain may be acetylated, for
15 example by an acetyltransferase enzyme, to give the amide $-(CH_2)_4-NHC(=O)CH_3$. Methylation, acetylation, and phosphorylation of amino termini of histones which extend from the nucleosomal core affects chromatin structure and gene expression. (See, for example, Spencer and Davie, 1999).

20 Acetylation and deacetylation of histones is associated with transcriptional events leading to cell proliferation and/or differentiation. Regulation of the function of transcription factors is also mediated through acetylation. Recent reviews of histone deacetylation include Kouzarides, 1999 and Pazin et al., 1997.

25 The correlation between the acetylation status of histones and the transcription of genes has been known for over 30 years (see, for example, Howe et al., 1999). Certain enzymes, specifically acetylases (e.g., histone acetyltransferase, HAT) and deacetylases (e.g., histone deacetylase, HDAC), which regulate the acetylation state of histones have been identified in many organisms and have
30 been implicated in the regulation of numerous genes, confirming the link between acetylation and transcription. See, for example, Davie, 1998. In general, histone acetylation correlates with transcriptional activation, whereas histone deacetylation is associated with gene repression.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 3 -

A growing number of histone deacetylases (HDACs) have been identified (see, for example, Ng and Bird, 2000). The first deacetylase, HDAC1, was identified in 1996 (see, for example, Tauton et al., 1996). Subsequently, two other nuclear
5 mammalian deacetylases has been found, HDAC2 and HDAC3 (see, for example, Yang et al., 1996, 1997, and Emiliani et al., 1998). See also, Grozinger et al., 1999; Kao et al., 2000; and Van den Wyngaert et al., 2000.

Eight human HDACs have been cloned so far:

- 10 HDAC1 (Genbank Accession No. NP_004955)
- HDAC2 (Genbank Accession No. NP_001518)
- HDAC3 (Genbank Accession No. O15739)
- HDAC4 (Genbank Accession No. AAD29046)
- HDAC5 (Genbank Accession No. NP_005465)
- 15 HDAC6 (Genbank Accession No. NP_006035)
- HDAC7 (Genbank Accession No. AAF63491)
- HDAC8 (Genbank Accession No. AAF73428)

These eight human HDACs fall in two distinct classes: HDACs 1,2,3 and 8 are in
20 class I, and HDACs 4,5,6 and 7 are in class II.

There are a number of histone deacetylases in yeast, including the following:

- RPD3 (Genbank Accession No. NP_014069)
- HDA1 (Genbank Accession No. P53973)
- 25 HOS1 (Genbank Accession No. Q12214)
- HOS2 (Genbank Accession No. P53096)
- HOS3 (Genbank Accession No. Q02959)

There are also numerous plant deacetylases, for example, HD2, in Zea mays
30 (Genbank Accession No. AF254073_1).

HDACs function as part of large multiprotein complexes, which are tethered to the promoter and repress transcription. Well characterised transcriptional repressors

WO 02/26696

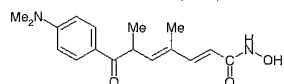
PCT/GB01/04329

- 4 -

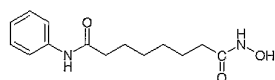
such as Mad (Laherty et al., 1997), pRb (Brehm et al., 1998), nuclear receptors (Wong et al., 1998) and YY1 (Yang et al., 1997) associate with HDAC complexes to exert their repressor function.

- 5 The study of inhibitors of histone deacetylases indicates that these enzymes play an important role in cell proliferation and differentiation. The inhibitor Trichostatin A (TSA) (Yoshida et al., 1990a) causes cell cycle arrest at both G1 and G2 phases (Yoshida and Beppu, 1988), reverts the transformed phenotype of different cell lines, and induces differentiation of Friend leukaemia cells and others
- 10 (Yoshida et al., 1990b). TSA (and SAHA) have been reported to inhibit cell growth, induce terminal differentiation, and prevent the formation of tumours in mice (Finnin et al., 1999).

Trichostatin A (TSA)



Suberoylanilide Hydroxamic Acid (SAHA)



- 20 Cell cycle arrest by TSA correlates with an increased expression of gelsolin (Hoshikawa et al., 1994), an actin regulatory protein that is down regulated in malignant breast cancer (Mielnicki et al., 1999). Similar effects on cell cycle and differentiation have been observed with a number of deacetylase inhibitors (Kim et al., 1999).

- 25 Trichostatin A has also been reported to be useful in the treatment of fibrosis, e.g., liver fibrosis and liver cirrhosis. See, e.g., Geerts et al., 1998.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 5 -

Recently, certain compounds that induce differentiation have been reported to inhibit histone deacetylases. Several experimental antitumour compounds, such as trichostatin A (TSA), trapoxin, suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), and phenylbutyrate have been reported to act, at least in part, by inhibiting histone deacetylase (see, e.g., Yoshida et al., 1990; Richon et al., 1998; Kijima et al., 1993). Additionally, diallyl sulfide and related molecules (see, e.g., Lea et al., 1999), oxamflatin (see, e.g., Kim et al., 1999), MS-27-275, a synthetic benzamide derivative (see, e.g., Saito et al., 1999; Suzuki et al., 1999; note that MS-27-275 was later re-named as MS-275), butyrate derivatives (see, e.g., Lea and Tulsyan, 1995), FR901228 (see, e.g., Nakajima et al., 1998), depudecin (see, e.g., Kwon et al., 1998), and m-carboxycinnamic acid bishydroxamide (see, e.g., Richon et al., 1998) have been reported to inhibit histone deacetylases. *In vitro*, some of these compounds are reported to inhibit the growth of fibroblast cells by causing cell cycle arrest in the G1 and G2 phases, and can lead to the terminal differentiation and loss of transforming potential of a variety of transformed cell lines (see, e.g., Richon et al., 1996; Kim et al., 1999; Yoshida et al., 1995; Yoshida & Beppu, 1988). *In vivo*, phenylbutyrate is reported to be effective in the treatment of acute promyelocytic leukemia in conjunction with retinoic acid (see, e.g., Warrell et al., 1998). SAHA is reported to be effective in preventing the formation of mammary tumours in rats, and lung tumours in mice (see, e.g., Desai et al., 1999).

The clear involvement of HDACs in the control of cell proliferation and differentiation suggest that aberrant HDAC activity may play a role in cancer. The most direct demonstration that deacetylases contribute to cancer development comes from the analysis of different acute promyelocytic leukaemias (APL). In most APL patients, a translocation of chromosomes 15 and 17 (t(15;17)) results in the expression of a fusion protein containing the N-terminal portion of PML gene product linked to most of RAR α (retinoic acid receptor). In some cases, a different translocation (t(11;17)) causes the fusion between the zinc finger protein PLZF and RAR α . In the absence of ligand, the wild type RAR α represses target genes by tethering HDAC repressor complexes to the promoter DNA. During normal hematopoiesis, retinoic acid (RA) binds RAR α and displaces the repressor complex, allowing expression of genes implicated in myeloid differentiation. The

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 6 -

- RAR α fusion proteins occurring in APL patients are no longer responsive to physiological levels of RA and they interfere with the expression of the RA-inducible genes that promote myeloid differentiation. This results in a clonal expansion of promyelocytic cells and development of leukaemia. *In vitro* experiments have shown that TSA is capable of restoring RA-responsiveness to the fusion RAR α proteins and of allowing myeloid differentiation. These results establish a link between HDACs and oncogenesis and suggest that HDACs are potential targets for pharmaceutical intervention in APL patients. (See, for example, Kitamura et al., 2000; David et al., 1998; Lin et al., 1998).
- Furthermore, different lines of evidence suggest that HDACs may be important therapeutic targets in other types of cancer. Cell lines derived from many different cancers (prostate, colorectal, breast, neuronal, hepatic) are induced to differentiate by HDAC inhibitors (Yoshida and Horinouchi, 1999). A number of HDAC inhibitors have been studied in animal models of cancer. They reduce tumour growth and prolong the lifespan of mice bearing different types of transplanted tumours, including melanoma, leukaemia, colon, lung and gastric carcinomas, etc. (Ueda et al., 1994; Kim et al., 1999).
- Psoriasis is a common chronic disfiguring skin disease which is characterised by well-demarcated, red, hardened scaly plaques: these may be limited or widespread. The prevalence rate of psoriasis is approximately 2%, i.e., 12.5 million sufferers in the triad countries (US/Europe/Japan). While the disease is rarely fatal, it clearly has serious detrimental effects upon the quality of life of the patient: this is further compounded by the lack of effective therapies. Present treatments are either ineffective, cosmetically unacceptable, or possess undesired side effects. There is therefore a large unmet clinical need for effective and safe drugs for this condition.
- Psoriasis is a disease of complex etiology. Whilst there is clearly a genetic component, with a number of gene loci being involved, there are also undefined environmental triggers. Whatever the ultimate cause of psoriasis, at the cellular level, it is characterised by local T-cell mediated inflammation, by keratinocyte

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 7 -

hyperproliferation, and by localised angiogenesis. These are all processes in which histone deacetylases have been implicated (see, e.g., Saunders et al., 1999; Bernhard et al, 1999; Takahashi et al, 1996; Kim et al , 2001). Therefore HDAC inhibitors may be of use in therapy for psoriasis. Candidate drugs may be screened, for example, using proliferation assays with T-cells and/or keratinocytes.

Thus, one aim of the present invention is the provision of compounds which are potent inhibitors of histone deacetylases (HDACs). There is a pressing need for such compounds, particularly for use as antiproliferatives, for example, anti-cancer agents, agents for the treatment of psoriasis, etc.

Such molecules desirably have one or more of the following properties and/or effects:

- 15 (a) easily gain access to and act upon tumour cells;
- (b) down-regulate HDAC activity;
- (c) inhibit the formation of HDAC complexes;
- (d) inhibit the interactions of HDAC complexes;
- (e) inhibit tumour cell proliferation;
- 20 (e) promote tumour cell apoptosis;
- (f) inhibit tumour growth; and,
- (g) complement the activity of traditional chemotherapeutic agents.

A number of carbamic acid compounds have been described.

25

Amides

Hashimoto et al., 1989 describe hydroxamic acid compounds which are claimed to inhibit cell proliferation. Some of the compounds are carbamic acid compounds having a substituted phenyl-dione group linked to a carbamic acid group (-CONHOH) via an aryl-substituted alkylene group.

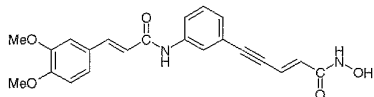
30

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 8 -

Ohtani et al., 1993 describe a number of hydroxamic acid compounds which are claimed to be inhibitors of ras transformation. A few of the compounds are carbamic acid compounds having a phenylacylamido group (-NHCOPh) linked to a carbamic acid group (-CONHOH) via a phenylene-meta-alkylene group having a carbon-carbon triple bond. See, for example, compounds I-29 (page 69), I-39 (page 87), and I-41 (page 90). Compound I-41, shown below, employs an aryl leader.



Onishi et al., 1996, describe several hydroxamic acid compounds which have a phenyl (or substituted phenyl) group linked via an oxazole group to a carbamic acid group. These compounds were reported to inhibit a deacetylase enzyme critical in the biosynthesis of lipid A (a component of the outer membrane of Gram-negative bacteria).

Parsons et al., 1998 describe a number of hydroxamic acid compounds which are claimed to selectively prevent the growth of a variety of human tumour cell lines.

Some of the compounds are carbamic acid compounds having an arylamide group linked to a carbamic acid group via a methylene or substituted methylene group (see, for example, pages 16 and 17).

Some of the compounds are carbamic acid compounds having a phenylamido group (-CONHPh) linked to a carbamic acid group (-CONHOH) via a long alkylene chain, $-(CH_2)_n-$, wherein n is from 4 to 7 (see, for example, pages 47, 48, and 58 therein).

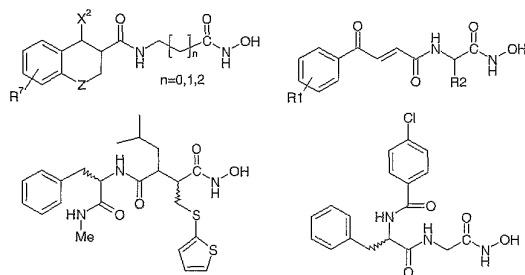
Some of the compounds are carbamic acid compounds having an aryl group linked via a short chain to an amide group (-CONH-), which in turn is linked via a short chain (e.g., 3 atoms or less) to a carbamic acid group (-CONHOH). See, for

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 9 -

example, page 16, 2nd formula; page 46, 4th formula; page 51, compound 7; and page 61, 2nd formula.



- 5 Richon et al., 1998 describe several hydroxamic acid compounds, including SAHA, which apparently inhibit HDAC activity, and induce terminal differentiation and/or apoptosis in various transformed cells (see, for example, Table 1 therein).
- Suzuki et al., 1998 describe a number of hydroxamic acid compounds which are claimed to have antitumour activity. Some of the compounds are carbamic acid compounds having a substituted phenylamido group (-CONHPh) linked to a carbamic acid (-CONHOH) group via a phenylene-meta-ethenylene or phenylene-para-ethylene group (see, for example, pages 8 and 9, compounds 31-50).
- 15 Breslow et al., 1994, 1995, 1997 describe a number of hydroxamic acid compounds which are claimed to selectively induce terminal differentiation of neoplastic cells.
- Some of the compounds are carbamic acid compounds having a substituted phenylacylamido group (-NHCOPh) linked to a carbamic acid (-CONHOH) group via a long alkylene chain, $-(CH_2)_n-$, wherein n is from 4 to 8
- 20

Some of the compounds are carbamic acid compounds having a substituted phenylamido group (-CONHPh) or phenylacylamido group (-NHCOPh) linked to a

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

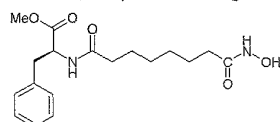
- 10 -

carbamic acid (-CONHOH) group via a long alkylene chain, $-(CH_2)_n-$, wherein n is from 4 to 8 (see, for example, columns 7 and 13 of Breslow et al., 1997), or via a phenylene group (see, for example, columns 24, 30-31 and compounds 20-55 in Table 1 of Breslow et al., 1997).

5

One of the compounds is a carbamic acid compound having benzylamido group (-CONHCH₂Ph) linked to a carbamic acid group (-CONHOH) via a $-(CH_2)_6-$ group (see, for example, compound 19 in Table 1, at column 37 of Breslow et al., 1997).

- 10 Jung et al., 1997, 1999, describe several aromatic hydroxamic acid compounds which apparently inhibit HDAC. Some of the compounds have a phenylamido group (PhCONH-). One compound, a peptide analog, is shown below (see, e.g., compound 6 in Jung et al., 1997; compound 4 in Jung et al., 1999).



15

Kato et al., 1998, describe a number of aromatic hydroxamic acid compounds, comprising an aryl group linked via an alkylene group to a carbamic acid group, which are apparently active in the treatment of neurodegenerative conditions.

One compound, 4-1 at columns 63-64, has a phenylamido group (PhCONH-)

- 20 linked via a $-(CH_2)_6-$ group to a carbamic acid group.

Glick et al., 1999, describe the apparent apoptotic and differentiating effects of m-carboxy-cinnamic acid bishydroxamide (CBHA) on various tumour cell lines.

- 25 Massa et al., 2001, describe various hydroxamic acid compounds which have a benzoyl (or substituted benzoyl) group linked via a pyrrolyl group and an C₂alkylene group ($-CH=CH-$ or $-CH_2CH_2-$) to a carbamic acid group. The compounds apparently showed HDAC inhibitory activity in the micromolar range.

WO 02/26696

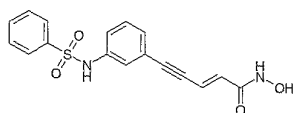
PCT/GB01/04329

- 11 -

Sulfonamides

Oxamflatin, also known as (2E)-5-[3-[(phenylsulfonyl)amino] phenyl]-pent-2-en-4-ynohydroxamic acid, shown below, has been reported to have *in vitro* antiproliferative activity against various mouse and human tumour cell lines, and *in vivo* antitumour activity against B16 melanoma (see, e.g., Sonoda et al., 1996; Kim et al., 1999).

Oxamflatin



10

Ohtani et al., 1993, describe a number of hydroxamic acid compounds which are claimed to be inhibitors of ras transformation. Many of the compounds are hydroxamic acid compounds which have a sulfonamide group, and which employ an acid leader which is: a phenylene-ortho-alkylene (e.g., I-10); phenylene-meta-alkylene (e.g., I-24); phenylene-para-alkylene (e.g., I-12); or naphthyl-1,2-diyl (e.g., I-20). However, in every case, the sulfonamide group is $-\text{SO}_2\text{NR}-$, as opposed to $-\text{NRSO}_2-$. Also, in every case, the terminal aryl group is linked directly to the $-\text{SO}_2\text{NR}-$ sulfonamide group, without an intervening aryl leader. Ohtani et al., 1996, describe similar compounds.

Richon et al., 2001, describe various branched compounds which apparently inhibit histone deacetylase. See the table at pages 96-101 therein. Some of the compounds are carbamic acid compounds having a carbamic acid group ($-\text{CONHOH}$) linked to a branch point, from which two aryl groups are appended. A few linear carbamic acid compounds are also described, including a single $-\text{SO}_2\text{NH}-$ sulfonamide carbamic acid with a $-(\text{CH}_2)_5-$ acid leader (compound 671).

Delorme et al., 2001, describe various carbamic acid compounds, including compounds having, inter alia, a sulfonamide group. Of the 108 compounds in the

30

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 12 -

table at pages 114-123 therein, 88 are carbamic acids (-CONHOH), and the remainder are terminal amides, -CONHR. Of the 88 carbamic acid compounds, 54 have a sulfonamide linkage.

- 5 Of the 54 sulfonamide carbamic acids, 51 are indicated to have a -SO₂NR- sulfonamide group, and 3 (compounds 98, 161, and 162) are indicated to have a -NRSO₂- sulfonamide group.

- 10 All of the 54 sulfonamide carbamic acids employ a phenylene-alkylene acid leader group (analogous to Q² herein). Of the 54 compounds, 52 employ a phenylene-para-alkylene group, and only 2 (compounds 41 and 26) employ a phenylene-meta-alkylene group (-Ph-CH₂- and -Ph-(CH₂)₄-, respectively). Compounds 41 and 26 both have a -SO₂NR- sulfonamide group, as opposed to a -NRSO₂- sulfonamide group; the former has a benzothiophenyl group, and the latter has a
15 phenyl group.

All but one of the 54 sulfonamide carbamic acids have an aryl group linked directly to the sulfonamide; compound 100 has a benzyl group (Ph-CH₂-) linked a -SO₂NR- sulfonamide group linked to phenylene-para-ethylene.

20

SUMMARY OF THE INVENTION

One aspect of the invention pertains to active carbamic acid compounds, as described herein, which inhibit HDAC activity.

25

Another aspect of the invention pertains to active compounds, as described herein, which treat a proliferative condition, such as cancer, psoriasis, etc.

- 30 Another aspect of the invention pertains to active compounds, as described herein, which treat conditions which are known to be mediated by HDAC, or which are known to be treated by HDAC inhibitors (such as, e.g., trichostatin A).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 13 -

Another aspect of the present invention pertains to a composition comprising a compound as described herein and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 Another aspect of the present invention pertains to methods of inhibiting HDAC in a cell, comprising contacting said cell with an effective amount of an active compound, as described herein.

10 Another aspect of the present invention pertains to methods of inhibiting cell proliferation, comprising contacting a cell with an effective amount of an active compound, as described herein, whether *in vitro* or *in vivo*.

15 Another aspect of the present invention pertains to methods of treating a proliferative condition in a patient comprising administering to said patient a therapeutically-effective amount of an active compound, as described herein. In one preferred embodiment, the proliferative condition is cancer. In one preferred embodiment, the proliferative condition is psoriasis.

20 Another aspect of the present invention pertains to methods of treating a condition in a patient which is known to be mediated by HDAC, or which is known to be treated by HDAC inhibitors (such as, e.g., trichostatin A), comprising administering to said patient a therapeutically-effective amount of an active compound, as described herein.

25 Another aspect of the present invention pertains to an active compound, as described herein, for use in a method of treatment of the human or animal body.

30 Another aspect of the present invention pertains to use of an active compound, as described herein, for the manufacture of a medicament for use in the treatment of a proliferative condition. In one preferred embodiment, the proliferative condition is cancer. In one preferred embodiment, the proliferative condition is psoriasis.

Another aspect of the present invention pertains to use of an active compound for the manufacture of a medicament, for example, for the treatment of conditions

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 14 -

which are known to be mediated by HDAC, or which are known to be treated by HDAC inhibitors (such as, e.g., trichostatin A), as discussed herein.

5 Another aspect of the present invention pertains to a kit comprising (a) the active compound, preferably provided as a pharmaceutical composition and in a suitable container and/or with suitable packaging; and (b) instructions for use, for example, written instructions on how to administer the active compound.

10 Another aspect of the present invention pertains to compounds obtainable by a method of synthesis as described herein, or a method comprising a method of synthesis as described herein.

15 Another aspect of the present invention pertains to compounds obtained by a method of synthesis as described herein, or a method comprising a method of synthesis as described herein.

20 Another aspect of the present invention pertains to novel intermediates, as described herein, which are suitable for use in the methods of synthesis described herein.

Another aspect of the present invention pertains to the use of such novel intermediates, as described herein, in the methods of synthesis described herein.

25 As will be appreciated by one of skill in the art, features and preferred embodiments of one aspect of the invention will also pertain to other aspects of the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

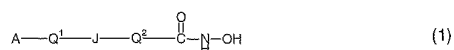
30 Compounds

In one embodiment, the present invention pertains to carbamic acid compounds of the formula:

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 15 -

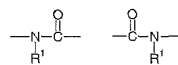


wherein:

A is an aryl group;

Q¹ is an aryl leader group having a backbone of at least two carbon atoms;

J is an amide linkage selected from:



5

R¹ is an amido substituent; and,Q² is an acid leader group;

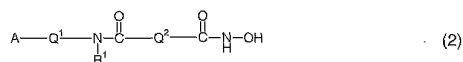
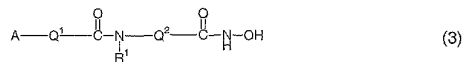
and pharmaceutically acceptable salts, solvates, amides, esters, ethers, chemically protected forms, and prodrugs thereof.

10

In preferred embodiments, the carbamic acid group, -C(=O)NHOH, is unmodified (e.g., is not an ester).

In one preferred embodiment, J is -NR¹CO-, and the compounds have the

15 following formula:

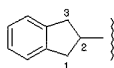
In one preferred embodiment, J is -CONR¹-, and the compounds have the following formula:20 In one embodiment, where Q¹ is an aryl leader, the aryl group, A, is linked to Q¹ via a covalent single bond.In one embodiment, where Q¹ is a cyclic aryl leader, the aryl group, A, may be fused to Q¹ and so the moiety A-Q¹- forms a fused polycyclic structure. For

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

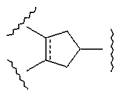
- 16 -

example, the moiety 2,3-dihydro-1H-indene-2-yl, derived from indan (2,3-dihydro-1H-indene), is considered to be a phenyl group (A) fused to a C₅cycloalkyl group (Q¹):



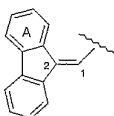
5

In such cases, the tridentate aryl leader, Q¹, may be denoted as:

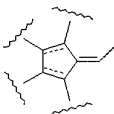


In a similar example, the moiety 9H-fluorene-9-yl, derived from fluorene, is considered to be two phenyl groups (either of which is A), fused to a C₅cycloalkyl group, which forms part of Q¹:

10



In such cases, the pentadentate aryl leader, Q¹, may be denoted as:



15

The Aryl Group, A

The aryl group, A, is a C₅₋₂₀aryl group, and is optionally substituted.

20 In one preferred embodiment, A is a C₅₋₂₀heteroaryl group, and is optionally substituted. In one preferred embodiment, A is a monocyclic C₅₋₂₀heteroaryl

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

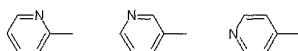
- 17 -

group, and is optionally substituted. In one preferred embodiment, A is a monocyclic C₅₋₆heteroaryl group, and is optionally substituted.

In one preferred embodiment, A is a C₅₋₂₀carboaryl group, and is optionally substituted. In one preferred embodiment, A is a monocyclic C₅₋₂₀carboaryl group, and is optionally substituted. In one preferred embodiment, A is a monocyclic C₅₋₆carboaryl group, and is optionally substituted. In one preferred embodiment, A is a phenyl group, and is optionally substituted.

10 In one preferred embodiment, A is a C₅₋₂₀aryl group derived from one of the following: benzene, pyridine, furan, indole, pyrrole, imidazole, naphthalene, quinoline, benzimidazole, benzothiofuran, fluorene, acridine, and carbazole.

15 In one preferred embodiment, Ar is a pyridyl group, or a substituted pyridyl group, for example, 2-pyridyl, 3-pyridyl, or 4-pyridyl:



In one preferred embodiment, Ar is a furanyl group, or a substituted furanyl group, for example, furan-2-yl or furan-3-yl:

20

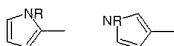


In one preferred embodiment, Ar is a thiophenyl group, or a substituted thiophenyl group, for example, thiophen-2-yl or thiophen-3-yl:



25

In one preferred embodiment, Ar is a pyrrolyl group, or a substituted pyrrolyl group, for example, pyrrol-2-yl or pyrrol-3-yl:

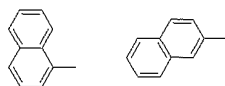


WO 02/26696

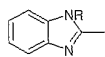
PCT/GB01/04329

- 18 -

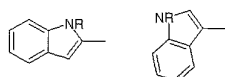
In one preferred embodiment, Ar is a naphthyl group, or a substituted naphthyl group, for example, naphth-1-yl or naphth-2-yl:



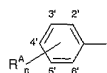
- 5 In one preferred embodiment, Ar is a benzimidazolyl group, or a substituted benzimidazolyl group, for example, benzimidazol-2-yl:



- 10 In one preferred embodiment, Ar is an indolyl group, or a substituted indolyl group, for example, indol-2-yl or indol-3-yl:

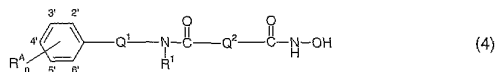


In one preferred embodiment, A is an optionally substituted phenyl group of the formula:



- 15 wherein n is an integer from 0 to 5, and each R^A is independently a substituent as defined herein.

- 20 In one preferred embodiment, A is an optionally substituted phenyl group, J is -NR¹CO-, and the compounds have the following formula:

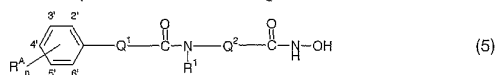


WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 19 -

In one preferred embodiment, A is an optionally substituted phenyl group, J is -CONR¹-, and the compounds have the following formula:



- In one preferred embodiment, n is an integer from 0 to 5.
- 5 In one preferred embodiment, n is an integer from 0 to 4.
- In one preferred embodiment, n is an integer from 0 to 3.
- In one preferred embodiment, n is an integer from 0 to 2.
- In one preferred embodiment, n is 0 or 1.
- In one preferred embodiment, n is an integer from 1 to 5.
- 10 In one preferred embodiment, n is an integer from 1 to 4.
- In one preferred embodiment, n is an integer from 1 to 3.
- In one preferred embodiment, n is 1 or 2.
- In one preferred embodiment, n is 5.
- In one preferred embodiment, n is 4.
- 15 In one preferred embodiment, n is 3.
- In one preferred embodiment, n is 2.
- In one preferred embodiment, n is 1.
- In one preferred embodiment, n is 0.
- 20 If the phenyl group has less than the full complement of ring substituents, R^A, they may be arranged in any combination. For example, if n is 1, R^A may be in the 2'-, 3'-, 4'-, 5'-, or 6'-position. Similarly, if n is 2, the two R^A groups may be in, for example, the 2',3'-, 2',4'-, 2',5'-, 2',6'-, 3',4'-, or 3',5'-positions. If n is 3, the three R^A groups may be in, for example, the 2',3',4'-, 2',3',5'-, 2',3',6'-, or 3',4',5'-
- 25 positions.
- In one preferred embodiment, n is 1, and the R^A group is in the 4'-position.
- In one preferred embodiment, n is 2, and one R^A group is in the 4'-position, and
- 30 the other R^A group is in the 2'-position.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 20 -

In one preferred embodiment, n is 2, and one R^A group is in the 4'-position, and the other R^A group is in the 3'-position.

- 5 Each aryl substituent, R^A, is a substituent as defined herein.

Examples of preferred aryl substituents, R^A, include, but are not limited to, the following: fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl, cyano, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, isopropoxy, trifluoromethoxy, phenoxy, methylthio, trifluoromethylthio, hydroxymethyl, amino, dimethylamino, diethylamino, morpholino, amido (unsubstituted, i.e., -CONH₂), acetamido, acetyl, nitro, sulfonamido (unsubstituted, i.e., -SO₂NH₂), and phenyl.

In one preferred embodiment, A is a substituted phenyl group selected from:

- 15 para-(fluoro)phenyl; ortho-(fluoro)phenyl; meta-(fluoro)phenyl;
para-(chloro)phenyl; ortho-(chloro)phenyl; meta-(chloro)phenyl;
para-(bromo)phenyl; ortho-(bromo)phenyl; meta-(bromo)phenyl;
para-(iodo)phenyl; ortho-(iodo)phenyl; meta-(iodo)phenyl;
para-(methyl)phenyl; ortho-(methyl)phenyl; meta-(methyl)phenyl;
20 para-(ethyl)phenyl; ortho-(ethyl)phenyl; meta-(ethyl)phenyl;
para-(isopropyl)phenyl; ortho-(isopropyl)phenyl; meta-(isopropyl)phenyl;
para-(t-butyl)phenyl; ortho-(t-butyl)phenyl; meta-(t-butyl)phenyl;
para-(cyano)phenyl; ortho-(cyano)phenyl; meta-(cyano)phenyl;
para-(trifluoromethyl)phenyl; ortho-(trifluoromethyl)phenyl; meta-
25 (trifluoromethyl)phenyl;
para-(hydroxy)phenyl; ortho-(hydroxy)phenyl; meta-(hydroxy)phenyl;
para-(methoxy)phenyl; ortho-(methoxy)phenyl; meta-(methoxy)phenyl;
para-(ethoxy)phenyl; ortho-(ethoxy)phenyl; meta-(ethoxy)phenyl;
para-(isopropoxy)phenyl; ortho-(isopropoxy)phenyl;
30 meta-(isopropoxy)phenyl;
para-(trifluoromethoxy)phenyl; ortho-(trifluoromethoxy)phenyl;
meta-(trifluoromethoxy)phenyl;
para-(phenoxy)phenyl; ortho-(phenoxy)phenyl; meta-(phenoxy)phenyl;

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 21 -

para-(methylthio)phenyl; ortho-(methylthio)phenyl; meta-(methylthio)phenyl;
para-(trifluoromethylthio)phenyl; ortho-(trifluoromethylthio)phenyl;
meta-(trifluoromethylthio)phenyl;
para-(hydroxymethyl)phenyl; ortho-(hydroxymethyl)phenyl;
5 meta-(hydroxymethyl)phenyl;
para-(amino)phenyl; ortho-(amino)phenyl; meta-(amino)phenyl;
para-(dimethylamino)phenyl; ortho-(dimethylamino)phenyl;
meta-(dimethylamino)phenyl;
para-(diethylamino)phenyl; ortho-(diethylamino)phenyl;
10 meta-(diethylamino)phenyl;
para-(morpholino)phenyl; ortho-(morpholino)phenyl;
meta-(morpholino)phenyl;
para-(amido)phenyl; ortho-(amido)phenyl; meta-(amido)phenyl;
para-(acetamido)phenyl; ortho-(acetamido)phenyl;
15 meta-(acetamido)phenyl;
para-(acetyl)phenyl; ortho-(acetyl)phenyl; meta-(acetyl)phenyl;
para-(nitro)phenyl; ortho-(nitro)phenyl; meta-(nitro)phenyl;
para-(sulfonamido)phenyl; ortho-(sulfonamido)phenyl;
meta-(sulfonamido)phenyl; and,
20 para-(phenyl)phenyl; ortho-(phenyl)phenyl; meta-(phenyl)phenyl.

In one preferred embodiment, A is a substituted phenyl group selected from:

para-(fluoro)phenyl;
para-(chloro)phenyl;
25 para-(bromo)phenyl;
para-(iodo)phenyl;
para-(methyl)phenyl;
para-(ethyl)phenyl;
para-(isopropyl)phenyl;
30 para-(t-butyl)phenyl;
para-(cyano)phenyl;
para-(trifluoromethyl)phenyl;
para-(hydroxy)phenyl;

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 22 -

- 5 para-(methoxy)phenyl;
para-(ethoxy)phenyl;
para-(isopropoxy)phenyl;
para-(trifluoromethoxy)phenyl;
para-(phenoxy)phenyl;
para-(methylthio)phenyl;
para-(trifluoromethylthio)phenyl;
para-(hydroxymethyl)phenyl;
para-(amino)phenyl;
10 para-(dimethylamino)phenyl;
para-(diethylamino)phenyl;
para-(morpholino)phenyl;
para-(amido)phenyl;
para-(acetamido)phenyl;
15 para-(acetyl)phenyl;
para-(nitro)phenyl;
para-(sulfonamido)phenyl; and,
para-(phenyl)phenyl.

20 In one preferred embodiment, A is a substituted phenyl group selected from:

- ortho,para-di(methoxy)phenyl;
ortho,para-di(halo)phenyl;
ortho,para-di(fluoro)phenyl;
25 ortho-(methoxy),para-(methyl)phenyl;
ortho-(methoxy),para-(trifluoromethyl)phenyl;
ortho-(trifluoromethyl),para-(halo)phenyl;

ortho,meta-di(trifluoromethyl)phenyl;
30 ortho-(halo),meta-(trifluoromethyl)phenyl;

meta,para-di(halo)phenyl;
meta,para-di(hydroxy)phenyl;

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 23 -

meta,para-di(methyl)phenyl;
 meta,para-di(methoxy)phenyl;
 meta-(halo),para-(nitro)phenyl;

5 3',5'-di(trifluoromethyl)phenyl;
 3'-(trifluoromethyl),5'-(methoxy)phenyl;
 3'-(trifluoromethyl),5'-(halo)phenyl;

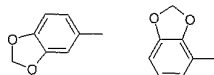
10 2'-(halo),5'-(methyl)phenyl;

2',6'-di(methyl)phenyl;
 2',6'-di(halo)phenyl;
 2',6'-di(isopropyl)phenyl;

15 2',4',6'-tri(halo)phenyl;
 3',4',5'-tri(halo)phenyl;
 3',4',5'-tri(methoxy)phenyl;
 2',5'-di(halo)-4'-(hydroxy)phenyl; and
 3'-(trifluoromethyl),5',6'-di(halo)phenyl.

20

In one embodiment, n is 2 or larger, and two substituents, R^A, together form a bidentate substituent. In one embodiment, the bidentate substituent is attached to adjacent phenyl ring carbon atoms. In one embodiment, the bidentate substituent is -O-CH₂-O-. In one embodiment, A is, for example, one of:



25

The Aryl Leader Group, Q¹: Backbone Length

The aryl leader group, Q¹, has a backbone of at least 2 carbon atoms; that is, the shortest chain of atoms linking the aryl group, A, and the linker group, J, has 2 or

30

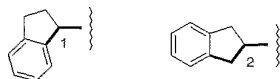
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 24 -

more atoms, more specifically, 2 or more carbon atoms. In this way, groups such as methylene ($-\text{CH}_2-$) and substituted methylene ($-\text{CR}_2-$ and $-\text{CHR}-$) are excluded.

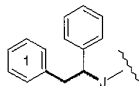
- 5 If there are two or more paths linking the aryl group, A, and the amide group, J, then the shortest path is relevant. For example, in the embodiments shown below, where the moiety A-Q^1 is derived from indan (2,3-dihydro-1H-indene), A is considered to be a phenyl group fused to Q^1 , a C_5 cycloalkyl group:



- 10 In each case, there are two paths to the aryl group. In the first case, one path has 1 carbon atom, and the other path has 3 carbon atoms, and so the relevant backbone length is 1. In the second case, both paths have 2 carbon atoms, and so the relevant backbone length is 2.

- 15 In one embodiment, there is only a single path (i.e., a single chain) linking the aryl group, A, and the amide group, J.

- 20 If the group A-Q^1 has two or more aryl groups, the aryl group furthest from the amide group, J, as measured by counting chain atoms, is identified as A; the relevant backbone is then the shortest chain of atoms linking that aryl group and the amide group, J. For example, where the group A-Q^1 is as shown below, the phenyl group marked "1" is identified as the A, Q^1 is $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})-$ (i.e., substituted ethylene), and the backbone length is 2.



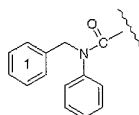
- 25 If the amide group is $-\text{NR}^1\text{CO}-$ (as opposed to $-\text{CONR}^1-$), and substituent, R^1 , discussed below, is or comprises an aryl group (or two or more aryl groups), then the aryl group furthest from the amide group nitrogen atom, as measured by counting chain atoms, is identified as A. For example, where the group

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 25 -

A-Q¹-NR¹CO- is as shown below, the phenyl group marked "1" is identified as the A, Q¹ is -CH₂-, and the backbone length is 1.



5 In one preferred embodiment, the aryl leader group, Q¹, has a backbone of at least 3 carbon atoms.

In one preferred embodiment, the aryl leader group, Q¹, has a backbone of at least 4 carbon atoms.

10 In one preferred embodiment, the aryl leader group, Q¹, has a backbone of at least 5 carbon atoms.

In one embodiment, the aryl leader group, Q¹, has a backbone of:

from 2 to 7 carbon atoms;

from 2 to 6 carbon atoms; or,

15 from 2 to 5 carbon atoms.

In one embodiment, the aryl leader group, Q¹, has a backbone of:

from 3 to 7 carbon atoms;

from 3 to 6 carbon atoms; or,

20 from 3 to 5 carbon atoms.

In one embodiment, the aryl leader group, Q¹, has a backbone of:

from 4 to 7 carbon atoms;

from 4 to 6 carbon atoms; or,

25 from 4 to 5 carbon atoms.

In one embodiment, the aryl leader group, Q¹, has a backbone of 2 carbon atoms.

In one embodiment, the aryl leader group, Q¹, has a backbone of 3 carbon atoms.

In one embodiment, the aryl leader group, Q¹, has a backbone of 4 carbon atoms.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 26 -

In one embodiment, the aryl leader group, Q¹, has a backbone of 5 carbon atoms.

The Aryl Leader Group, Q¹: Alkylene

- 5 The aryl leader group, Q¹, is an alkylene group, and has a backbone of at least 2 carbon atoms.

In one preferred embodiment, the aryl leader group, Q¹, has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a C₂₋₇alkylene group.

- 10 In one preferred embodiment, the aryl leader group, Q¹, has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a C₃₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a saturated C₂₋₇alkylene group.

- 15 In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a saturated C₃₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a partially unsaturated C₂₋₇alkylene group.

- 20 In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a partially unsaturated C₃₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is an aliphatic C₂₋₇alkylene group.

- 25 In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is an aliphatic C₃₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a linear C₂₋₇alkylene group.

- 30 In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a linear C₃₋₇alkylene group.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 27 -

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a branched C₂₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a branched C₃₋₇alkylene group.

5

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is an alicyclic C₂₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is an alicyclic C₃₋₇alkylene group.

10

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a saturated aliphatic C₂₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a saturated aliphatic C₃₋₇alkylene group.

15

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a saturated linear C₂₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a saturated linear C₃₋₇alkylene group.

20

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a saturated branched C₂₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a saturated branched C₃₋₇alkylene group.

25

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a saturated alicyclic C₂₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a saturated alicyclic C₃₋₇alkylene group.

30

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a partially unsaturated aliphatic C₂₋₇alkylene group.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 28 -

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a partially unsaturated aliphatic C₃₋₇alkylene group.

5 In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a partially unsaturated linear C₂₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a partially unsaturated linear C₃₋₇alkylene group.

10 In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a partially unsaturated branched C₂₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a partially unsaturated branched C₃₋₇alkylene group.

15 In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 2 carbon atoms, and is a partially unsaturated alicyclic C₂₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q¹ has a backbone of at least 3 carbon atoms, and is a partially unsaturated alicyclic C₃₋₇alkylene group.

20 In one preferred embodiment, where Q¹ is a partially unsaturated alkylene group, it is not saturated at the carbon atom adjacent to J. For example, in such an embodiment, -Q¹-J- as -CH=CH-CH₂-J- is excluded, but -Q¹-J- as -CH₂-CH=CH-J- is included. Compounds of this embodiment have surprising and unexpected activity, as compared to the analogous excluded compounds.

25 Note that, as discussed below in the context of isomers, where unsaturation permits isomers, e.g., cis- and trans, E- and Z-, etc., and combinations thereof, a reference to one isomer is to be considered a reference to all such isomers, unless otherwise specified.

30 The Aryl Leader Group, Q¹: Substituents

In one embodiment, Q¹ is unsubstituted.

In one embodiment, Q¹ is optionally substituted.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 29 -

In one embodiment, Q¹ is substituted.

Examples of substituents on Q¹ include, but are not limited to, those described under the heading "Substituents" below.

5

In one preferred embodiment, substituents on Q¹, if present, are independently selected from: halo, hydroxy, ether (e.g., C₁₋₂₀alkoxy), C₅₋₂₀aryl, acyl, amido, and oxo.

- 10 In one preferred embodiment, substituents on Q¹, if present, are independently selected from -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -OEt, -OPr, -Ph, and =O.

In one preferred embodiment, substituents on Q¹, if present, are -OH or -Ph.

- 15 In one preferred embodiment, substituents on Q¹, if present, are -Ph.

For example, in one embodiment, Q¹ is unsubstituted ethylene, and is -CH₂-CH₂-; in one embodiment, Q¹ is oxo (=O) substituted ethylene, and is -C(=O)-CH₂-; in one embodiment, Q¹ is hydroxy (-OH) substituted ethylene, and is -CH(OH)-CH₂-; 20 in one embodiment, Q¹ is phenyl (-Ph) substituted ethylene, and is -CH₂CH(Ph)-.

In one embodiment, if Q¹ is substituted, it is not substituted at the carbon atom adjacent to J. For example, in such an embodiment, -Q¹-J- as -CH=CH(Me)-J- is excluded, but -Q¹-J- as -CH(Me)=CH-J- is included. Compounds of this 25 embodiment have surprising and unexpected activity, as compared to the analogous excluded compounds.

The Aryl Leader Group, Q¹: Certain Embodiments

- 30 Note that, for embodiments excluding, e.g., certain backbone lengths, etc., it is to be understood that the corresponding species listed below are similarly excluded from the respective embodiments discussed below.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 30 -

In one preferred embodiment, Q¹ is selected from the following:

- 5 $-(CH_2)_n-$ where n is an integer from 2 to 7;
- $-CH(CH_3)CH_2-$ and $-CH_2CH(CH_3)-$;
 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, and $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$;
 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$, and
 $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$;
- 10 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$,
 $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$, and
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$;
- $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ and $-CH_2CH(CH_2CH_3)-$;
- 15 $-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$, and $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$;
 $-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$,
 $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$, and $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$;
 $-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2-$,
 $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$, and
20 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$;
- $-CH=CH-$;
 $-CH=CHCH_2-$ and $-CH_2CH=CH-$;
 $-CH=CHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2-$, and $-CH_2CH_2CH=CH-$;
- 25 $-CH=CHCH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH=CHCH_2-$, and
 $-CH_2CH_2CH_2CH=CH-$;
 $-CH=CHCH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_2CH_2-$,
 $-CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH=CHCH_2-$, and
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH-$;
- 30 $-C(CH_3)=CH-$ and $-CH=C(CH_3)-$;
 $-C(CH_3)=CHCH_2-$, $-CH=C(CH_3)CH_2-$, and $-CH=CHCH(CH_3)-$;
 $-CH(CH_3)CH=CH-$, $-CH_2C(CH_3)=CH-$, and $-CH_2CH=C(CH_3)-$;

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 31 -

- $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$, and $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$,
5 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$,
and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$;

 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, and
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$;
10 $-\text{C}\equiv\text{C}-$;
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$, and $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$;
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$;
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ and $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$;
15 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ and $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$;
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ and $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$;
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{C}-$, and $-\text{C}\equiv\text{CC}\equiv\text{C}-$;
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$;
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$;
20 $-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHC}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$, and $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHC}\equiv\text{C}-$;

 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHC}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, and
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$;
25 cyclopentylene and cyclopentenylene; and,
cyclohexylene, cyclohexenylene, and cyclohexadienylene.

In one preferred embodiment, Q^1 is selected from:

- $-(\text{CH}_2)_{2-}$, $-(\text{CH}_2)_{3-}$, $-(\text{CH}_2)_{4-}$, $-(\text{CH}_2)_{5-}$, and $-(\text{CH}_2)_{6-}$;
30 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$;
 $-\text{CH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 32 -

-CH=CHCH₂CH₂CH₂- and -CH₂CH₂CH₂CH=CH-;
 -CH=CHCH₂CH₂CH₂CH₂- and -CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH-;
 -C(CH₃)=CHCH=CH-, -CH=C(CH₃)CH=CH-, -CH=CHC(CH₃)=CH-, and
 -CH=CHCH=C(CH₃)-;

5

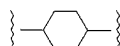
(cyclopent-1,3-ylene)



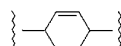
(4-cyclopenten-1,3-ylene)



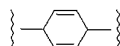
(cyclohex-1,4-ylene)



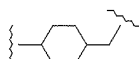
(2-cyclohexen-1,4-ylene)



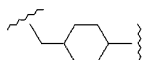
(2,5-cyclohexadien-1,4-ylene)



(cyclohex-1,4-ylene-methylene)



(methylene-cyclohex-1,4-ylene)



In one preferred embodiment, Q¹ is selected from:

-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-;

-CH=CH-;

10

-CH=CH-CH=CH-;

-C(CH₃)=CHCH=CH-, -CH=C(CH₃)CH=CH-, -CH=CHC(CH₃)=CH-, and
 -CH=CHCH=C(CH₃)-;

-CH=CHCH₂CH₂CH₂- and -CH₂CH₂CH₂CH=CH-; and,

(cyclopent-1,3-ylene)



(4-cyclopenten-1,3-ylene)



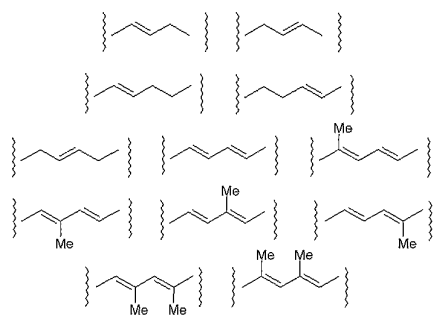
-CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-CH=CH-,
-CH=CH-C(CH₃)=CH-, -CH=CH-CH=C(CH₃)-, or -C≡C-CH=CH-.

- 5 In one preferred embodiment, Q¹ is selected from:
-CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, and -C(CH₃)=CH-CH=CH-.

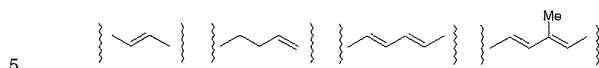
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

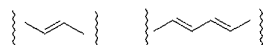
- 34 -



In one preferred embodiment, Q^1 is selected from:



In one preferred embodiment, Q^1 is selected from:



10 The Amido Substituent, R^1

The amido substituent, R^1 , is hydrogen, C_{1-7} alkyl (including, e.g., C_{5-20} aryl- C_{1-7} alkyl), C_{3-20} heterocyclyl, or C_{5-20} aryl.

15 Note that R^1 is a monodentate species. It is not intended that R^1 be additionally linked to A, Q^1 , and/or Q^2 , thereby forming a cyclic group.

In one preferred embodiment, R^1 is hydrogen, C_{1-7} alkyl, or C_{5-20} aryl.

In one preferred embodiment, R^1 is hydrogen or C_{1-7} alkyl.

20

In one preferred embodiment, R^1 is hydrogen, saturated C_{1-7} alkyl, or C_{5-20} aryl.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 35 -

In one preferred embodiment, R¹ is hydrogen or saturated C₁₋₇alkyl.

In one preferred embodiment, R¹ is hydrogen, saturated aliphatic C₁₋₇alkyl, or C₅₋₂₀aryl.

5 In one preferred embodiment, R¹ is hydrogen or saturated aliphatic C₁₋₇alkyl.

In one preferred embodiment, R¹ is -H, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -tBu, -Ph, or -Bn.

In one preferred embodiment, R¹ is -H, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, or -tBu.

10

In one preferred embodiment, R¹ is -H, -Me, -Et, -Ph, or -Bn.

In one preferred embodiment, R¹ is -H, -Me, or -Et.

In one preferred embodiment, R¹ is -H.

15

The Acid Leader Group, Q²

The acid leader group, Q², is C₁₋₁₀alkylene; C₅₋₂₀arylene;

C₅₋₂₀arylene-C₁₋₁₀alkylene; or C₁₋₁₀alkylene-C₅₋₂₀arylene; and is optionally

20

substituted.

In one preferred embodiment, Q² is C₁₋₇alkylene; C₅₋₂₀arylene;

C₅₋₂₀arylene-C₁₋₇alkylene; or C₁₋₇alkylene-C₅₋₂₀arylene; and is optionally

substituted.

25

In one embodiment, Q² is unsubstituted.

In one embodiment, Q² is optionally substituted.

In one embodiment, Q² is substituted.

30 The Acid Leader Group, Q²: Backbone Length

The acid leader group, Q², has a backbone of at least 3 carbon atoms; that is, the shortest chain of atoms linking the group, J, and the carbamic acid group

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 36 -

(-C(=O)NHOH) has 3 or more atoms, more specifically, 3 or more carbon atoms.

In this way, groups such as methylene (-CH₂-), substituted methylene (-CR₂- and -CHR-), ethylene (-CH₂CH₂-), and substituted ethylene (e.g., -CHRCH₂-) are excluded.

5

In one embodiment, the acid leader group, Q², has a backbone of at least 4 carbon atoms.

In one embodiment, the acid leader group, Q², has a backbone of at least 5 carbon atoms.

10

In one embodiment, the acid leader group, Q², has a backbone of:

from 3 to 10 carbon atoms;

from 3 to 9 carbon atoms;

from 3 to 8 carbon atoms;

15 from 3 to 7 carbon atoms;

from 3 to 6 carbon atoms; or,

from 3 to 5 carbon atoms.

In one embodiment, the acid leader group, Q², has a backbone of:

20 from 4 to 10 carbon atoms;

from 4 to 9 carbon atoms;

from 4 to 8 carbon atoms;

from 4 to 7 carbon atoms;

from 4 to 6 carbon atoms; or,

25 from 4 to 5 carbon atoms.

In one embodiment, the acid leader group, Q², has a backbone of:

from 5 to 10 carbon atoms;

from 5 to 9 carbon atoms;

30 from 5 to 8 carbon atoms;

from 5 to 7 carbon atoms; or,

from 5 to 6 carbon atoms.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 37 -

In one embodiment, the acid leader group, Q^2 , has a backbone of:

3 carbon atoms;

4 carbon atoms;

5 carbon atoms;

5 6 carbon atoms;

7 carbon atoms;

8 carbon atoms;

9 carbon atoms; or,

10 carbon atoms.

10

The Acid Leader Group, Q^2 : Alkylene

In one preferred embodiment, the acid leader group, Q^2 , is C_{1-10} alkylene and is optionally substituted.

15 In one preferred embodiment, the acid leader group, Q^2 , is C_{1-7} alkylene and is optionally substituted.

In one preferred embodiment, Q^2 is a C_{1-10} alkylene group.

In one preferred embodiment, Q^2 is a C_{1-7} alkylene group.

20

In one preferred embodiment, Q^2 is a saturated C_{1-10} alkylene group.

In one preferred embodiment, Q^2 is a saturated C_{1-7} alkylene group.

In one preferred embodiment, Q^2 is a partially unsaturated C_{1-10} alkylene group.

25 In one preferred embodiment, Q^2 is a partially unsaturated C_{1-7} alkylene group.

In one preferred embodiment, Q^2 is an aliphatic C_{1-10} alkylene group.

In one preferred embodiment, Q^2 is an aliphatic C_{1-7} alkylene group.

30 In one preferred embodiment, Q^2 is a linear C_{1-10} alkylene group.

In one preferred embodiment, Q^2 is a linear C_{1-7} alkylene group.

In one preferred embodiment, Q^2 is a branched C_{1-10} alkylene group.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 38 -

In one preferred embodiment, Q² is a branched C₁₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q² is an alicyclic C₁₋₁₀alkylene group.

In one preferred embodiment, Q² is an alicyclic C₁₋₇alkylene group.

5

In one preferred embodiment, Q² is a saturated aliphatic C₁₋₁₀alkylene group.

In one preferred embodiment, Q² is a saturated aliphatic C₁₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q² is a saturated linear C₁₋₁₀alkylene group.

10 In one preferred embodiment, Q² is a saturated linear C₁₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q² is a saturated branched C₁₋₁₀alkylene group.

In one preferred embodiment, Q² is a saturated branched C₁₋₇alkylene group.

15 In one preferred embodiment, Q² is a saturated alicyclic C₁₋₁₀alkylene group.

In one preferred embodiment, Q² is a saturated alicyclic C₁₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q² is a partially unsaturated aliphatic C₁₋₁₀alkylene group.

20 In one preferred embodiment, Q² is a partially unsaturated aliphatic C₁₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q² is a partially unsaturated linear C₁₋₁₀alkylene group.

25 In one preferred embodiment, Q² is a partially unsaturated linear C₁₋₇alkylene group.

In one preferred embodiment, Q² is a partially unsaturated branched C₁₋₁₀alkylene group.

30 In one preferred embodiment, Q² is a partially unsaturated branched C₁₋₇alkylene group.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 39 -

In one preferred embodiment, Q^2 is a partially unsaturated alicyclic C_{1-10} alkylene group.

In one preferred embodiment, Q^2 is a partially unsaturated alicyclic C_{1-7} alkylene group.

5

For the avoidance of doubt, for each of the above embodiments, Q^2 may additionally have a backbone length as described in the preceding section.

For example, in one preferred embodiment, Q^2 is a saturated aliphatic

10 C_{1-10} alkylene group, with a backbone length of 3 to 7 carbon atoms.

The Aryl Leader Group, Q^2 : Alkylene: Certain Embodiments

Note that, for embodiments excluding, e.g., certain backbone lengths, etc., it is to be understood that the corresponding species listed below are similarly excluded from the respective embodiments discussed below.

15

In one preferred embodiment, Q^2 is selected from:

20

$-(CH_2)_n-$ where n is an integer from 1 to 7;

$-CH(CH_3)-$;

$-CH(CH_3)CH_2-$ and $-CH_2CH(CH_3)-$;

$-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, and $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$;

$-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$, and

25

$-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$;

$-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$,

$-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$, and

$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$;

30

$-CH(CH_2CH_3)-$;

$-CH(CH_2CH_3)CH_2-$ and $-CH_2CH(CH_2CH_3)-$;

$-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$, and $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-$;

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 40 -

- $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$;
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, and
 5 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$;
 $-\text{CH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ and $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$;
 10 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, and
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, and
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$;
 15 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ and $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$;
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, and $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)-$;
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, and $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$;
 20 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$, and $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, and
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$,
 and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$;
 25 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, and
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$;
 $-\text{C}\equiv\text{C}-$;
 30 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$, and $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$;
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$;
 $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ and $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$;
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ and $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$;

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 41 -

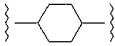
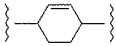
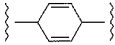
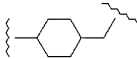
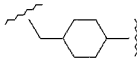
- 5 -CH(CH₃)CH₂C≡C- and -CH₂CH(CH₃)C≡C-;
 -C≡CCH=CH-, -CH=CHC≡C-, and -C≡CC≡C-;
 -C≡CCH₂CH₂CH₂- and -CH₂CH₂CH₂C≡C-;
 -C≡CCH₂CH₂CH₂CH₂- and -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡C-;
 -C≡CCH=CHCH=CH-, -CH=CHC≡C-CH=CH-, and -CH=CHCH=CHC≡C-;

 -C(CH₃)=CHC≡C-, -CH=C(CH₃)C≡C-, -C≡C(CH₃)=CH-, and
 -C≡CCH=C(CH₃)-;

- 10 cyclopentylene and cyclopentenylene; and,
 cyclohexylene, cyclohexenylene, and cyclohexadienylene.

In one preferred embodiment, Q² is selected from:

- 15 -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, and -(CH₂)₆-;
 -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂-, and -CH₂CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)-;
 -CH=CHCH₂CH₂CH₂- and -CH₂CH₂CH₂CH=CH-;
 -CH=CHCH₂CH₂CH₂- and -CH₂CH₂CH₂CH=CH-;
 (cyclopent-1,3-ylene) (4-cyclopenten-1,3-ylene)


 (cyclohex-1,4-ylene) (2-cyclohexen-1,4-ylene)


 (2,5-cyclohexadien-1,4-ylene) (cyclohex-1,4-ylene-methylene)


 (methylene-cyclohex-1,4-ylene)


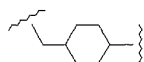
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 42 -

In one preferred embodiment, Q^2 is selected from:

$-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, and $-(\text{CH}_2)_6-$;



- 5 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$; and,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$.

In one preferred embodiment, Q^2 is selected from $-(\text{CH}_2)_n-$ wherein n is an integer

10 from:

1 to 10; 1 to 8; 1 to 7; 1 to 6;

2 to 10; 2 to 8; 2 to 7; 2 to 6;

3 to 10; 3 to 8; 3 to 7; 3 to 6;

4 to 10; 4 to 8; 4 to 7; 4 to 6;

- 15 5 to 10; 5 to 8; 5 to 7; or, 5 to 6.

In one preferred embodiment, Q^2 is selected from: $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$,
 $-(\text{CH}_2)_6-$ and $-(\text{CH}_2)_7-$.

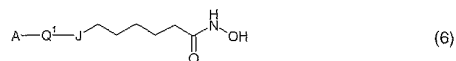
- 20 In one preferred embodiment, Q^2 is selected from: $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_6-$ and
 $-(\text{CH}_2)_7-$.

In one preferred embodiment, Q^2 is selected from: $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, and $-(\text{CH}_2)_6-$.

25

In one preferred embodiment, Q^2 is selected from: $-(\text{CH}_2)_5-$, and $-(\text{CH}_2)_6-$.

In one preferred embodiment, the compound has the following formula:



In one preferred embodiment, the compound has the following formula:



The Acid Leader Group, Q²: Arylene

5 In one preferred embodiment, the acid leader group, Q^2 , is C_{5-20} arylene, and is optionally substituted.

In one preferred embodiment, Q² is C₅₋₂₀arylene. In one preferred embodiment, Q² is C₅₋₆arylene. In one preferred embodiment, Q² is phenylene.

The Acid Leader Group, Q²:

Alkylene-Arylene and Arylene-Alkylene

In one preferred embodiment, the acid leader group, Q^2 , is

15 C₅₋₂₀arylene-C₁₋₇alkylene or C₁₋₇alkylene-C₅₋₂₀arylene, and is optionally substituted.

In one preferred embodiment, Q² is C₅₋₆arylene-C₁₋₇alkylene or C₁₋₇alkylene-C₅₋₆arylene, and is optionally substituted.

20 In one preferred embodiment, Q² is C₁₋₇alkylene-C₅₋₂₀arylene. In one preferred embodiment, Q² is C₁₋₇alkylene-C₅₋₆arylene.

In one preferred embodiment, Q² is C₅₋₂₀arylene-C₁₋₇alkylene. In one preferred embodiment, Q² is C₅₋₆arylene-C₁₋₇alkylene.

In one preferred embodiment, Q² is C₅₋₂₀arylene-C₁₋₇alkylene, wherein said C₁₋₇alkylene moiety does not comprise a carbon-carbon triple bond.

In one preferred embodiment, Q² is C₅₋₆arylene-C₁₋₇alkylene, wherein said

30 C_{1-7} -alkylene moiety does not comprise a carbon-carbon triple bond.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 44 -

In one preferred embodiment, Q^2 is phenylene- C_{1-7} alkylene, wherein said C_{1-7} alkylene moiety does not comprise a carbon-carbon triple bond.

In one preferred embodiment, Q^2 is C_{1-7} alkylene- C_{5-20} arylene, wherein said

5 C_{1-7} alkylene moiety does not comprise a carbon-carbon triple bond.

In one preferred embodiment, Q^2 is C_{1-7} alkylene- C_{5-6} arylene,

wherein said C_{1-7} alkylene moiety does not comprise a carbon-carbon triple bond.

In one preferred embodiment, Q^2 is C_{1-7} alkylene-phenylene, wherein said

C_{1-7} alkylene moiety does not comprise a carbon-carbon triple bond.

10

In one preferred embodiment, Q^2 is C_{5-20} arylene- C_{1-7} alkylene, wherein Q^2 has a backbone of less than 7 carbon atoms, preferably less than 6 carbon atoms.

In one preferred embodiment, Q^2 is C_{5-6} arylene- C_{1-7} alkylene, wherein Q^2 has a backbone of less than 7 carbon atoms, preferably less than 6 carbon atoms.

15 In one preferred embodiment, Q^2 is phenylene- C_{1-7} alkylene, wherein Q^2 has a backbone of less than 7 carbon atoms, preferably less than 6 carbon atoms.

In one preferred embodiment, Q^2 is C_{1-7} alkylene- C_{5-20} arylene, wherein Q^2 has a backbone of less than 7 carbon atoms, preferably less than 6 carbon atoms.

20 In one preferred embodiment, Q^2 is C_{1-7} alkylene- C_{5-6} arylene, wherein Q^2 has a backbone of less than 7 carbon atoms, preferably less than 6 carbon atoms.

In one preferred embodiment, Q^2 is C_{1-7} alkylene-phenylene, wherein Q^2 has a backbone of less than 7 carbon atoms, preferably less than 6 carbon atoms.

25 In one preferred embodiment, Q^2 is C_{5-20} arylene- C_{1-7} alkylene, wherein said C_{1-7} alkylene moiety is saturated.

In one preferred embodiment, Q^2 is C_{5-6} arylene- C_{1-7} alkylene, wherein said C_{1-7} alkylene moiety is saturated.

In one preferred embodiment, Q^2 is phenylene- C_{1-7} alkylene, wherein said

30 C_{1-7} alkylene moiety is saturated.

In one preferred embodiment, Q^2 is C_{1-7} alkylene- C_{5-20} arylene, wherein said C_{1-7} alkylene moiety is saturated.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 45 -

In one preferred embodiment, Q^2 is C_{1-7} alkylene- C_{5-6} arylene, wherein said C_{1-7} alkylene moiety is saturated.

In one preferred embodiment, Q^2 is C_{1-7} alkylene-phenylene, wherein said C_{1-7} alkylene moiety is saturated.

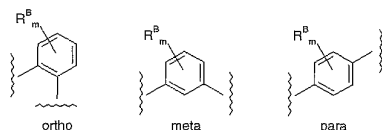
5

In one preferred embodiment, Q^2 is C_{1-7} alkylene-phenylene. In one preferred embodiment, Q^2 is methylene-phenylene, ethylene-phenylene, propylene-phenylene, and ethenylene-phenylene (also known as vinylene-phenylene).

- 10 In one preferred embodiment, Q^2 is phenylene- C_{1-7} alkylene. In one preferred embodiment, Q^2 is phenylene-methylene, phenylene-ethylene, phenylene-propylene, or phenylene-ethenylene (also known as phenylene-vinylene).

In the above alkylene-phenylene and phenylene-alkylene groups, the phenylene

- 15 linkage may be ortho, meta, or para, and the phenylene group is optionally substituted with from 1 to 4 aryl substituents, R^B :



- 20 In one preferred embodiment, the phenylene linkage is meta or para. In one preferred embodiment, the phenylene linkage is para. In one preferred embodiment, the phenylene linkage is meta.

In one preferred embodiment, m is an integer from 0 to 4.

In one preferred embodiment, m is an integer from 0 to 3.

- 25 In one preferred embodiment, m is an integer from 0 to 2.

In one preferred embodiment, m is 0 or 1.

In one preferred embodiment, m is an integer from 1 to 4.

In one preferred embodiment, m is an integer from 1 to 3.

In one preferred embodiment, m is 1 or 2.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 46 -

In one preferred embodiment, m is 4.

In one preferred embodiment, m is 3.

In one preferred embodiment, m is 2.

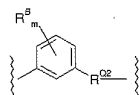
In one preferred embodiment, m is 1.

5 In one preferred embodiment, m is 0.

Each aryl substituent, R^B , is a substituent as defined herein.

10 Examples of preferred aryl substituents, R^B , include, but are not limited to, the following: fluoro, chloro, methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, isopropoxy, methylthio, amino, dimethylamino, diethylamino, morpholino, acetamido, nitro, and phenyl.

15 In one preferred embodiment, the phenylene linkage is meta, and Q^2 has the following formula, wherein R^{Q2} is C_{1-7} alkylene and is optionally substituted (referred to herein as "phenylene-meta- C_{1-7} alkylene"):



20 In one preferred embodiment, R^{Q2} is a saturated C_{1-7} alkylene group.

In one preferred embodiment, R^{Q2} is a partially unsaturated C_{1-7} alkylene group.

In one preferred embodiment, R^{Q2} is an aliphatic C_{1-7} alkylene group.

25 In one preferred embodiment, R^{Q2} is a linear C_{1-7} alkylene group.

In one preferred embodiment, R^{Q2} is a branched C_{1-7} alkylene group.

In one preferred embodiment, R^{Q2} is an alicyclic C_{1-7} alkylene group.

30

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 47 -

In one preferred embodiment, R^{Q2} is a saturated aliphatic C_{1-7} alkylene group.

In one preferred embodiment, R^{Q2} is a saturated linear C_{1-7} alkylene group.

5 In one preferred embodiment, R^{Q2} is a saturated branched C_{1-7} alkylene group.

In one preferred embodiment, R^{Q2} is a saturated alicyclic C_{1-7} alkylene group.

10 In one preferred embodiment, R^{Q2} is a partially unsaturated aliphatic C_{1-7} alkylene group.

In one preferred embodiment, R^{Q2} is a partially unsaturated linear C_{1-7} alkylene group.

15 In one preferred embodiment, R^{Q2} is a partially unsaturated branched C_{1-7} alkylene group.

In one preferred embodiment, R^{Q2} is a partially unsaturated alicyclic C_{1-7} alkylene group.

20

In one preferred embodiment, R^{Q2} is selected from:

$-(CH_2)_n-$ where n is an integer from 1 to 7;

$-CH(CH_3)-$;

25 $-CH(CH_3)CH_2-$ and $-CH_2CH(CH_3)-$;

$-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, and $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$;

$-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$, and

$-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$;

$-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$,

30 $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$, and

$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$;

$-CH(CH_2CH_3)-$;

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 48 -

- $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ and $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$;
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$;
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$;
5 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, and
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$;

 $-\text{CH}=\text{CH}-$;
10 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ and $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, and
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
15 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, and
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$;

 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ and $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$;
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, and $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)-$;
20 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, and $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$;

 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$, and $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$;
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, and
25 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}-$,
and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$;

 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, and
 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$;
30 cyclopentylene and cyclopentenylene; and,
cyclohexylene, cyclohexenylene, and cyclohexadienylene.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 49 -

In one preferred embodiment, R^{Q2} is selected from:

$-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, and $-(\text{CH}_2)_6-$;
 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

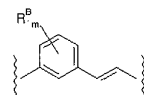
5 In one preferred embodiment, R^{Q2} is cis or trans $-\text{CH}=\text{CH}-$.

In one preferred embodiment, R^{Q2} is cis $-\text{CH}=\text{CH}-$.

In one preferred embodiment, R^{Q2} is trans $-\text{CH}=\text{CH}-$.

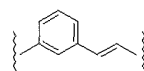
In one preferred embodiment, R^{Q2} is $-\text{CH}=\text{CH}-$, and Q^2 is (referred to herein as

10 "phenylene-meta-trans-ethylene"):



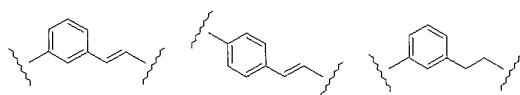
In one preferred embodiment, m is 0, and Q^2 is (referred to herein as

"unsubstituted phenylene-meta-trans-ethylene"):



15

In one preferred embodiment, Q^2 is selected from:



20 Certain Embodiments

As discussed above, in all embodiments:

(a) the aryl leader, Q^1 , is C_{1-7} alkylene with backbone of at least 2 carbon atoms, and is optionally substituted; and,

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 50 -

(b) the acid leader, Q^2 , is C_{1-10} alkylene; C_{5-20} arylene; C_{5-20} arylene- C_{1-10} alkylene; or C_{1-10} alkylene- C_{5-20} arylene; and is optionally substituted.

Certain preferred embodiments are described below.

5

(1-A) In one embodiment, the aryl leader, Q^1 , is a partially unsaturated aliphatic C_{1-7} alkylene group with a backbone of at least 2 carbon atoms.

10 (1-B) In one embodiment, the aryl leader, Q^1 , is a partially unsaturated aliphatic C_{1-7} alkylene group with a backbone of at least 2 carbon atoms, and in Q^1 , the carbon atom adjacent to J is not saturated.

(1-C) In one embodiment, the aryl leader, Q^1 , is a partially unsaturated aliphatic C_{1-7} alkylene group with a backbone of at least 3 carbon atoms.

15

(1-D) In one embodiment, the aryl leader, Q^1 , is a partially unsaturated aliphatic C_{1-7} alkylene group with a backbone of at least 3 carbon atoms, and in Q^1 , the carbon atom adjacent to J is not saturated.

20 (1-E) In one embodiment, the aryl leader, Q^1 , is an unsubstituted partially unsaturated aliphatic C_{1-7} alkylene group with a backbone of at least 2 carbon atoms.

25 (1-F) In one embodiment, the aryl leader, Q^1 , is an unsubstituted partially unsaturated aliphatic C_{1-7} alkylene group with a backbone of at least 2 carbon atoms and Q^1 is not saturated at the carbon atom adjacent to J.

30 (1-G) In one embodiment, the aryl leader, Q^1 , is an unsubstituted partially unsaturated aliphatic C_{1-7} alkylene group with a backbone of at least 3 carbon atoms.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 51 -

(1-H) In one embodiment, the aryl leader, Q¹, is an unsubstituted partially unsaturated aliphatic C₁₋₇alkylene group with a backbone of at least 3 carbon atoms and Q¹ is not saturated at the carbon atom adjacent to J.

5 (2-A) In one embodiment, the acid leader, Q² has a backbone of at least 4 carbon atoms.

(2-B) In one embodiment, the acid leader, Q² is a C₁₋₁₀alkylene group with backbone of at least 4 carbon atoms.

10

(2-C) In one embodiment, the acid leader, Q² is an aliphatic C₁₋₁₀alkylene group with backbone of at least 4 carbon atoms.

15 (2-D) In one embodiment, the acid leader, Q² is a linear C₁₋₁₀alkylene group with backbone of at least 4 carbon atoms.

(2-E) In one embodiment, the acid leader, Q² is a linear saturated C₁₋₁₀alkylene group with backbone of at least 4 carbon atoms.

20 (2-F) In one embodiment, the acid leader, Q² is a C₅₋₂₀arylene-C₁₋₇alkylene group, wherein:

(i) said C₁₋₇alkylene moiety does not comprise a carbon-carbon triple bond;
or,

(ii) Q² has a backbone of less than 7 carbon atoms; or,

25 (iii) both (i) and (ii); or,

(iv) Q² is unsubstituted phenylene-meta-trans-ethylene.

Additional preferred embodiments are those which are combinations of one of

(1-A) through (1-H) with one of (2-B) through (2-F). Each one of these

30 combinations is explicitly included herein, as if it were individually recited.

For example, in one embodiment:

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 52 -

(1-C) the aryl leader, Q^1 , is a partially unsaturated aliphatic C_{1-7} alkylene group with a backbone of at least 3 carbon atoms; and,

(2-E) In one embodiment, the acid leader, Q^2 is a linear saturated C_{1-10} alkylene group with backbone of at least 4 carbon atoms.

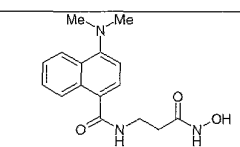
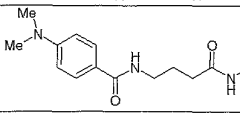
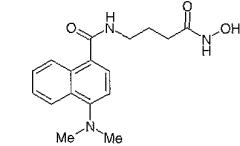
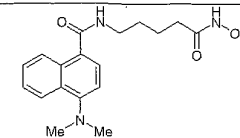
5

In one embodiment, Q^1 and Q^2 are as defined in any one of the embodiments above, and A is optionally substituted phenyl.

Examples of Specific Embodiments

10

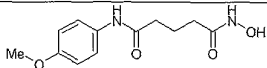
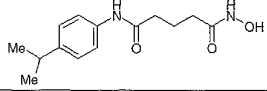
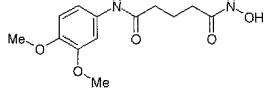
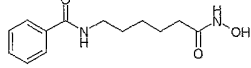
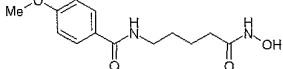
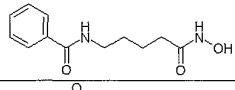
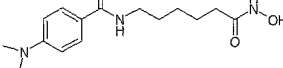
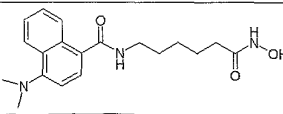
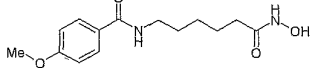
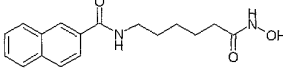
Examples of compounds with no Q^1 group (i.e., where Q^1 is a covalent bond) are shown below, for comparison purposes.

1		PX082530
2		PX082531
3		PX082533
4		PX082534

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

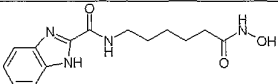
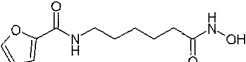
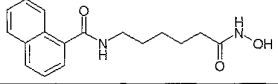
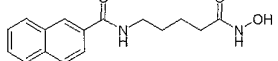
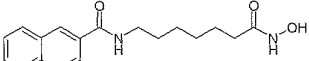
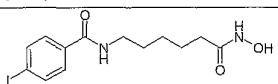
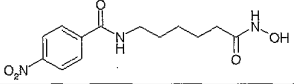
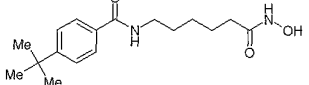
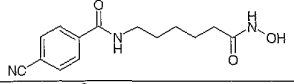
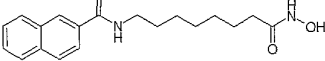
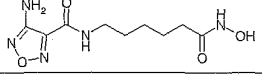
- 53 -

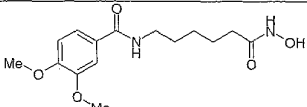
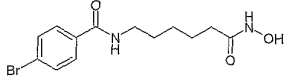
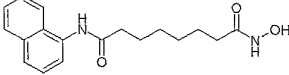
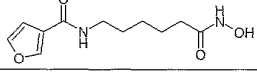
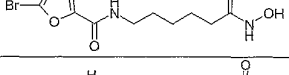
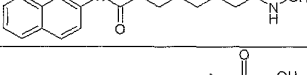
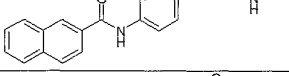
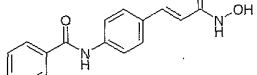
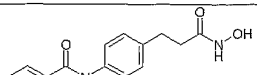
5		PX082546
6		PX082548
7		PX082549
8		PX083449
9		PX089048
10		PX089049
11		PX089274
12		PX089275
13		PX089276
14		PX105687

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 54 -

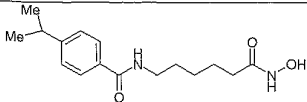
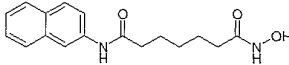
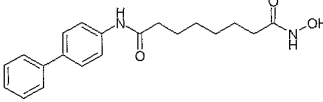
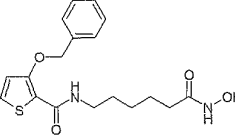
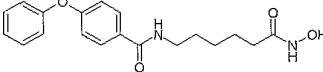
15		PX105824
16		PX105826
17		PX105828
18		PX106492
19		PX106493
20		PX106494
21		PX106495
22		PX106496
23		PX106497
24		PX106515
25		PX106519

26		PX116213
27		PX116215
28		PX116218
29		PX116219
30		PX116221
31		PX116223
32		PX116246
33		PX117231
34		PX117232

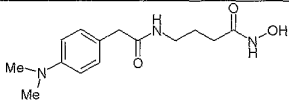
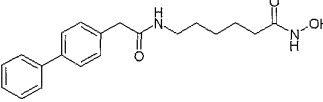
WO 02/26696

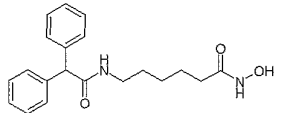
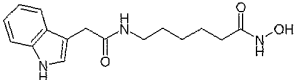
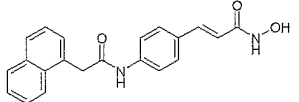
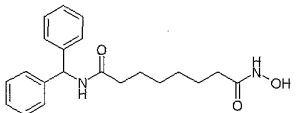
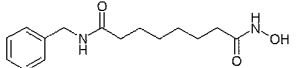
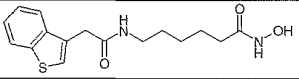
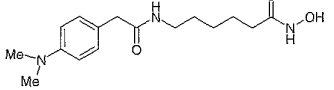
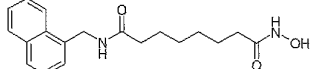
PCT/GB01/04329

- 56 -

35		PX117421
36		PX117461
37		PX117720
38		PX117723
39		PX117726

Examples of compounds where Q¹ has a backbone length 1 are shown below, for comparison purposes.

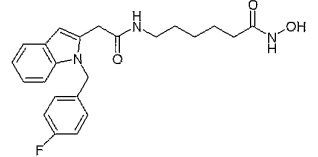
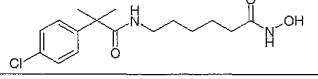
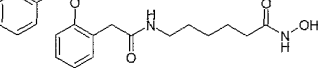
40		PX082532
41		PX106488

42		PX106489
43		PX116214
44		PX116244
45		PX117417
46		PX117418
47		PX117442
48		PX117458
49		PX117459

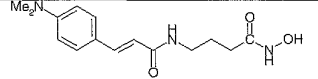
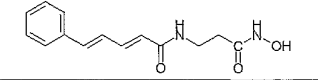
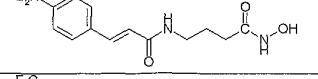
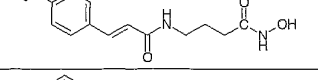
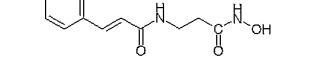
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 58 -

50		PX117721
51		PX117722
52		PX117728

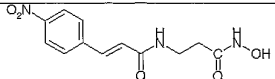
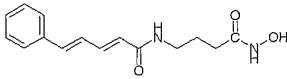
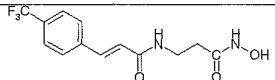
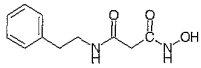
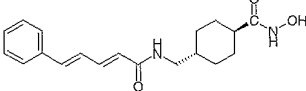
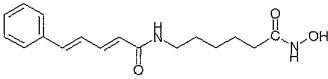
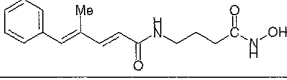
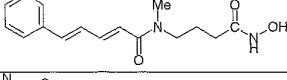
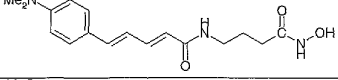
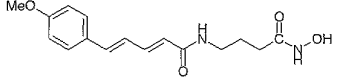
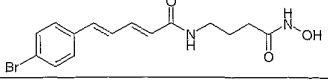
Some individual embodiments of the present invention, where Q¹ has a backbone length of at least 2, include the following compounds.

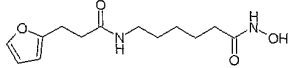
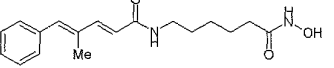
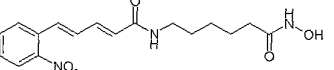
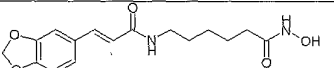
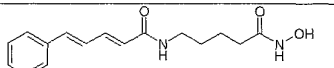
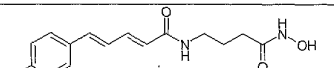
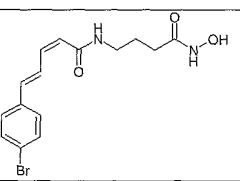
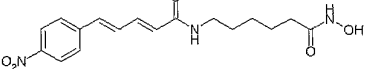
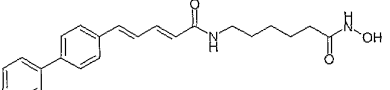
53		PX083447
54		PX083448
55		PX083803
56		PX083804
57		PX083806

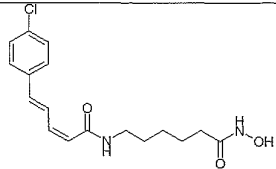
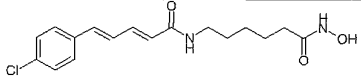
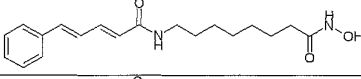
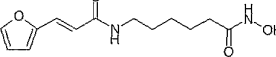
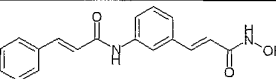
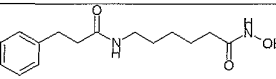
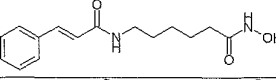
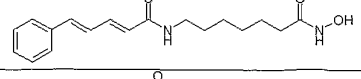
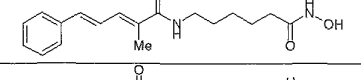
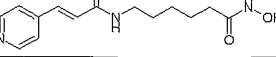
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 59 -

58		PX083807
59		PX083808
60		PX089283
61		PX099268
62		PX105552
63		PX105553
64		PX105554
65		PX105668
66		PX105669
67		PX105670
68		PX105816

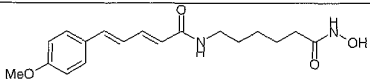
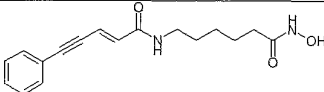
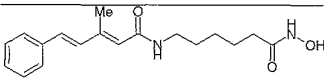
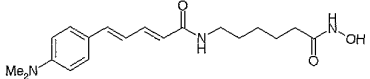
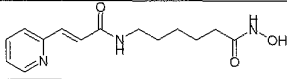
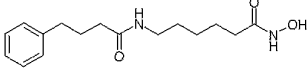
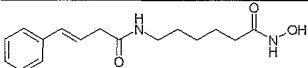
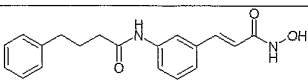
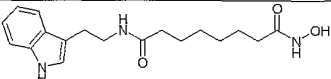
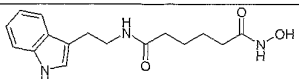
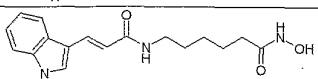
69		PX105827
70		PX105829
71		PX105830
72		PX105831
73		PX105832
74		PX105845
75		PX105846
76		PX105847
77		PX105848

78		PX105849
79		PX105850
80		PX105851
81		PX106491
82		PX106513
83		PX106516
84		PX106517
85		PX106518
86		PX106520
87		PX106521

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

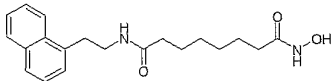
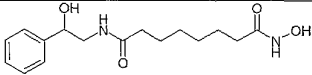
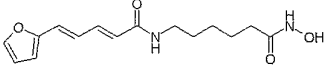
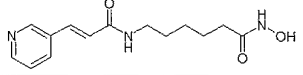
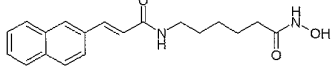
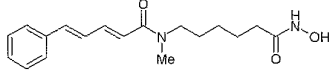
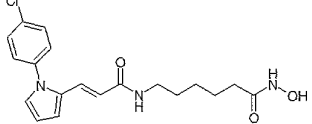
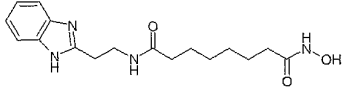
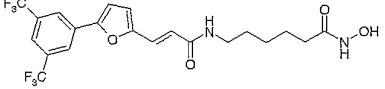
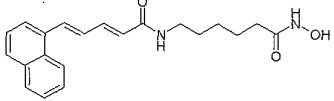
- 62 -

88		PX106524
89		PX106525
90		PX106526
91		PX106527
92		PX106528
93		PX116210
94		PX116211
95		PX116212
96		PX116216
97		PX116217
98		PX116220

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

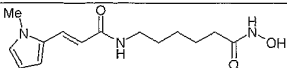
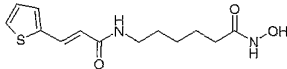
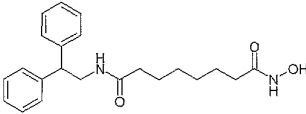
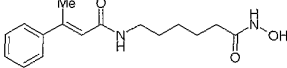
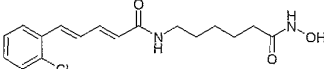
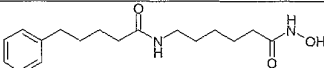
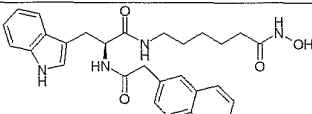
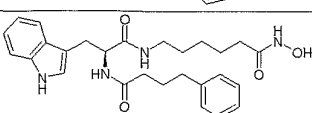
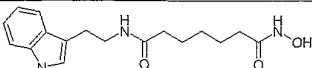
- 63 -

99		PX116224
100		PX116226
101		PX116230
102		PX116231
103		PX116232
104		PX116234
105		PX116235
106		PX116241
107		PX117224
108		PX117237

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

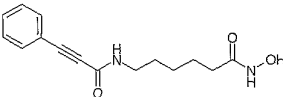
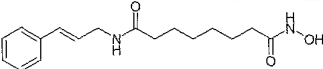
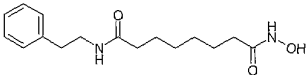
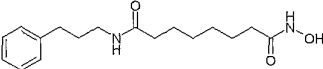
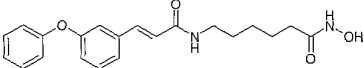
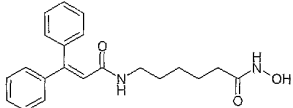
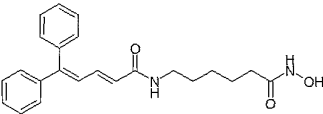
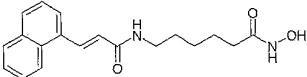
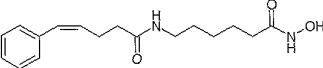
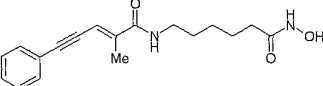
- 64 -

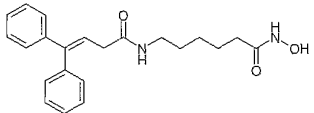
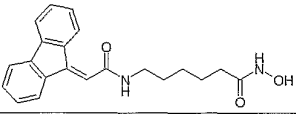
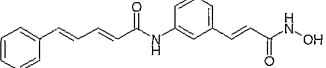
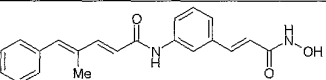
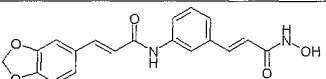
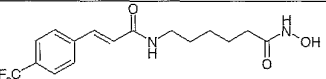
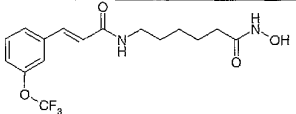
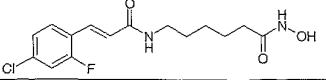
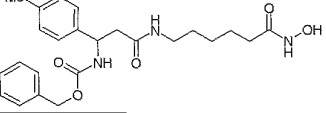
109		PX117239
110		PX117247
111		PX117249
112		PX117254
113		PX117255
114		PX117261
115		PX117406
116		PX117407
117		PX117408

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 65 -

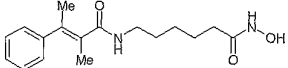
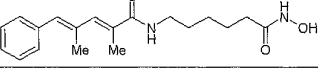
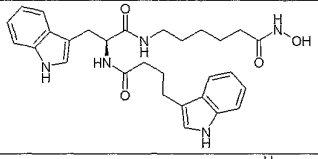
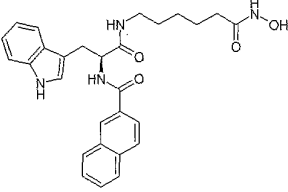
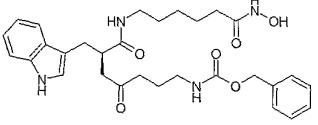
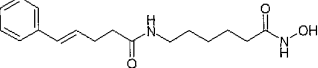
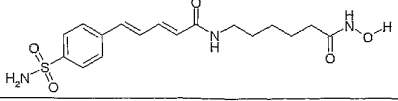
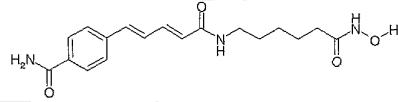
118		PX117415
119		PX117416
120		PX117419
121		PX117420
122		PX117430
123		PX117436
124		PX117437
125		PX117441
126		PX117444
127		PX117451

128		PX117454
129		PX117456
130		PX117706
131		PX117707
132		PX117711
133		PX117717
134		PX117718
135		PX117719
136		PX117729

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

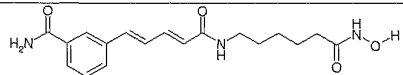
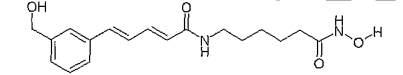
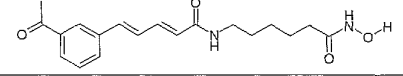
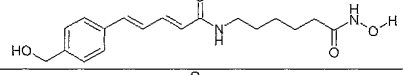
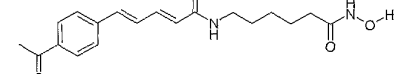
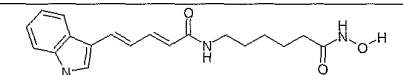
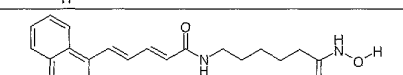
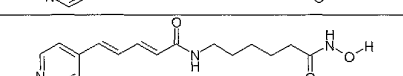
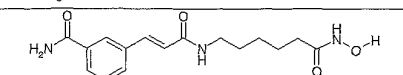
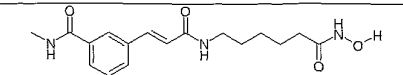
- 67 -

137		PX117737
138		PX117738
139		PX117767
140		PX117783
141		PX117785
142		PX117797
143		
144		

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

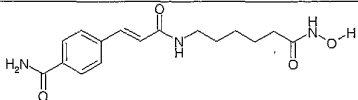
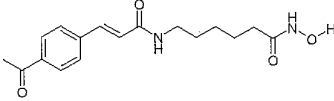
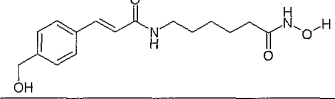
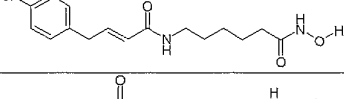
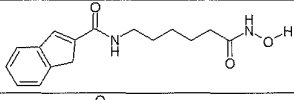
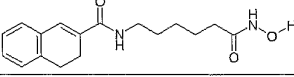
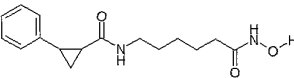
- 68 -

145		
146		
147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		
154		

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 69 -

155		
156		
157		
158		
159		
160		
161		

Chemical Terms

The term "carbo," "carbyl," "hydrocarbo," and "hydrocarbonyl," as used herein,
 5 pertain to compounds and/or groups which have only carbon and hydrogen
 atoms.

The term "hetero," as used herein, pertains to compounds and/or groups which
 have at least one heteroatom, for example, multivalent heteroatoms (which are
 10 also suitable as ring heteroatoms) such as boron, silicon, nitrogen, phosphorus,

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 70 -

oxygen, and sulfur, and monovalent heteroatoms, such as fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

5 The term "saturated," as used herein, pertains to compounds and/or groups which do not have any carbon-carbon double bonds or carbon-carbon triple bonds.

The term "unsaturated," as used herein, pertains to compounds and/or groups which have at least one carbon-carbon double bond or carbon-carbon triple bond.

10 The term "aliphatic," as used herein, pertains to compounds and/or groups which are linear or branched, but not cyclic (also known as "acyclic" or "open-chain" groups).

15 The term "cyclic," as used herein, pertains to compounds and/or groups which have one ring, or two or more rings (e.g., spiro, fused, bridged).

The term "ring," as used herein, pertains to a closed ring of from 3 to 10 covalently linked atoms, more preferably 3 to 8 covalently linked atoms.

20 The term "aromatic ring," as used herein, pertains to a closed ring of from 3 to 10 covalently linked atoms, more preferably 5 to 8 covalently linked atoms, which ring is aromatic.

25 The term "heterocyclic ring," as used herein, pertains to a closed ring of from 3 to 10 covalently linked atoms, more preferably 3 to 8 covalently linked atoms, wherein at least one of the ring atoms is a multivalent ring heteroatom, for example, nitrogen, phosphorus, silicon, oxygen, and sulfur, though more commonly nitrogen, oxygen, and sulfur.

30 The term "alicyclic," as used herein, pertains to compounds and/or groups which have one ring, or two or more rings (e.g., spiro, fused, bridged), wherein said ring(s) are not aromatic.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 71 -

The term "aromatic," as used herein, pertains to compounds and/or groups which have one ring, or two or more rings (e.g., fused), wherein at least one of said ring(s) is aromatic.

- 5 The term "heterocyclic," as used herein, pertains to cyclic compounds and/or groups which have one heterocyclic ring, or two or more heterocyclic rings (e.g., spiro, fused, bridged), wherein said ring(s) may be alicyclic or aromatic.

- The term "heteroaromatic," as used herein, pertains to cyclic compounds and/or groups which have one heterocyclic ring, or two or more heterocyclic rings (e.g., fused), wherein said ring(s) is aromatic.
- 10

Substituents

- 15 The phrase "optionally substituted," as used herein, pertains to a parent group which may be unsubstituted or which may be substituted.

- Unless otherwise specified, the term "substituted," as used herein, pertains to a parent group which bears one or more substituents. The term "substituent" is used herein in the conventional sense and refers to a chemical moiety which is covalently attached to, appended to, or if appropriate, fused to, a parent group. A wide variety of substituents are well known, and methods for their formation and introduction into a variety of parent groups are also well known.
- 20
- 25 In one preferred embodiment, the substituent(s), often referred to herein as R, are independently selected from: halo; hydroxy; ether (e.g., C₁₋₇alkoxy); formyl; acyl (e.g., C₁₋₇alkylacyl, C₅₋₂₀arylacyl); acylhalide; carboxy; ester; acyloxy; amido; acylamido; thioamido; tetrazolyl; amino; nitro; nitroso; azido; cyano; isocyano; cyanato; isocyanato; thiocyno; isothiocyano; sulphydryl; thioether (e.g., C₁₋₇alkylthio); sulfonic acid; sulfonate; sulfone; sulfonyloxy; sulfinyloxy; sulfamino; sulfonamino; sulfinamino; sulfamyl; sulfonamido; C₁₋₇alkyl (including, e.g., C₁₋₇haloalkyl, C₁₋₇hydroxyalkyl, C₁₋₇carboxyalkyl, C₁₋₇aminoalkyl, C₅₋₂₀aryl-
- 30

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 72 -

C₁₋₇alkyl); C₃₋₂₀heterocyclyl; or C₅₋₂₀aryl (including, e.g., C₅₋₂₀carboaryl, C₅₋₂₀heteroaryl, C₁₋₇alkyl-C₅₋₂₀aryl and C₅₋₂₀haloaryl)).

In one preferred embodiment, the substituent(s), often referred to herein as R, are

5 independently selected from:

-F, -Cl, -Br, and -I;

-OH;

-OMe, -OEt, -O(tBu), and -OCH₂Ph;

-SH;

10 -SMe, -SEt, -S(tBu), and -SCH₂Ph;

-C(=O)H;

-C(=O)Me, -C(=O)Et, -C(=O)(tBu), and -C(=O)Ph;

-C(=O)OH;

-C(=O)OMe, -C(=O)OEt, and -C(=O)O(tBu);

15 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NMe₂, and -C(=O)NHEt;

-NHC(=O)Me, -NHC(=O)Et, -NHC(=O)Ph, succinimidyl, and maleimidyl;

-NH₂, -NHMe, -NHET, -NH(iPr), -NH(nPr), -NMe₂, -NEt₂, -N(iPr)₂, -N(nPr)₂,

-N(nBu)₂, and -N(tBu)₂;

-CN;

20 -NO₂;

-Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -tBu;

-CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, and -CH₂CF₃;

-OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, and

-OCH₂CF₃;

25 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, and -CH(OH)CH₂OH;

-CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, and -CH₂CH₂NMe₂; and,

optionally substituted phenyl.

In one preferred embodiment, the substituent(s), often referred to herein as R, are

30 independently selected from: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -OEt, -SH, -SMe, -SEt,

-C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -CONH₂, -CONHMe, -NH₂, -NMe₂, -NEt₂,

-N(nPr)₂, -N(iPr)₂, -CN, -NO₂, -Me, -Et, -CF₃, -OCF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH,

-CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, and -Ph.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 73 -

In one preferred embodiment, the substituent(s), often referred to herein as R, are independently selected from: hydroxy; ether (e.g., C₁₋₇alkoxy); ester; amido; amino; and, C₁₋₇alkyl (including, e.g., C₁₋₇haloalkyl, C₁₋₇hydroxyalkyl,

5 C₁₋₇carboxyalkyl, C₁₋₇aminoalkyl, C₅₋₂₀aryl-C₁₋₇alkyl).

In one preferred embodiment, the substituent(s), often referred to herein as R, are independently selected from:

-OH;

10 -OMe, -OEt, -O(tBu), and -OCH₂Ph;

-C(=O)OMe, -C(=O)OEt, and -C(=O)O(tBu);

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NMe₂, and -C(=O)NHEt;

-NH₂, -NHMe, -NHEt, -NH(iPr), -NH(nPr), -NMe₂, -NEt₂, -N(iPr)₂, -N(nPr)₂,

-N(nBu)₂, and -N(tBu)₂;

15 -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -tBu;

-CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, and -CH₂CF₃;

-CH₂OH, -CH₂CH₂OH, and -CH(OH)CH₂OH; and,

-CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, and -CH₂CH₂NMe₂.

20 The substituents are described in more detail below.

C₁₋₇alkyl: The term "C₁₋₇alkyl," as used herein, pertains to a monovalent moiety obtained by removing a hydrogen atom from a C₁₋₇hydrocarbon compound having from 1 to 7 carbon atoms, which may be aliphatic or alicyclic, or a combination thereof, and which may be saturated, partially unsaturated, or fully unsaturated.

Examples of (unsubstituted) saturated linear C₁₋₇alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, and n-pentyl (amyl).

30 Examples of (unsubstituted) saturated branched C₁₋₇alkyl groups include, but are not limited to, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, and neo-pentyl.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 74 -

Examples of saturated alicyclic (also carbocyclic) C₁₋₇alkyl groups (also referred to as "C₃₋₇cycloalkyl" groups) include, but are not limited to, unsubstituted groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and norbornane, as well as substituted groups (e.g., groups which comprise such groups), such as

5 methylcyclopropyl, dimethylcyclopropyl, methylcyclobutyl, dimethylcyclobutyl, methylcyclopentyl, dimethylcyclopentyl, methylcyclohexyl, dimethylcyclohexyl, cyclopropylmethyl and cyclohexylmethyl.

Examples of (unsubstituted) unsaturated C₁₋₇alkyl groups which have one or more carbon-carbon double bonds (also referred to as "C₂₋₇alkenyl" groups) include, but are not limited to, ethenyl (vinyl, -CH=CH₂), 2-propenyl (allyl, -CH-CH=CH₂), isopropenyl (-C(CH₃)=CH₂), butenyl, pentenyl, and hexenyl.

10

Examples of (unsubstituted) unsaturated C₁₋₇alkyl groups which have one or more carbon-carbon triple bonds (also referred to as "C₂₋₇alkynyl" groups) include, but are not limited to, ethynyl (ethinyl) and 2-propynyl (propargyl).

15

Examples of unsaturated alicyclic (also carbocyclic) C₁₋₇alkyl groups which have one or more carbon-carbon double bonds (also referred to as "C₃₋₇cycloalkenyl" groups) include, but are not limited to, unsubstituted groups such as cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, and cyclohexenyl, as well as substituted groups (e.g., groups which comprise such groups) such as cyclopropenylmethyl and cyclohexenylmethyl.

20

Additional examples of substituted C₃₋₇cycloalkyl groups include, but are not limited to, those with one or more other rings fused thereto, for example, those derived from: indene (C₉), indan (2,3-dihydro-1H-indene) (C₉), tetraline (1,2,3,4-tetrahydronaphthalene) (C₁₀), adamantane (C₁₀), decalin (decahydronaphthalene) (C₁₂), fluorene (C₁₃), phenalene (C₁₃). For example, 2H-inden-2-yl is a

25

30 C₈cycloalkyl group with a substituent (phenyl) fused thereto.

C₃₋₂₀heterocyclyl: The term "C₃₋₂₀heterocyclyl," as used herein, pertains to a monovalent moiety obtained by removing a hydrogen atom from a ring atom of a

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 75 -

C₃₋₂₀heterocyclic compound, said compound having one ring, or two or more rings (e.g., spiro, fused, bridged), and having from 3 to 20 ring atoms, of which from 1 to 10 are ring heteroatoms, and wherein at least one of said ring(s) is a heterocyclic ring. Preferably, each ring has from 3 to 7 ring atoms, of which from 1 to 4 are ring heteroatoms.

In this context, the prefixes (e.g., C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆, etc.) denote the number of ring atoms, or range of number of ring atoms, whether carbon atoms or heteroatoms. For example, the term "C₅₋₆heterocyclyl," as used herein, pertains to a heterocyclyl group having 5 or 6 ring atoms. Examples of groups of heterocyclyl groups include C₃₋₂₀heterocyclyl, C₃₋₇heterocyclyl, C₅₋₇heterocyclyl.

Examples of (non-aromatic) monocyclic heterocyclyl groups include, but are not limited to, those derived from:

N₁: aziridine (C₃), azetidine (C₄), pyrrolidine (tetrahydropyrrole) (C₅), pyrroline (e.g., 3-pyrroline, 2,5-dihydropyrrole) (C₅), 2H-pyrrole or 3H-pyrrole (isopyrrole, isoazole) (C₅), piperidine (C₆), dihydropyridine (C₆), tetrahydropyridine (C₆), azepine (C₇);

O₁: oxirane (C₃), oxetane (C₄), oxolane (tetrahydrofuran) (C₅), oxole (dihydrofuran) (C₅), oxane (tetrahydropyran) (C₆), dihydropyran (C₆), pyran (C₆), oxepin (C₇);

S₁: thiirane (C₃), thietane (C₄), thiolane (tetrahydrothiophene) (C₅), thiane (tetrahydrothiopyran) (C₆), thiepane (C₇);

O₂: dioxolane (C₅), dioxane (C₆), and dioxepane (C₇);

O₃: trioxane (C₆);

N₂: imidazolidine (C₅), pyrazolidine (diazolidine) (C₅), imidazoline (C₅), pyrazoline (dihydropyrazole) (C₅), piperazine (C₆);

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 76 -

N₁O₁: tetrahydrooxazole (C₅), dihydrooxazole (C₅), tetrahydroisoxazole (C₅), dihydroisoxazole (C₅), morpholine (C₆), tetrahydrooxazine (C₆), dihydrooxazine (C₆), oxazine (C₆);

5

N₁S₁: thiazoline (C₅), thiazolidine (C₅), thiomorpholine (C₆);

N₂O₁: oxadiazine (C₆);

10 O₁S₁: oxathiole (C₅) and oxathiane (thioxane) (C₆); and,

N₁O₁S₁: oxathiazine (C₆).

Examples of substituted (non-aromatic) monocyclic heterocyclyl groups include
 15 saccharides, in cyclic form, for example, furanoses (C₅), such as arabinofuranose, lyxofuranose, ribofuranose, and xylofuranse, and pyranoses (C₆), such as allopyranose, altropyranose, glucopyranose, mannopyranose, gulopyranose, idopyranose, galactopyranose, and talopyranose.

20 Examples of heterocyclyl groups which are also heteroaryl groups are described below with aryl groups.

C₅₋₂₀aryl: The term "C₅₋₂₀aryl," as used herein, pertains to a monovalent moiety obtained by removing a hydrogen atom from an aromatic ring atom of a

25 C₅₋₂₀aromatic compound, said compound having one ring, or two or more rings (e.g., fused), and having from 5 to 20 ring atoms, and wherein at least one of said ring(s) is an aromatic ring. Preferably, each ring has from 5 to 7 ring atoms.

In this context, the prefixes (e.g., C₃₋₂₀, C₅₋₇, C₅₋₆, etc.) denote the number of ring atoms, or range of number of ring atoms, whether carbon atoms or heteroatoms.

30 For example, the term "C₅₋₆aryl," as used herein, pertains to an aryl group having 5 or 6 ring atoms. Examples of groups of aryl groups include C₃₋₂₀aryl, C₅₋₇aryl, C₅₋₆aryl.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 77 -

The ring atoms may be all carbon atoms, as in "carboaryl groups" (e.g., C₅₋₂₀carboaryl).

- Examples of carboaryl groups include, but are not limited to, those derived from
- 5 benzene (i.e., phenyl) (C₆), naphthalene (C₁₀), azulene (C₁₀), anthracene (C₁₄), phenanthrene (C₁₄), naphthacene (C₁₆), and pyrene (C₁₆).

- Examples of aryl groups which comprise fused rings, at least one of which is an aromatic ring, include, but are not limited to, groups derived from indene (C₉),
- 10 isoindene (C₉), and fluorene (C₁₃).

- Alternatively, the ring atoms may include one or more heteroatoms, including but not limited to oxygen, nitrogen, and sulfur, as in "heteroaryl groups." In this case, the group may conveniently be referred to as a "C₅₋₂₀heteroaryl" group, wherein
- 15 "C₅₋₂₀" denotes ring atoms, whether carbon atoms or heteroatoms. Preferably, each ring has from 5 to 7 ring atoms, of which from 0 to 4 are ring heteroatoms.

Examples of monocyclic heteroaryl groups include, but are not limited to, those derived from:

- 20 N₁: pyrrole (azole) (C₅), pyridine (azine) (C₆);
O₁: furan (oxole) (C₅);
S₁: thiophene (thiole) (C₅);
N₁O₁: oxazole (C₅), isoxazole (C₅), isoxazine (C₆);
N₂O₁: oxadiazole (furazan) (C₅);
25 N₃O₁: oxatriazole (C₅);
N₁S₁: thiazole (C₅), isothiazole (C₅);
N₂: imidazole (1,3-diazole) (C₅), pyrazole (1,2-diazole) (C₅), pyridazine (1,2-diazine) (C₆), pyrimidine (1,3-diazine) (C₆) (e.g., cytosine, thymine, uracil), pyrazine (1,4-diazine) (C₆);
30 N₃: triazole (C₅), triazine (C₆); and,
N₄: tetrazole (C₅).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 78 -

Examples of heterocyclic groups (some of which are also heteroaryl groups) which comprise fused rings, include, but are not limited to:

- C_9 heterocyclic groups (with 2 fused rings) derived from benzofuran (O_1), isobenzofuran (O_1), indole (N_1), isoindole (N_1), purine (N_4) (e.g., adenine, guanine), benzimidazole (N_2), benzoxazole (N_1O_1), benzisoxazole (N_1O_1), benzodioxole (O_2), benzofurazan (N_2O_1), benzotriazole (N_3), benzothiofuran (S_1), benzothiazole (N_1S_1), benzothiadiazole (N_2S);
- C_{10} heterocyclic groups (with 2 fused rings) derived from benzodioxan (O_2), quinoline (N_1), isoquinoline (N_1), benzoxazine (N_1O_1), benzodiazine (N_2), pyridopyridine (N_2), quinoxaline (N_2), quinazoline (N_2);
- C_{13} heterocyclic groups (with 3 fused rings) derived from carbazole (N_1), dibenzofuran (O_1), dibenzothiophene (S_1); and,
- C_{14} heterocyclic groups (with 3 fused rings) derived from acridine (N_1), xanthene (O_1), phenoxathiin (O_1S_1), phenazine (N_2), phenoxazine (N_1O_1), phenothiazine (N_1S_1), thianthrene (S_2), phenanthridine (N_1), phenanthroline (N_2), phenazine (N_2).

- Heterocyclic groups (including heteroaryl groups) which have a nitrogen ring atom in the form of an -NH- group may be N-substituted, that is, as -NR-. For example, pyrrole may be N-methyl substituted, to give N-methylpyrrole. Examples of N-substituents include, but are not limited to C_1 -alkyl, C_{3-20} heterocyclyl, C_{5-20} aryl, and acyl groups.

- Heterocyclic groups (including heteroaryl groups) which have a nitrogen ring atom in the form of an -N= group may be substituted in the form of an N-oxide, that is, as -N($\rightarrow$ O)= (also denoted -N⁺($\rightarrow$ O⁻)=). For example, quinoline may be substituted to give quinoline N-oxide; pyridine to give pyridine N-oxide; benzofurazan to give benzofurazan N-oxide (also known as benzofuroxan).

- Cyclic groups may additionally bear one or more oxo (=O) groups on ring carbon atoms. Monocyclic examples of such groups include, but are not limited to, those derived from:

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 79 -

C₅: cyclopentanone, cyclopentenone, cyclopentadione;

C₆: cyclohexanone, cyclohexenone, cyclohexadione;

O₁: furanone (C₅), pyrone (C₆);

N₁: pyrrolidone (pyrrolidinone) (C₅), piperidinone (piperidone) (C₆), piperidinedione (C₆);

- 5 N₂: imidazolidone (imidazolidinone) (C₅), pyrazolone (pyrazolinone) (C₅),
 piperazinone (C₆), piperazinedione (C₆), pyridazinone (C₆), pyrimidinone (C₆)
 (e.g., cytosine), pyrimidinedione (C₆) (e.g., thymine, uracil), barbituric acid (C₆);
 N₁S₁: thiazolone (C₅), isothiazolone (C₅);
 10 N₁O₁: oxazolinone (C₅).

Polycyclic examples of such groups include, but are not limited to, those derived from:

C₉: indenedione;

- 15 N₁: oxindole (C₉);

O₁: benzopyrone (e.g., coumarin, isocoumarin, chromone) (C₁₀);

N₁O₁: benzoxazolinone (C₉), benzoxazolinone (C₁₀);

N₂: quinazolinone (C₁₀);

N₄: purinone (C₉) (e.g., guanine).

- 20 Still more examples of cyclic groups which bear one or more oxo (=O) groups on ring carbon atoms include, but are not limited to, those derived from:
 cyclic anhydrides (-C(=O)-O-C(=O)- in a ring), including but not limited to maleic anhydride (C₅), succinic anhydride (C₆), and glutaric anhydride (C₆);
 25 cyclic carbonates (-O-C(=O)-O- in a ring), such as ethylene carbonate (C₅) and 1,2-propylene carbonate (C₅);
 imides (-C(=O)-NR-C(=O)- in a ring), including but not limited to, succinimide (C₅), maleimide (C₅), phthalimide, and glutarimide (C₆);
 lactones (cyclic esters, -O-C(=O)- in a ring), including, but not limited to,
 30 β-propiolactone, γ-butyrolactone, δ-valerolactone (2-piperidone), and ε-caprolactone;

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 80 -

lactams (cyclic amides, -NR-C(=O)- in a ring), including, but not limited to, β -propiolactam (C₄), γ -butyrolactam (2-pyrrolidone) (C₅), δ -valerolactam (C₆), and ϵ -caprolactam (C₇);

- 5 cyclic carbamates (-O-C(=O)-NR- in a ring), such as 2-oxazolidone (C₅);
cyclic ureas (-NR-C(=O)-NR- in a ring), such as 2-imidazolidone (C₅) and
pyrimidine-2,4-dione (e.g., thymine, uracil) (C₆).

- The above C₁₋₇alkyl, C₃₋₂₀heterocyclyl, and C₅₋₂₀aryl groups, whether alone or part
of another substituent, may themselves optionally be substituted with one or more
10 groups selected from themselves and the additional substituents listed below.

Hydrogen: -H. Note that if the substituent at a particular position is hydrogen, it
may be convenient to refer to the compound as being "unsubstituted" at that
position.

- 15 Halo: -F, -Cl, -Br, and -I.

Hydroxy: -OH.

- 20 Ether: -OR, wherein R is an ether substituent, for example, a C₁₋₇alkyl group (also
referred to as a C₁₋₇alkoxy group, discussed below), a C₃₋₂₀heterocyclyl group
(also referred to as a C₃₋₂₀heterocyclyloxy group), or a C₅₋₂₀aryl group (also referred
to as a C₅₋₂₀aryloxy group), preferably a C₁₋₇alkyl group.

- 25 C₁₋₇alkoxy: -OR, wherein R is a C₁₋₇alkyl group. Examples of C₁₋₇alkoxy groups
include, but are not limited to, -OCH₃ (methoxy), -OCH₂CH₃ (ethoxy) and
-OC(CH₃)₃ (tert-butoxy).

- Oxo (keto, -one): =O. Examples of cyclic compounds and/or groups having, as a
30 substituent, an oxo group (=O) include, but are not limited to, carbocyclics such as
cyclopentanone and cyclohexanone; heterocyclics, such as pyrone, pyrrolidone,
pyrazolone, pyrazolinone, piperidone, piperidinedione, piperazinedione, and
imidazolidone; cyclic anhydrides, including but not limited to maleic anhydride and

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 81 -

succinic anhydride; cyclic carbonates, such as propylene carbonate; imides, including but not limited to, succinimide and maleimide; lactones (cyclic esters, -O-C(=O)- in a ring), including, but not limited to, β -propiolactone, γ -butyrolactone, δ -valerolactone, and ϵ -caprolactone; and lactams (cyclic amides, -NH-C(=O)- in a ring), including, but not limited to, β -propiolactam, γ -butyrolactam, δ -valerolactam, and ϵ -caprolactam.

10 Imino (imine): =NR, wherein R is an imino substituent, for example, hydrogen, C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{5-20} aryl group, preferably hydrogen or a C_{1-7} alkyl group. Examples of imino groups include, but are not limited to, =NH, =NMe, =NEt, and =NPh.

Formyl (carbaldehyde, carboxaldehyde): -C(=O)H.

15 Acyl (keto): -C(=O)R, wherein R is an acyl substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group (also referred to as C_{1-7} alkylacyl or C_{1-7} alkanoyl), a C_{3-20} heterocyclyl group (also referred to as C_{3-20} heterocyclylacyl), or a C_{5-20} aryl group (also referred to as C_{5-20} arylacyl), preferably a C_{1-7} alkyl group. Examples of acyl groups include, but are not limited to, -C(=O)CH₃ (acetyl), -C(=O)CH₂CH₃ (propionyl), -C(=O)C(CH₃)₃ (butyryl), and -C(=O)Ph (benzoyl, phenone).

20 Acylhalide (haloformyl, halocarbonyl): -C(=O)X, wherein X is -F, -Cl, -Br, or -I, preferably -Cl, -Br, or -I.

25 Carboxy (carboxylic acid): -COOH.

Ester (carboxylate, carboxylic acid ester, oxycarbonyl): -C(=O)OR, wherein R is an ester substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{5-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group. Examples of ester groups include, 30 but are not limited to, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, and -C(=O)OPh.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 82 -

Acyloxy (reverse ester): $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, wherein R is an acyloxy substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{5-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group. Examples of acyloxy groups include, but are not limited to, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (acetoxy), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

5 $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$, and $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$.

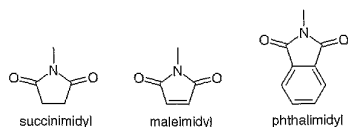
Amido (carbamoyl, carbamyl, aminocarbonyl, carboxamide): $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, wherein R^1 and R^2 are independently amino substituents, as defined for amino groups. Examples of amido groups include, but are not limited to, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$,

10 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, and $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, as well as amido groups in which R^1 and R^2 , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a heterocyclic structure as in, for example, piperidinocarbonyl, morpholinocarbonyl, thiomorpholinocarbonyl, and piperazinocarbonyl.

15

Acylamido (acylamino): $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$, wherein R^1 is an amide substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{5-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group, and R^2 is an acyl substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{5-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group.

20 Examples of acylamido groups include, but are not limited to, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, and $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$. R^1 and R^2 may together form a cyclic structure, as in, for example, for example, succinimidyl, maleimidyl, and phthalimidyl:



25

Thioamido (thiocarbamyl): $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$, wherein R^1 and R^2 are independently amino substituents, as defined for amino groups. Examples of amido groups include, but are not limited to, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, and $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 83 -

Tetrazolyl: a five membered aromatic ring having four nitrogen atoms and one carbon atom,



- 5 Amino: $-NR^1R^2$, wherein R^1 and R^2 are independently amino substituents, for example, hydrogen, a C_{1-7} alkyl group (also referred to as C_{1-7} alkylamino or di- C_{1-7} alkylamino), a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{5-20} aryl group, preferably H or a C_{1-7} alkyl group, or, in the case of a "cyclic" amino group, R^1 and R^2 , taken
- 10 together with the nitrogen atom to which they are attached, form a heterocyclic ring having from 4 to 8 ring atoms. Examples of amino groups include, but are not limited to, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, and $-NHPh$. Examples of cyclic amino groups include, but are not limited to, aziridino, azetidino, piperidino, piperazino, morpholino, and thiomorpholino.
- 15 Nitro: $-NO_2$.
- Nitroso: $-NO$.
- 20 Azido: $-N_3$.
- Cyano (nitrile, carbonitrile): $-CN$.
- Isocyano: $-NC$.
- 25 Cyanato: $-OCN$.
- Isocyanato: $-NCO$.
- 30 Thiocyanato (thiocyanato): $-SCN$.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 84 -

Isothiocyano (isothiocyanato): -NCS.

Sulfhydryl (thiol, mercapto): -SH.

- 5 Thioether (sulfide): -SR, wherein R is a thioether substituent, for example, a C₁₋₇alkyl group (also referred to as a C₁₋₇alkylthio group), a C₃₋₂₀heterocyclyl group, or a C₅₋₂₀aryl group, preferably a C₁₋₇alkyl group. Examples of C₁₋₇alkylthio groups include, but are not limited to, -SCH₃ and -SCH₂CH₃.

- 10 Sulfonic acid (sulfo): -S(=O)₂OH.

Sulfonate (sulfonic acid ester): -S(=O)₂OR, wherein R is a sulfonate substituent, for example, a C₁₋₇alkyl group, a C₃₋₂₀heterocyclyl group, or a C₅₋₂₀aryl group, preferably a C₁₋₇alkyl group. Examples of sulfonate groups include, but are not

- 15 limited to, -S(=O)₂OCH₃ and -S(=O)₂OCH₂CH₃.

Sulfone (sulfonyl): -S(=O)₂R, wherein R is a sulfone substituent, for example, a C₁₋₇alkyl group, a C₃₋₂₀heterocyclyl group, or a C₅₋₂₀aryl group, preferably a C₁₋₇alkyl group. Examples of sulfone groups include, but are not limited to,

- 20 -S(=O)₂CH₃ (methanesulfonyl, mesyl), -S(=O)₂CF₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, and 4-methylphenylsulfonyl (tosyl).

Sulfonyloxy: -OS(=O)₂R, wherein R is a sulfonyloxy substituent, for example, a C₁₋₇alkyl group, a C₃₋₂₀heterocyclyl group, or a C₅₋₂₀aryl group, preferably a

- 25 C₁₋₇alkyl group. Examples of sulfonyloxy groups include, but are not limited to, -OS(=O)₂CH₃ and -OS(=O)₂CH₂CH₃.

Sulfinyloxy: -OS(=O)R, wherein R is a sulfinyloxy substituent, for example, a C₁₋₇alkyl group, a C₃₋₂₀heterocyclyl group, or a C₅₋₂₀aryl group, preferably a

- 30 C₁₋₇alkyl group. Examples of sulfinyloxy groups include, but are not limited to, -OS(=O)CH₃ and -OS(=O)CH₂CH₃.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 85 -

Sulfamino: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$, wherein R^1 is an amino substituent, as defined for amino groups. Examples of sulfamino groups include, but are not limited to, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$ and $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$.

- 5 Sulfonamino: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, wherein R^1 is an amino substituent, as defined for amino groups, and R is a sulfonamino substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{5-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group. Examples of sulfonamino groups include, but are not limited to, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ and $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$.

10

Sulfinamino: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})\text{R}$, wherein R^1 is an amino substituent, as defined for amino groups, and R is a sulfinamino substituent, for example, a C_{1-7} alkyl group, a C_{3-20} heterocyclyl group, or a C_{5-20} aryl group, preferably a C_{1-7} alkyl group.

Examples of sulfinamino groups include, but are not limited to, $-\text{NHS}(=\text{O})\text{CH}_3$ and

- 15 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$.

Sulfamyl: $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, wherein R^1 and R^2 are independently amino substituents, as defined for amino groups. Examples of sulfamyl groups include, but are not limited to, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$,

- 20 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, and $-\text{S}(=\text{O})\text{NHPh}$.

Sulfonamido: $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$, wherein R^1 and R^2 are independently amino substituents, as defined for amino groups. Examples of sulfonamido groups include, but are not limited to, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

- 25 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, and $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHPh}$.

As mentioned above, a C_{1-7} alkyl group may be substituted with, for example, hydroxy (also referred to as a C_{1-7} hydroxyalkyl group), C_{1-7} alkoxy (also referred to as a C_{1-7} alkoxyalkyl group), amino (also referred to as a C_{1-7} aminoalkyl group),

30 halo (also referred to as a C_{1-7} haloalkyl group), carboxy (also referred to as a C_{1-7} carboxyalkyl group), and C_{5-20} aryl (also referred to as a C_{6-20} aryl- C_{1-7} alkyl group).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 86 -

- Similarly, a C₅₋₂₀aryl group may be substituted with, for example, hydroxy (also referred to as a C₅₋₂₀hydroxyaryl group), halo (also referred to as a C₅₋₂₀haloaryl group), amino (also referred to as a C₅₋₂₀aminoaryl group, e.g., as in aniline), C₁₋₇alkyl (also referred to as a C₁₋₇alkyl-C₅₋₂₀aryl group, e.g., as in toluene), and
- 5 C₁₋₇alkoxy (also referred to as a C₁₋₇alkoxy-C₅₋₂₀aryl group, e.g., as in anisole).

These and other specific examples of such substituted groups are also discussed below.

- 10 C₁₋₇haloalkyl group: The term "C₁₋₇haloalkyl group," as used herein, pertains to a C₁₋₇alkyl group in which at least one hydrogen atom (e.g., 1, 2, 3) has been replaced with a halogen atom (e.g., F, Cl, Br, I). If more than one hydrogen atom has been replaced with a halogen atom, the halogen atoms may independently be the same or different. Every hydrogen atom may be replaced with a halogen
- 15 atom, in which case the group may conveniently be referred to as a C₁₋₇perhaloalkyl group." Examples of C₁₋₇haloalkyl groups include, but are not limited to, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, and -CH₂CF₃.

- C₁₋₇hydroxyalkyl: The term "C₁₋₇hydroxyalkyl group," as used herein, pertains to a
- 20 C₁₋₇alkyl group in which at least one hydrogen atom has been replaced with a hydroxy group. Examples of C₁₋₇hydroxyalkyl groups include, but are not limited to, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, and -CH(OH)CH₂OH.

- C₁₋₇carboxyalkyl: The term "C₁₋₇carboxyalkyl group," as used herein, pertains to a
- 25 C₁₋₇alkyl group in which at least one hydrogen atom has been replaced with a carboxy group. Examples of C₁₋₇carboxyalkyl groups include, but are not limited to, -CH₂COOH and -CH₂CH₂COOH.

- C₁₋₇aminoalkyl: The term "C₁₋₇aminoalkyl group," as used herein, pertains to a
- 30 C₁₋₇alkyl group in which at least one hydrogen atom has been replaced with an amino group. Examples of C₁₋₇aminoalkyl groups include, but are not limited to, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, and -CH₂CH₂N(CH₃)₂.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 87 -

C₁₋₇alkyl-C₅₋₂₀aryl: The term "C₁₋₇alkyl-C₅₋₂₀aryl," as used herein, describes certain C₅₋₂₀aryl groups which have been substituted with a C₁₋₇alkyl group. Examples of such groups include, but are not limited to, tolyl (as in toluene), xylyl (as in xylene), mesityl (as in mesitylene), styryl (as in styrene), and cumenyl (as in cumene).

C₅₋₂₀aryl-C₁₋₇alkyl: The term "C₅₋₂₀aryl-C₁₋₇alkyl," as used herein, describes certain C₁₋₇alkyl groups which have been substituted with a C₅₋₂₀aryl group. Examples of such groups include, but are not limited to, benzyl (phenylmethyl), tolylmethyl, phenylethyl, and triphenylmethyl (trityl).

C₅₋₂₀haloaryl: The term "C₅₋₂₀haloaryl," as used herein, describes certain C₅₋₂₀aryl groups which have been substituted with one or more halo groups. Examples of such groups include, but are not limited to, halophenyl (e.g., fluorophenyl, chlorophenyl, bromophenyl, or iodophenyl, whether ortho-, meta-, or para-substituted), dihalophenyl, trihalophenyl, tetrahalophenyl, and pentahalophenyl.

Bidentate Substituents

Some substituents are bidentate, that is, have two points for covalent attachment. For example, a bidentate group may be covalently bound to two different atoms on two different groups, thereby acting as a linker therebetween. Alternatively, a bidentate group may be covalently bound to two different atoms on the same group, thereby forming, together with the two atoms to which it is attached (and any intervening atoms, if present) a cyclic or ring structure. In this way, the bidentate substituent may give rise to a heterocyclic group/compound and/or an aromatic group/compound. Typically, the ring has from 3 to 8 ring atoms, which ring atoms are carbon or divalent heteroatoms (e.g., boron, silicon, nitrogen, phosphorus, oxygen, and sulfur, typically nitrogen, oxygen, and sulfur), and wherein the bonds between said ring atoms are single or double bonds, as permitted by the valencies of the ring atoms. Typically, the bidentate group is covalently bound to vicinal atoms, that is, adjacent atoms, in the parent group.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 88 -

C_{1-7} alkylene: The term " C_{1-7} alkylene," as used herein, pertains to a bidentate moiety obtained by removing two hydrogen atoms, either both from the same carbon atom, or one from each of two different carbon atoms, of a C_{1-7} hydrocarbon compound having from 1 to 7 carbon atoms, which may be

5 aliphatic or alicyclic, or a combination thereof, and which may be saturated, partially unsaturated, or fully unsaturated.

Examples of linear saturated C_{1-7} alkylene groups include, but are not limited to, $-(CH_2)_n-$ where n is an integer from 1 to 7, for example, $-CH_2-$ (methylene),

10 $-CH_2CH_2-$ (ethylene), $-CH_2CH_2CH_2-$ (propylene), and $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (butylene).

Examples of branched saturated C_{1-7} alkylene groups include, but are not limited to, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$,

15 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$, and $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$.

Examples of linear partially unsaturated C_{1-7} alkylene groups include, but are not limited to, $-CH=CH-$ (vinylene), $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$,

20 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH=CH-$, and $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-$.

Examples of branched partially unsaturated C_{1-7} alkylene groups include, but are not limited to, $-C(CH_3)=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, and $-CH=CH-CH(CH_3)-$.

25

Examples of alicyclic saturated C_{1-7} alkylene groups include, but are not limited to, cyclopentylene (e.g., cyclopent-1,3-ylene), and cyclohexylene (e.g., cyclohex-1,4-ylene).

30 Examples of alicyclic partially unsaturated C_{1-7} alkylene groups include, but are not limited to, cyclopentenylene (e.g., 4-cyclopenten-1,3-ylene), cyclohexenylene (e.g., 2-cyclohexen-1,4-ylene, 3-cyclohexen-1,2-ylene, 2,5-cyclohexadien-1,4-ylene).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 89 -

C₅₋₂₀arylene: The term "C₅₋₂₀arylene," as used herein, pertains to a bidentate moiety obtained by removing two hydrogen atoms, one from each of two different ring atoms of a C₅₋₂₀aromatic compound, said compound having one ring, or two or more rings (e.g., fused), and having from 5 to 20 ring atoms, and wherein at least one of said ring(s) is an aromatic ring. Preferably, each ring has from 5 to 7 ring atoms.

The ring atoms may be all carbon atoms, as in "carboarylene groups," in which case the group may conveniently be referred to as a "C₅₋₂₀carboarylene" group.

Alternatively, the ring atoms may include one or more heteroatoms, including but not limited to oxygen, nitrogen, and sulfur, as in "heteroarylene groups." In this case, the group may conveniently be referred to as a "C₅₋₂₀heteroarylene" group, wherein "C₅₋₂₀" denotes ring atoms, whether carbon atoms or heteroatoms. Preferably, each ring has from 5 to 7 ring atoms, of which from 0 to 4 are ring heteroatoms.

Examples of C₅₋₂₀arylene groups which do not have ring heteroatoms (i.e., C₅₋₂₀carboarylene groups) include, but are not limited to, those derived from benzene (i.e., phenyl) (C₆), naphthalene (C₁₀), anthracene (C₁₄), phenanthrene (C₁₄), and pyrene (C₁₆).

Examples of C₅₋₂₀heteroarylene groups include, but are not limited to, C₅heteroarylene groups derived from furan (oxole), thiophene (thiole), pyrrole (azole), imidazole (1,3-diazole), pyrazole (1,2-diazole), triazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, oxadiazole, and oxatriazole; and C₆heteroarylene groups derived from isoxazine, pyridine (azine), pyridazine (1,2-diazine), pyrimidine (1,3-diazine; e.g., cytosine, thymine, uracil), pyrazine (1,4-diazine), triazine, tetrazole, and oxadiazole (furazan).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 90 -

C₅₋₂₀Arylene-C₁₋₇alkylene: The term "C₅₋₂₀arylene-C₁₋₇alkylene," as used herein, pertains to a bidentate moiety comprising a C₅₋₂₀arylene moiety, -Arylene-, linked to a C₁₋₇alkylene moiety, -Alkylene-, that is, -Arylene-Alkylene-.

- 5 Examples of C₅₋₂₀arylene-C₁₋₇alkylene groups include, but are not limited to, phenylene-methylene, phenylene-ethylene, phenylene-propylene, and phenylene-ethynylene (also known as phenylene-vinylene).

- C₅₋₂₀Alkylene-C₁₋₇arylene: The term "C₅₋₂₀alkylene-C₁₋₇arylene," as used herein, pertains to a bidentate moiety comprising a C₅₋₂₀alkylene moiety, -Alkylene-, linked to a C₁₋₇arylene moiety, -Arylene-, that is, -Alkylene-Arylene-.
- 10

- Examples of C₅₋₂₀alkylene-C₁₋₇arylene groups include, but are not limited to, methylene-phenylene, ethylene-phenylene, propylene-phenylene, and ethynylene-phenylene (also known as vinylene-phenylene).
- 15

- Included in the above are the well known ionic, salt, solvate (e.g., hydrate), and protected forms of these substituents. For example, a reference to carboxylic acid (-COOH) also includes carboxylate (-COO⁻). Similarly, a reference to an amino group includes a salt, for example, a hydrochloride salt, of the amino group. A reference to a hydroxyl group also includes conventional protected forms of a hydroxyl group. Similarly, a reference to an amino group also includes conventional protected forms of an amino group.
- 20

25 Acronyms

- For convenience, many chemical moieties are represented herein using well known abbreviations, including but not limited to, methyl (Me), ethyl (Et), n-propyl (nPr), iso-propyl (iPr), n-butyl (nBu), tert-butyl (tBu), n-hexyl (nHex), cyclohexyl (cHex), phenyl (Ph), biphenyl (biPh), benzyl (Bn), naphthyl (naph), methoxy (MeO), ethoxy (EtO), benzoyl (Bz), and acetyl (Ac).
- 30

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 91 -

For convenience, many chemical compounds are represented herein using well known abbreviations, including but not limited to, methanol (MeOH), ethanol (EtOH), iso-propanol (i-PrOH), methyl ethyl ketone (MEK), acetic acid (AcOH), dichloromethane (methylene chloride, DCM), trifluoroacetic acid (TFA),
5 dimethylformamide (DMF), and tetrahydrofuran (THF).

Isomers, Salts, Hydrates, Protected Forms, and Prodrugs

A certain compound may exist in one or more particular geometric, optical,
10 enantiomeric, diastereomeric, epimeric, stereoisomeric, tautomeric, conformational, or anomeric forms, including but not limited to, cis- and trans-forms; E- and Z-forms; c-, t-, and r- forms; endo- and exo-forms; R-, S-, and meso-forms; D- and L-forms; (+) and (-) forms; keto-, enol-, and enolate-forms; syn- and anti-forms; synclinal- and anticlinal-forms; α - and β -forms; axial and
15 equatorial forms; boat-, chair-, twist-, envelope-, and halfchair-forms; and combinations thereof, hereinafter collectively referred to as "isomers" (or "isomeric forms").

Note that, except as discussed below for tautomeric forms, specifically excluded
20 from the term "isomers," as used herein, are structural (or constitutional) isomers (i.e., isomers which differ in the connections between atoms rather than merely by the position of atoms in space). For example, a reference to a methoxy group, -OCH₃, is not to be construed as a reference to its structural isomer, a hydroxymethyl group, -CH₂OH. Similarly, a reference to ortho-chlorophenyl is not
25 to be construed as a reference to its structural isomer, meta-chlorophenyl. However, a reference to a class of structures may well include structurally isomeric forms falling within that class (e.g., C₁₋₇alkyl includes n-propyl and isopropyl; butyl includes n-, iso-, sec-, and tert-butyl; methoxyphenyl includes ortho-, meta-, and para-methoxyphenyl).

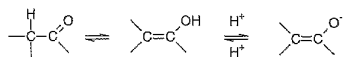
30 The above exclusion does not pertain to tautomeric forms, for example, keto-, enol-, and enolate-forms, as in, for example, the following tautomeric pairs: keto/enol (illustrated below), imine/enamine, amide/imino alcohol,

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 92 -

amidine/amidine, nitroso/oxime, thioketone/enethiol, N-nitroso/hydroxyazo, and nitro/aci-nitro.



- 5 Note that specifically included in the term "isomer" are compounds with one or more isotopic substitutions. For example, H may be in any isotopic form, including ^1H , ^2H (D), and ^3H (T); C may be in any isotopic form, including ^{12}C , ^{13}C , and ^{14}C ; O may be in any isotopic form, including ^{16}O and ^{18}O ; and the like.
- 10 Unless otherwise specified, a reference to a particular compound includes all such isomeric forms, including racemic and other mixtures thereof. Methods for the preparation (e.g., asymmetric synthesis) and separation (e.g., fractional crystallisation and chromatographic means) of such isomeric forms are either known in the art or are readily obtained by adapting the methods taught herein in
- 15 a known manner.

Unless otherwise specified, a reference to a particular compound also includes ionic, salt, solvate (e.g., hydrate), protected forms, and prodrugs thereof, for example, as discussed below.

- 20 It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle a corresponding salt of the active compound, for example, a pharmaceutically-acceptable salt. Examples of pharmaceutically acceptable salts are discussed in Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19.
- 25

- For example, if the compound is anionic, or has a functional group which may be anionic (e.g., $-\text{COOH}$ may be $-\text{COO}^-$), then a salt may be formed with a suitable cation. Examples of suitable inorganic cations include, but are not limited to, alkali
- 30 metal ions such as Na^+ and K^+ , alkaline earth cations such as Ca^{2+} and Mg^{2+} , and other cations such as Al^{+3} . Examples of suitable organic cations include, but are not limited to, ammonium ion (i.e., NH_4^+) and substituted ammonium ions

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 93 -

(e.g., NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Examples of some suitable substituted ammonium ions are those derived from: ethylamine, diethylamine, ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperazine. An example of a common quaternary ammonium ion is $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

5

If the compound is cationic, or has a functional group which may be cationic (e.g., $-\text{NH}_2$ may be $-\text{NH}_3^+$), then a salt may be formed with a suitable anion. Examples of suitable inorganic anions include, but are not limited to, those derived from the following inorganic acids: hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfuric,

- 10 sulfurous, nitric, nitrous, phosphoric, and phosphorous. Examples of suitable organic anions include, but are not limited to, anions from the following organic acids: acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic,
- 15 ethanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, isethionic, and valeric.

It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle a corresponding solvate of the active compound. The term "solvate" is used herein in the conventional sense to refer to a complex of solute (e.g., active compound,

20 salt of active compound) and solvent. If the solvent is water, the solvate may be conveniently referred to as a hydrate, for example, a mono-hydrate, a di-hydrate, a tri-hydrate, etc.

- It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle the active compound in a chemically protected form. The term "chemically protected form," as used herein, pertains to a compound in which one or more reactive functional groups are protected from undesirable chemical reactions, that is, are in the form of a protected or protecting group (also known as a masked or masking group).
- 25 By protecting a reactive functional group, reactions involving other unprotected reactive functional groups can be performed, without affecting the protected group; the protecting group may be removed, usually in a subsequent step, without substantially affecting the remainder of the molecule. See, for example, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts, Wiley, 1991), and
- 30

Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

- For example, a hydroxy group may be protected as an ether (-OR) or an ester (-OC(=O)R), for example, as: a t-butyl ether; a benzyl, benzhydryl (diphenylmethyl), or trityl (triphenylmethyl) ether; a trimethylsilyl or t-butyltrimethylsilyl ether; or an acetyl ester (-OC(=O)CH₃, -OAc).
- For example, an aldehyde or ketone group may be protected as an acetal or ketal, respectively, in which the carbonyl group (>C=O) is converted to a diether (>C(OR)₂), by reaction with, for example, a primary alcohol. The aldehyde or ketone group is readily regenerated by hydrolysis using a large excess of water in the presence of acid.
- For example, an amine group may be protected, for example, as an amide (-NRCO-R) or a urethane (-NRCO-OR), for example, as: a methyl amide (-NHCO-CH₃); a benzyloxy amide (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); as a t-butoxy amide (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); a 2-biphenyl-2-propoxy amide (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), as a 9-fluorenylmethoxy amide (-NH-Fmoc), as a 6-nitroveratryloxy amide (-NH-Nvoc), as a 2-trimethylsilylethoxy amide (-NH-Teoc), as a 2,2,2-trichloroethoxy amide (-NH-Troc), as an allyloxy amide (-NH-Alloc), as a 2-(phenylsulfonyl)ethoxy amide (-NH-Psec); or, in suitable cases (e.g., cyclic amines), as a nitroxide radical (>N-O•).
- For example, a carboxylic acid group may be protected as an ester or an amide, for example, as: a benzyl ester; a t-butyl ester; a methyl ester; or a methyl amide.
- For example, a thiol group may be protected as a thioether (-SR), for example, as: a benzyl thioether; an acetamidomethyl ether (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

It may be convenient or desirable to prepare, purify, and/or handle the active compound in the form of a prodrug. The term "prodrug," as used herein, pertains

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 95 -

to a compound which, when metabolised, yields the desired active compound. Typically, the prodrug is inactive, or less active than the active compound, but may provide advantageous handling, administration, or metabolic properties. For example, some prodrugs are esters of the active compound; during metabolism, the ester group is cleaved to yield the active drug. Also, some prodrugs are activated enzymatically to yield the active compound, or a compound which, upon further chemical reaction, yields the active compound. For example, the prodrug may be a sugar derivative or other glycoside conjugate, or may be an amino acid ester derivative.

Synthesis

Several methods for the chemical synthesis of compounds of the present invention are described herein. These methods may be modified and/or adapted in known ways in order to facilitate the synthesis of additional compounds within the scope of the present invention.

The compounds of the present invention may be prepared, for example, by the methods described herein, or by adapting these or other well known methods in well known ways.

In one method, a suitable resin with pendant hydroxy groups is reacted with a suitable carboxylic acid having a protected amino group, to form a pendant group which is linked to the solid support via an ester group, and which has a terminal protected amino group. The terminal protected amino group is then reacted with a suitable aryl carboxylic acid, to give a terminal aryl amide. The resulting compound is then cleaved from the resin using hydroxylamine to give the desired carbamic acid.

One example of this approach is illustrated below, wherein the resin is ArgoGelJ-OH resin, and the reaction conditions are as follows: (i) DIC, DMAP, DCM, room temperature, 4 hours; (ii) DCM/TFA/TES (70:25:5, v/v), room temperature,

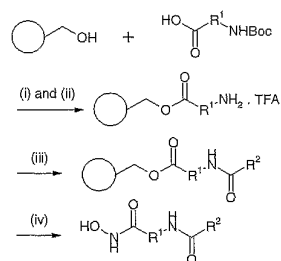
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 96 -

30 min.; (iii) aryl carboxylic acid, HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, room temperature, 16 hours; (iv) 50% NH_2OH , dioxane, room temperature, 48 hours.

Scheme 1



5

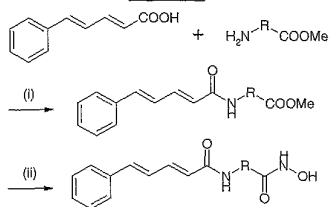
In another method, an aryl-alkyl-carboxylic acid is reacted with a suitable amine having a terminal protected carboxylic acid (e.g. as an ester), to form a product having, on the one hand, an aryl amide, and on the other hand, a protected carboxylic acid. The protected carboxylic acid is then deprotected, and the product reacted with hydroxylamine, to give the desired carbamic acid.

10

One example of this approach is illustrated below, wherein the reaction conditions are as follows: (i) 1,1'-carbonyl-diimidazole, TEA, THF, room temperature, 6 hours; (ii) NH_2OH , room temperature, 4 hours.

15

Scheme 2



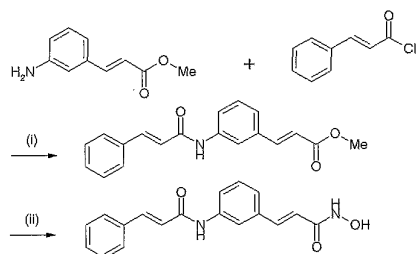
In another method, a m-aminophenylacrylic acid methyl ester is reacted with a phenylacryloylchloride, and the product is reacted with hydroxylamine and sodium hydroxide in methanol, to give the desired carbamic acid.

5

One example of this approach is illustrated below, wherein the reaction conditions are as follows: (i) NaHCO_3 , H_2O , THF, room temperature, 1 hour; (ii) $\text{NaOH}/\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$, NH_2OH , room temperature, 1.5 hours.

10

Scheme 3



Additional methods for the synthesis of compounds of the present invention are illustrated below and are exemplified in the examples below.

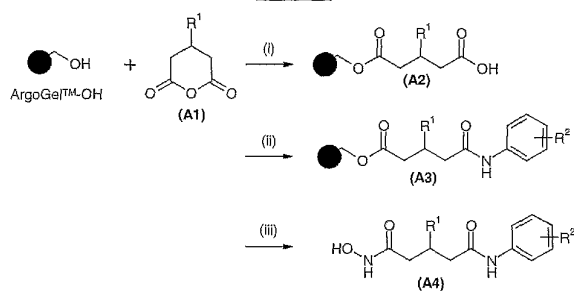
15

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

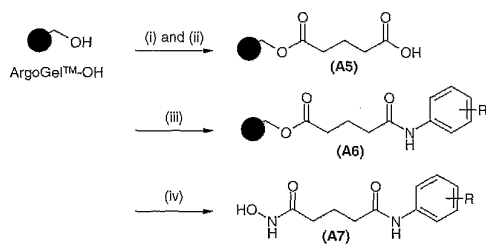
- 98 -

Scheme 4

**Conditions:**

- (i) DCM/pyridine (1:1, v/v), DMAP, RT, 16 h;
 (ii) NH_2R^2 , HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, RT, 16 h;
 (iii) 50% NH_2OH (aq), dioxane, RT, 48 h.

Scheme 5

**Conditions:**

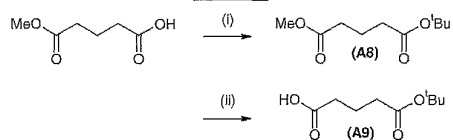
- (i) (A5), DIC, DMAP, DCM, RT, 4 h;
 (ii) DCM/TFA/TES (70:25:5, v/v), RT 30 min.,
 (iii) NH_2R , HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, RT, 16 h;
 (iv) 50% NH_2OH (aq), dioxane, RT, 48 h.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

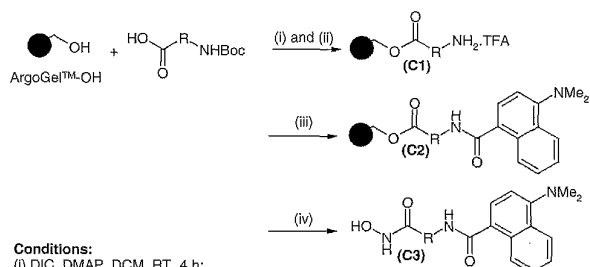
- 99 -

Scheme 6

**Conditions:**

(i) N,N-dimethylformamide di-*tert*-butylacetal, toluene, 115 °C, 1 h,
 (ii) 1M LiOH (aq), dioxane, 0 °C - RT.

Scheme 7

**Conditions:**

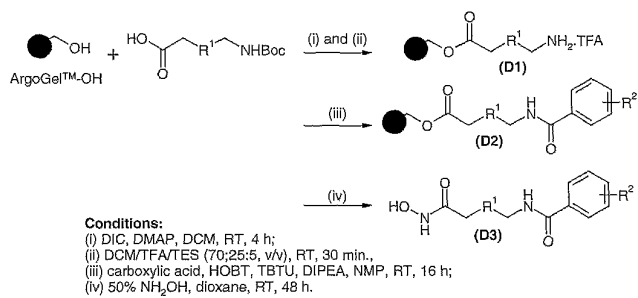
(i) DIC, DMAP, DCM, RT, 4 h;
 (ii) DCM/TFA/TES (70:25:5, v/v), RT, 30 min.,
 (iii) 4-dimethylaminonaphthalene-1-carboxylic acid, HOBT, TBTU, DIPEA, NMP, RT, 16 h;
 (iv) 50% NH_2OH , dioxane, RT, 48 h.

WO 02/26696

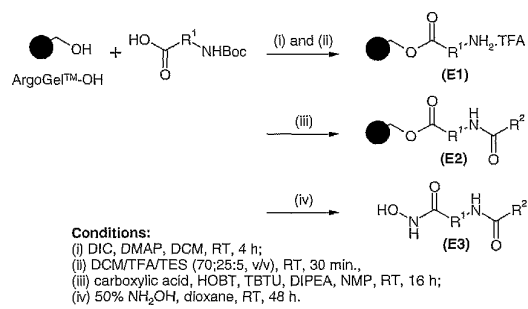
PCT/GB01/04329

- 100 -

Scheme 8



Scheme 9

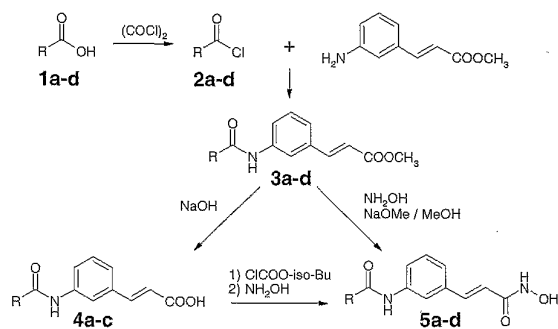


WO 02/26696

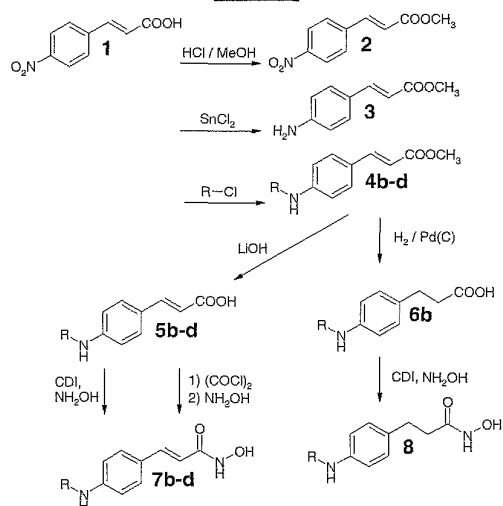
PCT/GB01/04329

- 101 -

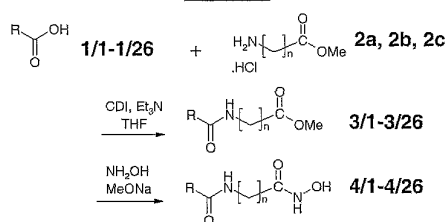
Scheme 10



Scheme 11

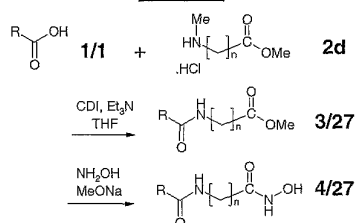


Scheme 12

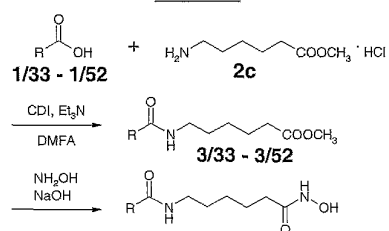


5

Scheme 13



Scheme 14



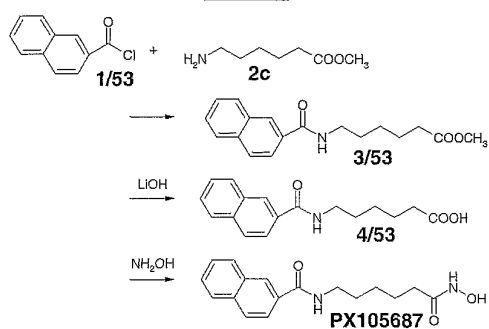
10

WO 02/26696

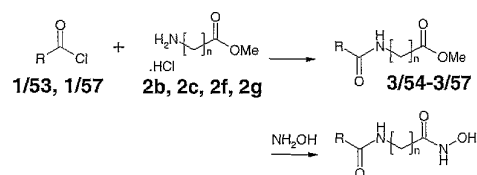
PCT/GB01/04329

- 103 -

Scheme 15

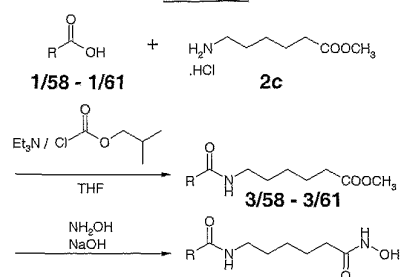


Scheme 16



5

Scheme 17

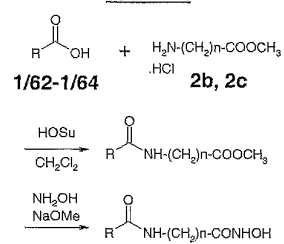


WO 02/26696

PCT/GB01/04329

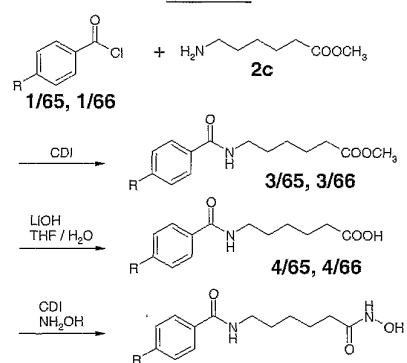
- 104 -

Scheme 18



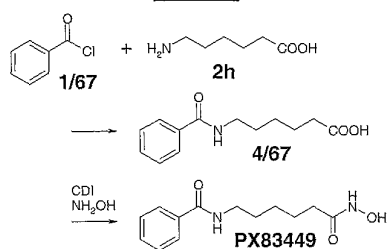
5

Scheme 19

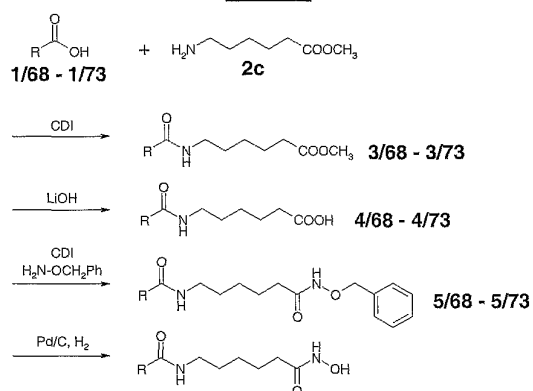


- 105 -

Scheme 20

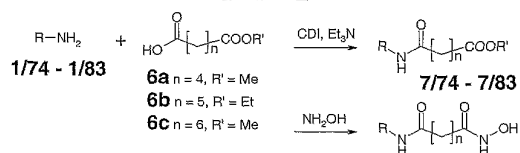


Scheme 21

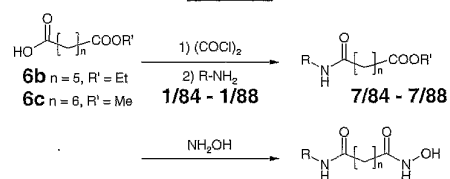


5

Scheme 22

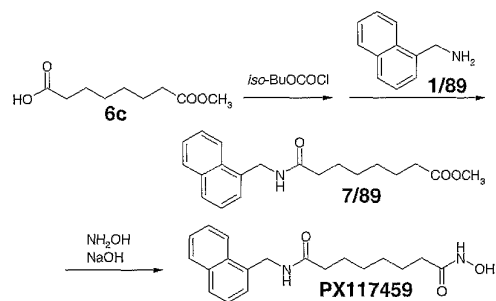


Scheme 23



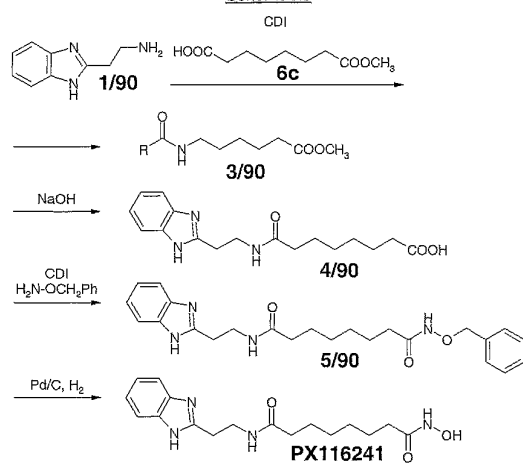
5

Scheme 24



- 107 -

Scheme 25

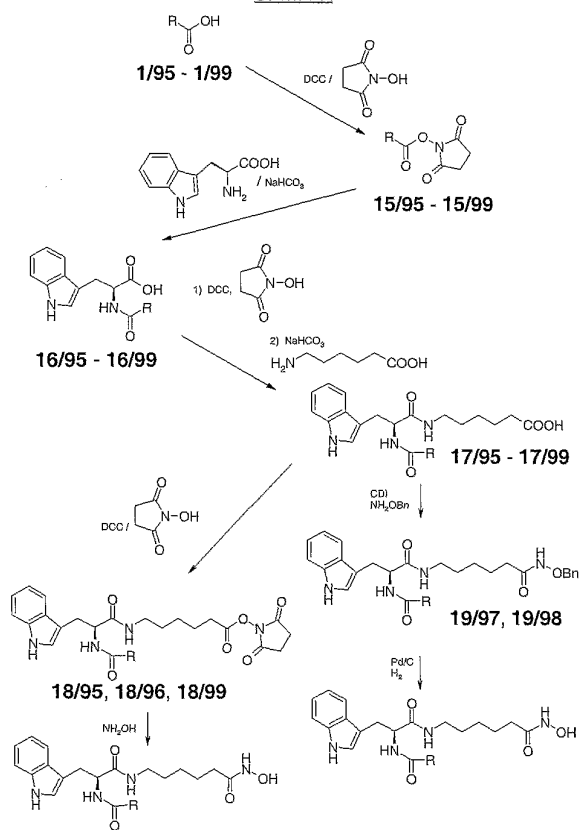


WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 108 -

Scheme X



WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 109 -

Uses

The present invention provides active compounds which are capable of inhibiting HDAC (for example, inhibiting HDAC activity, inhibiting formation of HDAC
5 complexes, inhibiting activity of HDAC complexes), as well as methods of inhibiting HDAC activity, comprising contacting a cell with an effective amount of an active compound, whether *in vitro* or *in vivo*.

10 The term "active," as used herein, pertains to compounds which are capable of inhibiting HDAC activity, and specifically includes both compounds with intrinsic activity (drugs) as well as prodrugs of such compounds, which prodrugs may themselves exhibit little or no intrinsic activity.

15 One of ordinary skill in the art is readily able to determine whether or not a candidate compound is active, that is, capable of inhibiting HDAC activity. For example, assays which may conveniently be used to assess the inhibition offered by a particular compound are described in the examples below.

20 For example, a sample of cells (e.g., from a tumour) may be grown *in vitro* and a candidate compound brought into contact with the cells, and the effect of the compound on those cells observed. As examples of "effect," the morphological status of the cells may be determined (e.g., alive or dead), or the expression levels of genes regulated by HDAC. Where the candidate compound is found to exert an influence on the cells, this may be used as a prognostic or diagnostic
25 marker of the efficacy of the compound in methods of treating a patient carrying cells of the same type (e.g., the tumour or a tumour of the same cellular type).

In one aspect, the present invention provides antiproliferative agents. The term
30 "antiproliferative agent" as used herein, pertains to a compound which treats a proliferative condition (i.e., a compound which is useful in the treatment of a proliferative condition).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 110 -

The terms "cell proliferation," "proliferative condition," "proliferative disorder," and "proliferative disease," are used interchangeably herein and pertain to an unwanted or uncontrolled cellular proliferation of excessive or abnormal cells which is undesired, such as, neoplastic or hyperplastic growth, whether *in vitro* or

5 *in vivo*. Examples of proliferative conditions include, but are not limited to, pre-malignant and malignant cellular proliferation, including but not limited to, malignant neoplasms and tumours, cancers, leukemias, psoriasis, bone diseases, fibroproliferative disorders (e.g., of connective tissues), and atherosclerosis. Any type of cell may be treated, including but not limited to, lung, colon, breast,

10 ovarian, prostate, liver, pancreas, brain, and skin.

Antiproliferative compounds of the present invention have application in the treatment of cancer, and so the present invention further provides anticancer agents. The term "anticancer agent" as used herein, pertains to a compound

15 which treats a cancer (i.e., a compound which is useful in the treatment of a cancer). The anti-cancer effect may arise through one or more mechanisms, including but not limited to, the regulation of cell proliferation, the inhibition of angiogenesis (the formation of new blood vessels), the inhibition of metastasis (the spread of a tumour from its origin), the inhibition of invasion (the spread of tumour cells into neighbouring normal structures), or the promotion of apoptosis (programmed cell death).

20

The compounds of the present invention may also be used in the treatment of conditions which are known to be mediated by HDAC, or which are known to be

25 treated by HDAC inhibitors (such as, e.g., trichostatin A). Examples of such conditions include, but are not limited to, the following:

Cancer (see, e.g., Vigushin et al., 2001).

30 Psoriasis (see, e.g., Iavarone et al., 1999).

Fibroproliferative disorders (e.g., liver fibrosis) (see, e.g., Niki et al., 1999; Corneil et al., 1998).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 111 -

Smooth muscle proliferative disorder (e.g., atherosclerosis, restenosis) (see, e.g., Kimura *et al.*, 1994).

- 5 Neurodegenerative diseases (e.g., Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis, spino-cerebellar degeneration) (see, e.g., Kuusisto *et al.*, 2001).

Inflammatory disease (e.g., osteoarthritis, rheumatoid arthritis) (see, e.g.,

- 10 Dangond *et al.*, 1998; Takahashi *et al.*, 1996).

Diseases involving angiogenesis (e.g., cancer, rheumatoid arthritis, psoriasis, diabetic retinopathy) (see, e.g., Kim *et al.*, 2001).

- 15 Haematopoietic disorders (e.g., anaemia, sickle cell anaemia, thalassaemia) (see, e.g., McCaffrey *et al.*, 1997).

Fungal infection (see, e.g., Bernstein *et al.*, 2000; Tsuji *et al.*, 1976).

- 20 Parasitic infection (e.g., malaria, trypanosomiasis, helminthiasis, protozoal infections) (see, e.g., Andrews *et al.*, 2000).

Bacterial infection (see, e.g., Onishi *et al.*, 1996).

- 25 Viral infection (see, e.g., Chang *et al.*, 2000).

Conditions treatable by immune modulation (e.g., multiple sclerosis, autoimmune diabetes, lupus, atopic dermatitis, allergies, asthma, allergic rhinitis, inflammatory bowel disease; and for improving grafting of transplants) (see, e.g., Dangond *et al.*, 1998; Takahashi *et al.*, 1996).

30

The invention further provides active compounds for use in a method of treatment of the human or animal body. Such a method may comprise administering to

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 112 -

such a subject a therapeutically-effective amount of an active compound, preferably in the form of a pharmaceutical composition.

5 The term "treatment," as used herein in the context of treating a condition, pertains generally to treatment and therapy, whether of a human or an animal (e.g., in veterinary applications), in which some desired therapeutic effect is achieved, for example, the inhibition of the progress of the condition, and includes a reduction in the rate of progress, a halt in the rate of progress, amelioration of the condition, and cure of the condition. Treatment as a prophylactic measure is
10 also included.

The term "therapeutically-effective amount," as used herein, pertains to that amount of an active compound, or a material, composition or dosage from comprising an active compound, which is effective for producing some desired
15 therapeutic effect, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

The term "treatment" includes combination treatments and therapies, in which two or more treatments or therapies are combined, for example, sequentially or simultaneously. Examples of treatments and therapies include, but are not limited
20 to, chemotherapy (the administration of active agents, including, e.g., drugs, antibodies (e.g., as in immunotherapy), prodrugs (e.g., as in photodynamic therapy, GDEPT, ADEPT, etc.); surgery; radiation therapy; and gene therapy.

The invention further provides the use of an active compound for the manufacture of a medicament, for example, for the treatment of a proliferative condition, as
25 discussed above.

The invention further provides the use of an active compound for the manufacture of a medicament, for example, for the treatment of conditions which are known to be mediated by HDAC, or which are known to be treated by HDAC inhibitors
30 (such as, e.g., trichostatin A), as discussed above.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 113 -

The invention further provides a method for inhibiting HDAC in a cell comprising said cell with an effective amount of an active compound.

5 The invention further provides a method of treatment of the human or animal body, the method comprising administering to a subject in need of treatment a therapeutically-effective amount of an active compound, preferably in the form of a pharmaceutical composition.

10 Active compounds may also be used, as described above, in combination therapies, that is, in conjunction with other agents, for example, cytotoxic agents.

Active compounds may also be used as part of an *in vitro* assay, for example, in order to determine whether a candidate host is likely to benefit from treatment with the compound in question.

15 Active compounds may also be used as a standard, for example, in an assay, in order to identify other active compounds, other antiproliferative agents, etc.

20 The compounds of the present invention may also be used in methods of improving protein production by cultured cells (see, e.g., Furukawa et al., 1998).

Routes of Administration

25 The active compound or pharmaceutical composition comprising the active compound may be administered to a subject by any convenient route of administration, whether systemically/ peripherally or topically (i.e., at the site of desired action).

30 Routes of administration include, but are not limited to, oral (e.g. by ingestion); buccal; sublingual; transdermal (including, e.g., by a patch, plaster, etc.); transmucosal (including, e.g., by a patch, plaster, etc.); intranasal (e.g., by nasal spray); ocular (e.g., by eyedrops); pulmonary (e.g., by inhalation or insufflation therapy using, e.g., via an aerosol, e.g., through the mouth or nose); rectal (e.g.,

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 114 -

- by suppository or enema); vaginal (e.g., by pessary); parenteral, for example, by injection, including subcutaneous, intradermal, intramuscular, intravenous, intraarterial, intracardiac, intrathecal, intraspinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratracheal, subcuticular, intraarticular, subarachnoid, and intrasternal; by implant of a depot or reservoir, for example, subcutaneously or intramuscularly.

The Subject

- 10 The subject may be a prokaryote (e.g., bacteria) or a eukaryote (e.g., protocista, fungi, plants, animals).

The subject may be a protocista, an alga, or a protozoan.

- 15 The subject may be a plant, an angiosperm, a dicotyledon, a monocotyledon, a gymnosperm, a conifer, a ginkgo, a cycad, a fern, a horsetail, a clubmoss, a liverwort, or a moss.

The subject may be an animal.

- 20 The subject may be a chordate, an invertebrate, an echinoderm (e.g., starfish, sea urchins, brittlestars), an arthropod, an annelid (segmented worms) (e.g., earthworms, lugworms, leeches), a mollusk (cephalopods (e.g., squids, octopi), pelecypods (e.g., oysters, mussels, clams), gastropods (e.g., snails, slugs)), a
25 nematode (round worms), a platyhelminthes (flatworms) (e.g., planarians, flukes, tapeworms), a cnidaria (e.g., jelly fish, sea anemones, corals), or a porifera (e.g., sponges).

- The subject may be an arthropod, an insect (e.g., beetles, butterflies, moths), a
30 chilopoda (centipedes), a diplopoda (millipedes), a crustacean (e.g., shrimps, crabs, lobsters), or an arachnid (e.g., spiders, scorpions, mites).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 115 -

The subject may be a chordate, a vertebrate, a mammal, a bird, a reptile (e.g., snakes, lizards, crocodiles), an amphibian (e.g., frogs, toads), a bony fish (e.g., salmon, plaice, eel, lungfish), a cartilaginous fish (e.g., sharks, rays), or a jawless fish (e.g., lampreys, hagfish).

5

The subject may be a mammal, a placental mammal, a marsupial (e.g., kangaroo, wombat), a monotreme (e.g., duckbilled platypus), a rodent (e.g., a guinea pig, a hamster, a rat, a mouse), murine (e.g., a mouse), a lagomorph (e.g., a rabbit), avian (e.g., a bird), canine (e.g., a dog), feline (e.g., a cat), equine (e.g., a horse), porcine (e.g., a pig), ovine (e.g., a sheep), bovine (e.g., a cow), a primate, simian (e.g., a monkey or ape), a monkey (e.g., marmoset, baboon), an ape (e.g., gorilla, chimpanzee, orangutang, gibbon), or a human.

10

Furthermore, the subject may be any of its forms of development, for example, a spore, a seed, an egg, a larva, a pupa, or a foetus.

15

In one preferred embodiment, the subject is a human.

Formulations

20

While it is possible for the active ingredient to be administered alone, it is preferable to present it as a pharmaceutical composition (e.g., formulation) comprising at least one active ingredient, as defined above, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, buffers, adjuvants, stabilisers, or other materials well known to those skilled in the art and optionally other therapeutic agents.

25

Thus, the present invention further provides pharmaceutical compositions, as defined above, and methods of making a pharmaceutical composition comprising admixing at least one active ingredient, as defined above, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, buffers, adjuvants, stabilisers, or other materials, as described herein.

30

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 116 -

The term "pharmaceutically acceptable" as used herein pertains to compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgement, suitable for use in contact with the tissues of a subject (e.g., human) without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other
5 problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Each carrier, excipient, etc. must also be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation.

The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be
10 prepared by any methods well known in the art of pharmacy. Such methods include the step of bringing into association the active ingredient with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active
ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then if
15 necessary shaping the product.

Formulations may be in the form of liquids, solutions, suspensions, emulsions, tablets, lozenges, granules, powders, capsules, cachets, pills, ampoules, suppositories, pessaries, ointments, gels, pastes, creams, sprays, foams, lotions,
20 oils, boluses, electuaries, or aerosols.

Formulations suitable for oral administration (e.g., by ingestion) may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets, each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a
25 solution or suspension in an aqueous or non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion; as a bolus; as an electuary; or as a paste.

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more
30 accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder (e.g., povidone, gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose), lubricant, inert diluent, preservative, disintegrant

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 117 -

(e.g., sodium starch glycolate, cross-linked povidone, cross-linked sodium carboxymethyl cellulose), surface-active or dispersing agent. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be
5 coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein using, for example, hydroxypropylmethyl cellulose in varying proportions to provide the desired release profile. Tablets may optionally be provided with an enteric coating, to provide release in parts of the gut other than the stomach.

10 Formulations suitable for topical administration (e.g., transdermal, intranasal, ocular, buccal, and sublingual) may be formulated as an ointment, cream, suspension, lotion, powder, solution, paste, gel, spray, aerosol, or oil. Alternatively, a formulation may comprise a patch or a dressing such as a
15 bandage or adhesive plaster impregnated with active ingredients and optionally one or more excipients or diluents.

Formulations suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising the active ingredient in a flavored basis, usually sucrose and acacia or
20 tragacanth; pastilles comprising the active ingredient in an inert basis such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia; and mouthwashes comprising the active ingredient in a suitable liquid carrier.

Formulations suitable for topical administration to the eye also include eye drops
25 wherein the active ingredient is dissolved or suspended in a suitable carrier, especially an aqueous solvent for the active ingredient.

Formulations suitable for nasal administration, wherein the carrier is a solid, include a coarse powder having a particle size, for example, in the range of about
30 20 to about 500 microns which is administered in the manner in which snuff is taken, i.e., by rapid inhalation through the nasal passage from a container of the powder held close up to the nose. Suitable formulations wherein the carrier is a liquid for administration as, for example, nasal spray, nasal drops, or by aerosol

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 118 -

administration by nebuliser, include aqueous or oily solutions of the active ingredient.

Formulations suitable for topical administration via the skin include ointments, 5 creams, and emulsions. When formulated in an ointment, the active ingredient may optionally be employed with either a paraffinic or a water-miscible ointment base. Alternatively, the active ingredients may be formulated in a cream with an oil-in-water cream base. If desired, the aqueous phase of the cream base may include, for example, at least about 30% w/w of a polyhydric alcohol, i.e., an 10 alcohol having two or more hydroxyl groups such as propylene glycol, butane-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol and polyethylene glycol and mixtures thereof. The topical formulations may desirably include a compound which enhances absorption or penetration of the active ingredient through the skin or other affected areas. Examples of such dermal penetration enhancers include 15 dimethylsulfoxide and related analogues.

When formulated as a topical emulsion, the oily phase may optionally comprise merely an emulsifier (otherwise known as an emulgent), or it may comprises a mixture of at least one emulsifier with a fat or an oil or with both a fat and an oil. 20 Preferably, a hydrophilic emulsifier is included together with a lipophilic emulsifier which acts as a stabiliser. It is also preferred to include both an oil and a fat. Together, the emulsifier(s) with or without stabiliser(s) make up the so-called emulsifying wax, and the wax together with the oil and/or fat make up the so-called emulsifying ointment base which forms the oily dispersed phase of the 25 cream formulations.

Suitable emulgents and emulsion stabilisers include Tween 60, Span 80, cetostearyl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl monostearate and sodium lauryl sulfate. The choice of suitable oils or fats for the formulation is based on 30 achieving the desired cosmetic properties, since the solubility of the active compound in most oils likely to be used in pharmaceutical emulsion formulations may be very low. Thus the cream should preferably be a non-greasy, non-staining and washable product with suitable consistency to avoid leakage from

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 119 -

tubes or other containers. Straight or branched chain, mono- or dibasic alkyl esters such as di-isoadipate, isocetyl stearate, propylene glycol diester of coconut fatty acids, isopropyl myristate, decyl oleate, isopropyl palmitate, butyl stearate, 2-ethylhexyl palmitate or a blend of branched chain esters known as Crodamol CAP
5 may be used, the last three being preferred esters. These may be used alone or in combination depending on the properties required. Alternatively, high melting point lipids such as white soft paraffin and/or liquid paraffin or other mineral oils can be used.

- 10 Formulations suitable for rectal administration may be presented as a suppository with a suitable base comprising, for example, cocoa butter or a salicylate.

Formulations suitable for vaginal administration may be presented as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations containing in addition
15 to the active ingredient, such carriers as are known in the art to be appropriate.

Formulations suitable for parenteral administration (e.g., by injection, including cutaneous, subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal), include aqueous and non-aqueous isotonic, pyrogen-free, sterile injection solutions which
20 may contain anti-oxidants, buffers, preservatives, stabilisers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents, and liposomes or other microparticulate systems which are designed to target the compound to blood
25 components or one or more organs. Examples of suitable isotonic vehicles for use in such formulations include Sodium Chloride Injection, Ringer's Solution, or Lactated Ringer's Injection. Typically, the concentration of the active ingredient in the solution is from about 1 ng/ml to about 10 µg/ml, for example from about 10 ng/ml to about 1 µg/ml. The formulations may be presented in unit-dose or multi-
30 dose sealed containers, for example, ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use.
Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 120 -

sterile powders, granules, and tablets. Formulations may be in the form of liposomes or other microparticulate systems which are designed to target the active compound to blood components or one or more organs.

5 Dosage

It will be appreciated that appropriate dosages of the active compounds, and compositions comprising the active compounds, can vary from patient to patient. Determining the optimal dosage will generally involve the balancing of the level of therapeutic benefit against any risk or deleterious side effects of the treatments of the present invention. The selected dosage level will depend on a variety of factors including, but not limited to, the activity of the particular compound, the route of administration, the time of administration, the rate of excretion of the compound, the duration of the treatment, other drugs, compounds, and/or materials used in combination, and the age, sex, weight, condition, general health, and prior medical history of the patient. The amount of compound and route of administration will ultimately be at the discretion of the physician, although generally the dosage will be to achieve local concentrations at the site of action which achieve the desired effect.

Administration *in vivo* can be effected in one dose, continuously or intermittently throughout the course of treatment. Methods of determining the most effective means and dosage of administration are well known to those of skill in the art and will vary with the formulation used for therapy, the purpose of the therapy, the target cell being treated, and the subject being treated. Single or multiple administrations can be carried out with the dose level and pattern being selected by the treating physician.

In general, a suitable dose of the active compound is in the range of about 0.1 to about 250 mg per kilogram body weight of the subject per day. Where the active ingredient is a salt, an ester, prodrug, or the like, the amount administered is calculated on the basis the parent compound and so the actual weight to be used is increased proportionately.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 121 -

Kits

One aspect of the invention pertains to a kit comprising (a) the active ingredient,
5 preferably provided in a suitable container and/or with suitable packaging; and
(b) instructions for use, for example, written instructions on how to administer the
active compound.

The written instructions may also include a list of indications for which the active
10 ingredient is a suitable treatment.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 122 -

EXAMPLES

The following examples are provided solely to illustrate the present invention and are not intended to limit the scope of the invention, as described herein.

5

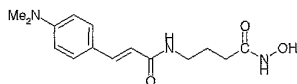
General

- ¹H NMR spectra were recorded at ambient temperature with WH-90/DS or Mercury 200 (Varian) spectrometers. The HPLC measurements were performed on a Gilson Model 302 system equipped with a spectrophotometer. Elemental analyses were obtained with a Carlo Erba EA 1108 instrument. Melting points were measured on a "Boëtius" or "Fisher" micro melting point apparatus and are uncorrected. Silicagel, 0.035-0.070 mm, (Acros) was employed for column chromatography. All the solvents were purified before use by routine techniques.
- To isolate reaction products, the solvents were removed by evaporation using a vacuum rotary evaporator, the water bath temperature not exceeding 40°C.

- Various reagents were purchased from Sigma-Aldrich (The Old Brickyard, New Road, Gillingham, Dorset, UK), Acros Organics (Janssens Pharmaceuticaaan 3A, 2440 Geel, Belgium), Lancaster Synthesis Ltd. (Eastgate, White Lund, Morecambe, Lancashire, LA3 3DY, UK), and Maybridge plc (Trevillet, Tingagel, Cornwall, PL34 0HW, UK).

Example 1

- 4-(3-(4-Dimethylamino-phenyl)-acryloylamino)-N-hydroxy-butylamide
(PX083447)



- ArgoGelJ-OH resin (500 mg, 0.245 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (2.5 ml). A solution of N-tert-butoxycarbonyl-aminobutyric acid (249 mg, 1.225 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (192 µl, 1.225 mmol) and

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 123 -

4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (5 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1714 (urethane) and 1736 (ester).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (5 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1733 (ester).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of 4-dimethylaminocinnamic acid (187 mg, 0.98 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (66 mg, 0.49 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) in 1-methylpyrrolidine (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dioxane (4 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.4 ml, 6.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1) (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5 µm Hypersil7 Elite C₁₈ column eluting with a gradient of 5%

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

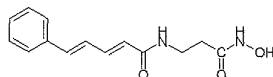
- 124 -

ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 10 minutes. The flow rate was 25 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the desired product as a yellow oil (7.8 mg, 12 %), *t_R* 1.35 (254 nm, 1.5 mlmin⁻¹, 10% ACN/90% H₂O + 0.2% TFA), *m/z* [ES] 314 [M + Na]⁺.

Example 2

5-Phenyl-penta-2,4-dienoic acid (2-hydroxycarbonyl-ethyl)amide

(PX083448)



ArgoGelJ-OH resin (500 mg, 0.245 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (2.5 ml). A solution of *N*-*tert*-butoxycarbonyl-β-alanine (232 mg, 1.225 mmol), *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (DIC) (192 μl, 1.225 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (5 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1714 (urethane) and 1736 (ester).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (5 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1738 (ester).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of 5-phenylpenta-2,4-dienoic acid (171 mg, 0.98 mmol) (see Villieras J.,

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 125 -

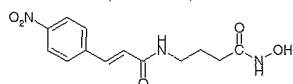
- Ramnaud M., 1983, *Synthesis*, pp. 300-303; and Vig B., Kanwar R., Singh V., 1977, *Indian J. Chem. Soc.*, Vol. 15B, pp. 1048-1049), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (66 mg, 0.49 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) in 1-methylpyrrolidine (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).
- 10 The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dioxane (4 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.4 ml, 6.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1) (5
- 15 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5 μ m Hypersil7 Elite C₁₈ column eluting with a gradient of 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 10 minutes. The flow rate was 25 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions
- 20 that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the desired compound as a yellow oil (7.8 mg, 12 %), t_R 1.35 (254 nm, 1.5 mlmin⁻¹, 30% ACN/70% H₂O + 0.2% TFA), m/z [ES] 261 [M + H]⁺.

25

Example 3

N-Hydroxy-4-(3-(4-(nitro-phenyl)-acryloylamino)-butyramide

(PX083803)



- ArgoGelJ-OH resin (500 mg, 0.245 mmol) was placed in a reaction vessel and
- 30 was swollen by the addition of dichloromethane (2.5 ml). A solution of *N-tert*-butoxycarbonyl-aminobutyric acid (249 mg, 1.225 mmol),

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 126 -

N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (192 μ l, 1.225 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (5 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1714 (urethane) and 1736 (ester).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (5 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1733 (ester)).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of 4-nitrocinnamic acid (189 mg, 0.98 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (66 mg, 0.49 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) in 1-methylpyrrolidine (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dioxane (4 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.4 ml, 6.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1) (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

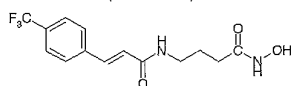
- 127 -

The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5 μ m Hypersil7 Elite C₁₈ column eluting with a gradient of 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 10 minutes. The flow rate was 25 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the desired compound as a yellow oil (24.1 mg, 34 %), t_R 4.55 (254 nm, 1.5 mlmin⁻¹, 25% ACN/75% H₂O + 0.2% TFA), m/z [ES] 294 [M + H]⁺.

10

Example 4

N-Hydroxy-4-(3-4-(trifluoromethyl-phenyl)-acryoylamino)-butyramide
(PX083804)



ArgoGelJ-OH resin (500 mg, 0.245 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (2.5 ml). A solution of N-*tert*-butoxycarbonyl-aminobutyric acid (249 mg, 1.225 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (192 μ l, 1.225 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (5 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1714 (urethane) and 1736 (ester)).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (5 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1733 (ester)).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 128 -

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of 4-trifluoromethylcinnamic acid (212 mg, 0.98 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (66 mg, 0.49 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) in 1-methylpyrrolidine (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

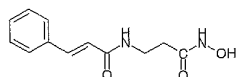
The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dioxane (4 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.4 ml, 6.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1) (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5 μ m Hypersil7 Elite C₁₈ column eluting with a gradient of 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 10 minutes. The flow rate was 25 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the desired product as a yellow oil (20.8 mg, 27 %), *t_R* 4.4 (254 nm, 1.5 mlmin⁻¹, 30% ACN/70% H₂O + 0.2% TFA), *m/z* [ES] 317 [M + H]⁺.

Example 5

N-(2-Hydroxycarbamoyl-ethyl)-3-phenyl-acryamide

(PX083806)



WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 129 -

ArgoGelJ-OH resin (500 mg, 0.245 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (2.5 ml). A solution of *N*-*tert*-butoxycarbonyl- β -alanine (232 mg, 1.225 mmol), *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (DIC) (192 μ l, 1.225 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (5 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1714 (urethane) and 1736 (ester)).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (5 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1738 (ester)).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of *trans*-cinnamic acid (145 mg, 0.98 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (66 mg, 0.49 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) in 1-methylpyrrolidine (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dioxane (4 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.4 ml, 6.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1) (5

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 130 -

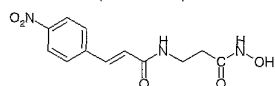
ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5 μ m Hypersil7 Elite C₁₈ column eluting with a gradient of 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 10 minutes. The flow rate was 25 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the desired product as a white solid (20.9 mg, 36 %), t_R 3.79 (254 nm, 1.5 mlmin⁻¹, 25% ACN/75% H₂O + 0.2% TFA), m/z [ES] 235 [M + H]⁺.

Example 6

N-(2-Hydroxycarbonyl-ethyl)-3-(4-nitro-phenyl)-acryamide

(PX083807)



ArgoGelJ-OH resin (500 mg, 0.245 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (2.5 ml). A solution of N-*tert*-butoxycarbonyl- β -alanine (232 mg, 1.225 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (192 μ l, 1.225 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (5 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1714 (urethane) and 1736 (ester)).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (5 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 131 -

dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1738 (ester)).

5 The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of 4-nitrocinnamic acid (189 mg, 0.98 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (66 mg, 0.49 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) in 1-methylpyrrolidine (2 ml) was added and the
10 resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the third step was placed in a
15 reaction vessel and was swollen by the addition of dioxane (4 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.4 ml, 6.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1) (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced
20 pressure.

The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5 µm Hypersil7 Elite C₁₈ column eluting with a gradient of 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 10 minutes. The flow rate
25 was 25 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the desired product as a white solid (9.4 mg, 14 %), t_R 3.76 (254 nm, 3.0 mlmin⁻¹, 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 3.5 min then
30 2.5 min at 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA), m/z [ES] 392 [M + TFA].

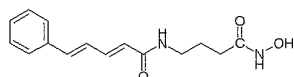
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 132 -

Example 7

5-Phenyl-penta-2,4-dienoic acid (2-hydroxycarbonyl-propyl)amide
(PX083808)



5 ArgoGelJ-OH resin (500 mg, 0.245 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (2.5 ml). A solution of N-tert-butoxycarbonyl-aminobutyric acid (249 mg, 1.225 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (192 μ l, 1.225 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (5 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1714 (urethane) and 1736 (ester)).

15 The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (5 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1733 (ester)).

25 The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of 5-phenylpenta-2,4-dienoic acid (171 mg, 0.98 mmol) (see Villieras J., Rambaud M., 1983, Synthesis, pp. 300-303; and Vig B., Kanwar R., Singh V., 1977, Indian J. Chem. Soc., Vol. 15B, pp. 1048-1049), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (66 mg, 0.49 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) in 1-methylpyrrolidine (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 133 -

resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

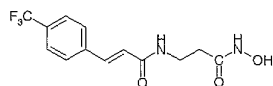
The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dioxane (4 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.4 ml, 6.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1) (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5 μ m Hypersil/7 Elite C₁₈ column eluting with a gradient of 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 10 minutes. The flow rate was 25 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the desired product as a yellow oil (6.4 mg, 10 %), t_R 3.99 (254 nm, 3.0 mlmin⁻¹, 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 3.5 min then 2.5 min at 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA), m/z [ES] 275 [M + H]⁺.

Example 8

N-(2-Hydroxycarbamoyl-ethyl)-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acryamide

(PX089283)



ArgoGelJ-OH resin (500 mg, 0.245 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (2.5 ml). A solution of N-*tert*-butoxycarbonyl- β -alanine (232 mg, 1.225 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (192 μ l, 1.225 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 134 -

washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (5 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1714 (urethane) and 1736 (ester)).

- 5 The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (5 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by
10 IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1738 (ester)).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of 4-trifluoromethylcinnamic acid (145 mg, 0.98 mmol),

- 15 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (66 mg, 0.49 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) in 1-methylpyrrolidine (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with
20 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dioxane (4 ml). A 50% wt
25 solution of hydroxylamine in water (0.4 ml, 6.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1) (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure.

- 30 The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5 µm Hypersil7 Elite C₁₈ column eluting with a gradient of 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 10 minutes. The flow rate

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 135 -

was 25 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the desired product as a white solid (10.6 mg, 14 %), *t_R* 4.15 (254 nm, 3.0 mlmin⁻¹, 5%

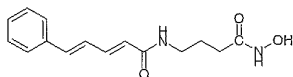
- 5 ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 3.5 min then 2.5 min at 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA), *m/z* [ES] 415 [M + H]⁺.

Example 9

5-Phenyl-penta-2,4-dienoic acid (2-hydroxycarbamoyl-propyl)amide

10

(PX083808)



1,1'-Carbonyldiimidazole (0.81 g, 5 mmol) was added to a solution of 5-phenylpenta-2,4-dienoic acid (0.87 g, 5 mmol) in dry tetrahydrofuran (10 ml) and the obtained mixture was stirred for one hour at ambient temperature.

- 15 Triethylamine (0.76 g 7.5 mmol) and methyl 4-aminobutyrate hydrochloride (0.84g, 0.55 mmol) were added and the resultant mixture was stirred for six hours at ambient temperature. The residue was filtered off, washed with water and dried.

- 20 The intermediate product, 4-((2E)(4E)-5-phenylpenta-2,4-dienoylamino)butyric acid methyl ester, (0.93 g, 68%) was obtained as a white solid, m.p. 153-155°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.47-1.89 (2H, m, CH₂); 2.34 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 3.16 (2H, q, J=6.5 Hz, CH₂); 3.58 (3H, s, CH₃); 6.12 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.83-7.65 (8H, m, C₆H₅, CH=CH-CH); 8.07 (1H, unresolv. t, NH).

25

A solution of sodium methylate (18 mmol) in methanol (7 ml) was added to a solution of hydroxylamine hydrochloride (0.83 g, 12 mmol) in methanol (10 ml). A mixture was stirred for 10 min. and the precipitate was filtered off. 4-((2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino)butyric acid methyl ester (0.82 g, 3 mmol) was added to the filtrate and the mixture was heated until a complete dissolving. The resultant mixture was stirred for 4 hours at ambient temperature and the solvent

30

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 136 -

was removed under reduced pressure. The product was dissolved in water (15 ml) and the solution was acidified with 3% HCl. The precipitate was filtered and crystallised from ethanol.

- 5 The desired product (0.58 g, 70%) was obtained as a white solid, m.p. 178-179°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.55-1.81 (2H, m, CH₂); 1.98 (2H, t, J=7.2 Hz, CH₂); 3.13 (2H, q, J=6.2 Hz, CH₂); 6.11 (1H, d, J=14.4 Hz, CH); 6.81-7.77 (8H, m, C₆H₅, CH=CH-CH); 8.15 (1H, unresolv. t, NH); 8.73 (1H, s, NH), 10.40 (1H, s, OH).

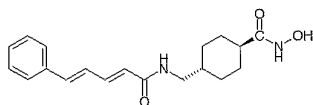
10

HPLC analysis on Symmetry C18: impurities 1.0% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 30:70; detector UV 230 nm; sample concentration 1 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₅H₁₈N₂O₃, %: C 65.68, H 6.61, N 10.21. Found, %: C 65.63, H 6.60, N 10.17.

15

Example 10

4-(((2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-dienylamino)methyl] cyclohexanecarboxylic acid hydroxyamide
(PX105552)



20

The intermediate product, 4-(((2E)(4E)-5-phenylpenta-2,4-dienylamino)methyl] cyclohexanecarboxylic acid methyl ester, was prepared in a manner analogous to the intermediate compound in the previous example, using 4-(aminomethyl) cyclohexanecarboxylic acid methyl ester hydrochloride.

25

The intermediate product was obtained as a white solid (95%), m.p. 124-125°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.63-2.36 (10H, m, C₆H₁₀); 3.01 (2H, t, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.56 (3H, s, CH₃); 6.16 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.83-7.18 (2H, m, CH=CH); 7.20-7.76 (6H, m, C₆H₅, CH); 8.03 (1H, unresolv. t, NH).

30

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 137 -

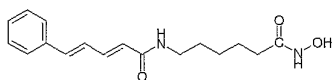
The desired product was prepared in a manner analogous to the desired product in the previous example.

- 5 The desired product was obtained as a white solid (34%), m.p. 210-212°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.63-2.09 (10H, m, C₆H₁₀); 3.01 (2H, t, J=6.5 Hz, CH₂N); 6.16 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.92-7.16 (2H, m, CH=CH); 7.23-7.69 (6H, m, C₆H₅, CH); 8.03 (1H, t, J=6.1 Hz, CH₂NH); 8.61 (1H, s, NH), 10.32 (1H, s, OH).
- 10 HPLC analysis on Symmetry C18: impurities 2.2% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 254 nm; sample concentration 0.8 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₉H₂₄N₂O₃ x 0.2H₂O, %: C 68.73, H 7.41, N 8.44. Found, %: C 68.48, H 7.32 N 8.28.

15

Example 11

4-(2E)(4E)-5-Phenyl-penta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoyl-pentyl)-amide
(PX105553)



- The intermediate product, 6-((2E)(4E)-5-phenylpenta-2,4-dienylamino)hexanoic acid methyl ester, was prepared in a manner analogous to the intermediate product in the previous example, using 6-(amino)hexanoic acid methyl ester hydrochloride.
- 20

- The product **3** was obtained as a white solid (60%), m.p. 125-127°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.05-1.72 (6H, m, CH₂); 2.29 (2H, t, J=7.3 Hz, CH₂); 3.12 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.58 (3H, s, CH₃); 6.12 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.91-7.16 (2H, m, CH=CH); 7.23-7.66 (6H, m, C₆H₅, CH); 8.05 (1H, t, J=5.8 Hz, NH).
- 25

- The desired product was prepared in a manner analogous to the desired product in the previous example.
- 30

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

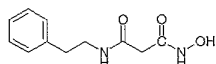
- 138 -

The desired product was obtained as a white solid (78%), m.p. 160-161°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.05-1.69 (6H, m, CH₂); 1.81-2.07 (2H, m, CH₂); 3.12 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N); 6.14 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.89-7.14 (2H, m, CH-CH); 7.23-7.65 (6H, m, C₆H₅, CH); 8.05 (1H, t, J=6.0 Hz, NH); 8.63 (1H, s, NH), 10.34 (1H, s, OH).

HPLC analysis on Symmetry C18: impurities 1.0% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 30:70; detector UV 230 nm; sample concentration 1 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₇H₂₂N₂O₃, %: C 65.68, H 6.61, N 10.21. Found, %: C 65.63, H 6.60, N 10.17.

Example 12

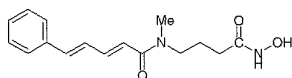
(PX099268)



This compound was prepared in a manner analogous to that used in Examples 9-11.

Example 13

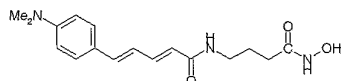
(PX105668)



This compound was prepared in a manner analogous to that used in Examples 9-11.

Example 14

(PX105669)



WO 02/26696

PCT/GB01/04329

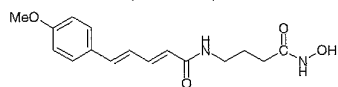
- 139 -

This compound was prepared in a manner analogous to that used in Examples 9-11.

Example 15

(PX105670)

5

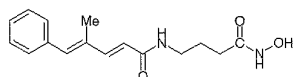


This compound was prepared in a manner analogous to that used in Examples 9-11.

Example 16

(PX105554)

10

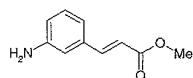


This compound was prepared in a manner analogous to that used in Examples 9-11.

Example 17

m-Aminophenylacrylic acid methyl ester (7)

15

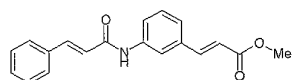


The title compound was prepared from m-nitrocinnamic acid (Acros) as described in Bellamy et al., 1984.

20

Example 18

3-[3-(3-Phenylacryloylamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (8)



WO 02/26696

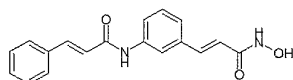
PCT/GB01/04329

- 140 -

A solution of phenylacryloylchloride (0.47g, 2.85 mmol) (Acros) in tetrahydrofuran (10.0 ml) was added to a mixture of m-aminophenylacrylic acid methyl ester (7) (0.44 g, 2.50 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 ml) and NaHCO₃ (0.37g, 4.50 mmol) in water (8.0 ml), and the resultant solution was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (0.54 g, 70 %). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 3.72 (3H, s); 6.52 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.83 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.29-7.85 (10H, m); 7.98 (1H, br s); 10.32 (1H, br s).

Example 19

N-Hydroxy-3-[3-(3-phenylacryloylamino)-phenyl]-acrylamide
(PX106513)



To a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.14 g, 2.01 mmol) (Acros) in methanol (2.0 ml) a solution of NaOH (0.16g, 4.00 mmol) in H₂O (0.2 ml) was added and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 5 min. To the reaction mixture a 3-[3-(3-phenylacryloylamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (8) (0.15g, 0.49 mmol) solution in methanol (2.0 ml) was added and stirred at ambient temperature for 1.5 hour. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water and saturated NaCl, and the solvent was removed. The residue was crystallized from ethyl acetate-methanol giving pure title compound (0.040 g, 26%), m.p. 178°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 6.45 (d, 1H, J=16.0 Hz); 6.85 (d, 1H, J=16.0 Hz); 7.14-7.76 (m, 10 H); 8.00 (br s, 1H); 9.03 (br s, 1H); 10.32 (br s, 1H); 10.83 (br s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C₁₈ column: impurities 4.5% (column size 4.6x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1% H₃PO₄, gradient from

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

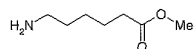
- 141 -

30 to 100%; sample concentration 0.25 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min; detector: UV 270 nm). Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}N_2O_3 \times 0.25 H_2O$, %: C 69.11, H 5.32, N 8.95. Found, %: C 69.09, H 5.06, N 8.81.

5

Example 20

Methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (10)

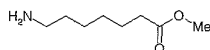


The title compound was prepared from 6-aminocaproic acid (Acros) as described in Chen et al., 1978 and Backer et al., 1940.

10

Example 21

6-Aminoheptanoate hydrochloride (11)

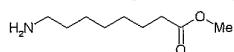


The title compound was prepared from 2-azacyclooctanone (Acros) as described in Chen et al., 1978 and Backer et al., 1940.

15

Example 22

6-amino-octanoate hydrochloride (12)

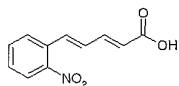


The title compound was prepared from 2-azacyclononanone (Acros) as described in Chen et al., 1978 and Backer et al., 1940.

20

Example 23

(2E,4E)-5-(2-nitrophenyl)penta-2,4-dienoic acid (9a)



25

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

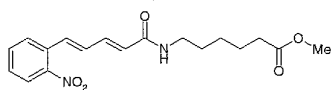
- 142 -

The title compound was synthesized by the procedures described in the literature (Villieras et al., 1983; Vig et al., 1977; Banerji et al., 1984), from o-nitrocinnamaldehyde (Acros).

5

Example 24

(2E,4E)-6-[5-(2-Nitrophenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexanoic acid methyl ester
(13a)

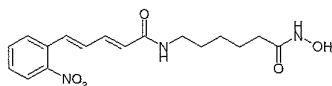


To a solution of (2E,4E)-5-(2-nitrophenyl)penta-2,4-dienoic acid (**9a**) (0.44 g, 2.0 mmol) in dry tetrahydrofuran (10 ml) 1,1'-carbonyldiimidazole (0.36 g, 2.2 mmol) (Sigma-Aldrich) was added and the mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature. To the reaction mixture triethylamine (0.30 g 3.0 mmol) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**10**) (0.40 g, 2.2 mmol) successively were added and the resultant suspension was stirred for 6 hour at ambient temperature. The solvent was evaporated, to the obtained residue water (15 ml) was added and the precipitate was filtered off. The precipitate was washed with an additional amount of water and dried to give the title compound (0.62 g, 89%) as a yellow solid, m.p. 115-117°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.10-1.79 (6H, m, CH₂); 2.29 (2H, J=7.0 Hz, CH₂); 3.17 (2H, q, J=5.6 Hz, CH₂N); 3.60 (3H, s); 6.24 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 7.04-8.10 (8H, m, CH-CH=CH, C₆H₄, NH).

25

Example 25

(2E,4E)-5-(2-Nitrophenyl)penta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoyl-pentyl)amide
(PX105830)



A solution of sodium methylate (6.0 mmol) in methanol (5 ml) was added to a solution of hydroxylamine hydrochloride (0.28 g, 4.0 mmol) (Acros) in methanol

WO 02/26696

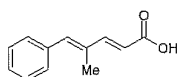
PCT/GB01/04329

- 143 -

- (8 ml). The mixture was stirred for 10 min. and the precipitate was filtered off. (2E,4E)-6-[5-(2-Nitrophenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexanoic acid methyl ester (13a) (0.35 g, 1 mmol) was added to the filtrate and the obtained mixture was heated to the complete dissolving. The resultant mixture was stirred for 4 hours at ambient temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The product was dissolved in water (10 ml) and the solution was acidified with 3% HCl. The precipitate was filtered and crystallized from acetonitrile to give the title compound (0.23 g, 66%) as a yellow solid. M.p. 131-133°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.06-1.73 (6H, m, CH₂); 1.87-2.09 (2H, m, CH₂); 3.15 (2H, q, J=5.6 Hz, CH₂N); 6.26 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 7.00-8.06 (8H, m, CH-CH=CH, C₆H₄, NH); 8.06 (1H, t, J=5.9 Hz, NH); 10.33 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities <1.0% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile ~ 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 220 nm; sample concentration 0.15 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₇H₂₁N₃O₅, %: 58.78, H 6.09, N 12.10. Found, %: C 58.26, H 6.08, N 11.87.

Example 26

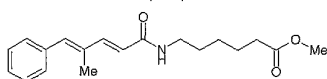
(2E,4E)-4-methyl-5-phenyl-2,4-pentadienoic acid (9b)



- The title compound was synthesized by the procedures described in the literature (Villieras et al., 1983; Vig et al., 1977; Banerji et al., 1984), from α-methyl-trans-cinnamaldehyde (Sigma-Aldrich).

Example 27

- (2E,4E)-6-(4-Methyl-5-phenylpenta-2,4-dienoylamino)-hexanoic acid methyl ester (13b)



The title compound was obtained from (2E,4E)-4-methyl-5-phenyl-2,4-pentadienoic acid (9b) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (10), in the

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

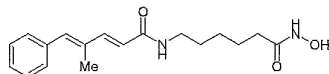
- 144 -

same manner as described above in Example 24. Yield 49%, m.p. 53-55°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.01-1.69 (6H, m, CH₂); 1.98 (3H, s, CH₃); 2.29 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 2.92-3.22 (2H, m, CH₂N); 3.58 (3H, s, CH₃); 6.12 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.85 (1H, s, CH); 7.07-7.49 (6H, m, CH, C₆H₅); 7.98 (1H, unresolv. t, NH).

Example 28

(2E,4E)-4-Methyl-5-phenylpenta-2,4-dienoic acid
(5-hydroxycarbamoylpentyl)amide

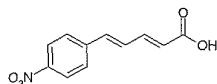
(PX105829)



The title compound was obtained from (2E,4E)-6-(4-methyl-5-phenylpenta-2,4-dienoylamino)-hexanoic acid methyl ester (**13b**) in the same manner as described above in Example 25. Yield 74%, m.p. 129-131°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.05-1.69 (6H, m, CH₂); 1.82-2.06 (2H, m, CH₂); 1.98 (3H, s, CH₃); 3.12 (2H, q, J=5.7 Hz, CH₂N); 6.12 (1H, d, J=14.9 Hz, CH); 6.83 (1H, s, CH); 7.21 (1H, d, J=14.9 Hz, CH); 7.34 (5H, s, C₆H₅); 7.94 (1H, t, J=5.8 Hz, NH); 8.61 (1H, s, NH), 10.29 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1.8% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₈H₂₄N₂O₃ x H₂O, %: C 64.65, H 7.84, N 8.38. Found, %: C 64.65, H 7.82, N 8.28.

Example 29

(2E,4E)-5-(4-nitrophenyl)-2,4-pentadienoic acid (**9c**)



WO 02/26696

PCT/GB01/04329

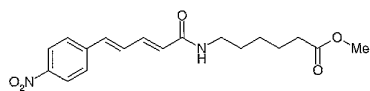
- 145 -

The title compound was synthesized by the procedures described in the literature (Villieras et al., 1983; Vig et al., 1977; Banerji et al., 1984), from 4-nitrocinnamaldehyde (Lancaster).

5

Example 30

(2E,4E)-6-[5-(4-Nitrophenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexanoic acid methyl ester
(13c)

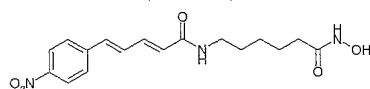


The title compound was obtained from (2E,4E)-5-(4-nitrophenyl)-2,4-pentadienoic acid (9c) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (10), in the same manner as described above in Example 24. Yield 82%, m.p. 178-180°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.99-1.69 (6H, m, CH₂); 2.19 (2H, t, J=6.8 Hz, CH₂); 2.89-3.23 (2H, m, CH₂N); 3.61 (3H, s, CH₃O); 6.27 (1H, d, J=15.0 Hz, CH); 6.89-7.54 (3H, m, CH-CH=CH); 7.85 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂); 8.21 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂); 8.23 (1H, t, NH, overlapped with C₆H₂).

20

Example 31

(2E,4E)-5-(4-Nitrophenyl)penta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoyl-pentyl)-amide
(PX105847)



The title compound was obtained from (2E,4E)-6-[5-(4-nitrophenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexanoic acid methyl ester (13c) in the same manner as described above in Example 25. Yield 44%, m.p. 111-113°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.99-1.69 (6H, m, CH₂); 1.76-2.29 (2H, m, CH₂); 2.91-3.29 (2H, m, CH₂N); 6.24 (1H, d, J=15.0 Hz, CH); 6.84-7.42 (4H, m, CH-CH=CH, NH); 7.80 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂); 8.20 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂); 8.13 (1H, t, NH, overlapped with C₆H₂); 10.34 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1.0%

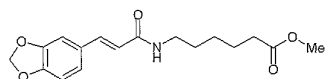
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 146 -

(column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 30:70; detector UV 220 nm; sample concentration 0.15 mg/ml). Anal. Calcd for $C_{17}H_{21}N_3O_5$, %: C 58.78, H 6.09, N 12.10. Found, %: C 58.38, H 6.16, N 12.15.

5

Example 32(E)-6-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-acryloylamino)hexanoic acid methyl ester (**13d**)

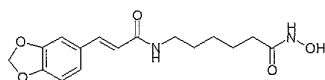
The title compound was obtained from (E)-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propenoic acid (**9d**) (Acros) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**10**), in the same manner as described above in Example 24. Yield 70%, m.p. 73-75°C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 0.95-1.70 (6H, m, CH_2); 1.96 (2H, t, $J=7.5$ Hz, CH_2); 3.14 (2H, q, $J=5.7$ Hz, CH_2N); 3.60 (3H, s, CH_3O); 6.05 (2H, s, CH_2); 6.45 (1H, d, $J=15.0$ Hz, CH); 6.72-7.18 (3H, s, C_6H_3); 7.34 (1H, d, $J=15.0$ Hz, CH); 7.94 (1H, unresolv. t, NH); 8.65 (1H, s, NH), 10.32 (1H, s, OH).

15

Example 33

(E)-3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-N-(5-hydroxycarbonylpentyl)acrylamide

(PX105831)



20

The title compound was obtained from (E)-6-(3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-acryloylamino)hexanoic acid methyl ester (**13d**), in the same manner as described above in Example 25. Yield 67%, m.p. 191-193°C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 1.00-1.72 (6H, m, CH_2); 1.81-2.05 (2H, unresolv. t, CH_2); 3.14 (2H, q, $J=5.7$ Hz, CH_2N); 6.05 (2H, s, CH_2); 6.45 (1H, d, $J=15.0$ Hz, CH); 6.72-7.18 (3H, s, C_6H_3); 7.34 (1H, d, $J=15.0$ Hz, CH); 7.94 (1H, unresolv. t, NH); 8.65 (1H, s, NH), 10.32 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C_{18} column: impurities 1.0% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5),

25

WO 02/26696

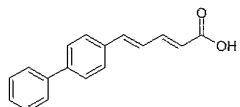
PCT/GB01/04329

- 147 -

35:65; detector UV 220 nm; sample concentration 0.25 mg/ml). Anal. Calcd for $C_{16}H_{20}N_2O_5$, %: C 59.99, H 6.29, N 8.74. Found, %: C 59.87, H 6.29, N 8.60.

Example 34

5 (2E,4E)-5-[1,1'-biphenyl]-4-yl-2,4-pentadienoic acid (**9e**)



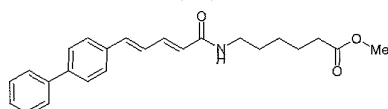
The title compound was synthesized by the procedures described in the literature (Villieras et al., 1983; Vig et al., 1977; Banerji et al., 1984), from 4-biphenylcarboxaldehyde (Acros).

10

Example 35

(2E,4E)-6-(5-Biphenyl-4-yl-penta-2,4-dienoylamino)-hexanoic acid methyl ester

(13e)



15 The title compound was obtained from (2E,4E)-5-[1,1'-biphenyl]-4-yl-2,4-pentadienoic acid (**9e**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**10**), in the same manner as described above in Example 24. Yield 81%, m.p. 168-170°C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 0.93-1.76 (6H, m, CH_2); 2.11-2.42 (2H, m, CH_2); 2.91-3.36 (2H, m, CH_2N); 3.56 (3H, s, CH_3O); 6.20 (1H, d, $J=15.0$ Hz, CH); 6.87-7.25 (2H, m, CH-CH); 7.24-7.91 (10H, m, $C_6H_5-C_6H_4$, CH); 8.05 (1H, unresolv. t, NH).

20

WO 02/26696

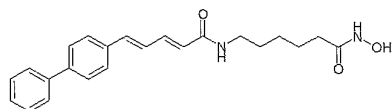
PCT/GB01/04329

- 148 -

Example 36

(2E,4E)-5-Biphenyl-4-yl-penta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbonyl-pentyl)-
amide

(PX105848)



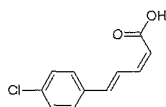
5

The title compound was obtained from (2E,4E)-6-(5-biphenyl-4-yl-penta-2,4-dienoylamino)-hexanoic acid methyl ester (**9e**) in the same manner as described above in Example 25. Yield 91%, m.p. 222-224°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.96-1.72 (6H, m, CH₂); 1.78-2.09 (2H, m, CH₂); 2.94-3.34 (2H, m, CH₂N); 6.18 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.82-7.21 (2H, m, CH-CH); 7.21-7.87 (10H, m, C₆H₅-C₆H₄, CH); 8.05 (1H, unresolv. t, NH); 8.67 (1H, s, NH), 10.36 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 3.0% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 50:50; detector UV 254 nm; sample concentration 0.07 mg/ml). Anal. Calcd for C₂₃H₂₆N₂O₃ x 0.5H₂O, %: C 71.30, H 7.02, N 7.23. Found, %: C 71.08, H 6.73, N 6.94.

15

Example 37

(2Z,4E)-5-(4-chlorophenyl)-2,4-pentadienoic acid (**9f**)



20 The title compound was synthesized from 4-chlorobenzaldehyde (Acros) as described in Carbonnier et al., 1981.

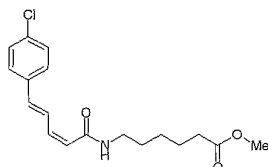
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 149 -

Example 38

(2Z,4E)-6-[5-(4-Chloro-phenyl)-penta-2,4-dienylamino]-hexanoic acid methyl ester (**13f**)

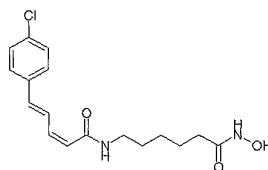


- 5 The title compound was obtained from (2Z,4E)-5-(4-chlorophenyl)-2,4-pentadienoic acid (**9f**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**10**), in the same manner as described above in Example 24. Yield 62%, m.p. 83-85°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.05-1.74 (6H, m, CH₂); 2.29 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 3.12 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.58 (3H, s, CH₃O); 5.78 (1H, d, J=11.2 Hz, CH); 6.58 (1H, t, J=11.2 Hz, CH); 6.74 (1H, d, J=15.8 Hz, CH); 7.27-7.60 (4H, m, C₆H₄); 8.07 (1H, unresolv. t, NH); 8.29 (1H, dd, J=11.2 Hz, and 15.8 Hz, CH).
- 10

Example 39

(2Z,4E)-5-(4-Chlorophenyl)penta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)-amide

15

(PX105849)

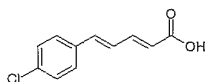
- The title compound was obtained from (2Z,4E)-6-[5-(4-chloro-phenyl)-penta-2,4-dienylamino]-hexanoic acid methyl ester (**13f**) in the same manner as described above in Example 25. Yield 56%, m.p. 158-160°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.92-1.69 (6H, m, CH₂); 1.74-2.09 (2H, m, CH₂); 2.82-3.36 (2H, m, CH₂N); 5.78 (1H, d, J=11.0 Hz, CH); 6.56 (1H, t, J=11.0 Hz, CH); 6.76 (1H, d, J=15.8 Hz, CH);
- 20

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 150 -

7.12-7.63 (4H, m, C₆H₄); 8.07 (1H, unresolv. t, NH); 8.26 (1H, dd, J=11.0 Hz, and 15.8 Hz, CH); 8.63 (1H, s, NH), 10.29 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 3.0% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 40:60; detector UV 230 nm; sample concentration 0.33 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₇H₂₁ClN₂O₃, %: C 60.62, H 6.28, N 8.32. Found, %: C 60.33, H 6.26, N 8.03.

Example 40(2E,4E)-5-(4-chlorophenyl)-2,4-pentadienoic acid (**9g**)

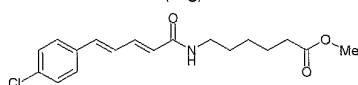
10

The title compound was synthesized from 4-chlorobenzaldehyde (Acros) by the procedures described in the literature (Villieras et al., 1983; Vig et al., 1977; Banerji et al., 1984).

Example 41

(2E,4E)-6-[5-(4-Chlorophenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexanoic acid methyl ester

(13g)



The title compound was obtained from (2E,4E)-5-(4-chlorophenyl)-2,4-pentadienoic acid (**9g**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**10**), in the same manner as described above in Example 24. Yield 64%, m.p. 148-150°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.01-1.70 (6H, m, CH₂); 2.27 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 3.14 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.57 (3H, s, CH₃O); 6.12 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.78-7.27 (3H, m, CH=CH-CH); 7.41 (2H, d, J=8.0 Hz, C₆H₂); 7.58 (2H, d, J=8.0 Hz, C₆H₂); 8.05 (1H, unresolv. t, NH).

20

25

WO 02/26696

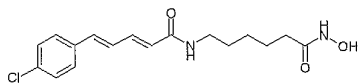
PCT/GB01/04329

- 151 -

Example 42

(2E,4E)-5-(4-Chlorophenyl)penta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)-
amide

(PX105850)



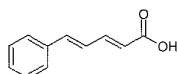
5

The title compound was obtained from (2E,4E)-6-[5-(4-chlorophenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexanoic acid methyl ester (**13g**) in the same manner as described above in Example 25. Yield 90%, m.p. 164-168°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.98-1.67 (6H, m, CH₂); 1.94 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 2.94-3.50 (2H, m, CH₂N); 6.16 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.83-7.22 (3H, m, CH=CH-CH); 7.36 (2H, d, J=8.0 Hz, C₆H₂); 7.58 (2H, d, J=8.0 Hz, C₆H₂); 8.05 (1H, unresolv. t, NH); 8.63 (1H, s, NH), 10.29 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities <1.0% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 30:70; detector UV 230 nm; sample concentration 1.0 mg/ml).

Anal. Calcd for C₁₇H₂₁ClN₂O₃, %: C 60.62, H 6.28, N 8.32. Found, %: C 60.20, H 6.25, N 8.00.

10

15

Example 43(2E,4E)-5-phenyl-2,4-pentadienoic acid (**9h**)

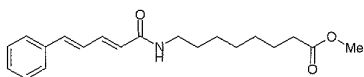
20

The title compound was synthesized by the procedures described in the literature (Villieras et al., 1983; Vig et al., 1977; Banerji et al., 1984), from cinnamaldehyde (Acros)

WO 02/26696

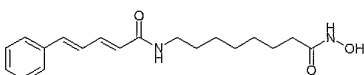
PCT/GB01/04329

- 152 -

Example 44(2E,4E)-8-(5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino)octanoic acid methyl ester (**13h**)

The title compound was obtained from (2E,4E)-5-phenyl-2,4-pentadienoic acid (**9h**) and methyl 6-aminooctanoate hydrochloride (**12**), in the same manner as described above in Example 24. Yield 43%, m.p. 98-100°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.05-1.65 (10H, m, CH₂); 2.27 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 3.14 (2H, q, J=5.4 Hz, CH₂N); 3.59 (3H, s, CH₃O); 6.16 (1H, d, J=15.0 Hz, CH); 6.90-7.19 (2H, m, CH=CH); 7.24-7.70 (6H, m, C₆H₅, CH); 8.04 (1H, unresolv. t, NH).

10

Example 45(2E,4E)-5-Phenylpenta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoylheptyl)amide
(**PX105851**)

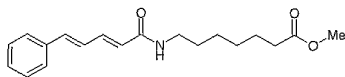
The title compound was obtained from (2E,4E)-8-(5-phenylpenta-2,4-dienoylamino)octanoic acid methyl ester (**13h**) in the same manner as described above in Example 25. Yield 60%, m.p. 160-162°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.07-1.67 (10H, m, CH₂); 1.94 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 3.14 (2H, q, J=5.4 Hz, CH₂N); 6.14 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.92-7.16 (2H, m, CH=CH); 7.23-7.67 (6H, m, C₆H₅, CH); 8.03 (1H, unresolv. t, NH); 8.63 (1H, s, NH), 10.32 (1H, s, OH). HPLC analysis on Zorbax SB-C₁₈ column: impurities 3.0% (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase gradient 10 min. 50-100% acetonitrile – 0.1% H₃PO₄; detector UV 270 nm; sample concentration 0.3 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₉H₂₆N₂O₃, %: C 69.06, H 7.93, N 8.48. Found, %: C 68.81, H 7.97, N 8.36.

25

WO 02/26696

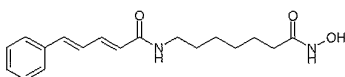
PCT/GB01/04329

- 153 -

Example 46(2E,4E)-7-(5-Phenylpenta-2,4-dienoylamino)heptanoic acid methyl ester (**13i**)

The title compound was obtained from (2E,4E)-5-phenyl-2,4-pentadienoic acid (**9h**) and methyl 6-aminoheptanoate hydrochloride (**11**), in the same manner as described above in Example 24. Yield 46%, m.p. 104-106°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.76-1.70 (8H, m, CH₂); 2.29 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 3.16 (2H, q, J=5.4 Hz, CH₂N); 3.57 (3H, s, CH₃O); 6.16 (1H, d, J=15.1 Hz, CH); 6.70-7.23 (2H, m, CH-CH); 7.23-7.67 (6H, m, C₆H₅, CH); 8.04 (1H, unresolv. t, NH).

10

Example 47(2E,4E)-5-Phenylpenta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoylhexyl)amide
(**PX106518**)

The title compound was obtained from (2E,4E)-7-(5-phenylpenta-2,4-dienoylamino)heptanoic acid methyl ester (**13i**) in the same manner as described above in Example 25. Yield 45%, m.p. 147-149°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.72-1.72 (8H, m, CH₂); 1.94 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 3.14 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 6.14 (1H, d, J=15.0 Hz, CH); 6.72-7.21 (2H, m, CH-CH); 7.21-7.65 (6H, m, C₆H₅, CH); 8.01 (1H, unresolv. t, NH); 8.65 (1H, s, NH), 10.32 (1H, s, OH). HPLC analysis on Zorbax SB-C₁₈ column: impurities 1.5% (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase gradient 10 min. 30-100% acetonitrile – 0.1% H₃PO₄; detector UV 270 nm; sample concentration 0.25 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₈H₂₄N₂O₃, %: C 68.33, H 7.65, N 8.85. Found, %: C 68.36, H 7.74, N 8.74.

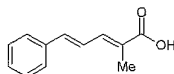
25

Example 482E,4E)-2-methyl-5-phenyl-2,4-pentadienoic acid (**9j**)

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 154 -

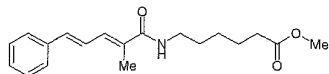


The title compound was synthesized from cinnamaldehyde (Acros) by the procedures described in the literature (Villieras et al., 1983; Vig et al., 1977; Banerji et al., 1984).

5

Example 49

(2E,4E)-6-(2-Methyl-5-phenylpenta-2,4-dienylamino)hexanoic acid methyl ester

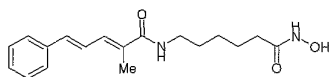
(13j)

- 10 The title compound was obtained from (2E,4E)-2-methyl-5-phenyl-2,4-pentadienoic acid (**9j**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**10**), in the same manner as described above in Example 24. Yield 94%, m.p. 68-70°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.02-1.77 (6H, m, CH₂); 2.29 (3H, s, CH₃); 1.98 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 3.12 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N); 3.58 (3H, s, CH₃O); 6.67-7.11 (3H, m, CH=CH-CH); 7.14-7.47 (3H, m, C₆H₅); 7.49-7.69 (2H, m, C₆H₅); 7.78 (1H, t, J=5.5 Hz, NH).
- 15

Example 50

(2E,4E)-2-Methyl-5-phenylpenta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)-amide

20

(PX106520)

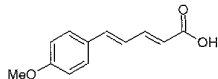
- The title compound was prepared from (2E,4E)-6-(2-methyl-5-phenylpenta-2,4-dienylamino)hexanoic acid methyl ester (**13j**) in the same manner as described above in Example 25. Yield 48%, m.p. 158-160°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.03-1.76 (6H, m, CH₂); 1.82-2.06 (2H, m, CH₂); 1.98 (3H, s, CH₃); 3.13 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N); 6.67-7.09 (3H, m, CH=CH-CH); 7.09-7.41 (3H, m, C₆H₅); 7.41-
- 25

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 155 -

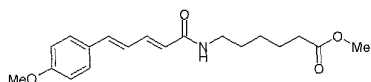
- 7.63 (2H, m, C₆H₂); 7.76 (1H, t, J=5.5 Hz, NH); 8.56 (1H, s, NH), 10.27 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities <1.0% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 230 nm; sample concentration 0.25 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₈H₂₄N₂O₃, %: C 68.33, H 7.65, N 8.85. Found, %: C 68.32, H 7.63, N 8.87.

Example 51(2E,4E)-5-(4-methoxyphenyl)-2,4-pentadienoic acid (**9k**)

- The title compound was synthesized by the procedures described in the literature (Villieras et al., 1983; Vig et al., 1977; Banerji et al., 1984), from 4-methoxycinnamaldehyde (Lancaster).

Example 52

- (2E,4E)-6-[5-(4-Methoxyphenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexanoic acid methyl ester (**13k**)



- The title compound was obtained from (2E,4E)-5-(4-methoxyphenyl)-2,4-pentadienoic acid (**9k**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**10**), in the same manner as described above in Example 24. Yield 87%, m.p. 129-131°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.11-1.79 (6H, m, CH₂); 2.27 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 3.13 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N); 3.57 (3H, s, CH₃O); 3.75 (3H, s, CH₃O); 6.05 (1H, d, J=15.0 Hz, CH); 6.78-7.39 (3H, m, CH=CH-CH); 6.97 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂); 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂); 7.96 (1H, unresolv. t, NH).

25

WO 02/2696

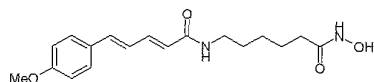
PCT/GB01/04329

- 156 -

Example 53

(2E,4E)-(4-Methoxyphenyl)penta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)-amide

(PX106524)

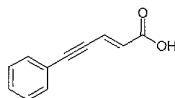


5

The title compound was obtained from (2E,4E)-6-[5-(4-methoxyphenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexanoic acid methyl ester (**13k**) in the same manner as described above in Example 25. Yield 73%, m.p. 152-154°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.01-1.69 (6H, m, CH₂); 1.82-2.06 (2H, m, CH₂); 3.13 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N); 3.76 (3H, s, CH₃); 6.05 (1H, d, J=15.0 Hz, CH); 6.76-7.36 (3H, m, CH=CH-CH); 6.94 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂); 7.52 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂); 7.98 (1H, unresolv. t, NH); 8.65 (1H, s, NH), 10.32 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities <1.0% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 230 nm; sample concentration 0.33 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₈H₂₄N₂O₄, %: C 65.04, H 7.28, N 8.43. Found, %: C 64.90, H 7.28, N 8.37.

10

15

Example 54(E)-5-phenyl-2-penten-4-ynoic acid (**9l**)

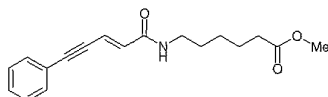
20

The title compound was synthesized by the procedures described in the literature (Villieras et al., 1983; Vig et al., 1977; Banerji et al., 1984), from phenylpropargyl aldehyde (Sigma-Aldrich).

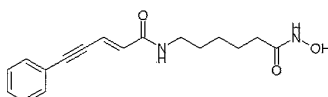
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 157 -

Example 55(E)-6-(5-Phenyl-pent-2-en-4-ynoylamino)-hexanoic acid methyl ester (**13I**)

The title compound was obtained from (E)-5-phenyl-2-penten-4-ynoic acid (**9I**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**10**), in the same manner as described above in Example 24. Yield 53%, m.p. 87-89°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.05-1.70 (6H, m, CH₂); 2.29 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 3.13 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N); 3.55 (3H, s, CH₃O); 6.48 (1H, d, J=15.8 Hz, CH); 6.75 (1H, d, J=15.8 Hz, CH); 7.44 (5H, s, C₆H₅); 8.17 (1H, unresolv. t, NH).

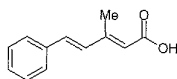
Example 56(E)-5-Phenylpent-2-en-4-ynoic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)amide
(**PX106525**)

The title compound was obtained from (E)-6-(5-phenyl-pent-2-en-4-ynoylamino)-hexanoic acid methyl ester (**13I**) in the same manner as described above in Example 25. Yield 81%, m.p. 146-148°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.03-1.72 (6H, m, CH₂); 1.94 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 3.13 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N); 6.47 (1H, d, J=15.8 Hz, CH); 6.76 (1H, d, J=15.8 Hz, CH); 7.45 (5H, s, C₆H₅); 8.16 (1H, unresolv. t, NH); 8.65 (1H, s, NH), 10.27 (1H, s, OH). HPLC analysis on Zorbax SB-C₁₈ column: impurities 1.5% (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase gradient 10 min. 30-100% acetonitrile - 0.1% H₂PO₄; detector UV 270 nm; sample concentration 1.0 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₇H₂₀N₂O₃, %: C 67.98, H 6.71, N 9.33. Found, %: C 67.83, H 6.71, N 9.16.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

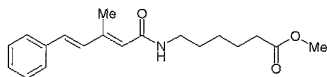
- 158 -

Example 57(2E,4E)-3-Methyl-5-phenyl-2,4-pentadienoic acid (**9m**)

The title compound was prepared from benzaldehyde (Acros) and ethyl crotonate (Acros) as described by Anghelova et al., 1973.

Example 58

(2E,4E)-6-(3-Methyl-5-phenyl-penta-2,4-dienoylamino)-hexanoic acid methyl ester (**13m**)

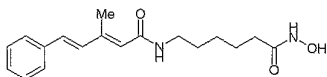


The title compound was obtained from (2E,4E)-3-methyl-5-phenyl-2,4-pentadienoic acid (**9m**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**10**), in the same manner as described above in Example 24. Yield 90%, m.p. 83-85°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.01-1.78 (6H, m, CH₂); 2.28 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 2.29 (3H, s, CH₃); 3.09 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.55 (3H, s, CH₃O); 5.94 (1H, s, CH); 6.88 (2H, s, CH=CH); 7.21-7.67 (5H, m, C₆H₅); 7.96 (1H, unresolv. t, NH).

Example 59

(2E,4E)-3-Methyl-5-phenylpenta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)-amide

(PX106526)



The title compound was prepared from (2E,4E)-6-(3-methyl-5-phenyl-penta-2,4-dienoylamino)-hexanoic acid methyl ester (**13m**) in the same manner as described above in Example 25. Yield 60%, m.p. 147-149°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO),

WO 02/26696

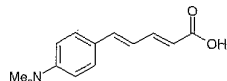
PCT/GB01/04329

- 159 -

- 5 δ : 1.01-1.74 (6H, m, CH₂); 1.94 (2H, t, J=6.0 Hz, CH₂); 2.29 (3H, s, CH₃); 3.09 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 5.94 (1H, s, CH); 6.89 (2H, s, CH=CH); 7.14-7.69 (5H, m, C₆H₅); 7.96 (1H, unresolv. t, NH); 8.67 (1H, s, NH), 10.29 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1.0% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 45:55; detector UV 270 nm; sample concentration 0.22 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₈H₂₄N₂O₃, %: C 68.33, H 7.65, N 8.85. Found, %: C 68.32, H 7.58, N 8.89.

Example 60

- 10 (2E,4E)-5-[4-(dimethylamino)phenyl]-2,4-pentadienoic acid (**9n**)

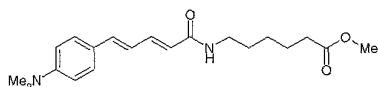


The title compound was synthesized by the procedures described in the literature (Villieras et al., 1983; Vig et al., 1977; Banerji et al., 1984), from 4-dimethylaminocinnamaldehyde (Acros).

15

Example 61

- (2E,4E)-6-[5-(4-Dimethylaminophenyl)penta-2,4-dienoylamino]hexanoic acid methyl ester (**13n**)



- 20 The title compound was obtained from (2E,4E)-5-[4-(dimethylamino)phenyl]-2,4-pentadienoic acid (**9n**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**10**), in the same manner as described above in Example 24. Yield 88%, m.p. 118-120°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ : 0.97-1.64 (6H, m, CH₂); 2.28 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 2.94 (6H, s, CH₃); 3.13 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.57 (3H, s, CH₃O); 5.98 (1H, d, J=15.0 Hz, CH); 6.63-7.26 (3H, m, CH=CH-CH); 6.74 (2H, d, J=8.8 Hz, C₆H₂); 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz, C₆H₂); 7.89 (1H, unresolv. t, NH).
- 25

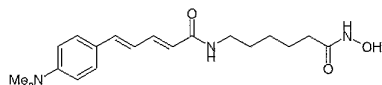
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 160 -

Example 62

(2E,4E)-5-(4-Dimethylamino-phenyl)-penta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoyl-pentyl)-amide

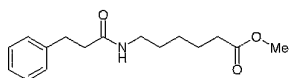
(PX106527)

5

The title compound was obtained from (2E,4E)-6-[5-(4-dimethylaminophenyl)penta-2,4-dienoylamino]-hexanoic acid methyl ester (**13n**) in the same manner as described above in Example 25. Yield 64%, m.p. 172-174°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.94-1.61 (6H, m, CH₂); 1.83-2.07 (2H, m, CH₂); 2.94 (6H, s, CH₃); 3.12 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 5.96 (1H, d, J=15.0 Hz, CH); 6.61-7.25 (3H, m, CH=CH-CH); 6.72 (2H, d, J=8.8 Hz, C₆H₂); 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz, C₆H₂); 7.87 (1H, unresolv. t, NH); 8.61 (1H, s, NH), 10.29 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 2.6% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 25:75; detector UV 270 nm; sample concentration 0.12 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₉H₂₇N₃O₃, %: C 66.06, H 7.88, N 12.16. Found, %: C 65.78, H 7.94, N 12.06.

10

15

Example 63Methyl 6-[(3-phenylpropanoyl)amino]hexanoate (**13o**)

20

The title compound was obtained from 3-phenylpropanoic acid (**9o**) (Sigma-Aldrich (Dorset, UK)) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**10**), in the same manner as described above in Example 24. Yield 76%, m.p. 34-35°C. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 0.99-1.77 (6H, m, CH₂); 2.27 (2H, t, J=7.2 Hz, CH₂); 2.44 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 2.95 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 3.18 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.64 (3H, s, CH₃); 5.47 (1H, br s, NH); 7.22 (5H, s, C₆H₅).

25

WO 02/26696

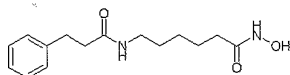
PCT/GB01/04329

- 161 -

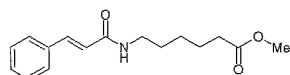
Example 64

6-(3-Phenylpropionylamino)hexanoic acid hydroxyamide

(PX106516)



- 5 The title compound was obtained from methyl 6-[(3-phenylpropanoyl)amino]hexanoate (**13o**) in the same manner as described above in Example 25. Yield 95%, m.p. 107°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.08-1.64 (6H, m); 1.91 (2H, t, J=6.6 Hz); 2.33 (2H, m); 2.66-3.12 (4H, m); 7.08-7.36 (5H, m); 7.73 (2H, unresolv. t); 8.61 (1H, br s); 10.29 (1H, br s). HPLC analysis on
- 10 Symmetry C₁₈ column: impurities 1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 25:75; detector UV 220 nm; sample concentration 0.33 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₅H₂₂N₂O₃, %: C 64.73, H 7.97, N 10.06. Found, %: C 64.85, H 8.07, N 9.94.

Example 65Methyl 6-[(E)-3-phenyl-2-propenoyl]amino]hexanoate (**13p**)

- The title compound was obtained from (E)-3-phenyl-2-propenoic acid (**9p**) (Sigma-Aldrich (Dorset, UK)) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**10**), in the same manner as described above in Example 24, as a white solid, yield 42%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.11-1.86 (6H, m, CH₂); 2.32 (2H, t, J=6.5 Hz, CH₂); 3.38 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N); 3.65 (3H, s, CH₃); 5.68 (1H, br s, NH); 6.37 (2H, d, J=15.6 Hz, CH); 7.13-7.61 (5H, m, C₆H₅); 7.59 (2H, d, J=15.6 Hz).
- 20

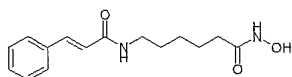
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 162 -

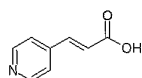
Example 66

N-(5-Hydroxycarbonylpentyl)-3-phenylacrylamide
(PX106517)



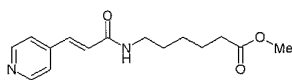
- 5 The title compound was obtained from methyl 6-[[*(E)*-3-phenyl-2-propenoyl]amino]hexanoate (**13p**) in the same manner as described above in Example 25. Yield 60%, m.p. 154-155°C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, HMDSO), δ: 1.05-1.74 (6H, m); 1.94 (2H, t, J=6.4 Hz); 3.16 (2H, m); 6.61 (1H, d, J=15.9 Hz); 7.16-7.66 (6H, m); 8.06 (1H, t, J=5.3 Hz, NH); 8.63 (1H, s); 10.32 (1H, s). HPLC analysis on Zorbax SB-C₁₈ column: impurities 4 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1% H₃PO₄, gradient from 30:70 to 100:0; detector UV 270 nm; sample concentration 0.2 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₅H₂₂N₂O₃, %: C 65.20, H 7.30, N 10.14. Found, %: C 64.93, H 7.33, N 10.21.

15

Example 67(E)-3-(4-pyridinyl)-2-propenoic acid (**9q**)

- The title compound was synthesized by the procedures described in the literature (Villieras et al., 1983; Vig et al., 1977; Banerji et al., 1984), from 4-pyridinecarboxaldehyde (Acros).

20

Example 68(E)-6-(3-Pyridin-4-yl-acryloylamino)hexanoic acid methyl ester (**13q**)

25

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

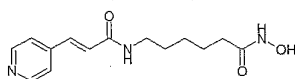
- 163 -

The title compound was obtained from (E)-3-(4-pyridinyl)-2-propenoic acid (**9q**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**10**) in the same manner as described above in Example 24. The product was purified on silica gel, mobile phase - acetonitrile - water, 10:1, yield 34%, m.p. 92-94°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.09-1.76 (6H, m, CH₂); 2.28 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 3.16 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.57 (3H, s, CH₃O); 6.81 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.41 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.52 (2H, d, J=6.0 Hz, C₅H₂N); 8.23 (1H, unresolv. t, NH); 8.61 (2H, d, J=6.0 Hz, C₅H₂N).

10

Example 69

(E)-N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-3-pyridin-4-yl-acrylamide oxalate
(PX106521)



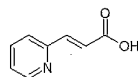
The title compound was obtained from (E)-6-(3-pyridin-4-yl-acryloylamino)hexanoic acid methyl ester (**13q**), in the same manner as described above in Example 25, and dissolved in ethanol. To the solution a solution of oxalic acid (2 equivalents) (Sigma-Aldrich) was added. The precipitate was filtered and crystallized from methanol. Yield 50%, m.p. 168-170°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.09-1.69 (6H, m, CH₂); 1.94 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 3.16 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 6.81 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.38 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.51 (2H, d, J=6.0 Hz, C₅H₂N); 8.19 (1H, unresolv. t, NH); 8.57 (2H, d, J=6.0 Hz, C₅H₂N); 10.21 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 2.7% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 6.5:93.5; detector UV 270 nm; sample concentration 0.5 mg/ml).

Anal. Calcd for C₁₄H₁₉N₃O₃ x (COOH)₂ x 0.25H₂O, %: C 51.68, H 5.83, N 11.30. Found, %: C 51.44, H 5.62, N 11.23.

WO 02/26696

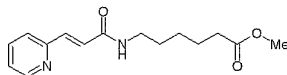
PCT/GB01/04329

- 164 -

Example 70(E)-3-(2-pyridinyl)-2-propenoic acid (**9r**)

The title compound was synthesized by the procedures described in the literature

- 5 (Villieras et al., 1983; Vig et al., 1977; Banerji et al., 1984), from 2-pyridinecarboxaldehyde (Acros).

Example 71(E)-6-(3-Pyridin-2-yl-acryloylamino)hexanoic acid methyl ester (**13r**)

10

The title compound was obtained from (E)-3-(2-pyridinyl)-2-propenoic acid (**9r**)

and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**10**) in the same manner as

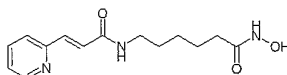
described above in Example 24, as an oil, yield 45%. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.02-1.72 (6H, m, CH₂); 2.28 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 3.16 (2H, q,

- 15 J=6.0 Hz, CH₂N); 3.56 (3H, s, CH₃O); 6.89 (1H, d, J=15.2 Hz, CH); 7.21-7.42 (1H, m, C₅HN); 7.38 (1H, d, J=15.2 Hz, CH); 7.49 (1H, dt, J=1.9 Hz and J=7.5 Hz, C₅HN); 7.76-7.99 (1H, m, C₅HN); 8.23 (1H, t, J=5.6 Hz, NH); 8.50-8.74 (1H, m, C₅HN).

20

Example 72

(E)-N-(5-Hydroxycarbonylpentyl)-3-pyridin-2-yl-acrylamide oxalate

(PX106528)

The title compound was obtained from (E)-6-(3-pyridin-2-yl-

- 25 acryloylamino)hexanoic acid methyl ester (**13r**), in the same manner as described above in Example 25 and Example 70. Yield 46%, m.p. 126-128°C. ¹H NMR

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

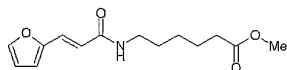
- 165 -

(DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 1.15-1.65 (6H, m, CH_2); 1.94 (2H, t, $J=7.2$ Hz, CH_2); 3.16 (2H, q, $J=6.0$ Hz, CH_2N); 7.08 (1H, d, $J=15.4$ Hz, CH); 7.32 (1H, dd, $J=4.8$ Hz and $J=6.8$ Hz, C_5HN); 7.42 (1H, d, $J=15.4$ Hz, CH); 7.56 (1H, d, $J=7.8$ Hz, C_5HN); 7.83 (1H, dt, $J=1.8$ Hz and $J=7.8$ Hz, C_5HN); 8.28 (1H, t, $J=5.5$ Hz, NH); 8.60 (1H, d, $J=4.8$ Hz, C_5HN); 10.35 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C_{18} column: impurities 1.8% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 8:92; detector UV 254 nm; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3 \times (\text{COOH})_2 \times 0.5\text{H}_2\text{O}$, %: C 51.06, H 5.89, N 11.16. Found, %: C 50.95, H 5.76, N 11.34.

10

Example 73

6-[[[(E)-3-(2-furyl)-2-propenyl]amino]hexanoate (2)



To a solution of 3-furyl-2-acrylic acid (0.389 g, 2.81 mmol) (Acros) in dimethylformamide (3 ml) at ice bath temperature carbonyldiimidazole (0.490 g, 3.02 mmol) was added. The mixture was stirred for 30 min, then successively triethylamine (1.0 ml, 7.17 mmol) and a solution of methyl 6-aminocaproate hydrochloride (0.500 g, 2.75 mmol) in dimethylformamide (3 ml) were added. The reaction mixture was stirred for 0.5 h at ice bath temperature, then the cooling bath was removed and the stirring was continued for 20 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with brine (50 ml) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 ml). The organic phase was washed successively with brine, 5% NaHCO_3 , brine, saturated KH_2PO_4 , brine, and dried (Na_2SO_4). The solvent was evaporated and the residue (0.526 g) was chromatographed on silica gel (20 g) with hexane-ethyl acetate (1.5:8.5) as eluent affording pure title compound (0.423 g, 57%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , HMDSO), δ : 1.22-1.79 (m, 6H); 2.24 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.17-3.44 (m, 2H); 5.51 (br s, 1H); 6.19 (d, $J=16.0$ Hz, 1H); 6.44 (dd, $J=3.6$ and 1.8 Hz, 1H); 6.53 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.37 (d, $J=16.0$ Hz, 1H); 7.43 (d, $J=1.8$ Hz, 1H).

30

WO 02/26696

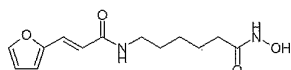
PCT/GB01/04329

- 166 -

Example 74

3-Furan-2-yl-N-(5-hydroxycarbonyl-pentyl)-acrylamide

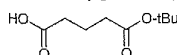
(PX106491)



- 5 To a solution of 6-[[[E]-3-(2-furyl)-2-propenyl]amino] hexanoate (0.200 g, 0.75 mmol) in methanol (2 ml) a solution of hydroxylamine hydrochloride (0.210 g, 3.02 mmol) in methanol (3 ml) and NaOH (242 mg, 6.04 mmol) in H₂O (1 ml) were added. The mixture was stirred for 30 min at room temperature and acidified with 1N HCl to pH 3 of the reaction medium. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 25 ml), the organic phase was washed with brine and dried (Na₂SO₄).
- 10 The solvent was evaporated and the residue (0.172 g) was crystallized from acetonitrile (5 ml) to give the title compound (0.117 g, 58%). M.p. 151-152.5°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.15-1.62 (m, 6H); 1.94 (t, J=7.2 Hz, 2H); 3.14-3.22 (m, 2H); 6.40 (d, J=15.5 Hz, 1H); 6.57 (dd, J=1.6 and 3.2 Hz, 1H); 6.74 (d, J=3.2 Hz, 1H); 7.21 (d, J=15.5 Hz, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.11 (t, J=5.6 Hz, 1H); 8.67 (d, J=1.6 Hz, 1H); 10.34 (s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C₁₈ column: impurities 1% (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase acetonitrile + 0.1% H₃PO₄, gradient from 25 to 100%; detector UV 270 nm; sample concentration 1.0 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for C₁₃H₁₈N₂O₄, %: C 58.64, H 6.81, N 10.52. Found, %: C 58.64, H 6.
- 20

Example 75

Mono-tert-butylglutarate (A9)



- 25 A solution of mono-methylglutarate (2.11 g, 13.7 mmol) in toluene (20 ml) was heated to 115 °C. N,N-Dimethylformamide di-tert-butylacetate (14.58 ml, 54.8 mmol) was added to the solution over twenty minutes. The solution was heated at 115 °C for a further thirty minutes and then allowed to cool to ambient temperature. The solution was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (2 x 20 ml), aqueous saturated sodium chloride (2 x 20 ml) and water
- 30

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

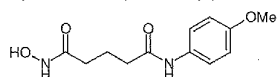
- 167 -

(20 ml). The organic phase was dried (MgSO_4), filtered and the solvent was removed under reduced pressure to afford mono-tert-butyl-mono-methylglutarate (**A8**) as a yellow liquid (2.57 g, 93%), R_f 0.55 (Ethyl acetate – hexane (1:2), I_2).

- 5 A 1 M aqueous solution of lithium hydroxide (12.72 ml, 12.72 mmol) was added to a solution of diester (**A8**) (2.57 g, 12.72 mmol) in dioxane (20 ml) at 0 °C. The solution was allowed to warm to ambient temperature and stirred for sixteen hours. The solution was concentrated under reduced pressure and aqueous saturated sodium hydrogen carbonate (20 ml) was added. The resultant solution
- 10 was extracted with ethyl acetate (2 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with aqueous saturated sodium hydrogen carbonate (10 ml). The aqueous extracts were combined and acidified to pH 4 with 10% aqueous citric acid. The acidified solution was extracted with ethyl acetate (5 x 20 ml). The combined organic extracts were dried (MgSO_4), filtered and the solvent was
- 15 removed under reduced pressure to afford mono-tert-butylglutarate acid (**A9**) as a clear liquid (1.80 g, 75%), R_f 0.6 (Ethyl acetate, KMnO_4).

Example 76

Pentanedioic acid hydroxyamide (4-methoxy-phenyl)-amide (**PX082546**)



- 20 ArgoGel™-OH resin (250 mg, 0.1125 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (1 ml). A solution of mono-tert-butylglutaric acid (**A9**) (106 mg, 0.5625 mmol), N,N' -diisopropylcarbodiimide (DIC) (88 μl , 0.5625 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (7 mg, 0.056 mmol) in dichloromethane
- 25 (1.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR (resin/ cm^{-1}) 1731 (ester) and 1738 (ester).

30

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 168 -

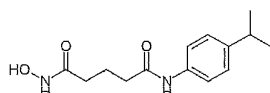
The resin (250 mg, 0.1125 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (2.5 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR (resin/cm⁻¹) 1731 (ester).

The resin (250 mg, 0.1125 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (1 ml). A solution of p-anisidine (62 mg, 0.5 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (34 mg, 0.25 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (161 mg, 0.5 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.20 ml, 1.125 mmol) in 1-methylpyrrolidine (1.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for seventy-two hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

The resin (250 mg, 0.1125 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of tetrahydrofuran (2 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.21 ml, 3.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1, v/v) (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5µm Hypersil® Elite C₁₈ column eluting with 25%ACN/75% H_2O + 0.2% TFA. The flow rate was 20 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the title compound as a light brown oil (7.5 mg, 26 %), t_R 1.86 (254 nm, 1.5 mlmin⁻¹, 25% ACN/70% H_2O + 0.2% TFA.

Example 77

Pentanedioic acid hydroxyamide (4-isopropyl-phenyl)-amide (PX082548)



ArgoGel™-OH resin (250 mg, 0.1125 mmol) was placed in a reaction vessel and was
 5 swollen by the addition of dichloromethane (1 ml). A solution of mono-tert-butylglutaric
 acid (A9) (106 mg, 0.5625 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (88 µl, 0.5625
 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (7 mg, 0.056 mmol) in dichloromethane
 (1.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for
 10 four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and
 alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried
 and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR (resin/cm⁻¹) 1731 (ester) and 1738
 (ester).

The resin (250 mg, 0.1125 mmol) obtained from the first step was treated with a
 15 mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (2.5
 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was
 washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml)
 and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed
 by IR spectroscopy (IR (resin/cm⁻¹) 1731 (ester).

20 The resin (250 mg, 0.1125 mmol) obtained from the second step was placed in a
 reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (1 ml). A
 solution of 4-isopropylaniline (68 µl mg, 0.5 mmol), 1-hydroxybenzotriazole
 (HOBt) (34 mg, 0.25 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium
 25 tetrafluoroborate (TBTU) (161 mg, 0.5 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA)
 (0.20 ml, 1.125 mmol) in 1-methylpyrrolidine (1.5 ml) was added and the resultant
 suspension was agitated at ambient temperature for seventy-two hours. The resin
 was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with
 methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

30

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 170 -

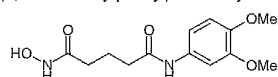
The resin (250 mg, 0.1125 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of tetrahydrofuran (2 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.21 ml, 3.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours.

- 5 The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1, v/v) (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5µm Hypersil® Elite C₁₈ column eluting with 30% ACN/70% H₂O + 0.2% TFA. The flow rate was 20 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The
- 10 fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the title compound as a light brown oil (4.1 mg, 14%), t_R 4.74 (254 nm, 1.5 mlmin⁻¹, 30% ACN/70% H₂O + 0.2% TFA, m/z [ES] 265 [M + H]⁺.

15

Example 78

Pentanedioic acid (3,4-dimethoxy-phenyl)-amide hydroxyamide (PX082549)



ArgoGel™-OH resin (250 mg, 0.1125 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (1 ml). A solution of mono-tert-butylglutaric

- 20 acid (A9) (106 mg, 0.5625 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (88 µl, 0.5625 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (7 mg, 0.056mmol) in dichloromethane (1.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried
- 25 and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR (resin/cm⁻¹) 1731 (ester) and 1738 (ester).

The resin (250 mg, 0.1125 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (2.5 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was

30 washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml)

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 171 -

and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR (resin/cm⁻¹) 1731 (ester).

5 The resin (250 mg, 0.1125 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (1 ml). A solution of 4-aminoveratrole (77 mg, 0.5 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (34 mg, 0.25 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (161 mg, 0.5 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.20 ml, 1.125 mmol) in 1-methylpyrrolidine (1.5 ml) was added and the resultant
10 suspension was agitated at ambient temperature for seventy-two hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

The resin (250 mg, 0.1125 mmol) obtained from the third step was placed in a
15 reaction vessel and was swollen by the addition of tetrahydrofuran (2 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.21 ml, 3.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1, v/v) (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced
20 pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5µm Hypersil® Elite C₁₈ column eluting with 15% ACN/85% H₂O + 0.2% TFA. The flow rate was 20 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and
25 water to afford the title compound as a dark brown solid (19.8 mg, 62%), t_R 2.55 (254 nm, 1.5 mlmin⁻¹, 15% ACN/85% H₂O + 0.2%, m/z [ES] 283 [M + H]⁺.

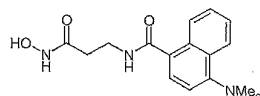
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 172 -

Example 79

4-Dimethylamino-naphthalene-1-carboxylic acid (2-hydroxycarbamoyl-ethyl)-amide
(PX082530)



- 5 ArgoGel™-OH resin (1.5 g, 0.75 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (7.5 ml). A solution of N-tert-butoxycarbonyl-L-alanine (0.57 g, 3.0 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (0.94 ml, 6.0 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (9 mg, 0.075 mmol) in dichloromethane (7.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours.
- 10 The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (10 ml) and alternately with methanol (4 x 10 ml) and dichloromethane (4 x 10 ml).

- The resin (1.5 g, 0.75 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (15 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (10 ml) and alternately with methanol (4 x 10 ml) and dichloromethane (4 x 10 ml).
- 15

- A sample of resin (500 mg, 0.25 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of 4-dimethylaminonaphthalene-1-carboxylic acid (215 mg, 1.0 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (68 mg, 0.5 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (321 mg, 1.0 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.39 ml, 2.25 mmol) in 1-methylpyrrolidine (3 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1656 (amide) and 1735 (ester).
- 20
- 25
- 30

WO 02/26696

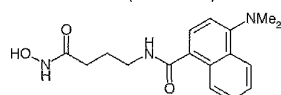
PCT/GB01/04329

- 173 -

A sample of resin (250 mg, 0.125 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of tetrahydrofuran (3 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.21 ml, 3.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with methanol (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5 μ m Hypersil® Elite C₁₈ column eluting with 10 % ACN/90 %H₂O + 0.2% TFA. The flow rate was 20 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the title compound as a yellow solid (21.9 mg, 58 %), t_R 1.35 (254 nm, 1.5 mlmin⁻¹, 10% ACN/90% H₂O + 0.2% TFA, m/z [ES] 300 [M - H].

Example 80

4-Dimethylamino-naphthalene-1-carboxylic acid (2-hydroxycarbonyl-propyl)-amide (PX082533)



ArgoGel™-OH resin (1.0 g, 0.5 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (5 ml). A solution of N-tert-butoxycarbonyl-4-aminobutyric acid (0.406 g, 2.0 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (0.16 ml, 1.0 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (6 mg, .05 mmol) in dichloromethane (5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (10 ml) and alternately with methanol (4 x 10 ml) and dichloromethane (4 x 10 ml).

The resin (1.0 g, 0.5 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (10 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 174 -

with 1-methylpyrrolidine (10 ml) and alternately with methanol (4 x 10 ml) and dichloromethane (4 x 10 ml).

5 A sample of resin (500 mg, 0.25 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of 4-dimethylaminonaphthalene-1-carboxylic acid (215 mg, 1.0 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (68 mg, 0.5 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (321 mg, 1.0 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.39 ml, 2.25 mmol) in 1-methylpyrrolidine (3 ml) 10 was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1651 (amide) and 1732 (ester).

15 A sample of resin (250 mg, 0.125 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of tetrahydrofuran (2 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.21 ml, 3.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight 20 hours. The resin was filtered and washed with dichloromethane (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5µm Hypersil® Elite C₁₈ column eluting with 30% ACN/70 % H₂O + 0.2% TFA. The flow rate was 20 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The 25 fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the title compound as a brown oil (8.6 mg, 22 %), t_R 2.50 (254 nm, 1.5 mlmin⁻¹, 30% ACN/70% H₂O + 0.2% TFA, m/z [ES] 338 [M + Na]⁺.

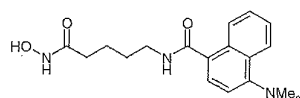
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 175 -

Example 81

4-Dimethylamino-naphthalene-1-carboxylic acid (4-hydroxycarbamoyl-butyl)-amide
(PX082534)



- 5 ArgoGel™-OH resin (1.5 g, 0.75 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (7.5 ml). A solution of 5-(tert-butoxycarbonylamino)valeric acid (0.57 g, 3.0 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (0.23 ml, 1.5 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (9 mg, .075 mmol) in dichloromethane (7.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient
- 10 temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (10 ml) and alternately with methanol (4 x 10 ml) and dichloromethane (4 x 10 ml).
- The resin (1.5 g, 0.75 mmol) obtained from the first step was treated with a
- 15 mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (15 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (10 ml) and alternately with methanol (4 x 10 ml) and dichloromethane (4 x 10 ml).
- 20 A sample of resin (500 mg, 0.25 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of 4-dimethylaminonaphthalene-1-carboxylic acid (215 mg, 1.0 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (68 mg, 0.5 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (321 mg, 1.0 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.39 ml, 2.25 mmol) in 1-methylpyrrolidine (3 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹)
- 30 1652 (amide) and 1732 (ester).

WO 02/26696

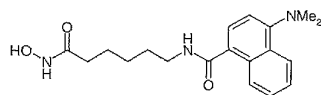
PCT/GB01/04329

- 176 -

A sample of resin (250 mg, 0.125 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of tetrahydrofuran (3 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.21 ml, 3.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with dichloromethane (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5µm Hypersil® Elite C₁₈ column eluting with 10 % ACN/90 %H₂O + 0.2% TFA. The flow rate was 20 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the title compound as an orange solid (22.0 mg, 54 %), t_R 3.80 (254 nm, 1.5 mlmin⁻¹, 10% ACN/90% H₂O + 0.2% TFA, m/z [ES] 330 [M + H]⁺.

Example 82

4-Dimethylamino-napthalene-1-carboxylic acid (5-hydroxycarbamoyl-pentyl)-amide (PX089275)



ArgoGel™-OH resin (500 mg, 0.245 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (2 ml). A solution of N-tert-butoxycarbonylamino-hexanoic acid (283 mg, 1.225 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (192 µl, 1.225 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) in dichloromethane (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (5 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1711 (urethane) and 1733 (ester).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 177 -

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (4 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and
5 dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1735 (ester).

The resin (500 mg, 0.25 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A
10 solution of 4-dimethylaminonaphthalene-1-carboxylic acid (211 mg, 0.98 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (66 mg, 0.49 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) in 1-methylpyrrolidine (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for
15 sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1654 (amide) and 1731 (ester).

20 The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dioxane (4 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.4 ml, 6.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1) (5
25 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5µm Hypersil® Elite C₁₈ column eluting with a gradient of 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 10 minutes. The flow rate was 25 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions
30 that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the title compound as a brown oil (10.4 mg, 12 %), t_R 0.32 (254 nm, 3.0

WO 02/26696

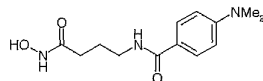
PCT/GB01/04329

- 178 -

mlmin⁻¹, 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 3.5 min then 2.5 min at 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA), m/z [ES] 344 [M + H]⁺.

Example 83

5 Dimethylamino-N-(3-hydroxycarbonyl-propyl)-benzamide (PX082531)



ArgoGel™-OH resin (1.0 g, 0.5 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (5 ml). A solution of N-tert-butoxycarbonyl-4-aminobutyric acid (406 mg, 2.0 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (0.16 ml, 1.0 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (6 mg, 0.05 mmol) in dichloromethane (5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (10 ml) and alternately with methanol (4 x 10 ml) and dichloromethane (4 x 10 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1714 (urethane).

15 The resin obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (15 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (10 ml) and alternately with methanol (4 x 10 ml) and dichloromethane (4 x 10 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1737 (ester).

25 A sample of the resin (100 mg, 0.05 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (0.5 ml). A solution of 4-dimethylaminobenzoic acid (33 mg, 0.2 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (14 mg, 0.1 mmo), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (64 mg, 0.2 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.08 ml, 0.45 mmol) in 1-methylpyrrolidine (0.5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (2 ml) and alternately with methanol (4 x 2 ml) and dichloromethane (4 x 2 ml).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

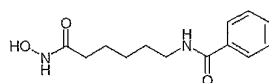
- 179 -

The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1651 (amide) and 1732 (ester).

The resin obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of either tetrahydrofuran (1 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.9 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1, v/v) (2 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5µm Hypersil® Elite C₁₈ column eluting with 30% ACN/70% H₂O + 0.2% TFA. The flow rate was 20 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the title compound as a yellow oil (3.4 mg, 26 %), t_R 1.69 (254 nm, 1.5 mlmin⁻¹, 30% ACN/70% H₂O + 0.2% TFA, m/z [ES] 388 [M + Na]⁺.

Example 84

N-(5-Hydroxycarbamoyl-pentyl)-benzamide (PX083449)



ArgoGel™-OH resin (500 mg, 0.245 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (2 ml). A solution of N-tert-butoxycarbonylaminohexanoic acid (283 mg, 1.225 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (192 µl, 1.225 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) in dichloromethane (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (5 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1713 (urethane) and 1732 (ester).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 180 -

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (4 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and
5 dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1735 (ester).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A
10 solution of benzoic acid (120 mg, 0.98 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (66 mg, 0.49 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) in 1-methylpyrrolidine (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The
15 resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dioxane (4 ml). A 50% wt
20 solution of hydroxylamine in water (0.4 ml, 6.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1) (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a
25 150 x 21.2 mm 5µm Hypersil® Elite C₁₈ column eluting with a gradient of 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 10 minutes. The flow rate was 25 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to
30 afford the title compound as a pale brown solid (15.9 mg, 26 %), t_R 3.24 (254 nm, 3.0 mlmin⁻¹, 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 3.5 min then 2.5 min at 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA), m/z [ES] 251 [M + H]⁺.

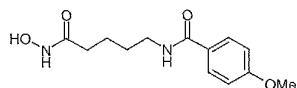
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 181 -

Example 85

N-(4-Hydroxycarbonyl-butyl)-4-methoxy-benzamide (PX089048)



- 5 ArgoGel™-OH resin (500 mg, 0.245 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (2 ml). A solution of N-tert-butoxycarbonylaminovaleric acid (266 mg, 1.225 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (192 µl, 1.225 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) in dichloromethane (2 ml) was added and the
- 10 resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (5 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1711 (urethane) and 1733 (ester).

- 15 The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (4 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and
- 20 dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1735 (ester).

- The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A
- 25 solution of 4-methoxybenzoic acid (149 mg, 0.98 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (66 mg, 0.49 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) in 1-methylpyrrolidine (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The
- 30 resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

WO 02/26696

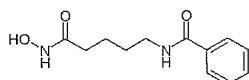
PCT/GB01/04329

- 182 -

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dioxane (4 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.4 ml, 6.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1) (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5µm Hypersil® Elite C₁₈ column eluting with a gradient of 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 10 minutes. The flow rate was 25 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the title compound as a pale brown solid (15.9 mg, 26 %), t_R 3.43 (254 nm, 3.0 mlmin⁻¹, 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 3.5 min then 2.5 min at 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA), m/z [ES] 267 [M + H]⁺.

Example 86

20 N-(4-Hydroxycarbamoyl-butyl)-benzamide (PX089049)



ArgoGel™-OH resin (500 mg, 0.245 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (2 ml). A solution of N-tert-butoxycarbonylaminovaleric acid (266 mg, 1.225 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (192 µl, 1.225 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) in dichloromethane (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (5 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1711 (urethane) and 1733 (ester).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 183 -

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (4 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1735 (ester).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of benzoic acid (120 mg, 0.98 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (66 mg, 0.49 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) in 1-methylpyrrolidine (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dioxane (4 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.4 ml, 6.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1) (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5µm Hypersil® Elite C₁₈ column eluting with a gradient of 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 10 minutes. The flow rate was 25 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the title compound as a pale brown solid (15.9 mg, 26 %), t_R 3.31 (254 nm, 3.0 mlmin⁻¹, 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA

WO 02/26696

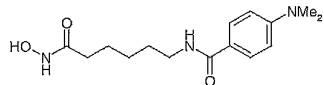
PCT/GB01/04329

- 184 -

over 3.5 min then 2.5 min at 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA), m/z [ES]⁺ 249 [M + TFA]⁺.

Example 87

5 4-Dimethylamino-N-(5-hydroxycarbonylpentyl)-benzamide (PX089274)



ArgoGel™-OH resin (500 mg, 0.245 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (2 ml). A solution of N-tert-butoxycarbonylamino-hexanoic acid (283 mg, 1.225 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (192 µl, 1.225 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) in dichloromethane (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (5 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1713 (urethane) and 1732 (ester).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (4 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1735 (ester).

25 The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of 4-dimethylaminobenzoic acid (162 mg, 0.98 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (66 mg, 0.49 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) in 1-methylpyrrolidine (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

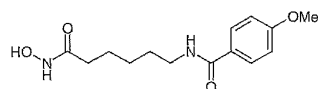
- 185 -

sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dioxane (4 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.4 ml, 6.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1) (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5µm Hypersil® Elite C₁₈ column eluting with a gradient of 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 10 minutes. The flow rate was 25 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the title compound as a brown oil (10.2 mg, 12 %), t_R 3.25 (254 nm, 3.0 mlmin⁻¹, 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 3.5 min then 2.5 min at 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA), m/z [ES] 344 [M + H]⁺.

Example 88

N-(5-Hydroxycarbonyl-pentyl)-4-methoxy-benzamide (PX089276)



ArgoGel™-OH resin (500 mg, 0.245 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (2 ml). A solution of N-tert-butoxycarbonylamino-hexanoic acid (283 mg, 1.225 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (192 µl, 1.225 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (3 mg, 0.0245 mmol) in dichloromethane (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for four hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (5 x 5 ml). The resin was dried and

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 186 -

a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1713 (urethane) and 1732 (ester).

5 The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (4 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1735 (ester).

10 The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of 4-methoxybenzoic acid (149 mg, 0.98 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (66 mg, 0.49 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (315 mg, 0.98 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.38 ml, 2.205 mmol) in 1-methylpyrrolidine (2 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml).

20 The resin (500 mg, 0.245 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dioxane (4 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.4 ml, 6.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours.

25 The resin was filtered and washed with a mixture of dioxane and water (1:1) (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5µm Hypersil® Elite C₁₈ column eluting with a gradient of 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 10 minutes.

30 The flow rate was 25 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the title compound as a brown oil (9.8 mg, 14 %), t_R 0.71 (254 nm, 3.0

WO 02/26696

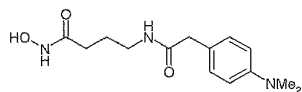
PCT/GB01/04329

- 187 -

ml/min⁻¹, 5% ACN/95% H₂O + 0.2% TFA to 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA over 3.5 min then 2.5 min at 95% ACN/5% H₂O + 0.2% TFA), m/z [ES] 281 [M + H]⁺.

Example 89

- 5 4-(2-(4-Dimethylamino-phenyl)-acetylamino)-N-hydroxy-butyramide (PX082532)



ArgoGel™-OH resin (1.0 g, 0.5 mmol) was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of dichloromethane (5 ml). A solution of N-tert-butoxycarbonyl-aminobutyric acid (460 mg, 2.0 mmol), N,N'-diisopropylcarbodiimide (DIC) (0.16 ml, 1.0 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (6 mg, .005 mmol) in dichloromethane (5 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (10 ml) and alternately with methanol (4 x 10 ml) and dichloromethane (4 x 10 ml). The resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1714 (ester).

15 The resin (1.0 g, 0.5 mmol) obtained from the first step was treated with a mixture of dichloromethane / trifluoroacetic acid/ triethylsilane (70:25:5, v/v) (15 ml) at ambient temperature for thirty minutes. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (10 ml) and alternately with methanol (4 x 10 ml) and dichloromethane (4 x 10 ml).

A sample of resin (500 mg, 0.25 mmol) obtained from the second step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of 1-methylpyrrolidine (2 ml). A solution of 4-dimethylaminophenylacetic acid (179 mg, 1.0 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (68 mg, 0.5 mmol), 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (321 mg, 1.0 mmol), N,N-diisopropylethylamine (DIPEA) (0.39 ml, 2.25 mmol) in 1-methylpyrrolidine (3 ml) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for sixteen hours. The resin was filtered and was washed with 1-methylpyrrolidine (5 ml) and alternately with methanol (4 x 5 ml) and dichloromethane (4 x 5 ml). The

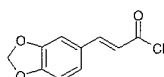
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 188 -

resin was dried and a sample was analysed by IR spectroscopy (IR(resin/cm⁻¹) 1650 (amide) and 1732 (ester).

A sample of resin (250 mg, 0.125 mmol) obtained from the third step was placed in a reaction vessel and was swollen by the addition of tetrahydrofuran (2 ml). A 50% wt solution of hydroxylamine in water (0.21 ml, 3.125 mmol) was added and the resultant suspension was agitated at ambient temperature for forty-eight hours. The resin was filtered and washed with methanol (5 ml). The filtrates were combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product obtained was purified by preparative hplc using a 150 x 21.2 mm 5µm Hypersil® Elite C₁₈ column eluting with 30 % ACN/70 %H₂O + 0.2% TFA. The flow rate was 20 mlmin⁻¹ and the detector was set at 254 nm. The fractions that contained the desired product were concentrated under reduced pressure and the resultant residue was lyophilised from a mixture of dioxane and water to afford the title compound as an orange oil (5.9 mg, 17 %), t_R 1.64 (254 nm, 1.5 mlmin⁻¹, 30% ACN/70% H₂O + 0.2% TFA, m/z [ES] 302 [M + H]⁺.

Example 903-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-acryloyl chloride (**2a**)

(Method G2) To a suspension of 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-acrylic acid (**1a**) (0.38 g, 1.98 mmol) in dichloromethane (8.0 ml) oxalyl chloride (0.62 ml, 7.08 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at 40°C for one hour and concentrated under reduced pressure to give crude title compound (0.41 g, 98%).

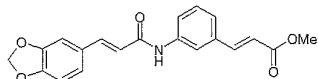
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 189 -

Example 91

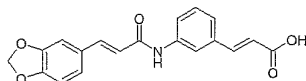
3-[3-[[[(E)-3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-oxo-2-propenyl]amino]phenyl]-(E)-2-propenoic acid methyl ester (**3a**)



- 5 (Method G3) A solution of 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-acryloyl chloride (**2a**) (0.41g, 1.95 mmol) in tetrahydrofuran (8.0 ml) was added to a mixture of m-aminophenylacrylic acid methyl ester (0.35 g, 1.97 mmol) in tetrahydrofuran (12.0 ml) and NaHCO_3 (0.25g, 3.00 mmol) in water (7.0 ml), and the resultant solution was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was
- 10 evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl. The organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried (Na_2SO_4). The solvent was removed and the residue was chromatographed on silica gel with dichloromethane-methanol (40:1, v/v) as eluent. The obtained product was washed with diethyl ether to give the title compound (0.50 g, 71 %).
- 15 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 3.73 (3H, s); 6.09 (2H, s); 6.49 (1H, d, $J=16.0$ Hz); 6.67 (1H, d, $J=16.0$ Hz); 6.89-7.83 (8H, m); 7.98 (1H, br s); 10.23 ppm (1H, br s)

Example 92

- 20 3-[3-[[[(E)-3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-oxo-2-propenyl]amino]phenyl]-(E)-2-propenoic acid (**4a**)



- (Method G4) 1N NaOH solution (2.56 ml, 2.56 mmol) was added to a solution of 3-[3-[[[(E)-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-oxo-2-propenyl]amino]phenyl]-(E)-2-propenoic acid methyl ester (**3a**) (0.30g, 0.85 mmol) in tetrahydrofuran (4.0 ml), and the resultant mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was acidified with 2N HCl solution and extracted with ethyl acetate. The
- 25

WO 02/26696

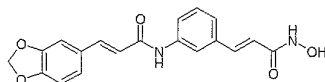
PCT/GB01/04329

- 190 -

organic layer was washed successively with water, saturated NaCl, and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed and the residue was washed with diethyl ether. The title compound was obtained as a white solid (0.24 g, 84%). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 6.09 (2H, s); 6.43 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.60 (1H, d, J=16.0 Hz); 6.89-7.76 (8H, m); 7.92 (1H, br s); 10.16 (1H, br s); 12.38 ppm (1H, br s).

Example 93

(E)-3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-(3-[(E)-3-(hydroxyamino)-3-oxo-1-propenyl]phenyl)-2-propenamide (**5a**) (PX117711)

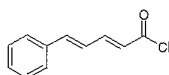


(Method G5) To a solution of 3-[[[(E)-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-oxo-2-propenyl]amino]phenyl]-(E)-2-propenoic acid (**4a**) (0.24 g, 0.71 mmol) in tetrahydrofuran (5.0 ml) at 0°C temperature iso-butylchloroformate (0.1 ml, 0.80 mmol) and triethylamine (0.12ml, 0.88 mmol) were added, and the mixture was stirred for 15 min. To a solution of KOH (0.084g, 1.43 mmol) in methanol (0.40ml) at 0°C hydroxylamine hydrochloride (0.10g, 1.43 mmol) in methanol (1.0ml) was added and the reaction mixture was stirred for 15 min. The precipitated KCl was removed and the filtrate was added to the first solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then the mixture was partitioned between 1N KH₂PO₄ and ethyl acetate. The organic layer was washed with water, saturated NaCl, and dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated and the residue was washed with hot ethyl acetate and hot methanol affording pure title compound (0.13 g, 52%). M.p. 128°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 6.49 (d, 1H, J=16.0 Hz); 6.67 (d, 1H, J= 16.0 Hz); 6.87-7.76 (m, 8 H); 7.98 (br s, 1H); 9.03 (br s, 1H); 10.18 (br s, 1H); 10.80 (br s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 3.2 % (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 50:50; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.0 ml/ min; detector UV 254 nm). Anal. Calcd for C₁₉H₁₆N₂O₅ * H₂O, %: C 61.62, H 4.90, N 7.56. Found, %: C 61.93, H 5.03, N 7.24.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

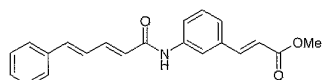
- 191 -

Example 945-Phenyl-(2E,4E)-pentadienyl chloride (**2b**)

- 5 Using an analogous method (G2), the title compound was obtained from 5-phenyl-(2E,4E)-pentadienoic acid (**1b**) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude product 100% (yellow oil).

Example 95

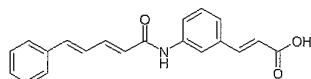
- 10 3-[3-[(2E,4E)-1-Oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propenoic acid methyl ester (**3b**)



- Using an analogous method (G3), the title compound was obtained from 5-phenyl-(2E,4E)-pentadienyl chloride (**2b**) and 3-(3-aminophenyl)acrylic acid methyl ester as a white solid, yield 67%. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 3.74 (3H, s); 6.35 (1H, d, J=15.0 Hz); 6.53 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.00-7.15 (2H, m); 7.28-7.73 (10H, m); 7.95 (1H, s); 10.24 (1H, s).

Example 96

- 20 3-[3-[(2E,4E)-1-Oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propenoic acid (**4b**)



- Using an analogous method (G4), the title compound was obtained from 3-[3-[(2E,4E)-1-oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propenoic acid methyl ester (**3b**) and sodium hydroxide, ca. yield of a crude product 87%. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 6.35 (1H, d, J=15.4 Hz); 6.44 (1H, d, J=16.0 Hz);

WO 02/26696

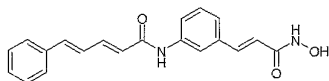
PCT/GB01/04329

- 192 -

7.02 (1H, m); 7.30-7.55 (8H, m); 7.58-7.80 (2H, m); 7.96 (1H, s); 10.22 (1H, s), 12.48 (1H, br s).

Example 97

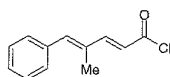
- 5 N-[3-[(E)-3-(Hydroxyamino)-3-oxo-1-propenyl]phenyl]-5-phenyl-(2E,4E)-pentadienamamide (5b) (PX117706)



- Using an analogous method (G5), the title compound was obtained from 3-[3-[[[(2E,4E)-1-oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propenoic acid (4b),
 10 isobutylchloroformate, and hydroxylamine hydrochloride, yield 27%. M.p. 192°C (dec.). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 6.38 (d, 1H, J=14.6 Hz); 6.45 (d, 1H, J=15.2 Hz); 6.99-7.19 (m, 2H); 7.20-7.52 (m, 7H); 7.55-7.68 (m, 3H); 8.01 (s, 1H); 9.09 (s, 1H); 10.28 (s, 1H); 10.84 (s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C₁₈ column: impurities 8 % (the presence of other Z,E-isomers in minor quantities is
 15 possible) (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase methanol – 0.1% H₃PO₄, gradient from 50:50 to 90:10; detector UV 270 nm; flow rate 1.5 ml/min; sample concentration 0.15 mg/ml). Anal. Calcd for C₂₀H₁₈N₂O₃ * 0.25 EtOAc, %: C 70.77, H 5.66, N 7.86. Found, %: C 70.77, H 5.59, N 7.65.

Example 98

- 20 5-Phenyl-4-methyl-(2E,4E)-pentadienoyl chloride (2c)



- Using an analogous method (G2), the title compound was obtained from 5-phenyl-4-methyl-(2E,4E)-pentadienoic acid (1c) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude
 25 product 100% (yellow oil).

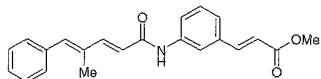
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 193 -

Example 99

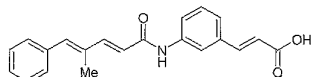
3-[3-[[[(2E,4E)-4-Methyl-1-oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propenoic acid methyl ester (**3c**)



- 5 Using an analogous method (G3), the title compound was obtained from 5-phenyl-4-methyl-(2E,4E)-pentadienoyl chloride (**2c**) and 3-(3-aminophenyl)acrylic acid methyl ester as a white solid, yield 58%.

Example 100

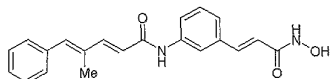
- 10 3-[3-[[[(2E,4E)-4-Methyl-1-oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propenoic acid (**4c**)



- Using an analogous method (G4), the title compound was obtained from 3-[3-[[[(2E,4E)-4-methyl-1-oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propenoic acid methyl ester (**3c**) and sodium hydroxide, ca. yield of a crude product 79%.
- 15

Example 101

N-[3-[(E)-3-(Hydroxyamino)-3-oxo-1-propenyl]phenyl]-4-methyl-5-phenyl-(2E,4E)-pentadienamide (**5c**) (**PX117707**)



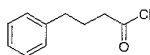
- 20 Using an analogous method (G5), the title compound was obtained from 3-[3-[[[(2E,4E)-4-methyl-1-oxo-5-phenyl-2,4-pentadienyl]amino]phenyl]-(2E)-propenoic acid (**4c**), isobutylchloroformate, and hydroxylamine hydrochloride, yield 45%.
- M.p. 145-148°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 2.07 (s, 3H); 6.35 (d, 1H, J=15.5 Hz); 6.44 (d, 1H, J=15.7 Hz); 7.00 (s, 1H); 7.19-7.49 (m, 9H); 7.61 (d, 1H, J=8.2
- 25

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

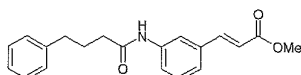
- 194 -

Hz); 8.01 (s, 1H); 9.09 (s, 1H); 10.26 (s, 1H); 10.84 (s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C₁₈ column: impurities 7.7 % (the presence of other Z,E-isomers in minor quantities is possible) (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 50:50; detector UV 270 nm; flow rate 1.25 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C₂₁H₂₀N₂O₃ * 0.3 EtOAc, %: C 71.14, H 6.02, N 7.47. Found, %: C 70.91, H 5.93, N 7.42.

Example 1024-Phenylbutyryl chloride (**2d**)

10

Using an analogous method (G2), the title compound was obtained from 4-phenylbutyric acid (**1d**) and oxalyl chloride, ca. yield of the crude product 100% (yellow oil).

Example 1033-[3-(4-Phenylbutyrylamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**3d**)

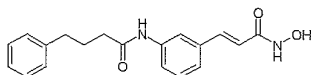
15

Using an analogous method (G3), the title compound was obtained from 4-phenylbutyryl chloride (**2d**) and 3-(3-aminophenyl)acrylic acid methyl ester as yellowish crystals, yield 83%. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.77-2.49 (4H, m); 2.72 (2H, t, J=7.0 Hz); 3.78 (3H, s); 6.43 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.05-7.56 (9H, m); 7.61 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.69 (1H, s).

20

Example 104(E)-N-Hydroxy-3-[3-(4-phenylbutanoyl)amino]phenyl]-2-propenamide (**5d**)

(PX116212)



25

WO 02/26696

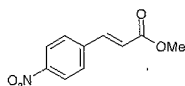
PCT/GB01/04329

- 195 -

- (Method G6) To a mixture of 3-[3-(4-phenyl-butyrylamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (3d) (0.323 g, 1.0 mmol) and hydroxylamine (0.278 g, 4.0 mmol) in methanol (7 ml) a 3.43 N solution of sodium methylate (1.75 ml, 6.0 mmol) in methanol was added. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 7 hours, diluted with saturated NaH_2PO_4 (50 ml) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 ml). The organic layer was washed with saturated NaCl and dried (Na_2SO_4). The solvent was evaporated and the residue was crystallized from acetonitrile affording the title compound as reddish crystals (0.122 g, 38%). M.p. 152-153°C (from acetonitrile). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO) δ : 1.69-2.11 (m, 2H); 2.35 (t, 2H, $J=7.4$ Hz); 2.64 (t, 2H, $J=7.0$ Hz); 6.45 (d, 1H, $J=15.6$ Hz); 7.12-7.66 (m, 9H); 7.94 (s, 1H); 9.07 (br s, 1H); 9.98 (s, 1H); 10.81 (br s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C_{18} column: impurities <1% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 40:60; detector UV 254 nm; flow rate 1.0 ml/min; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 70.35, H 6.21, N 8.64. Found, %: C 70.21, H 6.20, N 8.61.

Example 105

3-(4-Nitro-phenyl)-acrylic acid methyl ester (2)



- Thionyl chloride (28.8 ml, 0.4 mol) was added dropwise to methanol (450 ml) at -10°C temperature. To the obtained solution was added 3-(4-nitrophenyl)-acrylic acid (1) (38.63 g, 0.2 mol) and the reaction mixture was stirred at 0°C for 3 hours, at ambient temperature for 24 hours and at 40°C for 1 hour. The resulting precipitate was filtered, washed with methanol (2 x 10 ml) and dried affording the title compound in a form of yellow crystals (39.55 g, 96%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 3.69 (2H, br s); 3.77 (3H, s); 6.87 (1H, d, $J=16.0$ Hz); 7.67-8.39 (5H, m).

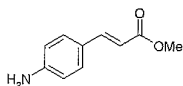
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 196 -

Example 106

3-(4-Amino-phenyl)-acrylic acid methyl ester (3)

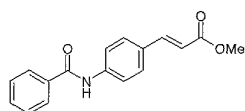


- A mixture of 3-(4-nitro-phenyl)-acrylic acid methyl ester (2) (39.54 g, 0.191 mol) and $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (220 g, 0.98 mol) in anhydrous ethanol (300 ml) was heated at 50°C for 1 hour and at 75°C for 1 hour. The reaction mixture was allowed to cool to 10°C, treated with 20% NaOH solution to pH 8-9, and extracted with ethyl acetate (3 x 200 ml). The organic extract was washed with saturated NaCl (3 x 150 ml), dried (MgSO_4), and evaporated under reduced pressure.
- Recrystallization from isopropanol (180 ml) afforded pure title compound in a form of yellowish crystals (17.938 g, 53%). ^1H NMR (DMSO-d_6 , HMDSO), δ : 3.64 (3H, s); 5.73 (2H, s); 6.22 (1H, d, $J=16.0$ Hz); 6.57 (2H, d, $J=8.0$ Hz); 7.38 (2H, d, $J=8.0$ Hz); 7.50 (1H, d, $J=16.0$ Hz).

15

Example 107

3-(4-Benzoylamino-phenyl)-acrylic acid methyl ester (4b)

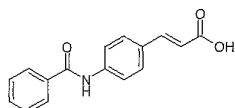


- (Method H4) To a suspension of 3-(4-amino-phenyl)-acrylic acid methyl ester (3) (1.740 g, 6.18 mmol) in methylene chloride (10 ml) benzoyl chloride (1.260 g, 9 mmol) and pyridine (0.563 g, 7.00 mmol) were added. The resulting suspension was stirred at 15°C for 24 hours and filtrated. The precipitate was washed with methylene chloride (10 ml), NaHCO_3 solution (10 ml), and water (2 x 20 ml). The obtained solid was dried to give the title compound in a form of white crystals (1.675 g, 73%). M.p. 164-165°C (from isopropanol). ^1H NMR (DMSO-d_6 , HMDSO), δ : 3.73 (3H, s); 6.58 (1H, d, $J=16.0$ Hz); 7.51-8.07 (10H, m); 10.44 (1H, s).

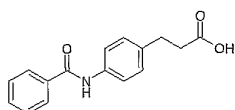
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 197 -

Example 1083-(4-Benzoylamino-phenyl)-acrylic acid (**5b**)

- (Method H5) A mixture of 3-(4-benzoylamino-phenyl)-acrylic acid methyl ester (**4b**) (1.650 g, 5.87 mmol) and LiOH (0.630 g, 15 mmol) in water (30 ml) and methanol (30 ml) was stirred at ambient temperature for 24 hours. Methanol was evaporated and the residue was treated with hydrochloric acid to pH 4. The resulting precipitate was filtered off, washed with water (3 x 20 ml), and dried to give the title compound as a white solid (1.443 g, 92%). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ : 6.44 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.33-8.11 (10H, m); 10.40 (1H, s).

Example 1093-(4-Benzoylamino-phenyl)-propionic acid (**6b**)

- (Method H6) To a solution of 3-(4-benzoylamino-phenyl)-acrylic acid (**5b**) (1.350 g, 5.05 mmol) in 90% ethanol 10% Pd/C (0.03 g) was added and the mixture was stirred under hydrogen atmosphere at 50°C for 2 hours. The catalyst was filtered off, the solution was evaporated, and the residue was washed with hot water (20 ml) to give the title compound as a white solid (1.306 g, 96%). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ : 2.38-2.64 (2H, m, overlapped with a signal of DMSO), 2.65-2.96 (2H, m); 7.21 (2H, d, J=8.6 Hz); 7.44-8.08 (7H, m); 10.16 (1H, s); 12.09 (1H, s).

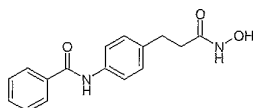
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 198 -

Example 110

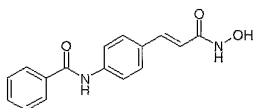
N-[4-(2-Hydroxycarbamoyl-ethyl)-phenyl]-benzamide (PX117232)



- (Method H7) To a solution of 3-(4-benzoylamino-phenyl)-propionic acid (**6b**) (1.04 g, 3.86 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml) under argon atmosphere 1,1'-carbonyldiimidazole (0.814 g, 5.0 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. In an another vessel, a solution of hydroxylamine hydrochloride (0.805 g, 11.6 mmol) in dimethylformamide (10 ml) was treated with ethyl amine (1.62 ml, 11.6 mmol), the precipitate was filtered off and both solutions were mixed together. The resultant mixture was stirred at ambient temperature for 24 hours, concentrated under reduced pressure and diluted with 3% hydrochloric acid (15 ml). The resulting precipitate was filtered, washed with water (3 x 20 ml), and crystallized from acetonitrile to give the title compound as a white solid (0.790 g, 72%). M.p. 189-191°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 2.26 (t, 2H, J=7.5 Hz); 2.79 (t, 2H, J=7.5 Hz); 7.17 (d, 2H, J=8.4 Hz); 7.45-7.60 (m, 3H); 7.67 (d, 2H, J=8.4 Hz); 7.88-8.02 (m, 2H); 8.73 (s, 1H); 10.18 (s, 1H); 10.38 ppm (s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1.8% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 28:72; sample concentration 0.25 mg/ml; detector UV 220 nm). Anal. Calcd for C₁₆H₁₆N₂O₃, %: C 67.59, H 5.67, N 9.85. Found, %: C 67.46, H 5.61, N 9.87.

Example 111

N-[4-(2-Hydroxycarbamoyl-vinyl)-phenyl]-benzamide (PX117231)



- Using an analogous method (H5, H6, H7), the title compound was prepared from 3-(4-benzoylamino-phenyl)-acrylic acid (**5b**) (0.946 g, 3.54 mmol) in a form of

WO 02/26696

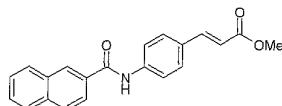
PCT/GB01/04329

- 199 -

white solid (0.370 g, 37%). M.p. 232-234°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 6.40 (d, 1H, J=16.0 Hz); 7.44 (d, 1H, J=16.0 Hz); 7.40-7.73 (m, 5H); 7.77-8.03 (m, 4H); 9.03 (s, 1H); 10.41 (s, 1H); 10.74 ppm (s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 3% (column size 3.9x150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; sample concentration 0.046 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min.; detector UV 220 nm). Anal. Calcd for C₁₆H₁₄N₂O₃, %: C 68.08, H 5.00, N 9.92. Found, %: C 67.45, H 5.54, N 9.80.

Example 112

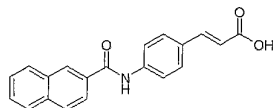
10 3-[4-[(Naphthalene-2-carbonyl)-amino]-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**4c**)



Using an analogous method (H4), the title compound was prepared from 2-naphthalenecarbonyl chloride (0.557 g, 2.91 mmol) and 3-(4-amino-phenyl)-acrylic acid methyl ester (**3**) in a form of white solid (0.950 g, 75%). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 3.65 (3H, s); 6.51 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.47-8.25 (12H, m); 10.63 (1H, s).

Example 113

3-[4-[(Naphthalene-2-carbonyl)-amino]-phenyl]-acrylic acid (**5c**)



20 Using an analogous method (H5), the title compound was prepared from 3-[4-[(naphthalene-2-carbonyl)-amino]-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**4c**) (0.940 g, 2.16 mmol) and LiOH in a form of white solid (0.757 g, 83%). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 6.51 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.44-8.22 (12H, m); 8.63 (1H, s); 10.64 (1H, s).

25 s).

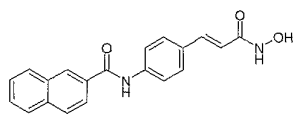
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 200 -

Example 114

Naphthalene-2-carboxylic acid [4-(2-hydroxycarbamoyl-vinyl)-phenyl]-amide
(PX116246)



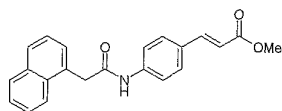
- 5 (Method H8) To a suspension of 3-[4-[(naphthalene-2-carbonyl)-amino]-phenyl]-acrylic acid (**5c**) (0.740 g, 1.75 mmol) in methylene chloride (8 ml) oxalyl chloride (0.54 ml, 6.14 mmol) and one drop of dimethylformamide were added. The mixture was stirred for 30 min. at room temperature and for 1 hour at 40°C. Then the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted
- 10 with tetrahydrofuran (8.0 ml). In an another vessel, to a suspension of hydroxylamine hydrochloride (0.695 g, 10.0 mmol) in tetrahydrofuran (12 ml) saturated NaHCO₃ solution (8.0 ml) was added and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. The both mixtures were combined and vigorously stirred at room temperature for 30 min. The solvents were evaporated and the
- 15 residue was acidified with 3% HCl to pH 5. The resulting precipitate was filtered off and washed with water (3 x 10 ml). The crystallization from methanol/water provided the title compound as a white solid (0.262 g, 45%). M.p. 231-233°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 6.41 (d, 1H, J=15.8 Hz); 7.45 (d, 1H, J=15.8 Hz); 7.52-7.70 (m, 4H); 7.82-8.16 (m, 6H); 8.59 (s, 1H); 9.02 (s, 1H); 10.58 (s, 1H);
- 20 10.73 (s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities <1% (column size 4.6x150 mm; mobile phase methanol-0.1% H₃PO₄, gradient from 50:50 to 90:10; sample concentration 0.05 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min.; detector UV 220 nm). Anal. Calcd for C₂₀H₁₆N₂O₃ containing 1% of inorganic impurities, %: C 71.55, H 4.80, N 8.34. Found, %: C 71.60, H 4.78, N 8.39.

25

WO 02/26696

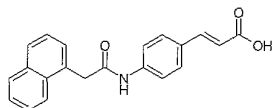
PCT/GB01/04329

- 201 -

Example 1153-[4-(2-Naphthalen-1-yl-acetylamino)-phenyl]-acrylic acid methyl ester (**4d**)

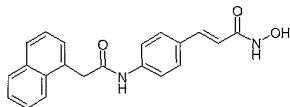
Using an analogous method (H4), the title compound was prepared from 1-naphthalenyl-acetyl chloride (3.070 g, 15 mmol) and 3-(4-amino-phenyl)-acrylic acid methyl ester (**3**) in a form of yellow solid (1.380 g, 14%). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 3.70 (3H, s); 4.07 (2H, s); 6.51 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.40-8.22 (12H, m); 10.53 (1H, s).

10

Example 1163-[4-(2-Naphthalen-1-yl-acetylamino)-phenyl]-acrylic acid (**5d**)

Using an analogous method (H5), the title compound was prepared from 3-[4-(2-naphthalen-1-yl-acetylamino)-phenyl]-acrylic acid (**4d**) (1.360 g, 3.03 mmol) and LiOH in a form of white solid (1.214 g, 92%). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 4.05 (2H, s); 6.51 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.41-8.24 (12H, m); 8.65 (1H, s); 10.59 (1H, s).

20

Example 117(E)-N-Hydroxy-3-(4-[[2-(1-naphthyl)acetyl]amino]phenyl)-2-propenamide (**PX116244**)

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 202 -

Using an analogous method (H8), the title compound was prepared from 3-[4-(2-naphthalen-1-yl-acetylamino)-phenyl]-acrylic acid (**5d**) (1.200 g, 2.76 mmol) in a form of white solid (0.691 g, 62%). M.p. 222-224°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 64.17 (s, 2H); 6.36 (d, 1H, J=15.6 Hz); 7.40 (d, 1H, J=15.6 Hz); 7.42-8.02 (m, 9H); 8.12 (d, 1H, J=8.4 Hz); 9.03 (s, 1H); 10.51 (s, 1H); 10.72 (s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities <1% (column size 4.6x150 mm; mobile phase methanol-0.1% H₃PO₄, gradient from 30:70 to 100:0; sample concentration 1.0 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min.; detector UV 220 nm). Anal. Calcd C₂₁H₁₈N₂O₃ containing 6% inorganic impurities, %: C 68.45, H 4.92, N 7.60. Found, %: C 68.48, H 4.87, N 7.51.

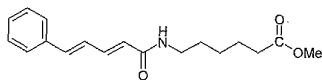
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 203 -

Example 118

(2E)(4E)-6-(5-Phenylpenta-2,4-dienylamino)hexanoic acid methyl ester (3/1)

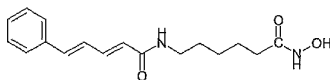


(Method J1A) 1,1'-Carbonyldiimidazole (0.36 g, 2.2 mmol) was added to a solution of 5-phenyl-penta-2E,4E-dienoic acid (1/1) (0.35 g, 2 mmol) in dry tetrahydrofuran (10 ml) and the obtained mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature. To the mixture triethylamine (0.30 g 3.0 mmol) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c) (0.40 g, 2.2 mmol) were added and the resultant suspension was stirred for 6 hours at ambient temperature. The solvent was removed under reduced pressure, to the residue water (15 ml) was added and the precipitate was filtered off, washed with water and dried. The title compound (0.36 g, 60%) was obtained as a white solid. M. p. 125-127°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.05-1.72 (6H, m, CH₂); 2.29 (2H, t, J=7.3 Hz, CH₂); 3.12 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.58 (3H, s, CH₃); 6.12 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.91-7.16 (2H, m, CH-CH); 7.23-7.66 (6H, m, C₆H₅, CH); 8.05 (1H, t, J=5.8 Hz, NH).

Example 119

(2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbonylpentyl)amide (4/1)

(PX105553)



(Method J1B) A solution of sodium methylate (6 mmol) in methanol (5 ml) was added to a solution of hydroxylamine hydrochloride (0.28 g, 4 mmol) in methanol (8 ml). A mixture was stirred for 10 min. and the precipitate was filtered off. (2E)(4E)-6-(5-Phenylpenta-2,4-dienylamino)hexanoic acid methyl ester (3/1) (0.30 g, 1 mmol) was added to the filtrate and the mixture was heated to the complete dissolving. The resultant mixture was stirred for 4 hours at ambient temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The product was dissolved in water (10 ml) and acidified with 3% HCl. Precipitate was filtered

WO 02/26696

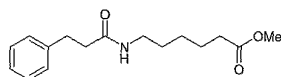
PCT/GB01/04329

- 204 -

off and crystallized from methanol. The title compound (0.23 g, 66%) was obtained as a white solid. M. p 160-161°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.05-1.69 (6H, m, CH₂); 1.81-2.07 (2H, m, CH₂); 3.12 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N); 6.14 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.89-7.14 (2H, m, CH-CH); 7.23-7.65 (6H, m, C₆H₅, CH); 8.05 (1H, t, J=6.0 Hz, NH); 8.63 (1H, s, NH), 10.34 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈: impurities 1.0% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 30:70; detector UV 230 nm; sample concentration 0.1 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₇H₂₂N₂O₃: C 65.68, H 6.61, N 10.21. Found: C 65.63, H 6.60, N 10.17.

Example 120

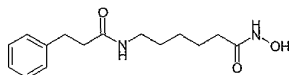
6-(3-Phenyl-propionylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/2)



Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 3-phenyl-propionic acid (1/2) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 76%, m.p. 34-35°C. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 0.99-1.77 (6H, m, CH₂); 2.27 (2H, t, J=7.2 Hz, CH₂); 2.44 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 2.95 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 3.18 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.64 (3H, s, CH₃); 5.47 (1H, br s, NH); 7.22 (5H, s, C₆H₅).

Example 121

6-(3-Phenylpropionylamino)hexanoic acid hydroxyamide (4/2) (PX106516)



Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 95%, m.p. 107°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.08-1.64 (6H, m); 1.91 (2H, t, J=6.6 Hz); 2.33 (2H, m); 2.66-3.12 (4H, m); 7.08-7.36 (5H, m); 7.73 (2H, unresolv. t); 8.61 (1H, br s); 10.29 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

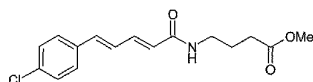
- 205 -

phosphate buffer (pH 2.5), 25:75; detector UV 220 nm; sample concentration 0.33 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for $C_{15}H_{22}N_2O_3$, %: C 64.73, H 7.97, N 10.06. Found, %: C 64.85, H 8.07, N 9.94.

5

Example 122

4-[(2E)(4E)-5-(4-Chlorophenyl)penta-2,4-dienylamino]butyric acid methyl ester
(3/3)

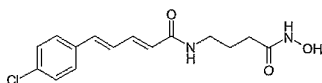


Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 5-(4-chloro-phenyl)-penta-2E,4E-dienoic acid (1/3) and methyl 4-aminobutyrate hydrochloride (2a). Yield (66%), m.p. 140-142°C. ^1H NMR (90 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.38-1.87 (2H, m, CH_2); 2.25 (2H, t, $J=7.0$ Hz, CH_2); 3.09 (2H, q, $J=5.6$ Hz, CH_2); 3.55 (3H, s, CH_3); 6.05 (1H, d, $J=15.0$ Hz, CH); 6.61-7.32 (3H, m, $CH=CH-CH$); 7.32 (2H, d, $J=8.0$ Hz, C_6H_2); 7.49 (2H, d, $J=8.0$ Hz, C_6H_2); 7.98 (1H, t, $J=5.3$ Hz, NH).

15

Example 123

(2E)(4E)-5-(4-Chlorophenyl)-penta-2,4-dienoic acid (3-hydroxycarbonylpropyl)-amide (4/3) (PX105845)



20

Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 58%, m.p. 164-166°C. ^1H NMR (90 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.41-1.85 (2H, m, CH_2); 2.01 (2H, t, $J=7.0$ Hz, CH_2); 3.61 (2H, q, $J=5.6$ Hz, CH_2); 6.16 (1H, d, $J=14.8$ Hz, CH); 6.72-7.29 (3H, m, $CH=CH-CH$); 7.38 (2H, d, $J=7.6$ Hz, C_6H_2); 7.56 (2H, d, $J=7.6$ Hz, C_6H_2); 8.09 (1H, unresolv. t, NH); 8.69 (1H, br s, NH); 10.38 (1H, br s, OH). HPLC analysis on Symmetry C_{18} : impurities <1% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 25:75; detector UV

25

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

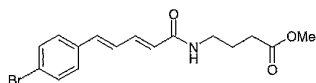
- 206 -

220 nm; sample concentration 0.33 mg/ml). Anal. Calcd for $C_{15}H_{17}ClN_2O_3$: C 58.35, H 5.55, N 9.07. Found: C 57.99, H 5.50, N 8.87.

Example 124

- 5 4-[(2E)(4E)-5-(4-Bromophenyl)penta-2,4-dienoylamino]butyric acid methyl ester

(3/4)



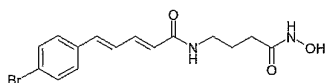
Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 5-(4-bromo-phenyl)-penta-2E,4E-dienoic acid (1/4) and methyl 4-aminobutyrate

- 10 hydrochloride (2a). Yield (56%), m.p. 149-151°C. ^1H NMR (90 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.40-1.86 (2H, m, CH_2); 2.30 (2H, t, $J=6.9$ Hz, CH_2); 3.27 (2H, q, $J=5.9$ Hz, CH_2); 3.58 (3H, s, CH_3); 6.12 (1H, d, $J=15.0$ Hz, CH); 6.70-7.41 (3H, m, $CH=CH-CH$); 7.57 (4H, s, C_6H_4); 8.10 (1H, t, $J=5.0$ Hz, NH).

Example 125

- 15 (2E)(4E)-5-(4-Bromophenyl)penta-2,4-dienoic acid (3-hydroxycarbamoylpropyl)amide (4/4)

(PX105816)



- 20 Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 63%, m.p. 173-175°C. ^1H NMR (90 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.38-1.83 (2H, m, CH_2); 1.98 (2H, t, $J=7.0$ Hz, CH_2); 2.93-3.28 (2H, m, CH_2); 6.14 (1H, d, $J=14.9$ Hz, CH); 6.72-7.38 (3H, m, $CH=CH-CH$); 7.54 (4H, s, C_6H_4); 8.07 (1H, unresolv. t, NH); 8.72 (1H, br s, NH), 10.18 (1H, br s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈: impurities
- 25 <1% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 40:60; detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for: $C_{15}H_{17}BrN_2O_3$: C 51.01, H 4.85, N 7.93. Found: C 50.87, H 4.83, N 7.83.

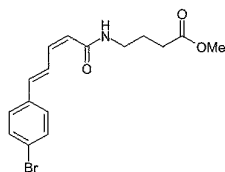
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 207 -

Example 126

4-[(2Z)(4E)-5-(4-Bromophenyl)penta-2,4-dienylamino]butyric acid methyl ester
(3/5)



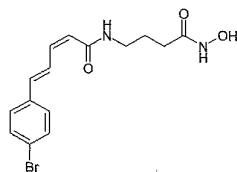
5

Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 5-(4-bromo-phenyl)-penta-2Z,4E-dienoic acid (1/5) and methyl 4-aminobutyrate hydrochloride (2a). Yield 56%, m.p. 74-76°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.42-1.85 (2H, m, CH₂); 2.15 (2H, t, J=6.8 Hz, CH₂); 3.15 (2H, q, J=5.6 Hz, CH₂); 3.56 (3H, s, CH₃); 5.83 (1H, d, J=11.1 Hz, CH); 6.58 (1H, t, J=11.0 Hz, CH); 6.75 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.38 (2H, d, J=7.0 Hz, C₆H₂); 7.55 (2H, d, J=7.0 Hz, C₆H₂); 8.26 (1H, dd, J=11.0 Hz, and 16.0 Hz, CH); 8.12 (1H, t, J=5.2 Hz, NH).

10

Example 127

15 (2Z)(4E)-5-(4-Bromophenyl)penta-2,4-dienoic acid (3-hydroxycarbamoyl-propyl)amide (4/5) (PX105846)



Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 79%, m.p. 172-174°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.41-1.83 (2H, m, CH₂); 1.98 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 3.12 (2H, q, J=5.4 Hz, CH₂); 5.78 (1H, d, J=11.2 Hz, CH); 6.56 (1H, t, J=11.0 Hz, CH); 6.72 (1H, d, J=15.8 Hz, CH); 7.36 (2H, d, J=7.0 Hz, C₆H₂); 7.54 (2H, d, J=7.0 Hz, C₆H₂); 8.24 (1H, dd, J=11.0 Hz, and 15.8 Hz, CH);

20

WO 02/26696

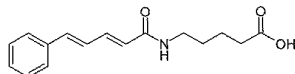
PCT/GB01/04329

- 208 -

8.09 (1H, unresolv. t, NH); 8.65 (1H, br s, NH), 10.32 (1H, br s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈: impurities 1.3 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 220 nm; sample concentration 1.0 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₅H₁₇BrN₂O₃: C 51.01, H 4.85, N 7.93. Found: C 50.91, H 4.74, N 7.84.

Example 128

6-[(2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-dienylamino]pentanoic acid methyl ester (3/6)

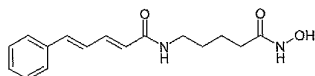


10 Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 5-phenyl-penta-2E,4E-dienoic acid (1/6) and methyl 5-aminopentanoate hydrochloride (2b). Yield 71%, m.p. 113-115°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆): δ: 1.05-1.72 (6H, m, CH₂); 2.29 (2H, t, J=7.1 Hz, CH₂); 3.14 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.58 (3H, s, CH₃); 6.11 (1H, d, J=15.0 Hz, CH); 6.61-7.74 (8H, m, C₆H₅CH=CH-CH); 8.07 (1H, t, J=5.2 Hz, NH).

Example 129

(2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-dienoic acid (4-hydroxycarbonyl-butyl)amide (4/6)

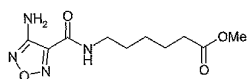
(PX105832)



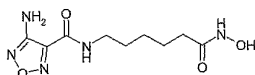
20 Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 77%, m.p. 168-170°C. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ: 1.01-1.72 (4H, m, CH₂); 1.72-2.09 (2H, m, CH₂); 2.94-3.36 (2H, m, CH₂N); 6.12 (1H, d, J=14.8 Hz, CH); 6.61-7.74 (8H, m, C₆H₅CH=CH-CH); 8.05 (1H, unresolv. t, NH); 8.72 (1H, s, NH), 10.29 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈: impurities 1.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 30:70; detector UV 254 nm; sample concentration 0.08 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₆H₂₀N₂O₃: C 66.65, H 7.00, N 9.72. Found: C 67.15, H 7.18, N 9.33.

Example 130

6-[(4-Aminofurazan-3-carbonyl)amino]hexanoic acid methyl ester (3/7)



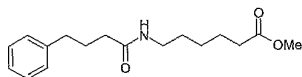
Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 4-amino-furazan-3-carboxylic acid (1/7) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 70%, m.p. 82-84°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.05-1.76 (6H, m, CH₂); 2.29 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 3.19 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.52 (3H, s, CH₃); 6.32 (2H, s, NH₂); 9.01 (1H, t, J=5.2 Hz, NH).

Example 1314-Aminofurazan-3-carboxylic acid (5-hydroxycarbonylpentyl)amide (4/7)
(PX106519)

Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 50%, m.p. 150-152°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.05-1.72 (6H, m, CH₂); 1.94 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 3.23 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 6.61 (2H, s, NH₂); 8.63 (1H, s, NH); 9.01 (1H, t, J=5.5 Hz, NH); 10.29 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 15:85; detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C₉H₁₅N₅O₄: C 42.02, H 5.88, N 27.22. Found: C 42.06, H 5.85, N 27.01.

Example 132

6-(4-Phenyl-butylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/8)



Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 4-phenyl-butyric acid (1/8) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

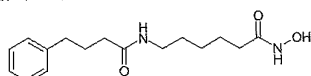
- 210 -

76%, oil. ^1H NMR (CDCl_3 , HMDSO), δ : 1.11-2.43 (12H, m, CH_2); 2.65 (2H, t, $J=7.0$ Hz, CH_2); 3.23 (2H, br q, $J=5.4$ Hz, CH_2N); 3.64 (3H, s, CH_3); 5.56 (1H, br s, NH); 7.21 (5H, s, Ph).

5

Example 133

N-Hydroxy-6-[(4-phenylbutanoyl)amino]hexanamide (4/8) (PX116210)

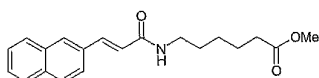


Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 73%, m.p. 92-93°C (from ethyl acetate). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO) δ : 1.11-2.21 (m, 12H); 2.88-3.16 (m, 2H); 7.23 (br s, 5H); 7.74 (unresolv. t, 1H); 8.63 (br s, 1H); 10.32 (br s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C_{18} : impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 25:75; detector UV 220 nm; sample concentration 1.0 mg/ml). Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C 65.73, H 8.27, N 9.56. Found: C 65.79, H 8.34, N 9.56.

15

Example 134

6-(E-3-Naphthalen-2-ylacryloylamino)hexanoic acid methyl ester (3/10)



Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 3-naphthalen-2-yl-acrylic acid (1/10) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 94%, m.p. 74-76°C. ^1H NMR (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10-1.78 (6H, m, CH_2); 2.25 (2H, t, $J=6.5$ Hz, CH_2); 3.21 (2H, q, $J=5.6$ Hz, CH_2N); 3.58 (3H, s, CH_3); 6.78 (1H, d, $J=15.5$ Hz, CH); 7.46-8.23 (9H, m, C_{10}H_7 , CH, NH).

20

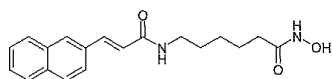
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 211 -

Example 135

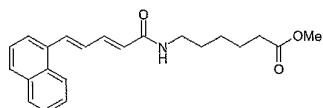
E-N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-3-naphthalen-2-yl-acrylamide (4/10) (PX116232)



- Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 74%,
 5 m.p. 161-163°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆): δ: 1.07-1.74 (6H, m, CH₂); 1.81-2.14 (2H, unresolv. t, CH₂); 3.03-3.41 (2H, m, CH₂N); 6.74 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.43-8.21 (9H, m, C₁₀H₇, CH, NH); 8.63 (1H, s, NH), 10.32 (1H, s, OH).
 HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector
 10 UV 230 nm; sample concentration 0.125 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₉H₂₂N₂O₅ * H₂O: C 66.26, H 7.02, N 8.13. Found: C 66.51, H 7.11, N 8.01.

Example 136

- 6-[(2E)(4E)-5-Naphthalen-1-yl-penta-2,4-dienoylamino]hexanoic acid methyl ester
 15 (3/11)



- Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 5-naphthalen-1-yl-penta-2E,4E-dienoic acid (1/11) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 77%, m.p. 131-134°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆):
 20 1.01-1.78 (6H, m, CH₂); 1.96 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 3.18 (2H, q, J=5.6 Hz, CH₂N); 3.57 (3H, s, CH₃); 6.24 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 6.87-7.47 (2H, m, CH=CH); 7.47-7.71 (3H, m, C₁₀H₃); 7.71-8.18 (5H, m, C₁₀H₃, CH, NH); 8.18-8.45 (1H, m, C₁₀H).

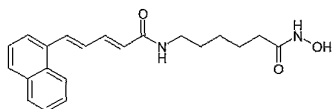
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 212 -

Example 137

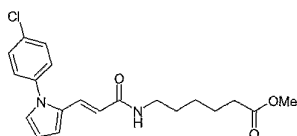
(2E)(4E)-5-Naphthalen-1-yl-penta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoyl-pentyl)amide (4/11) (PX117237)



- 5 Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 71%, m.p. 143-145°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01-1.78 (6H, m, CH₂); 1.96 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 3.18 (2H, q, J=5.6 Hz, CH₂N); 6.24 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 6.87-7.47 (2H, m, CH=CH); 7.47-7.71 (3H, m, C₁₀H₅); 7.71-8.18 (5H, m, C₁₀H₅, CH, NH); 8.18-8.45 (1H, m, C₁₀H); 8.72 (1H, s, NH), 10.31 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 2.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 270 nm; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C₂₁H₂₄N₂O₃: C 71.57, H 6.86, N 7.95. Found: C 71.38, H 6.91, N 7.98.
- 10

Example 138

6-[E-3-[1-(4-Chlorophenyl)-1H-pyrrol-2-yl]acryloylamino]hexanoic acid methyl ester (3/12)



- Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 3-[1-(4-chloro-phenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-acrylic acid (1/12) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 81%, an oil. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.02-1.72 (6H, m, CH₂); 2.28 (2H, t, J=6.7 Hz, CH₂); 3.14 (2H, q, J=5.6 Hz, CH₂N); 3.57 (3H, s, CH₃); 6.26-6.46 (1H, m, C₄HN); 6.33 (1H, d, J=15.5 Hz, CH); 6.60-6.78 (1H, m, C₄HN); 7.09 (1H, d, J=15.5 Hz, CH); 7.10-7.25 (1H, m, C₄HN); 7.37 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂); 7.61 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂); 7.95 (1H, t, J=5.0 Hz, NH).
- 20
- 25

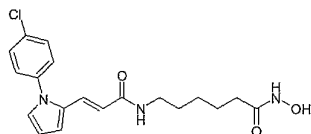
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 213 -

Example 139

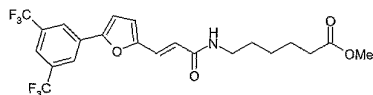
E-3-[1-(4-Chlorophenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-N-(5-hydroxycarbonylpentyl)acrylamide
(4/12) (PX116235)



5 Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 85%,
m.p 167-169°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01-1.69 (6H, m, CH₂); 1.78-
2.07 (2H, m, CH₂); 3.12 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 6.27-6.45 (1H, m, C₄HN); 6.31
(1H, d, J=15.4 Hz, CH); 6.63-6.76 (1H, m, C₄HN); 7.07 (1H, d, J=15.4 Hz, CH);
10 7.08-7.23 (1H, m, C₄HN); 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz, C₆H₂); 7.63 (2H, d, J=8.4 Hz,
C₆H₂); 7.93 (1H, unresolv. t, NH); 8.65 (1H, s, NH), 10.33 (1H, s, OH). HPLC
analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 2.8 % (column size 3.9 x 150 mm;
mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV
230 nm; sample concentration 0.4 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₉H₂₂ClN₃O₃: C
15 60.72, H 5.90, N 11.18. Found: C 60.69, H 5.87, N 11.27.

Example 140

6-[3-[5-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-acryloylamino]-hexanoic acid
methyl ester (3/13)



20 Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 3-[5-
(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-acrylic acid (1/13) and methyl 6-
aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 73%, white solid. ¹H NMR (CDCl₃,
HMDSO), δ: 1.07-1.85 (6H, m, CH₂); 2.33 (2H, t, J=6.6 Hz, CH₂); 3.42 (2H, q,
25 J=6.0 Hz, CH₂N); 3.68 (3H, s, CH₃); 5.82 (1H, br t, J=5.6 Hz, NH); 6.51 (1H, d,

WO 02/26696

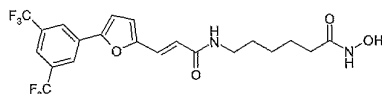
PCT/GB01/04329

- 214 -

J=15.7 Hz, CH=); 6.62 (1H, d, J=3.4 Hz, CH=); 6.88 (1H, d, J=3.4 Hz, CH=); 7.46 (1H, d, J=15.7 Hz, CH=); 7.77 (1H, s, C₆H); 8.08 (2H, s, C₆H₂).

Example 141

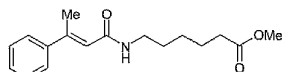
- 5 (E)-3-{5-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-furyl}-N-[6-(hydroxyamino)-6-oxohexyl]-2-propenamide (**4/13**) (**PX117224**)



- Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 61%, m.p 186°C (dec.). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.20-1.36 (m, 2H); 1.36-1.58 (m, 4H); 1.95 (t, 2H, J=7.6 Hz); 3.08-3.23 (m, 2H); 6.64 (d, 1H, J=15.7 Hz); 6.96 (d, 1H, J=3.4 Hz); 7.27 (d, 1H, J=15.7 Hz); 7.56 (d, 1H, J=3.4 Hz); 8.04 (s, 1H); 8.21 (t, 1H, J=5.4 Hz); 8.37 (s, 2H); 8.66 (d, 1H, J=1.6 Hz); 10.34 (s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 50:50; detector UV 230 nm; sample concentration 0.15 mg/ml). Anal. Calcd for C₂₁H₂₀F₆N₂O₄: C 52.73, H 4.21, N 5.86. Found: C 52.75, H 4.11, N 5.82.

Example 142

- 6-(E-3-Phenylbut-2-enoylamino)hexanoic acid methyl ester (**3/14**)



- 20 Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 3-phenyl-but-2E-enoic acid (**1/14**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**2c**). Yield 51%, m.p. 131-133°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.93-1.66 (6H, m, CH₂); 2.29 (2H, t, J=6.5 Hz, CH₂); 2.47 (3H, c, CH₃, overlapped with DMSO); 3.09 (2H, q, J=5.5 Hz, CH₂N); 6.18 (1H, s, CH); 7.07-7.65 (5H, m, C₆H₅), 7.97 (1H, t, J=5.5, NH).

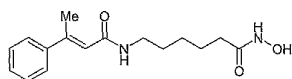
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 215 -

Example 143

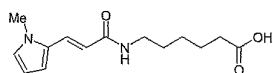
E-3-Phenylbut-2-enoic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)-amide (4/14) (PX117254)



- Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 82%,
 5 m.p. 131-133°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.83-1.69 (6H, m, CH₂); 1.78-2.12 (2H, m, CH₂); 2.47 (3H, c, CH₃, overlapped with DMSO); 2.89-3.34 (2H, m, CH₂N); 6.23 (1H, s, CH); 7.05-7.62 (5H, m, C₆H₅); 7.97 (1H, unresolv. t, NH); 8.76 (1H, br s, NH), 10.31 (1H, br s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M
 10 phosphate buffer (pH 2.5), 30:70; detector UV 270 nm; sample concentration 0.1 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂O₃: C 66.19, H 7.64, N 9.65. Found: C 66.19, H 7.66, N 9.68.

Example 144

- 15 6-[E-3-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)acryloylamino]hexanoic acid methyl ester (3/15)



- Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 3-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-acrylic acid (1/15) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 64%, an oil. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.03-1.74
 20 (6H, m, CH₂); 2.29 (2H, t, J=6.5 Hz, CH₂); 3.14 (2H, q, J=5.6 Hz, CH₂N); 3.58 (3H, s, CH₃); 3.65 (3H, s, CH₃); 6.05 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=3.8 Hz, CH); 6.27 (1H, d, J=15.0 Hz, CH); 6.47 (1H, dd, J=1.8 Hz, J=3.8 Hz, CH); 6.87 (1H, t, J=2.0 Hz, CH); 7.32 (1H, d, J=15.0 Hz, CH); 7.87 (1H, t, J=5.0 Hz, NH).

WO 02/26696

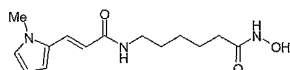
PCT/GB01/04329

- 216 -

Example 145

E-3-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-(5-hydroxycarbamoylpentyl)-acrylamide (4/15)

(PX117239)

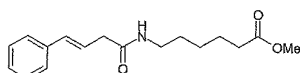


- 5 Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 48%, m.p. 103-105°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.05-1.72 (6H, m, CH₂); 1.94 (2H, t, J=6.5 Hz, CH₂); 3.14 (2H, q, J=5.7 Hz, CH₂N); 3.66 (3H, s, CH₃); 6.07 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=3.8 Hz, CH); 6.27 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 6.49 (1H, dd, J=1.8 Hz, J=3.8 Hz, CH); 6.89 (1H, t, J=2.0 Hz, CH); 7.16 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.89 (1H, t, J=5.0 Hz, NH); 8.65 (1H, s, NH), 10.34 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 3 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 20:80; detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₄H₂₁N₃O₃: C 60.20, H 7.58, N 15.04. Found: C 60.07, H 7.54, N 15.20.

15

Example 146

6-(E-4-Phenylbut-2-enoylamino)hexanoic acid methyl ester (3/16)

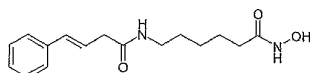


- Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 4-phenyl-but-2E-enoic acid (1/16) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 49%, m.p. 49-51°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.98-1.70 (6H, m, CH₂); 2.25 (2H, t, J=6.7 Hz, CH₂); 2.91-3.13 (4H, m, CH₂); 3.57 (3H, s, CH₃); 6.09-6.58 (2H, m, CH=CH); 7.03-7.75 (5H, m, C₆H₅); 7.85 (1H, unresolv. t, NH).

25

Example 147

E-4-Phenylbut-2-enoic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)-amide (4/16) (PX116211)



WO 02/26696

PCT/GB01/04329

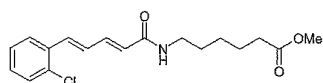
- 217 -

Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 52%, m.p. 126-128°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01-1.65 (6H, m, CH₂); 1.92 (2H, t, J=6.8 Hz, CH₂); 2.90-3.11 (4H, m, CH₂); 6.12-6.63 (2H, m, CH=CH); 7.05-7.72 (5H, m, C₆H₅); 7.83 (1H, unresolv. t, NH); 8.61 (1H, br s, NH), 10.29 (1H, br s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 254 nm; sample concentration 0.8 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₆H₂₂N₂O₃: C 66.19, H 7.64, N 9.65. Found: C 66.18, H 7.74, N 9.56.

10

Example 148

4-[(2E)(4E)-5-(2-Chlorophenyl)penta-2,4-dienylamino]butyric acid methyl ester (3/17)

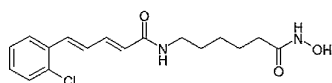


Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 5-(2-chloro-phenyl)-penta-2E,4E-dienoic acid (1/17) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 61%, m.p. 110-112°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.10-1.70 (6H, m, CH₂); 2.29 (2H, t, J=6.5 Hz, CH₂); 3.16 (2H, q, J=5.7 Hz, CH₂N); 3.56 (3H, s, CH₃); 6.25 (1H, d, J=15.7 Hz, CH); 7.03-7.64 (6H, m, CH=CH-CH, C₆H₅); 7.72-7.96 (1H, m, C₆H); 8.09 (1H, d, J=5.7 Hz, NH).

20

Example 149

(2E)(4E)-5-(2-Chlorophenyl)penta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)amide (4/17) (PX117255)



Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 87%, m.p. 129-131°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.05-1.67 (6H, m, CH₂); 1.95 (2H, t, J=6.6 Hz, CH₂); 3.14 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N); 6.22 (1H, d, J=15.8 Hz, CH); 7.01-7.61 (6H, m, CH=CH-CH, C₆H₅); 7.74-7.94 (1H, m, C₆H); 8.07 (1H, d, J=5.5

WO 02/26696

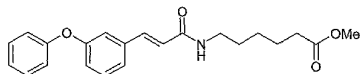
PCT/GB01/04329

- 218 -

Hz, NH); 8.61 (1H, s, NH), 10.29 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 2.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 40:60; detector UV 270 nm; sample concentration 0.7 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₇H₂₁ClN₂O₃: C 60.62, H 6.28, N 8.32.
 5 Found: C 60.37, H 6.22, N 8.07.

Example 150

6-[E-3-(3-Phenoxyphenyl)acryloylamino]hexanoic acid methyl ester (3/18)

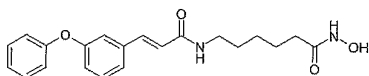


10 Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 3-(3-phenoxy-phenyl)-acrylic acid (1/18) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 84%, an oil. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01-1.71 (6H, m, CH₂); 2.29 (2H, t, J=6.6 Hz, CH₂); 3.18 (2H, q, J=5.7 Hz, CH₂N); 3.59 (3H, s, CH₃); 6.53 (1H, d, J=15.7 Hz, CH); 6.78-7.60 (10H, m, C₆H₅, CH); 8.01 (1H, t, J=5.2 Hz, NH).
 15

Example 151

E-N-(5-Hydroxycarbonylpentyl)-3-(3-phenoxyphenyl)acrylamide (4/18)

(PX117430)



20 Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 45%, m.p. 113-115°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.03-1.68 (6H, m, CH₂); 1.93 (2H, t, J=6.5 Hz, CH₂); 3.14 (2H, q, J=5.8 Hz, CH₂N); 6.57 (1H, d, J=15.8 Hz, CH); 6.81-7.58 (10H, m, C₆H₅, CH); 8.04 (1H, t, J=5.3 Hz, NH); 8.79 (1H, s, NH), 10.33 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1.0 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 45:55; detector UV 230 nm; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C₂₁H₂₄N₂O₄: C 68.46, H 6.57, N 7.60. Found: C 68.28, H 6.57, N 7.60.
 25

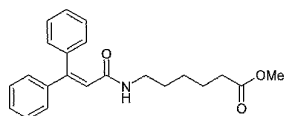
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 219 -

Example 152

6-(E-3,3-Diphenyl-acryloylamino)hexanoic acid methyl ester (3/19)

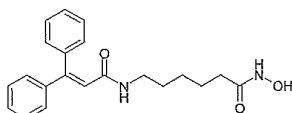


Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 3,3-diphenyl-acrylic acid (1/19) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 82%, an oil. ^1H NMR (90 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.91-1.70 (6H, m, CH_2); 2.30 (2H, t, $J=6.9$ Hz, CH_2); 3.01 (2H, q, $J=5.6$ Hz, CH_2N); 3.59 (3H, s, CH_3); 6.45 (1H, s, CH); 7.03-7.50 (10H, m, C_6H_5); 7.80 (1H, t, $J=5.0$ Hz, NH).

10

Example 153

E-N-(5-Hydroxycarbonylpentyl)-3,3-diphenylacrylamide (4/19) (PX117436)



Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 63%, m.p. 123-125°C. ^1H NMR (90 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.90-1.63 (6H, m, CH_2); 2.01 (2H, t, $J=7.0$ Hz, CH_2); 2.97 (2H, q, $J=5.5$ Hz, CH_2N); 6.43 (1H, s, CH); 7.01-7.47 (10H, m, C_6H_5); 7.78 (1H, t, $J=5.0$ Hz, NH); 8.63 (1H, s, NH), 10.32 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1.0 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 30:70; detector UV 230 nm; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C 71.57, H 6.86, N 7.95. Found: C 71.56, H 6.87, N 7.98.

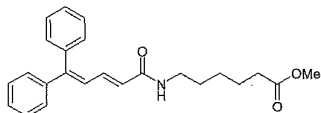
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 220 -

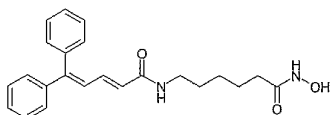
Example 154

2E-6-(5,5-Diphenylpenta-2,4-dienoylamino)hexanoic acid methyl ester (3/20)



Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 5,5-diphenyl-penta-2E,4-dienoic acid (1/20) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 84%, an oil. ^1H NMR (90 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.00-1.61 (6H, m, CH_2); 2.25 (2H, t, $J=7.0$ Hz, CH_2); 3.06 (2H, q, $J=5.8$ Hz, CH_2N); 3.59 (3H, s, CH_3); 6.16-6.36 (1H, m, CH); 6.86-7.04 (2H, m, CH-CH); 7.11-7.60 (5H, m, C_6H_5); 8.03 (1H, t, $J=5.5$ Hz, NH).

10

Example 1552E-5,5-Diphenylpenta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)amide (4/20)
(PX117437)

- 15 Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 91%, m.p. 167-169°C. ^1H NMR (90 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.02-1.58 (6H, m, CH_2); 1.93 (2H, t, $J=7.1$ Hz, CH_2); 3.06 (2H, q, $J=5.8$ Hz, CH_2N); 6.15-6.35 (1H, m, CH); 6.88-7.02 (2H, m, CH-CH); 7.10-7.58 (5H, m, C_6H_5); 8.07 (1H, t, $J=5.0$ Hz, NH); 8.67 (1H, s, NH), 10.34 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C_{18} column:
- 20 impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 254 nm; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: C 72.99, H 6.92, N 7.40. Found: C 72.64, H 6.89, N 7.32.

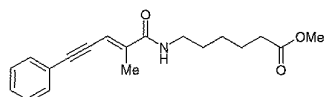
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 221 -

Example 156

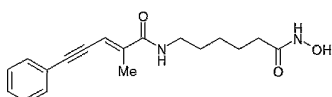
6-(E-2-Methyl-5-phenylpent-2-en-4-ynoylamino)hexanoic acid methyl ester (3/21)



Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 2-methyl-5-phenyl-pent-2E-en-4-ynoic acid (1/21) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 62%, m.p. 62-64°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.03-1.70 (6H, m, CH₂); 2.26 (2H, t, J=6.6 Hz, CH₂); 2.09 (3H, s, CH₃); 3.14 (2H, q, J=5.6 Hz, CH₂N); 3.56 (3H, s, CH₃); 6.50 (1H, s, CH); 7.30-7.74 (5H, m, C₆H₅); 8.06 (1H, t, J=5.0 Hz, NH).

Example 157

E-2-Methyl-5-phenylpent-2-en-4-ynoic acid (5-hydroxycarbamoyl-pentyl)amide (4/21) (PX117451)



- 15 Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 85%, m.p. 135-137°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01-1.72 (6H, m, CH₂); 1.96 (2H, t, J=6.5 Hz, CH₂); 2.08 (3H, s, CH₃); 3.15 (2H, q, J=5.5 Hz, CH₂N); 6.49 (1H, s, CH); 7.33-7.72 (5H, m, C₆H₅); 8.03 (1H, t, J=5.0 Hz, NH); 9.52 (2H, br s, NH, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1.4 % (column size 3.9 x 20 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 230 nm; sample concentration 0.3 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂O₃: C 68.77, H 7.05, N 8.91. Found: C 68.61, H 7.12, N 8.84.

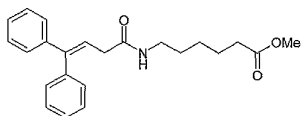
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 222 -

Example 158

6-(E-4,4-Diphenylbut-3-enoylamino)hexanoic acid methyl ester (3/22)



Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 4,4-

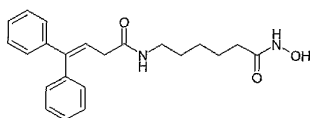
- 5 diphenylbut-3-enoic acid (1/22) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c).
Yield 60%, an oil. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.94-1.65 (6H, m, CH₂); 2.25 (2H, t, J=6.9 Hz, CH₂); 2.94 (2H, d, J=7.0 Hz, CH₂); 3.04 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.58 (3H, s, CH₃); 6.27 (1H, t, J=7.0 Hz, CH); 6.94-7.69 (11H, m, C₆H₅, CH); 7.76 (1H, unresolv t, NH).

10

Example 159

E-4,4-Diphenylbut-3-enoic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)amide (4/22)

(PX117454)



- 15 Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 63%, m.p. 101-103°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.94-1.65 (6H, m, CH₂); 1.92 (2H, t, J=7.0 Hz, CH₂); 2.72-3.16 (4H, m, CH₂); 6.24 (1H, t, J=7.5 Hz, CH); 6.98-7.56 (11H, m, C₆H₅, CH); 7.79 (1H, t, J=5.0 Hz, NH); 9.49 (1H, br s, NH, OH).
HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1.0 % (column size 3.9 x 150
20 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 230 nm; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C₂₂H₂₆N₂O₃: C 71.57, H 6.86, N 7.95. Found: C 71.56, H 6.87, N 7.98.

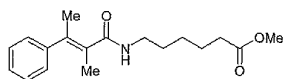
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 223 -

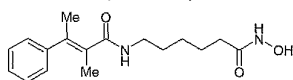
Example 160

6-(E-2-Methyl-3-phenylbut-2-enoylamino)hexanoic acid methyl ester (3/23)



Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 2-methyl-3-phenyl-but-2E-enoic acid (1/23) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 52%, m.p 104-106°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.07-1.76 (6H, m, CH₂); 1.72 (3H, q, J=1.0 Hz, CH₃); 2.01 (3H, q, J=1.0 Hz, CH₃); 2.34 (2H, t, J=6.8 Hz, CH₂); 3.15 (2H, q, J=5.6 Hz CH₂N); 3.63 (3H, s, CH₃); 7.15-7.64 (5H, m, C₆H₅); 7.98 (1H, t, J=5.0 Hz, NH).

10

Example 161E-2-Methyl-3-phenylbut-2-enoic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)amide (4/23)
(PX117737)

- 15 Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 71%, m.p 129-131°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.07-1.69 (6H, m, CH₂); 1.63 (3H, q, J=1.0 Hz, CH₃); 1.78-2.05 (2H, m, CH₂); 1.94 (3H, q, J=1.0 Hz, CH₃); 3.13 (2H, q, J=5.5 Hz CH₂N); 7.07-7.58 (5H, m, C₆H₅); 7.93 (1H, t, J=5.5 Hz, NH); 8.61 (1H, s, NH), 10.31 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 254 nm; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₇H₂₄N₂O₃: C 67.08, H 7.95, N 9.20. Found: C 66.74, H 7.98, N 9.20.
- 20

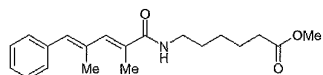
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 224 -

Example 162

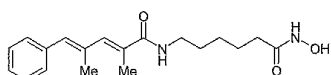
6-[(2E)(4E)-2,4-Dimethyl-5-phenylpenta-2,4-dienoylamino]hexanoic acid methyl ester (3/24)



- 5 Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 2,4-dimethyl-5-phenyl-penta-2E,4E-dienoic acid (1/24) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 92%, m.p. 58-60°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.05-1.74 (6H, m, CH₂); 1.94-2.09 (6H, m, CH₃); 2.29 (2H, t, J=6.6 Hz, CH₂); 3.14 (2H, q, J=5.8 Hz CH₂N); 3.61 (3H, s, CH₃); 6.55 (1H, s, CH); 6.77 (1H, s, CH);
- 10 7.21-7.49 (5H, m, C₆H₅); 7.87 (1H, t, J=5.2 Hz, NH).

Example 163

(2E)(4E)-2,4-Dimethyl-5-phenylpenta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)amide (4/24) (PX117738)



- 15 Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 86%, m.p. 120-122°C. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.10-1.34 (2H, m, CH₂); 1.34-1.58 (4H, m, CH₂); 1.95 (2H, t, J=7.4 Hz, CH₂); 2.00 (3H, s, CH₃); 2.04 (3H, s, CH₃); 3.11 (2H, q, J=6.1 Hz CH₂N); 6.55 (1H, s, CH); 6.77 (1H, s, CH); 7.20-7.46
- 20 (5H, m, C₆H₅); 7.89 (1H, t, J=5.3 Hz, NH); 8.67 (1H, s, NH), 10.34 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 50:50; detector UV 254 nm; sample concentration 0.5 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₉H₂₆N₂O₃: C 69.06, H 7.93, N 8.48. Found C 68.63, H 7.91, N 8.58.

25

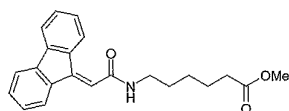
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 225 -

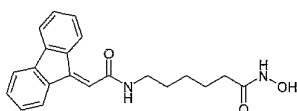
Example 164

6-(2-Fluoren-9-ylideneacetylaminohexanoic acid methyl ester (3/25)



Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from fluoren-9-ylidene-acetic acid (1/25) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 73%, m.p. 54-56°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.05-1.76 (6H, m, CH₂); 2.28 (2H, t, J=7.3 Hz, CH₂); 3.27 (2H, q, J=6.1 Hz, CH₂); 3.59 (3H, s, CH₃); 7.11 (1H, s, CH); 7.22-7.59 (4H, m, C₁₃H₄); 7.64-7.95 (3H, m, C₁₃H₃); 8.51 (1H, t, J=5.2 Hz, NH); 8.62-8.84 (1H, m, C₁₃H).

10

Example 1656-(2-Fluoren-9-ylideneacetylaminohexanoic acid hydroxyamide (4/25)
(PX117456)

- 15 Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained. Yield 84%, m.p. 174-176°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.02-1.74 (6H, m, CH₂); 1.97 (2H, t, J=7.5 Hz, CH₂); 3.25 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂); 7.09 (1H, s, CH); 7.21-7.56 (4H, m, C₁₃H₄); 7.69-7.94 (3H, m, C₁₃H₃); 8.49 (1H, t, J=5.0 Hz, NH); 8.59-8.81 (1H, m, C₁₃H); 8.65 (1H, s, NH), 10.34 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry
- 20 C₁₈ column: impurities 2.0 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 45:55; detector UV 254 nm; sample concentration 0.25 mg/ml). Anal. Calcd for C₂₁H₂₂N₂O₃: C 71.98, H 6.33, N 7.99. Found: C 71.91, H 6.37, N 8.03.

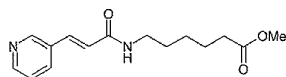
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 226 -

Example 166

6-(E-3-Pyridin-3-yl-acryloylamino)hexanoic acid methyl ester (3/26)



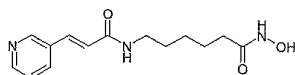
Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained from 3-pyridin-3-yl-acrylic acid (1/26) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c).
 Yield 52%, m.p. 75-77°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01-1.78 (6H, m, CH₂); 2.25 (2H, t, J=7.2 Hz, CH₂); 3.16 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 3.57 (3H, s, CH₃); 6.75 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.49 (1H, d, J=16.0 Hz, CH); 7.49 (1H, dd, J=3.2 Hz and J=8.6 Hz, C₅HN); 7.98 (1H, dt, J=3.2 Hz and J=8.6 Hz, C₅HN); 8.14 (1H, t, J=5.3 Hz, NH); 8.56 (1H, dd, J=1.6 Hz and J=4.4 Hz, C₆HN); 8.76 (1H, d, J=1.6 Hz, C₆HN).

Example 167

E-N-(5-Hydroxycarbonyl-pentyl)-3-pyridin-3-yl-acrylamide oxalate (4/26)

(PX116231)

(isolated in the form of a salt with oxalic acid)



A solution of sodium methylate (6 mmol) in methanol (5 ml) was added to a solution of hydroxylamine hydrochloride (0.28 g, 4 mmol) in methanol (8 ml). The mixture was stirred for 10 min, and NaCl was filtered off. 6-(E-3-Pyridin-3-yl-acryloylamino)hexanoic acid methyl ester (3/26) (0.28 g, 1 mmol) was added to the filtrate and the resultant mixture was stirred for 4 hours at ambient temperature. The solvent was removed under reduced pressure, product was dissolved in ethanol (10 ml), and then oxalic acid (0.36 g, 4 mmol) was added to the solution. The precipitate was filtered off and crystallized from water. The title compound (0.22 g, 68%) was obtained as a white solid. M. p. 157-159°C. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.03-1.72 (6H, m, CH₂); 1.96 (2H, t, J=7.2 Hz, CH₂); 3.18 (2H, q, J=6.0 Hz, CH₂N); 6.74 (1H, d, J=15.8 Hz, CH); 7.45 (1H, d, J=15.8 Hz,

WO 02/26696

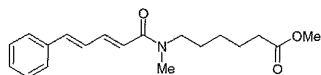
PCT/GB01/04329

- 227 -

- CH); 7.49 (1H, dd, J=3.0 Hz and J=8.5 Hz, C₅HN); 7.98 (1H, dt, J=3.0 Hz and J=8.5 Hz, C₅HN); 8.18 (1H, t, J=5.2 Hz, NH); 8.54 (1H, dd, J=1.6 Hz and J=4.4 Hz, C₅HN); 8.75 (1H, d, J=1.6 Hz, C₅HN); 10.34 (1H, s, OH). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 2.0 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase gradient 10 min 5-100% acetonitrile – 0.1% H₃PO₄; detector UV 220 nm; sample concentration 1.0 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₄H₁₉N₃O₃ * 0.5(COOH)₂ * 2H₂O: C 50.27, H 6.75, N 11.73. Found: C 50.28, H 6.71, N 11.60.

Example 168

- 10 6-{Methyl-[(2E)(4E)-5-phenylpenta-2,4-dienoyl]amino}hexanoic acid methyl ester (3/27)

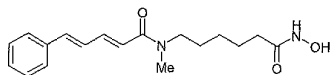


- Using an analogous method (J1A), the title compound was obtained was prepared from 5-phenyl-penta-2E,4E-dienoic acid (1/1) and methyl 6-N-methylamino-hexanoate hydrochloride (2d) by the method of example 1. Yield 69%, oil. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆): δ:0.98-1.77 (6H, m, CH₂); 2.29 (2H, t, J=6.5 Hz, CH₂); 2.87 and 3.03 (3H, s,s, CH₃); 3.38 (2H, unresolv. t, CH₂N); 3.56 (3H, s, CH₃); 6.78 (1H, d, J=15.5 Hz, CH); 6.85-7.75 (8H, m, C₆H₅, CH-CH=CH).

20

Example 169

[(2E)(4E)-5-Phenylpenta-2,4-dienoic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)methylamide (4/28) (PX116234)



- Using an analogous method (J1B), the title compound was obtained was prepared from 6-{methyl-[(2E)(4E)-5-phenylpenta-2,4-dienoyl]amino}hexanoic acid methyl ester (3/27) by the method of example 1. Yield (40%), m.p. 145-147°C. ¹H NMR (90 MHz, DMSO-d₆): δ:0.96-1.74 (6H, m, CH₂); 1.78-2.06 (2H, m, CH₂); 2.89 and 3.05 (3H, s,s, CH₃); 3.35 (2H, unresolv. t, CH₂N); 6.64 (1H, d, J=14.5 Hz, CH);

WO 02/26696

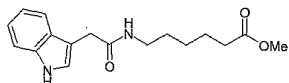
PCT/GB01/04329

- 228 -

6.83-7.72 (8H, m, C₆H₅, CH-CH=CH); 8.69 (1H, s, NH), 10.36 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 230 nm; sample concentration 0.25 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₈H₂₄N₂O₃: C 68.33, H 7.65, N 8.85. Found C 68.15, H 7.67, N 8.88.

Example 170

6-(2-(1H-Indol-3-yl)-acetyl-amino)-hexanoic acid methyl ester (3/33)



- 10 The title compound was obtained from (1H-indol-3-yl)-acetic acid (1/33) using the following method. Yield 83%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.15-1.78(m, 6H); 2.29(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.37(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.46(s, 2H); 3.63(s, 3H); 6.00(br s, 1H); 6.97-8.15(m, 6H).
- 15 (Method J4A) A solution of carboxylic acid 1/33 – 1/52 (2.75 mmol) in dry dimethylformamide (3 ml) under argon atmosphere was cooled in ice bath and 1,1'-carbonyldiimidazole (490 mg, 3.01 mmol) was added. The mixture was stirred for 30 min, and then triethylamine (1.0 ml, 7.2 mmol) followed by a solution of methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c) (2.75 mmol) in dry
- 20 dimethylformamide (3 ml) were added. The reaction mixture was stirred at ice bath temperature for 1 hour and 20 hours at room temperature, diluted with 50 ml of brine and extracted with ethyl acetate (3 x 25 ml). The organic phase was washed with brine, 5% NaHCO₃, brine, saturated KH₂PO₄, and brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and the solvent was evaporated. The residue was
- 25 purified on silica gel (20 g) with chloroform-ethyl acetate as eluent affording the corresponding amidoester derivative 3/33 – 3/52.

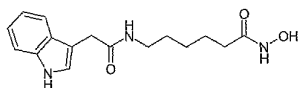
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 229 -

Example 171

6-(2-1H-Indol-3-yl-acetyl-amino)-hexanoic acid hydroxyamide (PX116214)

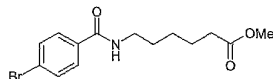


- The title compound was obtained from 6-(2-1H-indol-3-yl-acetyl-amino)-hexanoic acid methyl ester (3/33) using the following method. M.p. 130-131.5°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.13-1.53(m, 6H); 1.91(t, J=7.2 Hz, 2H); 3.01(q, J=6.0 Hz, 2H); 6.91-7.09(m, 4H); 7.16(d, J=2.2 Hz, 1H); 7.32(d, J=7.4 Hz, 1H); 7.52(d, J=7.4 Hz, 1H); 7.85(t, J=5.4 Hz, 1H); 8.65(s, 1H); 10.32(s, 1H); 10.83(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 2.6 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase gradient 10 min 30-100% acetonitrile + 0.1% H₃PO₄; detector UV 220 nm; sample concentration 0.56 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₆H₂₁N₃O₃: C 63.35, H 6.98, N 13.85. Found: C 63.27, H 6.99, N 13.89.

- (Method J4B) An appropriate amidoester 3/33 – 3/52 (1mmol) was dissolved in methanol (3-5 ml), and solutions of hydroxylamine hydrochloride (278 mg, 4 mmol) in methanol (3 ml), and NaOH (320 mg, 8 mmol) in water (1 ml) were added. After stirring for 15-45 min. at ambient temperature, the resultant mixture was acidified with 1N HCl to pH 3 and extracted with ethyl acetate (3 x 30 ml). The organic phase was evaporated under reduced pressure by adding several times of benzene to remove traces of water. The crude product was washed with a small amount of ethyl acetate and crystallized from acetonitrile to give the corresponding hydroxamic acid.

Example 172

6-(4-Bromo-benzoyl-amino)-hexanoic acid methyl ester (3/34)



Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 4-bromo-benzoic acid (1/34), yield 60%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.15-1.89(m,

WO 02/26696

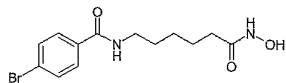
PCT/GB01/04329

- 230 -

6H); 2.33 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.45(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 6.30(bs, 1H); 7.70(d, J=9.0 Hz, 2H); 8.02(d, J=9.0 Hz, 2H).

Example 173

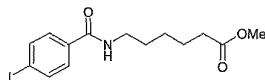
5 4-Bromo-N-(5-hydroxycarbonyl-pentyl)-benzamide (PX116215)



Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-(4-bromo-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/34), m.p. 164-166°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.18-1.38(m, 2H); 1.40-1.62(m, 4H); 1.94(t, J=7.2 Hz, 2H); 3.22(q, J=6.0 Hz, 2H); 7.62-7.82(m, 4H); 8.53(t, J=5.4 Hz, 1H); 8.67(d, J=1.2 Hz, 1H); 10.34(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 2 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase gradient 10 min 30-100% acetonitrile + 0.1% H₃PO₄; detector UV 230 nm; sample concentration 0.4 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₃H₁₇BrN₂O₃: C 47.43, H 5.21, N 8.51. Found: C 47.46, H 5.16, N 8.32.

Example 174

20 6-(4-iodo-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/35)



Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 4-iodo-benzoic acid (1/35), yield 68%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.18-1.87(m, 6H); 2.32(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.43(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 6.32(bs, 1H); 7.49(d, J=8.0 Hz, 2H); 7.78(d, J=8.0 Hz, 2H).

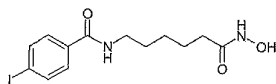
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 231 -

Example 175

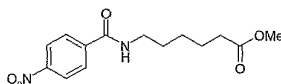
N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-4-iodobenzamide (PX106494)



Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-(4-iodo-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/35), m.p. 168-169°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.20-1.38(m, 2H); 1.40-1.65(m, 4H); 1.94(t, J=7.2 Hz, 2H); 3.28(q, J=6.0 Hz, 2H); 7.61(d, J=8.4 Hz, 2H); 7.83(d, J=8.4 Hz, 2H); 8.50(t, J=6.0 Hz, 1H); 8.67(s, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities <1 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase gradient 10 min 30-100% acetonitrile + 0.1% H₃PO₄; detector UV 254 nm; sample concentration 0.9 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for C₁₃H₁₇IN₂O₃: C 41.51, H 4.55, N 7.45. Found: C 41.51, H 4.49, N 7.38.

Example 176

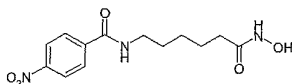
15 6-(4-Nitro-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/36)



Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 4-nitro-benzoic acid (1/36), yield 56%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.18-1.89(m, 6H); 2.34(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.38(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 4.49(bs, 1H); 7.94(d, J=9.0 Hz, 2H); 8.29(d, J=9.0 Hz, 2H).

Example 177

N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-4-nitrobenzamide (PX106495)



25 Using an analogous method, the title compound was obtained from 6-(4-nitro-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/36), m.p. 139.5-141°C. ¹H NMR

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

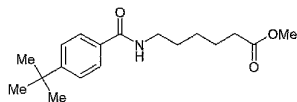
- 232 -

(DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 1.20-1.38(m, 2H); 1.40-1.64(m, 4H); 1.95(t, J=7.2 Hz, 2H); 3.20-3.30(m, 2H); 8.06(d, J=9.0 Hz, 2H); 8.30(d, J=9.0 Hz, 2H); 8.67(s, 1H); 8.79(t, J=6.0 Hz, 1H); 10.34(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 25% acetonitrile – 75%

- 5 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 270 nm; sample concentration 1.0 mg/ml; flow rate 0.8 ml/min). Anal. Calcd for C₁₃H₁₇N₃O₅: C 52.88, H 5.80, N 14.23. Found: C 52.81, H 5.73, N 14.24.

Example 178

- 10 6-(4-tert-Butyl-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/37)

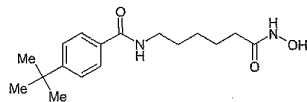


Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 4-tert-butyl-benzoic acid (1/37), yield 66%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ : 1.18-1.78(m, 6H); 1.25(s, 9H); 2.29(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.43(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.63(s, 3H);

- 15 6.43(bs, 1H); 7.43(d, J=8.0 Hz, 2H); 7.74(d, J=8.0 Hz, 2H).

Example 179

- 4-tert-Butyl-N-(5-hydroxycarbonylpentyl)benzamide (PX106496)



- 20 Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-(4-tert-butyl-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/37), m.p. 150-151.5°C. ¹H NMR (DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 1.20-1.38(m, 11H); 1.40-1.64(m, 4H); 1.94(t, J=7.2 Hz, 2H); 3.21(q, J=6.0 Hz, 2H); 7.45(d, J=8.6 Hz, 2H); 7.76(d, J=8.6 Hz, 2H); 8.36(t, J=6.0 Hz, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₁₈
- 25 column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 35% acetonitrile – 65% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 230 nm; sample

WO 02/26696

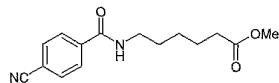
PCT/GB01/04329

- 233 -

concentration 1.0 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for $C_{17}H_{26}N_2O_3$: C 66.64, H 8.55, N 9.14. Found: C 66.02, H 8.56, N 9.08.

Example 180

- 5 6-(4-Cyano-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (**3/38**)

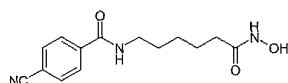


Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 4-cyano-benzoic acid (**1/38**), yield 75%. ^1H NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ : 1.16-1.92(m, 6H); 2.34(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.47(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 6.43(bs, 1H);

- 10 7.72(d, J=9.0 Hz, 2H); 7.89(d, J=9.0 Hz, 2H).

Example 181

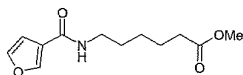
- 4-Cyano-N-(5-hydroxycarbamoylpentyl)-benzamide (**PX106497**)



- 15 Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-(4-cyano-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (**3/38**), m.p. 234-236°C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 1.20-1.38(m, 2H); 1.40-1.64(m, 4H); 1.94(t, J=7.2 Hz, 2H); 3.25(q, J=6.0 Hz, 2H); 7.90-8.15(m, 4H); 8.62-8.78(m, 2H); 10.34(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 2.5 % (column size 4.6 x 20 150 mm; mobile phase gradient 10 min 30-100% acetonitrile + 0.1% H_3PO_4 ; detector UV 230 nm; sample concentration 0.9 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for $C_{14}H_{17}N_3O_3$: C 61.08, H 6.22, N 15.26. Found: C 60.62, H 6.23, N 14.82.

Example 182

- 25 6-[(Furan-3-carbonyl)-amino]-hexanoic acid methyl ester (**3/39**)



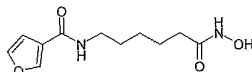
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 234 -

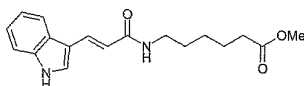
Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from furan-3-carboxylic acid (**1/39**), yield 78%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.20-1.87(m, 6H); 2.94(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.41(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.67(s, 3H); 6.65(dd, J=1.8 and 1.0 Hz, 1H); 7.45(t, J=1.8 Hz, 1H); 7.94(m, 1H).

5

Example 183Furan-3-carboxylic acid (5-hydroxycarbamoyl-pentyl)-amide (**PX116219**)

Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-[(furan-3-carbonyl)-amino]-hexanoic acid methyl ester (**3/39**), yield 33%, m.p. 139.5-140.5°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.14-1.40(m, 2H); 1.37-1.60(m, 4H); 1.94(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.10-3.24(m, 2H); 6.82(m, 1H); 7.70(t, J=1.6 Hz, 1H); 8.06-8.20(m, 2H); 8.66(s, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 4 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase gradient 10 min 30-100% acetonitrile + 0.1% H₃PO₄; detector UV 220 nm; sample concentration 0.55 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for C₁₁H₁₆N₂O₅: C 54.99, H 6.71, N 11.66. Found: C 54.86, H 6.76, N 11.55.

20

Example 1846-(3-1H-indol-3-yl-acryloylamino)-hexanoic acid methyl ester (**3/40**)

Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 3-(1H-indol-3-yl)-acrylic acid (**1/40**), yield 42%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.01-1.69(m, 6H); 2.27(t, J=7.0 Hz, partly overlapped with DMSO signal); 3.00-3.32(m, overlapped with H₂O signal); 3.51(s, 3H); 6.58(d, J=16.0 Hz, 1H); 6.00-7.45(m, 3H); 7.58(d, J=16.0 Hz, 1H); 7.69-7.94(m, 3H); 10.47(s, 1H).

25

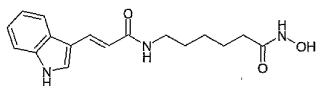
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 235 -

Example 185

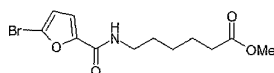
N-(5-Hydroxycarbonyl-pentyl)-3-(1-N-indol-3-yl)-acrylamide (PX116220)



Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-(3-1H-indol-3-yl-acryloylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/40), yield 32%, m.p. 92-94°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.20-1.62(m, 6H); 1.95(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.16(q, J=6.0 Hz, 2H); 6.60(d, J=15.8 Hz, 1H); 7.10-7.24(m, 2H); 7.39-7.50(m, 1H); 7.58(d, J=15.8 Hz, 1H); 7.73(d, J=2.6 Hz, 1H); 7.80-7.94(m, 2H); 8.66(d, J=1.6 Hz, 1H); 10.34(s, 1H); 11.52(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 3.4 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 25% acetonitrile – 75% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 220 nm; sample concentration 0.25 mg/ml; flow rate 1.3 ml/min). Anal. Calcd for C₁₇H₂₁N₃O₃ * H₂O: C 61.25, H 6.95, N 12.60. Found: C 61.49, H 6.84, N 13.04.

Example 186

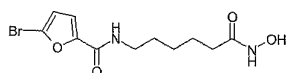
6-[[5-Bromo-furan-2-carbonyl]-amino]-hexanoic acid methyl ester (3/41)



Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 5-bromo-furan-2-carboxylic acid (1/41), yield 59%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.14-1.98(m, 6H); 2.34(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.43(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.67(s, 3H); 6.34(br s, 1H); 6.45(d, J=4.0 Hz, 1H); 7.07(d, J=4.0 Hz, 1H).

Example 187

5-Bromo-furan-2-carboxylic acid (5-hydroxycarbonyl-pentyl)-amide (PX116221)



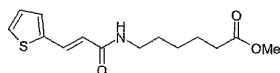
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 236 -

Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-[(5-bromo-furan-2-carbonyl)-amino]-hexanoic acid methyl ester (**3/41**), yield 60%, m.p. 122-124°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.14-1.60(m, 6H); 1.93(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.17(q, J=6.2 Hz, 2H); 6.31(d, J=3.6 Hz, 1H); 7.10(d, J=3.6 Hz, 1H); 8.40(t, J=5.8 Hz, 1H); 8.66(s, 1H); 10.32(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 25% acetonitrile – 75% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 254 nm; sample concentration 0.8 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₁H₁₅BrN₂O₄: C 41.40, H 4.74, N 8.78. Found: C 41.39, H 4.67, N 8.77.

10

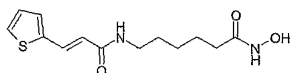
Example 1886-(3-Thiophen-2-yl-acryloylamino)-hexanoic acid methyl ester (**3/42**)

Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 3-thiophen-2-yl-acrylic acid (**1/42**), yield 63%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.16-1.75(m, 6H); 2.31(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.37(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 5.92(br s, 1H); 6.42(d, J=16.0 Hz, 1H); 7.10(dd, J=4 and 2.0 Hz, 1H); 7.38(d, J=4.0 Hz, 1H); 7.58(d, J=2.0 Hz, 1H); 7.81(d, J=16.0 Hz, 1H).

20

Example 189

N-(5-Hydroxycarbonyl-pentyl)-3-thiophen-2-yl-acrylamide (PX117247)



Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-(3-thiophen-2-yl-acryloylamino)-hexanoic acid methyl ester (**3/42**), yield 73%, m.p. 151-153°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.16-1.60(m, 6H); 1.94(t, J=7.2 Hz, 2H); 3.13(q, J=5.8 Hz, 2H); 6.37(d, J=15.6 Hz, 1H); 7.09(dd, J=5.2 and 3.5 Hz, 1H); 7.35(d, J=3.5 Hz, 1H); 7.54(d, J=15.6 Hz, 1H); 7.58(d, J=5.2 Hz, 1H); 8.08(t, J=5.6 Hz, 1H); 8.67(s, 1H); 10.34(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 4 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 30% acetonitrile – 70%

25

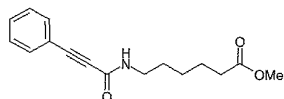
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 237 -

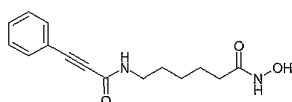
0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 270 nm; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for $C_{13}H_{18}N_2O_3S$: C 55.30, H 6.43, N 9.92. Found: C 55.56, H 6.41, N 9.75.

5

Example 1906-(3-Phenyl-propynoylamino)-hexanoic acid methyl ester (**3/43**)

Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from phenyl-propynoic acid (**1/43**), yield 89%. ^1H NMR ($CDCl_3$, HMDSO), δ : 1.25-1.92(m, 6H);

10 2.34(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.34(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 7.27-7.63(m, 5H).

Example 1913-Phenyl-propynoic acid (5-hydroxycarbamoyl-pentyl)-amide (**PX117415**)

15 Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-(3-phenyl-propynoylamino)-hexanoic acid methyl ester (**3/43**), yield 70%, m.p. 112-113°C. ^1H NMR ($DMSO-d_6$, HMDSO), δ : 1.15-1.55(m, 6H); 1.94(t, J=7.2 Hz, 2H); 3.10(q, J=6.2 Hz, 2H); 7.39-7.61(m, 5H); 8.66(s, 1H); 8.76(t, J=5.4 Hz, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C_{18} column: impurities 1.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 30% acetonitrile – 70% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for $C_{15}H_{18}N_2O_3$: C 65.68, H 6.61, N 10.21. Found: C 65.49, H 6.61, N 10.24.

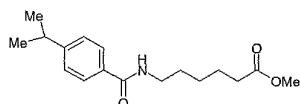
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 238 -

Example 192

6-(4-isopropyl-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/44)



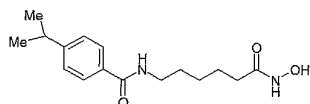
Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 4-

- 5 isopropyl-benzoic acid (1/44), yield 68%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.23(d, J=7.0 Hz, 6H); 1.36-1.85(m, 6H); 2.32(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.92(dq, J=7.0 Hz, 1H); 3.43(q, J=6.0 Hz, 1H); 3.63(s, 3H); 6.20(br s, 1H); 7.25(d, J=8.0 Hz, 2H); 7.69(d, J=8.0 Hz, 2H).

10

Example 193

N-[6-(Hydroxyamino)-6-oxohexyl]-4-isopropylbenzamide (PX117421)



Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-(4-

- 15 isopropyl-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/44), yield 81%, m.p. 127.5-128°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.14-1.35(m, 2H); 1.20(d, J=6.8 Hz, 6H); 1.38-1.60(m, 4H); 1.94(t, J=7.2 Hz, 2H); 2.93(hept, J=6.8 Hz, 1H); 3.24(q, J=6.2 Hz, 2H); 7.31(d, J=8.2 Hz, 2H); 7.75(d, J=8.2 Hz, 2H); 8.43(t, J=5.6 Hz, 1H); 8.66(s, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 1.7 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 40% acetonitrile - 60% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 254 nm; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₈H₂₄N₂O₃: C 65.73, H 8.27, N 9.58. Found: C 65.54, H 8.29, N 9.55.
- 20

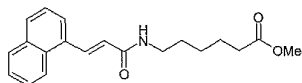
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 239 -

Example 194

6-(3-Naphthalen-1-yl-acryloylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/45)

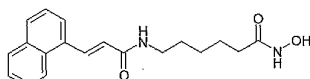


Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 3-naphthalen-1-yl-acrylic acid (1/45), yield 65%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.13-1.87(m, 6H); 2.29(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.90(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 6.00(br s, 1H); 6.47(d, J=16.0 Hz, 1H); 7.29-7.94(m, 6H); 8.00-8.27(m, 1H); 8.43(d, J=16.0 Hz, 1H).

10

Example 195

N-(5-Hydroxycarbonyl-pentyl)-3-naphthalen-1-yl-acrylamide (PX117441)



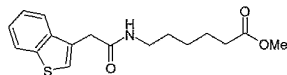
Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-(3-naphthalen-1-yl-acryloylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/45), yield 89%, m.p.

135-137°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.19-1.37(m, 2H); 1.39-1.62(m, 4H); 1.96(t, J=7.1 Hz, 2H); 3.12-3.27(m, 2H); 6.68(d, J=15.6 Hz, 1H); 7.50-7.68(m, 3H); 7.77(d, J=7.0 Hz, 1H); 7.92-8.20(m, 2H); 8.19(d, J=15.6 Hz, 1H); 8.12-8.31(m, 2H); 8.70(s, 1H); 10.37(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 3.2 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase 50% – 100% MeOH + 0.1 % H₃PO₄; detector UV 230 nm; sample concentration 1.0 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₉H₂₂N₂O₃: C 69.92, H 6.79, N 8.58. Found: C 69.73, H 6.78, N 8.54.

25

Example 196

6-(2-Benzo[b]thiophen-3-yl-acetylamin)-hexanoic acid methyl ester (3/46)



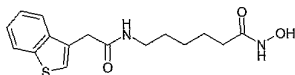
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 240 -

Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from benzo[b]thiophen-3-yl-acetic acid (**1/46**), yield 82%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 0.94-1.74(m, 6H); 2.20(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.16(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 3.78(s, 2H); 5.49(br s, 1H); 7.29-7.49(m, 3H); 7.74-8.20(m, 2H).

5

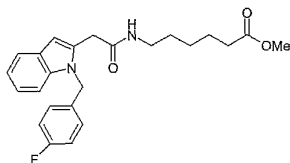
Example 1976-(2-Benzothiophen-3-yl-acetylamino)-hexanoic acid hydroxyamide (**PX117442**)

Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-(2-benzo[b]thiophen-3-yl-acetylamino)-hexanoic acid methyl ester (**3/46**), yield 57%, m.p. 113-115°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.12-1.56(m, 6H); 1.91(t, J=7.3 Hz, 2H); 3.04(q, J=6.4 Hz, 2H); 3.66(s, 2H); 7.30-7.51(m, 3H); 7.78-7.88(m, 1H); 7.90-8.00(m, 1H); 8.14(t, J=5.6 Hz, 1H); 8.67(d, J=1.4 Hz, 1H); 10.34(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 2 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 30% acetonitrile – 70% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 230 nm; sample concentration 1.0 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for C₁₆H₂₀N₂O₃S: C 59.98, H 6.29, N 8.47. Found: C 59.95, H 6.25, N 8.77.

15

Example 198

20 6-[2-[1-(4-Fluoro-benzyl)-1H-indol-3-yl]-acetylamino]-hexanoic acid methyl ester (**3/47**)



Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from [1-(4-fluoro-benzyl)-1H-indol-3-yl]-acetic acid (**1/47**), yield 92%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 0.98-1.72(m, 6H); 2.20(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.16(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.36(s, 3H); 3.69(s, 2H); 5.27(s, 2H); 5.63(br s, 1H); 6.87-7.67(m, 9H).

25

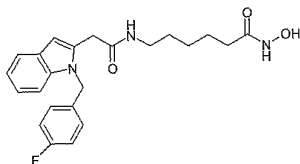
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 241 -

Example 199

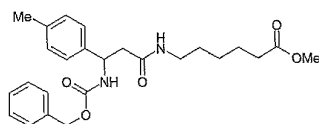
6-[2-[1-(4-Fluorobenzyl)-1H-indol-3-yl]-acetylamino]-hexanoic acid hydroxyamide
(PX117721)



- 5 Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-[2-[1-(4-fluoro-benzyl)-1H-indol-3-yl]-acetylamino]-hexanoic acid methyl ester (3/47), yield 51%, m.p. 74-76°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.12-1.55(m, 6H); 1.91(t, J=7.3 Hz, 2H); 3.02(q, J=7.4 Hz, 2H); 3.48(s, 2H); 5.35(s, 2H); 6.94-7.34(m, 7H); 7.41(br d, J=6.6 Hz, 1H); 7.55(dd, J=6.6 and 1.2 Hz, 1H); 7.91(t, J=4.8 Hz, 1H); 8.65(s, 1H); 10.32(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 35% acetonitrile – 65% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 230 nm; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for C₂₃H₂₆FN₃O₃: C 67.14, H 6.37, N 10.21. Found: C 66.29, H 6.28, N 10.15.
- 10
- 15

Example 200

6-(3-Benzyloxycarbonylamino-3-p-tolyl-propionylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/48)



- 20 Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 3-benzyloxycarbonylamino-3-p-tolyl-propionic acid (1/48), yield 78%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 0.94-1.74(m, 6H); 2.25(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.32(s, 3H);

WO 02/26696

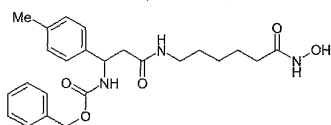
PCT/GB01/04329

- 242 -

2.63(dd, J=6.0 and 4.0 Hz, 2H); 3.12(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 4.87-5.16(m, 1H); 5.07(s, 2H); 5.49(br s, 1H); 6.27-6.52(m, 1H); 7.14(s, 4H); 7.34(s, 5H).

Example 201

- 5 [2-(5-Hydroxycarbonyl-pentylcarbamoyl)-1-p-tolyl-ethyl]-carbamic acid benzyl ester (PX117729)

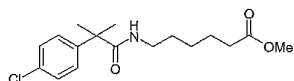


- Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-(3-benzyloxycarbonylamino-3-p-tolyl-propionylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/48), yield 69%, m.p. 146-148°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.02-1.50(m, 6H); 1.89(t, J=7.6 Hz, 2H); 2.25(s, 3H); 2.34-2.60(m, overlapped with a signal of DMSO, 2H); 2.86-3.01(m, 2H); 4.84-4.98(m, 1H); 4.95(d, J=12.8 Hz, 1H); 4.98(d, J=12.8 Hz, 1H); 7.09(d, J=8.4 Hz, 2H); 7.16(d, J=8.4 Hz, 2H); 7.32(s, 5H); 7.72(t, J=5.7 Hz, 1H); 7.77(d, J=8.8 Hz, 1H); 8.64(s, 1H); 10.31(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 4.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 40% acetonitrile – 60% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for C₂₄H₃₁N₃O₅: C 65.29, H 7.08, N 9.52. Found: C 65.64, H 7.10, N 9.17.

20

Example 202

- 6-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-methyl-propionylamino]-hexanoic acid methyl ester (3/49)



- Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 2-(4-chloro-phenyl)-2-methyl-propionic acid (1/49), yield 87%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.07-1.76(m, 6H); 1.43(s, 6H); 2.27(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.14(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 5.14(br s, 1H); 7.62(s, 4H).

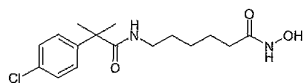
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 243 -

Example 203

6-[2-(4-Chlorophenyl)-2-methyl-propionylamino]-hexanoic acid hydroxyamide
(PX117722)

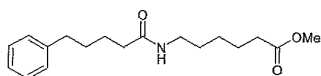


5 Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-[2-(4-chloro-phenyl)-2-methyl-propionylamino]-hexanoic acid methyl ester (3/49), yield 79%, m.p. 102-104°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.03-1.22(m, 2H); 1.25-1.54(m, 4H); 1.41(s, 6H); 1.90(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.99(q, J=6.2 Hz, 2H); 7.25-7.40(m, 5H); 8.64(s, 1H); 10.31(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 3 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 35% acetonitrile – 65% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for C₁₆H₂₃ClN₂O₃: C 58.80, H 7.09, N 8.57. Found: C 58.56, H 7.06, N 8.57.

15

Example 204

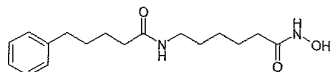
6-(5-Phenyl-pentanoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/50)



20 Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 5-phenyl-pentanoic acid (1/50), yield 35%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.22-1.81 (m, 10H); 2.02-2.41 (m, 4H); 2.49-2.75 (m, 2H); 3.22 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65 (s, 3H); 5.52 (br s, 1H); 7.05-7.38 (m, 5H).

Example 205

25 6-(5-Phenyl-pentanoylamino)-hexanoic acid hydroxyamide (PX117261)

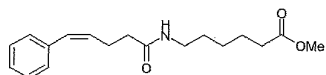


WO 02/26696

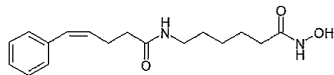
PCT/GB01/04329

- 244 -

- Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-(5-phenyl-pentanoylamino)-hexanoic acid methyl ester (**3/50**), yield 52%, m.p. 97-98°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.09-1.61 (10H, m, CH₂); 1.91 (2H, t, J=7.3 Hz, CH₂); 2.06 (2H, t, J=6.7 Hz, CH₂); 2.56 (2H, t, J=7.2 Hz, CH₂, overlapped with a signal of DMSO); 2.99 (2H, q, J=6.3 Hz, NCH₂); 7.11-7.34 (5H, m, C₆H₅); 7.75 (1H, t, J=5.4 Hz, NH); 8.67 (1H, s, NH); 10.33 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1 M phosphate buffer (40:60), pH 2.5; detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₇H₂₆N₂O₃: C 66.64, H 8.55, N 9.14. Found: C 66.63, H 8.65, N 9.14.

Example 2066-(5-Phenyl-pent-4Z-enoylamino)-hexanoic acid methyl ester (**3/51**)

- Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 5-phenyl-pent-4Z-enoic acid (**1/51**), yield 29%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.14-1.81 (m, 6H); 2.16-2.38 (m, 4H); 2.52-2.83 (m, 2H); 3.22 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65 (s, 3H); 5.63 (dt, 1H, J=11.4 and 7.0 Hz); 6.47 (d, 1H, J=11.4 Hz); 7.17-7.38 (m, 5H).

Example 207(Z)-N-[6-(Hydroxyamino)-6-oxohexyl]-5-phenyl-4-pentenamide (**PX117444**)

- Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-(5-phenyl-pent-4Z-enoylamino)-hexanoic acid methyl ester (**3/51**), yield 50%, m.p. 101-103°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.12-1.56 (8H, m, CH₂); 1.92 (2H, t, J=6.8 Hz, CH₂); 2.19 (2H, t, J=7.6 Hz, CH₂); 3.00 (2H, q, J=6.0 Hz, NCH₂); 5.60 (1H, dt, J=11.6 and 5.8 Hz, CH=); 6.41 (1H, d, J=11.6 Hz, CH=); 7.18-7.42 (5H,

WO 02/26696

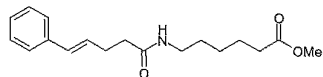
PCT/GB01/04329

- 245 -

- m, C₆H₅); 7.84 (1H, t, J=5.2 Hz, NH); 8.67 (1H, s, NH); 10.34 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities ~1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1 M phosphate buffer (40:60), pH 2.5; detector UV 230 nm; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 0.8 ml/min). Anal. Calcd for C₁₇H₂₄N₂O₃: C 67.08, H 7.95, N 9.20. Found: C 66.96, H 7.91, N 9.10.

Example 208

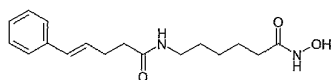
6-(5-Phenyl-pent-4E-enoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/52)



- 10 Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 5-phenyl-pent-4E-enoic acid (1/52), yield 82%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.10-1.78 (m, 6H); 2.07-2.69 (m, 6H); 3.25 (q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65 (s, 3H); 5.53 (br s, 1H); 6.20 (dt, 1H, J=16.0 and 6.0 Hz); 6.49 (d, 1H, J=16.0 Hz); 7.07-7.45 (m, 5H).

Example 209

(E)-N-[6-(Hydroxyamino)-6-oxohexyl]-5-phenyl-4-pentenamide (PX117797)

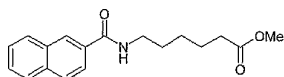


- Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-(5-phenyl-pent-4E-enoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/52), yield 10%, m.p. 131-133°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.12-1.54 (8H, m, 4CH₂); 1.90 (2H, t, J=6.8 Hz, CH₂); 2.10-2.40 (2H, m, CH₂); 3.00 (2H, m, NCH₂); 6.25-6.50 (2H, m, 2CH=); 7.18-7.42 (5H, m, C₆H₅); 7.81 (1H, t, J=5.2 Hz, NH); 8.65 (1H, s, NH); 10.32 (1H, s, OH). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities ~1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile-0.1 M phosphate buffer (40:60), pH 2.5; detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₇H₂₄N₂O₃: C 67.08, H 7.95, N 9.20. Found: C 66.67, H 7.94, N 9.17.

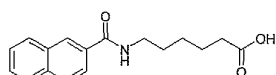
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 246 -

Example 2106-[(Naphthalene-2-carbonyl)amino]hexanoic acid methyl ester (3/53)

(Method J5A) To a solution of 6-aminocaproic acid methyl ester hydrochloride (2c)
 5 (0.500 g, 2.75 mmol) and diisopropyl ethylamine (0.96 ml, 5.5 mmol) in dry
 dimethylformamide (3 ml) 2-naphthoyl chloride (1/53) (0.524 g, 2.75 mmol) in dry
 dimethylformamide (3 ml) was added. The mixture was stirred for three hours at
 room temperature, then diluted with saturated NaCl (30 ml) and extracted with
 ethyl acetate (3 x 25 ml). The organic phase was washed with saturated NaCl (2 x
 10 15 ml) and dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated to give crude title
 compound (0.825 g) which was used in the next step without further purification.

Example 2116-[(Naphthalene-2-carbonyl)-amino]hexanoic acid (4/53)

15 (Method J5B) The crude 6-[(naphthalene-2-carbonyl)amino]hexanoic acid methyl
 ester (3/53) was dissolved in tetrahydrofuran (5 ml) and 1N LiOH (5.5 ml, 5 mmol)
 was added. The reaction mixture was stirred for three hours at room temperature
 and acidified with 2N HCl up to pH 3. The mixture was extracted with ethyl acetate
 20 (3 x 20 ml) the organic layer was washed with saturated NaCl (3 x 10 ml) and
 dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated and the residue was
 chromatographed on silica gel with ethyl acetate as eluent to give pure title
 compound (0.618 g, 79%). ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.11-1.77 (6H, m); 2.22-
 2.39 (2H, m); 3.47 (2H, dd, J=7.0 Hz); 6.26 (1H, br s); 7.17(1H, s); 7.33-7.57 (2H,
 25 m); 7.64-7.93 (4H, m); 8.22 (1H, s).

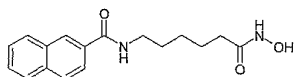
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 247 -

Example 212

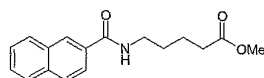
Naphthalene-2-carboxylic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)amide (PX105687)



(Method J5C) A solution of 6-[(naphthalene-2-carbonyl)amino]hexanoic acid
 5 (4/53) (0.618 g, 2.17 mmol) in dry tetrahydrofuran (6 ml) was cooled in ice bath
 under argon atmosphere and 1,1'-carbonyldiimidazole (0.422 g, 2.6 mmol) was
 added. The mixture was stirred for 30 min. and a solution of hydroxylamine (4.35
 mmol) in dry dimethylformamide (3 ml) [the solution of hydroxylamine was made
 from hydroxylamine hydrochloride (0.302 g, 4.35 mmol) and triethylamine (0.61
 10 ml) in dimethylformamide (3 ml) and filtered] was added. After stirring overnight
 the reaction mixture was diluted with saturated NaH_2PO_4 (30 ml) and extracted
 with ethyl acetate (3 x 30 ml). The organic phase was evaporated under reduced
 pressure by adding several times of benzene to remove traces of water. The
 crude product was crystallized successively from ethyl acetate and acetonitrile to
 15 give of the title compound (0.260 g, 40%), m.p. 96-98°C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$,
 HMDSO), δ : 1.21-1.45 (2H, m); 1.46-1.73 (4H, m); 1.89-2.05 (2H, m); 3.25-3.37
 (2H, m); 7.65-7.81 (2H, m); 7.86-8.04 (4H, m); 8.42 (1H, s); 8.56-8.72 (2H, m);
 10.32 (1H, s). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities < 1% (column
 size 3.9 x 150 mm; mobile phase 40% acetonitrile + 60% 0.1 % H_3PO_4 ; detector
 20 UV 220 nm; sample concentration 0.145 mg/ml). Anal. Calcd, %: C 67.98, H 6.71,
 N 9.33; Found, %: C 68.29, H 6.97, N 8.99.

Example 213

Naphthalene-2-carboxylic acid (4-hydroxycarbamoyl-butyl)-amide (PX106492)



25 5-[Naphthalene-2-carbonyl]-amino]pentanoic acid methyl ester (3/54) was
 obtained from 2-naphthoyl chloride (1/53) and methyl 5-aminopentanoate
 hydrochloride (2b) by the following method. Yield 83%. ^1H NMR (CDCl_3 , HMDS),

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

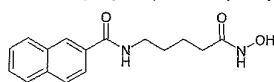
- 248 -

δ : 1.41-1.89(m, 4H); 2.23-2.52(m, 2H); 3.32-3.60(m, 2H); 3.67(s, 3H); 6.60(br s, 1H); 7.36-7.63(m, 2H); 7.72-8.00(m, 4H); 8.27(s, 1H).

(Method J6) To a solution of ω -amino acid methyl ester hydrochloride (**2b**, **2c**, **2f** or **2g**) (2.75 mmol) and diisopropyl ethylamine (0.96 ml, 5.5 mmol) in anhydrous N,N-dimethylformamide (3 ml) an appropriate carboxylic acid chloride (**1/53** or **1/57**) (2.75 mmol) in dimethylformamide (3 ml) was added. The mixture was stirred for 3 hours at room temperature, diluted with brine (30 ml) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 ml). The organic phase was washed with brine (2 x 15 ml), dried (Na_2SO_4) and the solvent was evaporated. The residue was purified on silica gel (20 g) with chloroform-ethyl acetate as eluent, affording the corresponding amidoester derivative **3/54** – **3/57**.

Example 214

15 Naphthalene-2-carboxylic acid (4-hydroxycarbonyl-butyl)-amide (**PX106492**)



Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 5-[naphthalene-2-carbonyl]-amino]pentanoic acid methyl ester (**3/54**).

20

Yield 92%. M.p. 155-156°C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 1.44-1.62(m, 4H); 1.94-2.06(m, 2H); 3.20-3.30(m, 2H); 7.52-7.64(m, 2H); 7.86-8.08(m, 4H); 8.43(s, 1H); 8.58-8.75(m, 2H); 10.36(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry $_{18}$ column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 30% acetonitrile + 70% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 230 nm; sample concentration 0.4 mg/ml). Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C 67.12, H 6.34, N 9.78. Found: C 67.00, H 6.33, N 9.83.

25

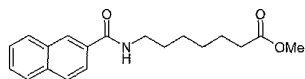
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 249 -

Example 215

7-[Naphthalene-2-carbonyl]-amino]heptanoic acid methyl ester (3/55)

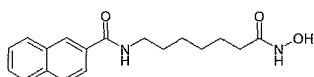


Using an analogous method (J6), the title compound was obtained from 2-naphthoyl chloride (**1/53**) and methyl 7-aminoheptanoate hydrochloride (**2f**). Yield 85%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDS), δ: 1.16-1.83(m, 8H); 2.32(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.49(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 6.32(br s, 1H); 7.40-7.56(m, 2H); 7.72-8.05(m, 4H); 8.27(s, 1H).

10

Example 216

Naphthalene-2-carboxylic acid (6-hydroxycarbonyl-hexyl)-amide (PX106493)

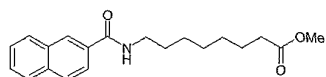


Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 7-[(naphthalene-2-carbonyl)-amino]-heptanoic acid methyl ester (**3/55**). Yield 97%. M.p. 136-137°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.48-1.62(m, 8H); 1.95(t, J=6.8 Hz, 2H); 3.20-3.30(m, 2H); 7.52-7.64(m, 2H); 7.86-8.08(m, 4H); 8.43(s, 1H); 8.52-8.68(m, 2H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry 18 column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 35% acetonitrile + 65% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 230 nm; sample concentration 0.4 mg/ml). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂O₃: C 68.77, H 7.05, N 8.91. Found: C 68.50, H 7.08, N 8.96.

20

Example 217

8-[(Naphthalene-2-carbonyl)-amino]-octanoic acid methyl ester (3/56)



25

WO 02/26696

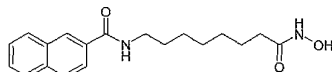
PCT/GB01/04329

- 250 -

Using an analogous method (J6), the title compound was obtained from 2-naphthoyl chloride (1/53) and methyl 8-amino octanoate hydrochloride (2g). Yield 93%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDS), δ: 0.98-1.89(m, 10H); 2.34(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.47(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 6.31(br s, 1H); 7.40-7.52(m, 2H); 7.72-8.00(m, 4H); 8.27(s, 1H).

Example 218

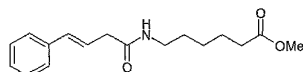
Naphthalene-2-carboxylic acid (7-hydroxycarbamoyl-heptyl)-amide (PX106515)



10 Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 8-[(naphthalene-2-carbonyl)-amino]-octanoic acid methyl ester (3/56). Yield 84%. M.p. 138-139°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.14-1.66(m, 10H); 1.95(t, J=7.2 Hz, 2H); 3.22-3.30(m, 2H); 7.53-7.65(m, 2H); 7.87-8.08(m, 4H); 8.43(s, 1H); 8.55-8.71(m, 2H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: 15 impurities 2 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase gradient 10 min 30-100% acetonitrile + 0.1% H₃PO₄; detector UV 230 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for C₁₉H₂₄N₂O₃: C 69.49, H 7.37, N 8.53. Found: C 69.20, H 7.40, N 8.52.

Example 219

6-(4-Phenyl-but-3-enoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/57)

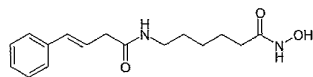


Using an analogous method (J6), the title compound was obtained from 4-phenyl-but-3-enoyl chloride (1/57) and methyl 6-amino hexanoate hydrochloride (2c). Yield 48%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.12-1.81 (6H, m); 2.29 (2H, t, J=7.0 Hz); 3.14 (2H, d, J=6.2 Hz); 3.26 (2H, q, J=6.5 Hz); 3.64 (3H, s); 5.65 (1H, br s); 6.27 (1H, dt, J=6.2 and 16.0 Hz); 6.57 (1H, d, J=16.0 Hz); 7.21-7.52 (5H, m).

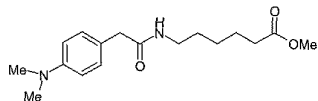
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 251 -

Example 220(E)-N-[6-(Hydroxyamino)-6-oxohexyl]-4-phenyl-3-butenamide (**PX116211**)

(Method J7) To a mixture of 6-(4-phenyl-but-3-enoylamino)-hexanoic acid methyl ester (**3/57**) (100 mg, 0.35 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (96 mg, 1.38 mmol) in methanol (1 ml) the 3.43 N solution of sodium methylate (0.61 ml, 2.1 mmol) in methanol was added. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature, diluted with saturated NaH_2PO_4 (10 ml), and extracted with ethyl acetate (2 x 20 ml). The organic extracts were combined, washed with brine, and dried (Na_2SO_4). The solvent was evaporated and the residue was crystallized from ethyl acetate to give the title product, yield 66%. M.p. 127-128°C (from ethyl acetate). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 1.07-1.68 (m, 6H); 1.78-2.06 (m, 2H); 2.03 (t, 2H, $J=6.6$ Hz); 2.85-3.18 (m, 4H); 6.30 (dd, 1H, $J=16.1$ and 6.0 Hz); 6.48 (d, 1H, $J=16.1$ Hz); 7.14-7.53 (m, 5H); 7.85 (t, 1H, $J=5.8$ Hz); 8.63 (br s, 1H); 10.32 (br s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 2 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase 0.1% H_3PO_4 , gradient from 50:50 to 90:10; detector UV 254 nm; sample concentration 0.75 mg/ml, flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C 66.19, H 7.64, N 9.65. Found: C 66.19, H 7.69, N 9.67.

Example 2216-[2-(4-Dimethylamino-phenyl)-acetylaminol]-hexanoic acid methyl ester (**3/58**)

The title compound was obtained from (4-dimethylamino-phenyl)-acetic acid (**1/58**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**2c**) by the following method. Yield 73%. ^1H NMR (CDCl_3 , HMDSO), δ : 1.16-1.92(m, 6H); 2.34(t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.03(s, 6H); 3.22(s, 2H); 3.43(q, $J=6.0$ Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 6.00(bs, 1H); 6.69(d, $J=9.0$ Hz, 2H); 7.79(d, $J=9.0$ Hz, 2H).

WO 02/26696

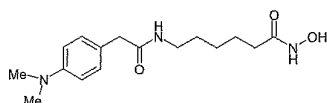
PCT/GB01/04329

- 252 -

(Method J8) To a solution of appropriate carboxylic acid **1/58**, **1/59**, **1/60**, **1/61** (2.0 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 ml) under argon atmosphere triethylamine (0.36 ml, 2.6 mmol) was added and the mixture was cooled in an ice bath. Then to the reaction mixture iso-butylchloroformate (0.3 ml, 2.3 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for 20 min at ice bath temperature. At the same time, a suspension of methyl 6-aminocaproate hydrochloride (**2c**) (364 mg, 2 mmol), anhydrous tetrahydrofuran (3 ml) and triethylamine (0.31 ml, 2.2 mmol) was prepared and stirred for 20 min at room temperature. This suspension to the above prepared reaction mixture of activated ester was added. The resulting mixture was stirred at ice bath temperature for 15 min and 1 hour at room temperature, then diluted with brine (50 ml) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 ml). The organic phase was washed with brine, 5% NaHCO₃, brine, saturated KH₂PO₄ and brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and the solvent was evaporated. The residue was purified on silica gel (20 g) with chloroform-ethyl acetate as eluent affording title products **3/58**, **3/59**, **3/60**, **3/61**.

Example 222

6-[2-(4-Dimethylamino-phenyl)-acetyl-amino]-hexanoic acid hydroxyamide

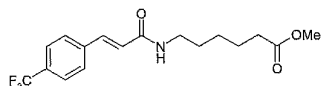
(PX117458)

Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-[2-(4-dimethylamino-phenyl)-acetyl-amino]-hexanoic acid methyl ester (**3/58**). Yield 39%. M.p. 124-126°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.11-1.56(m, 6H); 1.91(t, J=7.4 Hz, 2H); 2.84 (s, 6H); 2.98(q, J=6.4 Hz, 2H); 3.22(s, 2H); 6.64 (d, J=8.6 Hz, 2H); 7.04(d, J=8.6 Hz, 2H); 7.85(t, J=5.4 Hz, 1H); 8.66(s, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry 18 column: impurities 1.2 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 5% acetonitrile - 95% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 215 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.2 ml/min). Anal. Calcd for C₁₈H₂₅N₃O₃: C 62.52, H 8.20, N 13.67. Found: C 62.32, H 8.21, N 13.68.

WO 02/26696

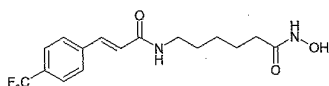
PCT/GB01/04329

- 253 -

Example 2236-[3-(4-Trifluoromethyl-phenyl)acryloylamino]-hexanoic acid methyl ester (**3/59**)

- 5 Using an analogous method (J8), the title compound was obtained from (3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acrylic acid (**1/59**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**2c**). Yield 80%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.14-1.87(m, 6H); 2.32(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.38(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 5.78(bs, 1H); 6.45(d, J=16.0 Hz, 1H); 7.56-7.72(m, 4H); 7.63(d, J=16.0 Hz, 1H).

10

Example 224N-(5-Hydroxycarbonyl-pentyl)-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acrylamide (**PX117717**)

- 15 Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)acryloylamino]-hexanoic acid methyl ester (**3/59**). Yield 37%. M.p. 132-134°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.15-1.62(m, 6H); 1.94(t, J=7.4 Hz, 2H); 3.16(q, J=6.2 Hz, 2H); 6.74(d, J=16.2 Hz, 1H); 7.47(d, J=16.2 Hz, 1H); 7.77(s, 4H); 8.20(t, J=5.4 Hz, 1H); 8.66(d, J=1.4 Hz, 1H); 10.34(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry 18 column: impurities 1.2 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 40% acetonitrile – 60% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 254 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₆H₁₉F₃N₂O₃: C 55.81, H 5.56, N 8.14. Found: C 55.50, H 5.58, N 8.19.
- 20

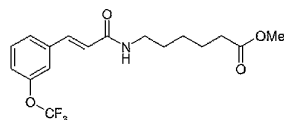
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 254 -

Example 225

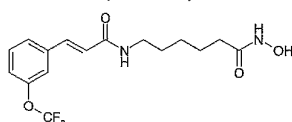
6-[3-(3-Trifluoromethoxy-phenyl)-acryloylamino]-hexanoic acid methyl ester (3/60)



Using an analogous method (J8), the title compound was obtained from 3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-acrylic acid (1/60) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 83%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.20-1.85(m, 6H); 2.29(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.38(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.60(s, 3H); 5.88(bs, 1H); 6.41(d, J=16.0 Hz, 1H); 7.18-7.49(m, 4H); 7.63(d, J=16.0 Hz, 1H).

Example 226

N-(5-Hydroxycarbamoyl-pentyl)-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-acrylamide (PX117718)



Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-[3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-acryloylamino]-hexanoic acid methyl ester (3/60). Yield 30%. M.p. 109-111°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.14-1.62(m, 6H); 1.94(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.15(q, J=6.2 Hz, 2H); 6.70(d, J=16.2 Hz, 1H); 7.30-7.44(m, 1H); 7.44(d, J=16.2 Hz, 1H); 7.46-7.66(m, 3H); 8.13(t, J=5.4 Hz, 1H); 8.67(s, 1H); 10.34(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry 18 column: impurities 1.2 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 40% acetonitrile – 60% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 215 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₆H₁₈F₃N₂O₄: C 53.33, H 5.31, N 7.77. Found: C 53.47, H 5.45, N 7.77.

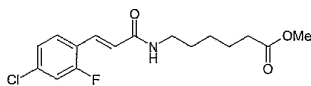
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 255 -

Example 227

6-[3-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-acryloylamino]-hexanoic acid methyl ester (3/61)

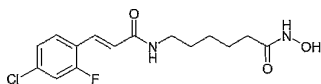


Using an analogous method (J8), the title compound was obtained from 3-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-acrylic acid (1/61) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 76%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.16-1.85(m, 6H); 2.32(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.40(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 5.80(bs, 1H); 6.52(d, J=16.0 Hz, 1H); 7.00-7.54(m, 3H); 7.56(d, J=7.0 Hz, 1H).

10

Example 228

3-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-N-(5-hydroxycarbonyl-pentyl)-acrylamide (PX117719)



Using an analogous method (J4B), the title compound was obtained from 6-[3-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-acryloylamino]-hexanoic acid methyl ester (3/61). Yield 27%. M.p. 155-157°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.16-1.60(m, 6H); 1.94(t, J=7.3 Hz, 2H); 3.15(q, J=6.2 Hz, 2H); 6.72(d, J=16.0 Hz, 1H); 7.35(dd, J=8.4 and 2.2 Hz, 1H); 7.42(d, J=16.0 Hz, 1H); 7.53(dd, J=11.0 and 2.2 Hz, 1H); 7.68(t, J=8.4 Hz, 1H); 8.23(t, J=5.4 Hz, 1H); 8.67(d, J=1.8 Hz, 1H); 10.34(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry 18 column: impurities 1.2 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 50-100% acetonitrile + 0.1 % H₃PO₄; detector UV 270 nm; sample concentration 1.0 mg/ml, flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₅H₁₈ClFN₂O₃: C 54.80, H 5.52, N 8.52. Found: C 54.60, H 5.55, N 8.60.

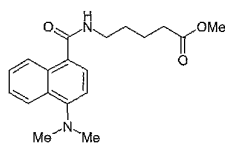
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 256 -

Example 229

5-[[[4-(Dimethylamino)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-pentanoic acid methyl ester (3/62)



- 5 (Method J9A) To the mixture of 4-(dimethylamino)-1-naphthalenecarboxylic acid (1/62) (0.32 g, 1.5 mmol) and N-hydroxysuccinimide (0.21 g, 1.8 mmol) in methylene chloride (10 ml), dicyclohexylcarbodiimide (0.37 g, 1.8 mmol) in methylene chloride (2 ml) was added. A white precipitate appeared. The reaction mixture was after 0.5 h filtered through a pad of Celite® into the solution of methyl
- 10 5-aminopentanoate hydrochloride (2b) (0.33 g, 1.9 mmol) in methylene chloride, followed by the addition of triethylamine (2.6 ml, 19 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, evaporated, suspended in water and extracted with 3 portions of ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed and the residue (0.55 g) was
- 15 purified on silica gel with light petrol – ethyl acetate (2:1) as eluent to give the title compound (0.31 g, 63 %), R_f 0.48 (light petrol-ethyl acetate 1:1). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆, TMS) δ: 1.51-1.59 (4H, m), 2.38 (2H, t, 6.9 Hz), 2.85 (6H, s), 3.26-3.36 (m, overlapped with a signal from DMSO), 3.61 (3H, s), 7.08 (1H, d, 7.6 Hz), 7.48-7.57 (3H, m), 8.15-8.27 (2H, m), 8.43 (1H, t, br).

20

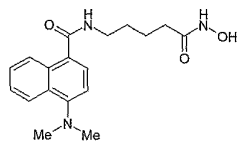
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 257 -

Example 230

4-(Dimethylamino)-N-[5-(hydroxyamino)-5-oxopentyl]-1-naphthamide (PX082534)



(Method J9B) To the solution of 5-[[[4-(dimethylamino)-1-

- 5 naphthalenyl]carbonyl]amino]-pentanoic acid methyl ester (3/62) (0.31 g, 0.94 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (0.26 g, 3.8 mmol) in absolute methanol was added NaOMe solution made by dissolving Na (0.18 g, 8 mmol) in absolute methanol. A white precipitate immediately appeared. After 0.5 h the reaction was complete (TLC), and the reaction mixture was evaporated, suspended in 1M
- 10 phosphate buffer (pH 4), and extracted with 3 portions of methylene chloride. The organic phase became turbid, therefore the solvent was removed, and the residue was dried under reduced pressure yielding the crude product (0.27 g). Recrystallisation from acetonitrile gave the title product (0.06 g, 19 %) of acceptable purity. R_f 0.50 (CHCl_3 -MeOH 4:1). M.p. 129 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$,
- 15 TMS) δ : 1.53-1.57 (4H, m), 1.97-2.01 (2H, m), 2.84 (6H, s), 3.32-3.33 (m, overlapped with a signal from DMSO), 7.08 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.46-7.56 (3H, m), 8.14-8.24 (2H, m), 8.39 (1H, br t, $J=5.2$ Hz), 8.69 (1H, br s), 10.37 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry 18 column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 10:90; detector
- 20 UV 220 nm; flow rate 1.3 ml/min). Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: C 65.63, H 7.04, N 12.76. Found: C 65.50, H 6.90, N 12.73.

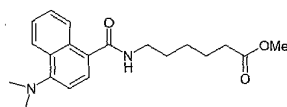
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 258 -

Example 231

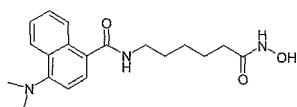
5-[[[4-(Dimethylamino)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-hexanoic acid methyl ester
(3/63)



- 5 Using an analogous method (J9A), the title compound was obtained from 4-(dimethylamino)-1-naphthalenecarboxylic acid (1/62) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 86%. R_f 0.31 (light petrol-ethyl acetate 1:1). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ : 1.30-1.37 (2H, m), 1.50-1.62 (4H, m), 2.33 (2H, t, 7.2 Hz), 2.84 (6H, s), 3.22-3.33 (m, overlapped with a signal of
- 10 DMSO), 3.56 (3H, s), 7.07 (1H, d, 8.0 Hz), 7.46-7.56 (3H, m), 8.14-8.24 (2H, m), 8.38 (1H, t, br).

Example 232

4-(Dimethylamino)-N-[5-(hydroxyamino)-5-oxohexyl]-1-naphthamide (PX089275)

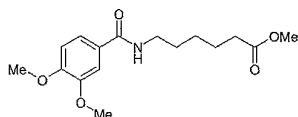


- 15 Using an analogous method (J9B), the title compound was obtained from 5-[[[4-(dimethylamino)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-hexanoic acid methyl ester (3/63). Yield 38%. M.p. 135-136°C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , TMS) δ : 1.31-1.36 (2H, m), 1.50-1.59 (4H, m), 1.97 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.84 (6H, s), 3.22-3.33 (m, overlapped with a signal from DMSO), 7.08 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.46-7.58 (3H, m), 8.14-8.24 (2H, m), 8.38 (1H, br t, $J=5.3$ Hz), 8.69 (1H, br s), 10.36 (1H, br s).
- 20 HPLC analysis on Symmetry 18 column: impurities ~1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 20:80; detector UV 220 nm; flow rate 1.3 ml/min). Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$: C 66.45, H 7.34, N 12.28. Found: C 66.12, H 7.33, N 12.27.
- 25

WO 02/26696

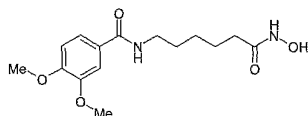
PCT/GB01/04329

- 259 -

Example 2336-[(3,4-Dimethoxybenzoyl)amino]hexanoic acid methyl ester (**3/64**)

Using an analogous method (J9A), the title compound was obtained from veratric acid (**1/64**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**2c**). Yield 86%. R_f 0.53 (ethyl acetate - MeOH 12:1). ^1H NMR (200 MHz, d_6 -DMSO, TMS) δ : 1.21-1.33 (2H, m), 1.43-1.60 (4H, m), 2.31 (2H, t, 7.4 Hz), 3.19-3.25 (2H, m), 3.57 (3H, s), 7.00 (1H, d, 8.0 Hz), 7.42-7.48 (2H, m), 8.32 (1H, t, br, ~5 Hz).

10

Example 234N-[6-(Hydroxyamino)-6-oxohexyl]-3,4-dimethoxybenzamide (**PX116213**)

Using an analogous method (J9B), the title compound was obtained from 6-[(3,4-dimethoxybenzoyl)amino]hexanoic acid methyl ester (**3/64**). Yield 50%. M.p. 133 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, TMS) δ : (DMSO- d_6 , TMS) δ : 1.21-1.33 (2H, m), 1.43-1.54 (4H, m), 1.95 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.19-3.25 (2H, m), 3.80 (6H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.42-7.49 (2H, m), 8.32 (1H, br t, $J=5.3$ Hz), 8.68 (1H, br s), 10.34 (1H, br s). HPLC analysis on Symmetry μ_8 column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 20:80; detector UV 220 nm; flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: C 58.05, H 7.15, N 9.03. Found: C 57.89, H 7.08, N 9.00.

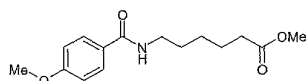
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 260 -

Example 235

6-(4-Methoxy-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/65)

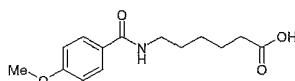


Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 4-methoxy-benzoic acid (1/65) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c). Yield 85%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.35-1.47(m, 2H); 1.55-1.74(m, 4H); 2.29-2.36(m, 2H); 3.38-3.48(m, 2H); 3.66(s, 3H); 3.84(s, 3H); 6.32(bs, 1H); 6.88-6.94(m, 2H); 7.71-7.78(m, 2H).

10

Example 236

6-(4-Methoxy-benzoylamino)-hexanoic acid (4/65)

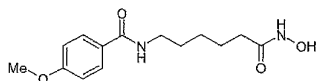


Using an analogous method (J5B), the title compound was obtained from 6-(4-methoxy-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/65). Yield 98%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.35-1.47(m, 2H); 1.55-1.74(m, 4H); 2.29-2.36(m, 2H); 3.38-3.48(m, 2H); 3.84(s, 3H); 6.32(bs, 1H); 6.88-6.94(m, 2H); 7.71-7.78(m, 2H).

15

Example 237

N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-4-methoxybenzamide (PX089276)



20

Using an analogous method (J5C), the title compound was obtained from 6-(4-methoxy-benzoylamino)-hexanoic acid (4/65). Yield 63%. M.p. 131-132°C (from acetonitrile). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.18-1.34 (m, 2H), 1.38-1.58 (m, 4H), 1.92 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.13-3.26 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.97 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.80 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.27 (t, 1H, J = 5.45 Hz), 8.65 (s, 1H), 10.32 (s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities <1 % (column size 4.6 x 150

25

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

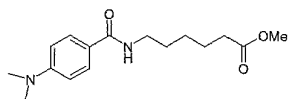
- 261 -

mm; mobile phase gradient 10 min 30-100% acetonitrile + 0.1 % H₃PO₄; detector UV 220 nm; sample concentration 1.0 mg/ml, flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for C₁₄H₂₀N₂O₄: C 59.99, H 7.19, N 9.99. Found: C 60.55, H 7.42, N 9.62.

5

Example 238

6-(4-Dimethylamino-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/66)



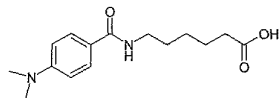
Using an analogous method (J4A), the title compound was obtained from 4-dimethylamino-benzoic acid (1/66) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride

10 (2c). Yield 67%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.16-1.92(m, 6H); 2.34(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.03(s, 6H); 3.43(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 6.00(bs, 1H); 6.69(d, J=9.0 Hz, 2H); 7.79(d, J=9.0 Hz, 2H).

Example 239

15

6-(4-Dimethylamino-benzoylamino)-hexanoic acid (4/66)

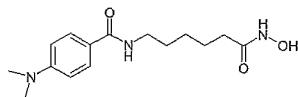


Using an analogous method (J5B), the title compound was obtained from 6-(4-dimethylamino-benzoylamino)-hexanoic acid methyl ester (3/66). Yield 87%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO), δ: 1.16-1.92(m, 6H); 2.34(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.03(s, 6H);

20 3.43(q, J=6.0 Hz, 2H); 5.97 (bs, 1H); 6.69(d, J=9.0 Hz, 2H); 7.79(d, J=9.0 Hz, 2H).

Example 240

4-Dimethylamino-N-(5-hydroxycarbamoylpentyl)benzamide (PX089274)



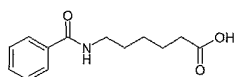
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 262 -

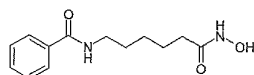
Using an analogous method (J5C), the title compound was obtained from 6-(4-dimethylamino-benzoylamino)-hexanoic acid (**4/66**). Yield 71%. M.p. 137-138°C (from acetonitrile). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.17-1.1.33 (m, 2H), 1.35-1.56 (m, 4H), 1.93 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.95 (s, 6H), 3.11-3.25 (m, 2H), 6.68 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.69 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.01 (t, 1H, J= 5.45 Hz), 8.65 (s, 1H), 10.32 (s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 25% acetonitrile – 75% 0.1 % H₃PO₄; detector UV 220 nm; sample concentration 1.0 mg/ml, flow rate 0.8 ml/min). Anal. Calcd for C₁₅H₂₃N₃O₃: C 61.41, H 7.90, N 14.32. Found: C 61.87, H 8.08, N 14.01.

10

Example 2416-Benzoylamino-hexanoic acid (**4/67**)

(Method J10) To the solution of 6-aminocaproic acid (**2h**) (0.982 g, 7.5 mmol) in water/dioxane (1:1) mixture (30 ml) NaOH (0.8g, 20 mmol) in H₂O (2 ml) and benzoyl chloride (**1/67**) (1.16 ml, 10 mmol) were added. The mixture was stirred for 6 h at room temperature and diluted with brine (150 ml). The mixture was washed with diethyl ether (2 x 25 ml), acidified with conc. HCl to pH 4, and extracted with ethyl acetate (4 x 25 ml). The organic solution was washed with brine (3 x 25 ml), dried (Na₂SO₄) and evaporated. The crude title compound (1.589 g, 90%) was purified by column chromatography on silica gel with chloroform -ethyl acetate (1:2) as eluent. ¹H NMR (CDCl₃, HMDS) δ : 1.18-1.85(m, 6H); 2.34(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.45(q, J=6.0 Hz, 2H); 6.27(bs, 1H); 7.29-7.52(m, 3H); 7.61-7.85(m, 2H); 10.41(bs, 1H).

25

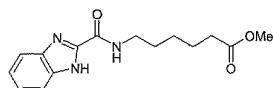
Example 242N-(5-Hydroxycarbamoylpentyl)-benzamide (**PX083449**)

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 263 -

Using an analogous method (J5C), the title compound was obtained from 6-benzoylamino-hexanoic acid (**4/67**) by the method of example 5, yield 26%. M.p. 102-104°C (from acetonitrile). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.15-1.1.30 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 4H), 1.87 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.16 (dd, 2H, J = 7.0 and 5.85 Hz), 7.34-7.50 (m, 3H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.37 (t, 1H, J = 5.45 Hz), 8.60 (s, 1H), 10.27 (s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 1.5 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase gradient 10 min 30-100% acetonitrile + 0.1 % H₃PO₄; detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for C₁₃H₁₈N₂O₃: C 62.38, H 7.25, N 11.19. Found: C 62.96, H 7.47, N 10.65.

Example 243Methyl 6-[(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)amino]hexanoate (**3/68**)

- 15 Using the following method, the title compound was obtained from 1H-benzimidazole-2-carboxylic acid (**1/68**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**2c**), yield 47% (white solid). TLC: single spot at R_f 0.64 (ethyl acetate, detection - UV-254 nm).
- 20 (Method J9A) A solution of carboxylic acid **1/68** – **1/73** (2.75 mmol) in dry dimethylformamide (3 ml) under argon atmosphere was cooled in ice bath and 1,1'-carbonyldiimidazole (490 mg, 3.01 mmol) was added. The mixture was stirred for 30 min, and then triethylamine (1.0 ml, 7.2 mmol) followed by a solution of methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**2c**) (2.75 mmol) in dry
- 25 dimethylformamide (3 ml) were added. The reaction mixture was stirred at ice bath temperature for 1 hour and 20 hours at room temperature, diluted with 50 ml of brine and extracted with ethyl acetate (3 x 25 ml). The organic phase was washed with brine, 5% NaHCO₃, brine, saturated KH₂PO₄, and brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and the solvent was evaporated. The residue was

WO 02/26696

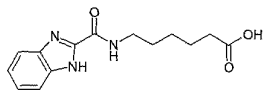
PCT/GB01/04329

- 264 -

purified on silica gel (20 g) with chloroform-ethyl acetate as eluent affording the corresponding amidoester derivative **3/68** – **3/73**.

Example 244

- 5 6-[(1H-Benzimidazol-2-ylcarbonyl)amino]hexanoic acid (**4/68**)



Using the following method, the title compound was obtained from methyl 6-[(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)amino]hexanoate (**3/68**), yield 79%. TLC: single spot at R_f 0.10 (ethyl acetate, detection - UV-254 nm).

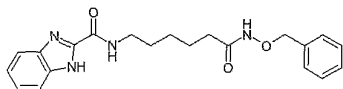
10

(Method J9B) The crude ester **3/68** – **3/73** (1.5-2 mmol) was dissolved in 5 ml tetrahydrofuran and to the mixture the aqueous solution of 1M LiOH (2 equiv) was added. The resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature and acidified with 2M HCl to pH 3. The crude product was extracted with ethyl acetate (3 x 20

- 15 ml). The organic layer was washed with brine (3 x 10 ml) and dried (Na_2SO_4). The solvent was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel with ethyl acetate as eluent to give the title compounds **4/68** – **4/73**.

Example 245

- 20 N-[6-[(Benzyloxy)amino]-6-oxohexyl]-1H-benzimidazole-2-carboxamide (**5/68**)



Using the following method, the title compound was obtained from 6-[(1H-benzimidazol-2-ylcarbonyl)amino]hexanoic acid (**4/68**) and O-benzylhydroxylamine hydrochloride, yield 54% (white solid). TLC: single spot at

- 25 R_f 0.43 (chloroform-methanol, 10:1, detection - UV-254 nm).

(Method J9C) A solution of appropriate amido acid **4/68** – **4/73** (1 mmol/1 ml) in anhydrous dimethylformamide under argon atmosphere was cooled in ice bath

WO 02/26696

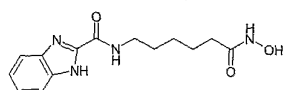
PCT/GB01/04329

- 265 -

and carbonyldiimidazole (1.1 eq.) was added. The resulting mixture was stirred for 30 min at ice bath temperature and then triethylamine (4.5 eq.) followed by a solution of O-benzylhydroxylamine hydrochloride (1.5 equiv.) in anhydrous dimethylformamide were added. The mixture was stirred at ice bath temperature for 1h and for 20 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with brine, compounds **5/72** and **5/73** were filtered off and chromatographed on silica gel. In the case of other products **5/68** - **5/71** the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 25 ml). The organic phase was washed with brine, 5% NaHCO₃, brine, saturated KH₂PO₄ and brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and the solvent was evaporated. The residue was purified on silica gel with ethyl acetate as eluent, to give the title compounds **5/68** - **5/73**.

Example 246

1H-Benzimidazole-2-carboxylic acid (5-hydroxycarbamoylpentyl)amide
(**PX105824**)



Using the following method, the title compound was obtained from N-{6-[(benzyloxy)amino]-6-oxohexyl}-1H-benzimidazole-2-carboxamide (**5/68**), yield 79%. M.p. 201°C (dec.). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.07-1.68 (m, 6H); 1.78-2.04 (m, 2H); 3.05-3.48 (m, 2H); 7.14-7.35 (m, 2H); 7.44-7.76 (m, 2H); 8.01 (s, 1H); 8.83 (t, 1H, J=6.0 Hz); 10.30 (s, 1H); 13.14 (s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB C₁₈ column: impurities 3.5% (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase acetonitrile - 0.1% H₃PO₄, 15:85; sample concentration 0.05 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min.; detector: UV 220 nm). Anal. Calcd for C₁₄H₁₈N₄O₃, %: C 57.92, H 6.25, N 19.29. Found, %: C 57.28, H 6.30, N 18.53.

(Method J9D) Benzyloxyamides **5/68** - **5/73** (1 mmol) were dissolved in methanol (10 ml) and 50 mg of 5% Pd/C catalyst was added. The suspension was vigorously stirred under hydrogen atmosphere for 1-2 hours (control by TLC). The resultant reaction mixture was filtered through a small amount of silica gel, the

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

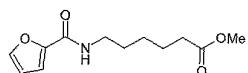
- 266 -

sorbent was washed with methanol and the combined filtrates were evaporated in vacuum. The crude product was crystallized from acetonitrile to give corresponding hydroxamic acids.

5

Example 247

6-[(Furan-2-carbonyl)-amino]-hexanoic acid methyl ester (3/69)



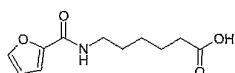
Using an analogous method (), the title compound was obtained from furan-2-carboxylic acid (1/69) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c), yield 89%

10 (white solid). ^1H NMR (CDCl_3 , HMDSO) δ : 1.15-1.80(m, 6H); 2.34(t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.36(q, $J=6.0$ Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 6.25(br s, 1H); 6.50(dd, $J=4.0$ and 2.0 Hz, 1H); 7.10(d, $J=4.0$ Hz, 1H); 7.45(d, $J=2.0$ Hz, 1H).

Example 248

15

6-[(Furan-2-carbonyl)-amino]-hexanoic acid (4/69)

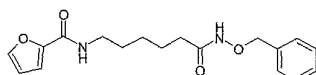


Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-[(furan-2-carbonyl)-amino]-hexanoic acid methyl ester (3/69), yield 97%. ^1H NMR (CDCl_3 , HMDSO) δ : 1.20-1.78(m, 6H); 2.37(t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.36(q, $J=6.0$ Hz, 2H); 6.30

20 (br s, 1H); 6.51(dd, $J=4.0$ and 2.0 Hz, 1H); 7.07(d, $J=4.0$ Hz, 1H); 7.40(d, $J=2.0$ Hz, 1H)

Example 249

6-[(Furan-2-carbonyl)-amino]-hexanoic acid benzyloxy-amide (5/69)



25

Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-[(furan-2-carbonyl)-amino]-hexanoic acid (4/69) and O-benzylhydroxylamine hydrochloride,

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

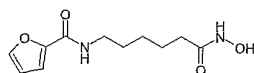
- 267 -

yield 84% (white solid). ^1H NMR (CDCl_3 , HMDSO) δ : 1.18-1.78(m, 6H); 1.92-2.20(m, 2H); 3.36(q, $J=6.0$ Hz, 2H); 4.87(s, 2H); 6.38(br s, 1H); 6.45(dd, $J=4.0$ and 2.0 Hz, 1H); 7.07(d, $J=4.0$ Hz, 1H); 7.36(s, 5H); 7.40(d, $J=2.0$ Hz, 1H)).

5

Example 250

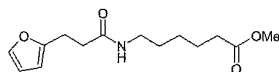
Furan-2-carboxylic acid (5-hydroxycarbamoyl-pentyl)-amide (PX105826)



Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-[(furan-2-carbonyl)-amino]-hexanoic acid benzyloxy-amide (**5/69**), yield 82%. M.p. 113.5-115°C (from acetonitrile). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 1.12-1.60(m, 6H); 1.85-2.0(m, 2H); 3.09-3.22(m, 2H); 6.60(dd, $J=1.6$ and 3.4 Hz, 1H); 7.05(dd, $J=0.8$ and 3.6 Hz, 1H), 7.80(s, 1H); 8.26-8.40(m, 1H); 8.66(s, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB C_{18} column: impurities 1 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase 15% acetonitrile + 85% 0.1 % H_3PO_4 ; sample concentration 1.0 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min.; detector: UV 220 nm). Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$, %: C 54.99, H 6.71, N 11.66. Found, %: C 55.89, H 7.06, N 11.23.

10

15

Example 2516-(3-Furan-2-yl-propionylamino)-hexanoic acid methylester (**3/70**)

20

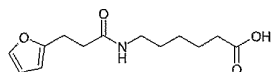
Using an analogous method (), the title compound was obtained from 3-furan-2-yl-propionic acid (**1/70**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**2c**), yield 92% (white solid). ^1H NMR (CDCl_3 , HMDSO) δ : 1.38-2.18(m, 8H); 2.49(t, $J=7.0$ Hz, 2H); 2.89(t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.43(q, $J=6.0$ Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 5.70(br s, 1H); 6.00(d, $J=4.0$ Hz, 1H); 6.30(dd, $J=4.0$ and 2.0 Hz, 1H); 7.31(m, 1H).

25

WO 02/26696

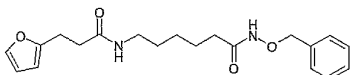
PCT/GB01/04329

- 268 -

Example 2526-(3-furan-2-yl-propionylamino)-hexanoic acid (**4/70**)

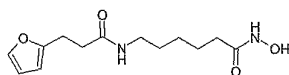
Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-(3-furan-2-yl-propionylamino)-hexanoic acid methylester (**3/70**), yield 74%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.35-2.12(m, 8H); 2.50(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.90(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.43(q, J=6.0 Hz, 2H); 5.80(br s, 1H); 6.02(d, J=4.0 Hz, 1H); 6.33(dd, J=4.0 and 2.0 Hz, 1H); 7.51-7.80(m, 1H).

10

Example 2536-(3-furan-2-yl-propionylamino)-hexanoic acid benzyloxy-amide (**5/70**)

Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-(3-furan-2-yl-propionylamino)-hexanoic acid (**4/70**) and O-benzylhydroxylamine hydrochloride, yield 81% (white solid). ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.56-2.27(m, 8H); 2.49(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.96(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.23(q, J=6.0 Hz, 2H); 4.92(s, 2H); 5.81(br s, 1H); 6.00(d, J=4.0 Hz, 1H); 6.25(dd, J=4.0 and 2.0 Hz, 1H); 7.29(d, J=2.0 Hz, 1H); 7.40(s, 5H).

20

Example 2546-(3-furan-2-yl-propionylamino)-hexanoic acid hydroxyamide (**PX105827**)

Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-(3-furan-2-yl-propionylamino)-hexanoic acid benzyloxy-amide (**5/70**), yield 50%. M.p. 127-128°C (from acetonitrile). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.12-1.55(m, 6H); 1.92(t, J=6.8 Hz, 2H); 2.36(t, J=7.6 Hz, 2H); 2.81(t, J=7.6 Hz, 2H); 2.90-3.10(m, 2H); 6.05(dd, J=1.0 and 3.0 Hz, 1H); 6.33(dd, J=1.8 and 3.0 Hz, 1H); 7.48(d,

WO 02/26696

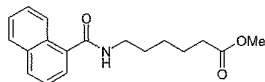
PCT/GB01/04329

- 269 -

J=1.0 Hz, 1H); 7.71-7.93(m, 1H); 8.67(s, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB C₁₈ column: impurities 2.3 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase 20% acetonitrile + 80% 0.1 % H₃PO₄; sample concentration 1.0 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min.; detector: UV 220 nm). Anal. Calcd for C₁₃H₂₀N₂O₄, %: C 58.19, H 7.51, N 10.44. Found, %: C 58.65, H 7.91, N 10.11.

Example 255

6-[(Naphthalene-1-carbonyl-amino]-hexanoic acid methyl ester (3/71)

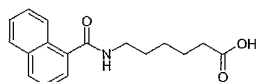


10 Using an analogous method (), the title compound was obtained from naphthalene-1-carboxylic acid (1/71) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (2c), yield 68% (white solid). ¹H NMR (CDCl₃, H₂O) δ: 1.25-1.89(m, 6H); 2.32(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.49(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.61(s, 3H); 6.03(br s, 1H); 7.27-7.65(m, 4H); 7.72-7.96(m, 2H); 8.18-8.40(m, 1H).

15

Example 256

6-[(Naphthalene-1-carbonyl-amino)]-hexanoic acid (4/71)



20 Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-[(naphthalene-1-carbonyl-amino)]-hexanoic acid methyl ester (3/71), yield 83%. ¹H NMR (CDCl₃, H₂O) δ: 1.25-1.89(m, 6H); 2.31(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.47(q, J=6.0 Hz, 2H); 5.97(br s, 1H); 7.27-7.65(m, 4H); 7.72-7.97(m, 2H); 8.20-8.40(m, 1H).

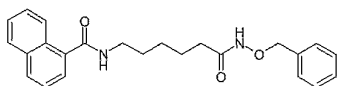
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 270 -

Example 257

6-[(Naphthalene-1-carbonyl-amino)-hexanoic acid benzyloxy-amide (5/71)



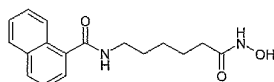
Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-

- 5 [(naphthalene-1-carbonyl-amino)-hexanoic acid (4/71) and O-benzylhydroxylamine hydrochloride, yield 64% (white solid). ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.14-1.83(m, 6H); 1.89-2.29(m, 2H); 3.47(q, J=6.0 Hz, 2H); 4.85(s, 2H); 6.05(br s, 1H); 7.27-7.67(m, 9H); 7.74-8.00(m, 2H); 8.12-8.38(m, 1H).

10

Example 258

Naphthalene-1-carboxylic acid (5-hydroxycarbonyl-pentyl)-amide (PX105828)



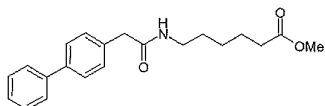
Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-

- 15 [(naphthalene-1-carbonyl-amino)-hexanoic acid benzyloxy-amide (5/71), yield 84%. M.p. 118-119°C (from acetonitrile). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.25-1.46(m, 2H); 1.47-1.74(m, 4H); 1.94-2.06(m, 2H); 3.35(dd, J=6.2 and 12.6 Hz, 2H); 7.46-7.60(m, 4H); 7.86-7.95(m, 2H); 8.14-8.24(m, 2H); 8.45(br s, 1H); 10.39(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB C₁₈ column: impurities 2.2 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase 25% acetonitrile + 75% 0.1 % H₃PO₄; sample concentration 1.0 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min.; detector: UV 220 nm). Anal. Calcd for C₁₇H₂₀N₂O₃, %: C 67.98, H 6.71, N 9.33. Found, %: C 68.18, H 6.91, N 9.07.
- 20

WO 02/26696

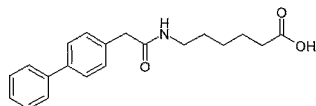
PCT/GB01/04329

- 271 -

Example 2596-(2-Biphenyl-4-yl-acetyl-amino)-hexanoic acid methyl ester (**3/72**)

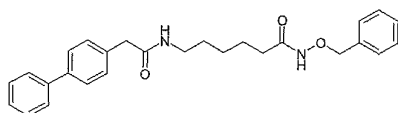
Using an analogous method (), the title compound was obtained from biphenyl-4-yl-acetic acid (**1/72**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**2c**), yield 79% (white solid). ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.09-1.89(m, 6H); 1.27(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.20(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.58(s, 2H); 3.65(s, 3H); 5.43(br s, 1H); 7.18-7.74(m, 9H).

10

Example 2606-(2-Biphenyl-4-yl-acetyl-amino)-hexanoic acid (**4/72**)

Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-(2-biphenyl-4-yl-acetyl-amino)-hexanoic acid methyl ester (**3/72**), yield 87%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.09-1.69(m, 6H); 2.32(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.20(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.61(s, 2H); 5.43(br s, 1H); 7.29-7.69(m, 9H).

15

Example 2616-(2-Biphenyl-4-yl-acetyl-amino)-hexanoic acid benzyloxy-amide (**5/72**)

20

Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-(2-biphenyl-4-yl-acetyl-amino)-hexanoic acid (**4/72**) and O-benzylhydroxylamine

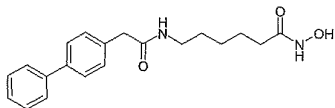
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 272 -

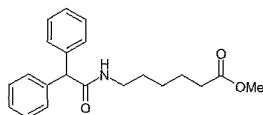
hydrochloride, yield 67% (white solid). ^1H NMR (CDCl_3 , HMDSO) δ : 1.07-1.69(m, 6H); 1.85-2.23(m, 2H); 3.18(q, $J=6.0$ Hz, 2H); 3.58(s, 2H); 4.87(s, 2H); 5.56(br s, 1H); 7.29-7.65(m, 14H).

5

Example 2626-(2-Biphenyl-4-yl-acetyl-amino)-hexanoic acid hydroxyamide (**PX106488**)

Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-(2-biphenyl-4-yl-acetyl-amino)-hexanoic acid benzyloxy-amide (**5/72**), yield 73%. M.p.

10 226-227°C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, HMDSO), δ : 11.25-1.48(m, 6H); 1.92(t, $J=7.2$ Hz, 2H); 3.35(q, $J=6.0$ Hz, 2H); 3.42(s, 2H); 7.26-7.54(m, 5H); 7.56-7.69(m, 4H); 8.04(t, $J=6.0$ Hz, 1H); 8.65(s, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB C_{18} column: impurities 3.5 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase gradient 10 min 40-100% acetonitrile + 0.1% H_3PO_4 ; sample concentration 0.3 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min.; detector: UV 254 nm). Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 70.57, H 7.11, N 8.23. Found, %: C 69.33, H 7.24, N 8.15

Example 2636-Diphenylacetyl-amino-hexanoic acid methyl ester (**3/73**)

20

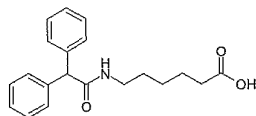
Using an analogous method (), the title compound was obtained from diphenylacetic acid (**1/73**) and methyl 6-aminohexanoate hydrochloride (**2c**), yield 79% (white solid). ^1H NMR (CDCl_3 , HMDSO) δ : 1.05-1.81(m, 6H); 2.27(t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.25(q, $J=6.0$ Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 4.94(s, 1H); 5.63(br s, 1H); 7.09-7.54(m, 10H).

25

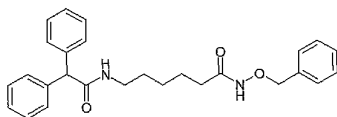
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

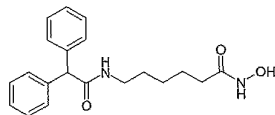
- 273 -

Example 2646-Diphenylacetyl-amino-hexanoic acid (**4/73**)

Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-diphenylacetyl-amino-hexanoic acid methyl ester (**3/73**), yield 80%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.01-1.81(m, 6H); 2.27(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.27(q, J=6.0 Hz, 2H); 4.92(s, 1H); 5.60(br s, 1H); 7.07-7.56(m, 10H); 9.69(br s, 1H).

Example 26510 6-Diphenylacetyl-amino-hexanoic acid benzyloxy-amide (**5/73**)

Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-diphenylacetyl-amino-hexanoic acid (**4/73**) and O-benzylhydroxylamine hydrochloride, yield 73% (white solid). ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.03-1.74(m, 6H); 1.78-2.20(m, 2H); 3.23(q, J=6.0 Hz, 2H); 4.83(s, 2H); 4.87(s, 1H); 5.69(br s, 1H); 7.05-7.52(m, 15H).

Example 2666-Diphenylacetyl-amino-hexanoic acid hydroxyamide (**PX106489**)

20 Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-diphenylacetyl-amino-hexanoic acid benzyloxy-amide (**5/73**), yield 80%. M.p. 55-

WO 02/26696

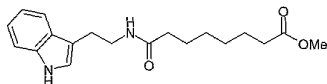
PCT/GB01/04329

- 274 -

56°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.15-1.6(m, 6H); 1.90(t, J=7.2 Hz, 2H); 3.05(q, J=6.0 Hz, 2H); 4.90(s, 1H); 7.12-7.34(m, 10H); 8.23(t, J=6.0 Hz, 1H); 8.65(s, 1H); 10.32(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB C₁₈ column: impurities 2 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase gradient 10 min 40-100% acetonitrile + 0.1% H₃PO₄; sample concentration 1.0 mg/ml; flow rate 1.5 ml/min.; detector: UV 254 nm). Anal. Calcd for C₂₀H₂₄N₂O₃, %: C 70.57, H 7.11, N 8.23. Found, %: C 70.23, H 7.19, N 7.91.

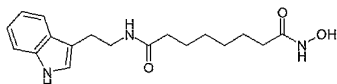
Example 267

10 7-[2-(1H-Indol-3-yl)-ethylcarbamoyl]-heptanoic acid methyl ester (7/74)



Using the following method, the title compound was obtained from suberic acid monomethyl ester (6c) and 2-(1H-indol-3-yl)-ethylamine (1/74) by the method of example 12, yield 84%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.05-1.81(m, 8H); 2.07(t, J=8.0 Hz, 2H); 2.27(t, J=8.0 Hz, 2H); 2.96(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.56(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 5.52(br s, 1H); 6.98-7.72(m, 5H); 8.38(s, 1H).

(Method J12A) A solution of dicarbonic acid monomethyl (or ethyl) ester 6a, 6b or 6c (2.75 mmol) in anhydrous dimethylformamide (3 ml) under argon atmosphere was cooled in ice bath and to the solution carbonyldiimidazole (490 mg, 3.01 mmol) was added. The mixture was stirred for 30 min. at ice bath temperature, then a solution of appropriate amine 1/74, 1/76 – 1/82 (2.75 mmol) in dimethylformamide (3 ml) was added (1.0 ml triethylamine additionally was added in the case of 7/79 synthesis). The reaction mixture was stirred for 1 hour at ice bath temperature and 20 hours at room temperature. Then the mixture was supplemented with brine (50 ml) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 ml). The organic phase was washed with brine, 5% NaHCO₃, brine, saturated KH₂PO₄, and brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and the solvent was evaporated. The residue was purified on silica gel (20 g) with chloroform-ethyl acetate as eluent affording the corresponding reaction product 7/74 – 7/83.

Example 268Octanedioic acid hydroxyamide [2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide (**PX116216**)

- 5 Using the following method, the title compound was obtained from 7-[2-(1H-indol-3-yl)-ethylcarbamoyl]-heptanoic acid methyl ester (**7/74**) by the method of example 12, yield 49%. M.p. 118.5-120°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.12-1.32(m, 4H); 1.46(br t, J=6.5 Hz, 4H); 1.93(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.04(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.79(t, J=7.4 Hz, 2H); 3.25-3.40(m, overlapped with a signal from H₂O); 6.90-7.16(m, 3H); 7.32(d, J=7.4 Hz, 1H); 7.52(d, J=7.4 Hz, 1H); 7.86(t, J=5.9 Hz, 1H); 8.65(s, 1H); 10.33(s, 1H); 10.78(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 1.3 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase gradient 10 min 30-100% acetonitrile + 0.1% H₃PO₄; detector UV 220 nm; sample concentration 0.75 mg/ml, flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for C₁₈H₂₆N₃O₃: C 65.24, H 7.60, N 12.68. Found: C 65.20, H 7.60, N 12.71.

- (Method J12B) Appropriate amido ester **7/74** – **7/83** (1 mmol) was dissolved in methanol (3-5 ml) and to the obtained mixture solutions of hydroxylamine hydrochloride (278 mg, 4 mmol) in methanol (3 ml) and NaOH (320 mg, 8 mmol) in water (1 ml) were added. After stirring for 15-45 min. (TLC control) the resultant mixture was acidified with 1N HCl to pH 3 and extracted with ethyl acetate (3 x 30 ml). The organic phase was evaporated under reduced pressure by adding several times of benzene to remove traces of water. The crude product was washed with a small amount of ethyl acetate and crystallized from acetonitrile to give the corresponding hydroxamic acid.

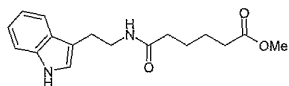
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 276 -

Example 269

5-[2-(1H-indol-3-yl)-ethylcarbamoyl]-pentanoic acid methyl ester (7/75)

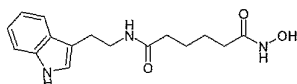


Using an analogous method (), the title compound was obtained from adipic acid monomethyl ester (6a) and 2-(1H-indol-3-yl)-ethylamine (1/74) by the method of example 12, yield 73%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.34-1.78(m, 4H); 1.92-2.41(m, 4H); 2.94(t, J=6.0 Hz, 2H); 3.54(t, J=6.0 Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 5.63(br s, 1H); 6.94-7.69(m, 5H); 8.36(s, 1H).

10

Example 270

Hexanedioic acid hydroxyamide [2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide (PX116217)



Using an analogous method (), the title compound was obtained from 5-[2-(1H-indol-3-yl)-ethylcarbamoyl]-pentanoic acid methyl ester (7/75) by the method of example 12, yield 68%. M.p. 121-122.5°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.38-1.58(m, 4H); 1.86-2.18(m, 4H); 2.72-2.88(m, 2H); 3.28-3.38(m, overlapped with a signal from H₂O); 6.80-7.25(m, 3H); 7.32(d, J=7.4 Hz, 1H); 7.52(d, J=7.4 Hz, 1H); 7.82-7.95(m, 1H); 8.67(s, 1H); 10.34(s, 1H); 10.79(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 1.3 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase gradient 10 min 30-100% acetonitrile + 0.1% H₃PO₄; detector UV 230 nm; sample concentration 0.6 mg/ml, flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for C₁₆H₂₁N₃O₃: C 63.35, H 6.98, N 13.85. Found: C 63.29, H 6.99, N 13.91.

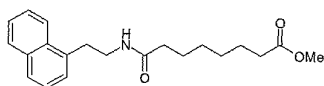
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 277 -

Example 271

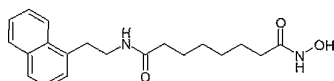
7-(2-Naphthalen-1-yl-ethylcarbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (7/76)



Using an analogous method (), the title compound was obtained from suberic acid monomethyl ester (6c) and 2-naphthalen-1-yl-ethylamine (1/76) by the method of example 12, yield 70%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.12-1.82(m, 8H); 2.16(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.25(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.78(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.52(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 5.56(br s, 1H); 7.32-7.67(m, 4H); 7.67-8.11(m, 3H).

Example 272

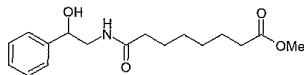
Octanedioic acid hydroxyamide (2-naphthalen-1-yl-ethyl)-amide (PX116224)



Using an analogous method (), the title compound was obtained from 7-(2-naphthalen-1-yl-ethylcarbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (7/76) by the method of example 12, yield 63%. M.p. 120-121.5°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.12-1.30(m, 4H); 1.48-1.58(m, 4H); 1.93(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.04(t, J=7.2 Hz, 2H); 3.08-3.26(m, 2H); 3.28-3.42(m, 2H); 7.30-7.62(m, 4H); 7.78(d, J=7.8 Hz, 1H); 7.86-8.20(m, 2H); 8.14-8.22(m, 1H); 8.66(d, J=1.2 Hz, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 1.3 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 35% acetonitrile – 65% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 220 nm; sample concentration 0.4 mg/ml, flow rate 1.3 ml/min). Anal. Calcd for C₂₀H₂₆N₂O₃: C 70.15, H 7.65, N 8.18. Found: C 69.76, H 7.63, N 8.22.

Example 273

7-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (7/77)

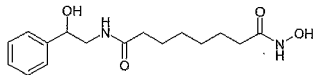


WO 02/26696

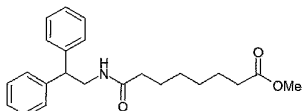
PCT/GB01/04329

- 278 -

Using an analogous method (), the title compound was obtained from suberic acid monomethyl ester (**6c**) and 2-amino-1-phenyl-ethanol (**1/77**) by the method of example 12, yield 47%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.03-1.76(m, 8H); 2.16(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.29(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.01-3.92(m, 2H); 3.63(s, 3H); 4.81(q, J=3.5 Hz, 1H); 6.09(br s, 1H); 7.32(s, 5H).

Example 274Octanedioic acid hydroxyamide (2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-amide (**PX116226**)

10 Using an analogous method (), the title compound was obtained from 7-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (**7/77**) by the method of example 12, yield 55%. M.p. 100-102°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.12-1.30(m, 4H); 1.36-1.56(m, 4H); 1.92(t, J=7.2 Hz, 2H); 2.04(t, J=7.2 Hz, 2H); 3.00-3.16(m, 1H); 3.18-3.38(m, overlapped with a signal from H₂O); 4.52-4.64(m, 1H); 5.43(d, J=4.4 Hz, 1H); 7.18-7.36(m, 5H); 7.82(t, J=5.2 Hz, 1H); 8.65(s, 1H); 10.32(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1.8 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 20% acetonitrile – 80% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₆H₂₄N₂O₄: C 62.32, H 7.84, N 9.08. Found: C 62.23, H 7.84, N 8.97.

Example 2757-(2,2-Diphenyl-ethylcarbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (**7/78**)

25 Using an analogous method (), the title compound was obtained from suberic acid monomethyl ester (**6c**) and 2,2-diphenyl-ethylamine (**1/78**) by the method of example 12, yield 83%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.05-1.16(m, 8H); 2.03(t,

WO 02/26696

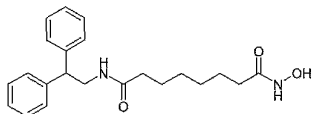
PCT/GB01/04329

- 279 -

J=7.0 Hz, 2H); 2.25(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 3.73-4.01(m, 2H); 4.18(t, J=7.0 Hz, 1H); 5.45(t, J=6.0 Hz, 1H); 7.16-7.36(m, 10H).

Example 276

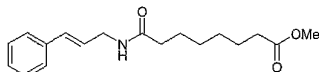
5 Octanedioic acid (2,2-diphenyl-ethyl)-amide hydroxyamide (PX117249)



Using an analogous method (), the title compound was obtained from 7-(2,2-diphenyl-ethylcarbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (7/78) by the method of example 12, yield 83%. M.p. 123-123.5°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 0.95-
 10 1.22(m, 4H); 1.24-1.50(m, 4H); 1.89(t, J=7.2 Hz, 2H); 1.92(t, J=7.4 Hz, 2H);
 3.67(dd, J=5.6 and 7.8 Hz, 2H); 4.18(t, J=7.8 Hz, 1H); 7.11-7.33(m, 10H); 7.82(t,
 J=5.6 Hz, 1H); 8.66(d, J=1.6 Hz, 1H); 10.32(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry
 C₈ column: impurities 1.6 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 40%
 acetonitrile – 60% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 220 nm; sample
 15 concentration 0.8 mg/ml, flow rate 1.2 ml/min). Anal. Calcd for C₂₂H₂₈N₂O₃: C
 71.71, H 7.66, N 7.60. Found: C 71.63, H 7.68, N 7.57.

Example 277

7-(3-Phenyl-allylcarbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (7/79)



20 Using an analogous method (), the title compound was obtained from suberic acid
 monomethyl ester (6c) and 3-phenyl-allylamine (1/79) by the method of example
 12, yield 64%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.16-1.83(m, 8H); 2.21(t, J=8.0 Hz,
 2H); 2.29(t, J=8.0 Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 4.03(t, J=6.0 Hz, 2H); 5.56(br s, 1H);
 25 6.14(dt, J=16.0 and 6.0 Hz, 1H); 6.52(d, J=16.0 Hz, 1H); 7.29(s, 5H).

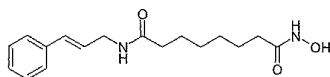
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 280 -

Example 278

Octanedioic acid hydroxyamide (3-phenyl-allyl)-amide (PX117416)

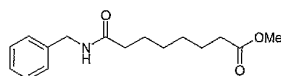


- Using an analogous method (), the title compound was obtained from 7-(3-phenyl-allylcarbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (7/79) by the method of example 12, yield 64%. M.p. 133-133.5°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.26-1.35(m, 4H); 1.37-1.59(m, 4H); 1.93(t, J=7.4 Hz, 2H); 2.10(t, J=7.4 Hz, 2H); 3.84(t, J=5.6 Hz, 2H); 6.22(dt, J=16.0 and 5.6 Hz, 1H); 6.46(d, J=16.0 Hz, 1H); 7.18-7.44(m, 5H); 8.04(t, J=5.6 Hz, 1H); 8.66(d, J=1.8 Hz, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 1.6 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 35% acetonitrile – 65% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 254 nm; sample concentration 0.4 mg/ml, flow rate 1.1 ml/min). Anal. Calcd for C₁₇H₂₄N₂O₃ * 0.5 H₂O containing 1% of inorganic material: C 64.50, H 7.96, N 8.85. Found: C 64.31, H 7.54, N 8.88.

15

Example 279

7-Benzylcarbamoyl-heptanoic acid methyl ester (7/80)



- Using an analogous method (), the title compound was obtained from suberic acid monomethyl ester (6c) and benzylamine (1/80) by the method of example 12, yield 80%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.14-1.83(m, 8H); 2.21(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.27(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 4.43(d, J=6.0 Hz, 2H); 5.69(br s, 1H); 7.29(s, 5H).

20

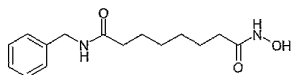
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 281 -

Example 280

Octanedioic acid benzylamide hydroxyamide (PX117418)

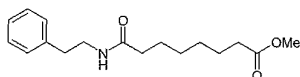


Using an analogous method (), the title compound was obtained from 7-

- 5 benzylcarbamoyl-heptanoic acid methyl ester (**7/80**) by the method of example 12, yield 60%. M.p. 126-126.5°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.16-1.32(m, 4H); 1.36-1.60(m, 4H); 1.92(t, J=7.2 Hz, 2H); 2.12(t, J=7.4 Hz, 2H); 4.24(d, J=5.6 Hz, 2H); 7.16-7.36(m, 5H); 8.30(t, J=5.6 Hz, 1H); 8.66(s, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 30% acetonitrile – 70% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 220nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 0.9 ml/min). Anal. Calcd for C₁₅H₂₂N₂O₃ * 0.5 H₂O: C 62.70, H 8.07, N 9.75. Found: C 62.84, H 7.83, N 9.73.
- 10

Example 281

- 15 7-Phenethylcarbamoyl-heptanoic acid methyl ester (**7/81**)

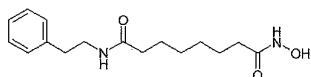


Using an analogous method (), the title compound was obtained from suberic acid monomethyl ester (**6c**) and phenethylamine (**1/81**) by the method of example 12, yield 63%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.05-1.81(m, 8H); 2.09(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.27(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.78(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.52(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 5.56(br s, 1H); 7.00-7.43(m, 5H).

20

Example 282

Octanedioic acid hydroxyamide phenethyl-amide (PX117419)



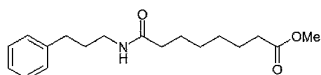
25

WO 02/26696

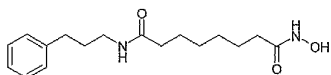
PCT/GB01/04329

- 282 -

Using an analogous method (), the title compound was obtained from 7-phenethylcarbamoyl-heptanoic acid methyl ester (**7/81**) by the method of example 12, yield 30%. M.p. 113-114°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.10-1.30(m, 4H); 1.34-1.56(m, 4H); 1.92(t, J=7.2 Hz, 2H); 2.01(t, J=7.4 Hz, 2H); 2.68(t, J=7.6 Hz, 2H); 3.25 (q, J=6.8 Hz, 2H); 7.12-7.34(m, 5H); 7.85(t, J=5.6 Hz, 1H); 8.66(d, J=1.6 Hz, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 30% acetonitrile – 70% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₆H₂₄N₂O₃: C 65.73, H 8.27, N 9.58. Found: C 65.04, H 8.25, N 9.44.

Example 2837-(3-Phenyl-propylcarbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (**7/82**)

Using an analogous method (), the title compound was obtained from suberic acid monomethyl ester (**6c**) and 3-phenyl-propylamine (**1/82**) by the method of example 12, yield 80.5%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.12-1.78(m, 8H); 1.81(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.09(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.29(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.63(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.27(q, J=6.0 Hz, 2H); 3.65(s, 3H); 5.45(br s); 7.05-7.45(m, 5H).

Example 284Octanedioic acid hydroxyamide (3-phenyl-propyl)-amide (**PX117420**)

Using an analogous method (), the title compound was obtained from 7-(3-phenyl-propylcarbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (**7/82**) by the method of example 12, yield 33%. M.p. 97-98°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.14-1.32(m, 4H); 1.34-1.56(m, 4H); 1.67(quint, J=7.5 Hz, 2H); 1.92(t, J=7.5 Hz, 2H); 2.04(t, J=7.5 Hz, 2H); 2.56(t, overlapped with a signal of DMSO, J=7.5 Hz, 2H); 3.03(q, J=6.5

WO 02/26696

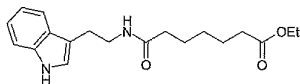
PCT/GB01/04329

- 283 -

Hz, 2H); 7.15-7.34(m, 5H); 7.79(t, J=5.4 Hz, 1H); 8.66(s, 1H); 10.32(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 35% acetonitrile – 65% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.1 ml/min). Anal. Calcd for C₁₇H₂₆N₂O₃: C 66.64, H 8.55, N 9.14. Found: C 66.47, H 8.58, N 9.08.

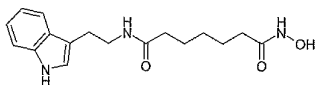
Example 285

6-[2-(1H-indol-3-yl)-ethylcarbamoyl-hexanoic acid ethyl ester (7/83)



10 Using an analogous method (), the title compound was obtained from pimelic acid monoethyl ester (6c) and 2-(1H-indol-3-yl)-ethylamine (1/74) by the method of example 12, yield 88%. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.10-1.75 (m, 11H); 2.13-3.17 (m, 6H, overlapped with a signal of DMSO); 4.14 (q, 2H, J=7.2 Hz); 7.00-7.55 (m, 5H); 7.90 (t, 1H, J=5.5 Hz); 10.35 (s, 1H).

15

Example 286N¹-Hydroxy-N⁷-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]heptanediamide (PX117408)

20 Using an analogous method (), the title compound was obtained from 6-[2-(1H-indol-3-yl)-ethylcarbamoyl-hexanoic acid ethyl ester (7/83) by the method of example 7, yield 24%, M.p. 140-142°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.10-1.30 (m, 2H); 1.36-1.58 (m, 4H); 1.93 (t, 2H, J=7.3 Hz); 2.04 (t, 2H, J=7.2 Hz); 2.80 (t, 2H, J=7.3 Hz); 3.31 (q, overlapped with a water signal of DMSO, 2H, J=6.7 Hz); 6.90-7.18 (m, 3H); 7.32 (d, 1H, J=7.8 Hz); 7.53 (d, 1H, J=7.4 Hz); 7.89 (t, 1H, J=5.4 Hz); 8.69 (s, 1H); 10.35 (s, 1H); 10.80 ppm (s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities 1.7 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase methanol – 0.1% H₃PO₄, gradient from 50:50 to 100:0; detector UV 220

25

WO 02/26696

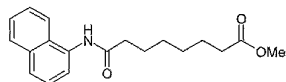
PCT/GB01/04329

- 284 -

nm; sample concentration 0.6 mg/ml, flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for $C_{17}H_{23}N_3O_3$: C 64.33, H 7.30, N 13.24. Found: C 64.24, H 7.30, N 13.30.

Example 287

5 7-(Naphthalen-1-ylcarbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (**7/84**)



Using the following method, the title compound was obtained from suberic acid monomethyl ester (**6c**) and naphthalen-1-ylamine (**1/84**). Yield 60%. ^1H NMR ($CDCl_3$, HMDSO) δ : 1.12-1.81(m, 8H); 2.16(t, $J=8.0$ Hz, 2H); 2.25(t, $J=8.0$ Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 4.87(d, $J=6.0$ Hz, 2H); 5.61(br s, 1H); 7.32-7.63(m, 4H); 7.67-8.09(m, 3H).

(Method J13) To a solution of pimelic or suberic acid monomethyl esters **6b** or **6c** (2.75 mmol) in anhydrous dichloromethane (10 ml) oxalyl chloride (0.84 ml, 9.63 mmol) and one drop of N,N-dimethylformamide were added, and the resulting mixture was stirred for 30 min at room temperature followed by 1h at 40°C. The solution was carefully evaporated under reduced pressure and dried. The resulting chloride was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (3 ml), cooled in ice bath and to the solution triethylamine (0.5 ml) was added. A solution of amine **1/84** – **1/88** (2.75 mmol) and triethylamine (0.5 ml) in N,N-dimethylformamide (3 ml) was added to the above prepared chloride solution and stirring was continued for 1h at 0°C followed by 20h at room temperature. The mixture was diluted with brine (30 ml) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 ml). The organic phase was washed with brine, 5% $NaHCO_3$, brine, 0.1 N HCl and brine, then the organic layer was dried (Na_2SO_4) and the solvent was evaporated. The residue was purified on silica gel (20 g) with chloroform-ethyl acetate as eluent affording the corresponding amido ester **7/84** – **7/88**.

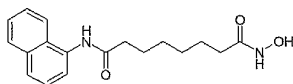
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 285 -

Example 288

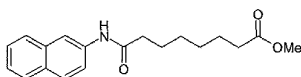
Octanedioic acid hydroxyamide naphthalen-1-ylamide (PX116218)



Using an analogous method (J12B), the title compound was obtained from 7-(naphthalen-1-ylcarbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (7/84). Yield 64%. M.p. 115-116.5°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.24-1.74(m, 8H); 1.96(t, J=7.2 Hz, 2H); 2.37-2.55(m, overlapped with a signal from DMSO-d₆); 7.42-7.60(m, 3H); 7.62-7.70(m, 1H); 7.70-7.80(m, 1H); 7.87-7.98(m, 1H); 8.00-8.09(m, 1H); 8.66(s, 1H); 9.85(s, 1H); 10.34(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 35% acetonitrile – 65% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂O₃: C 68.77, H 7.05, N 8.91. Found: C 68.45, H 7.00, N 8.90.

Example 289

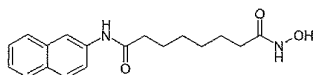
7-(Naphthalen-2-ylcarbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (7/85)



Using an analogous method (J13), the title compound was obtained from suberic acid monomethyl ester (6c) and naphthalen-2-ylamine (1/85). Yield 71%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.21-1.94(m, 8H); 2.32(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.41(t, J=7.0 Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 8.23(s, 1H).

Example 290

Octanedioic acid hydroxyamide naphthalen-2-ylamide (PX116223)

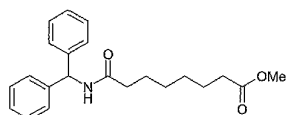


WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 286 -

Using an analogous method (J12B), the title compound was obtained from 7-(naphthalen-2-ylcarbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (**7/85**). Yield 62%. M.p. 142.5-144°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.20-1.40(m, 4H); 1.42-1.70(m, 4H); 1.94(t, J=7.2 Hz, 2H); 2.35(t, J=7.0 Hz, 2H); 7.32-7.62(m, 3H); 7.74-7.87(m, 3H); 8.30(d, J=1.8 Hz, 1H); 8.66(s, 1H); 10.06(s, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities <1 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 35% acetonitrile – 65% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.3 ml/min). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂N₂O₃: C 68.77, H 7.05, N 8.91. Found: C 68.74, H 7.05, N 9.00.

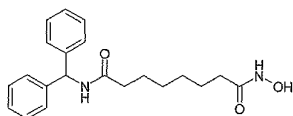
Example 2917-(Benzhydryl-carbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (**7/86**)

Suberic acid monomethyl ester chloride was obtained from suberic acid monomethyl ester (**6c**) (518 mg, 2.75 mmol). The crude chloride was dissolved in acetonitrile (3 ml) and the obtained solution was added to the suspension prepared from solutions of diphenyl-methylamine (**1/86**) (503 mg, 2.75 mmol) in acetonitrile (5 ml) and saturated aq. NaHCO₃ (8 ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 6h and diluted with ethyl acetate (50 ml). The mixture was washed with 1N HCl (20 ml) and brine (4x20 ml), then the organic layer was dried (Na₂SO₄) and the solvent was evaporated. The residue was purified on silica gel (20 g), with chloroform -ethyl acetate as eluent to give the title compound **7/86** (681 mg, 70%). ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.12-1.76(m, 8H); 2.12-2.38(m, 4H); 3.65(s, 3H); 5.89-6.12(m, 1H); 6.29(d, J=8.0 Hz, 1H); 7.29(s, 10H).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

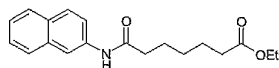
- 287 -

Example 292N¹-benzhydryl-N⁸-hydroxyoctanediamide (PX117417)

Using an analogous method (J12B), the title compound was obtained from 7-(benzhydryl-carbamoyl)-heptanoic acid methyl ester (7/86). Yield 58%. M.p. 155-156.5°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.14-1.31(m, 4H); 1.34-1.60(m, 4H); 1.91(t, J=7.2 Hz, 2H); 2.19(t, J=7.2 Hz, 2H); 6.11(d, J=8.8 Hz, 1H); 7.11-7.38(m, 10H); 8.66(s, 1H); 8.72(d, J=8.8 Hz, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 3.7 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 35% acetonitrile – 65% 0.1 M phosphate buffer (pH 2.5); detector UV 220 nm; sample concentration 0.3 mg/ml, flow rate 1.3 ml/min). Anal. Calcd for C₂₁H₂₆N₂O₃: C 71.16, H 7.39, N 7.90. Found: C 71.04, H 7.40, N 7.85.

Example 293

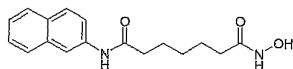
15 6-(Naphthalen-2-ylcarbamoyl)-hexanoic acid ethyl ester (7/87)



Using an analogous method (J13), the title compound was obtained from pimelic acid monoethyl ester (6b) and naphthalen-2-ylamine (1/87). Yield 65%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.23(t, J=7.0 Hz, 3H); 1.32-1.94(m, 6H); 2.32(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.38(t, J=7.0 Hz, 2H); 4.12(q, J=7.0 Hz, 2H); 7.27-7.87(m, 7H); 8.21(s, 1H).

Example 294

Heptanedioic acid hydroxyamide naphthalen-2-ylamide (PX117461)

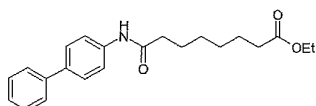


WO 02/26696

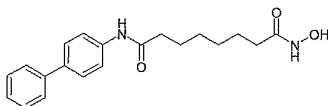
PCT/GB01/04329

- 288 -

Using an analogous method (J12B), the title compound was obtained from 6-(naphthalen-2-ylcarbamoyl)-hexanoic acid ethyl ester (**7/87**). Yield 54%. M.p. 142-144°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.20-1.40(m, 2H); 1.43-1.73(m, 4H); 1.96(t, J=7.2 Hz, 2H); 2.35(t, J=7.4 Hz, 2H); 7.34-7.60(m, 3H); 7.75-7.90(m, 3H); 8.31(d, J=1.8 Hz, 1H); 8.68(d, J=1.8 Hz, 1H); 10.08(s, 1H); 10.35(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column: impurities <1 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase 30%-100% acetonitrile + 0.1% H₃PO₄ (grad. 15 min); detector UV 254 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₇H₂₀N₂O₃: C 67.98, H 6.71, N 9.33. Found: C 67.97, H 6.72, N 9.32.

Example 2957-(Biphenyl-4-ylcarbamoyl)-heptanoic acid ethyl ester (**7/88**)

Using an analogous method (J13), the title compound was obtained from suberic acid monoethyl ester (**6c**, R'=Et) and biphenyl-4-ylamine (**1/88**). Yield 91%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.23(t, J=7.0 Hz, 3H); 1.29-1.85(m, 8H); 2.26(t, J=7.0 Hz, 2H); 2.38(t, J=7.0 Hz, 2H); 4.12(q, J=7.0 Hz, 2H); 7.14-7.81(m, 10H).

Example 296Octanedioic acid biphenyl-4-ylamide hydroxamide (**PX117720**)

Using an analogous method (J12B), the title compound was obtained from 7-(biphenyl-4-ylcarbamoyl)-heptanoic acid ethyl ester (**7/88**). Yield 81%. M.p. 227-229°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.21-1.38(m, 4H); 1.42-1.68(m, 4H); 1.95(t, J=7.3 Hz, 2H); 2.31(t, J=7.3 Hz, 2H); 7.26-7.49(m, 3H); 7.55-7.73(m, 6H); 8.66(s, 1H); 9.85(s, 1H); 10.33(s, 1H). HPLC analysis on Zorbax SB-C18 column:

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

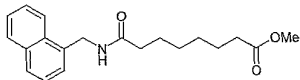
- 289 -

impurities 3 % (column size 4.6 x 150 mm; mobile phase 50-100% acetonitrile + 0.1 % H₃PO₄; detector UV 254 nm; sample concentration 0.25 mg/ml, flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₂₀H₂₄N₂O₃: C 70.57, H 7.11, N 8.23. Found: C 70.35, H 7.14, N 8.23.

5

Example 297

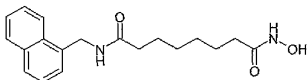
7-[(Naphthalen-1-ylmethyl)-carbamoyl]-heptanoic acid methyl ester (7/89)



- To a solution of suberic acid monomethyl ester **6c** (376 mg, 2.0 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 ml) under argon atmosphere triethylamine (0.36 ml, 2.6 mmol) was added and the resulting solution was cooled in ice bath. To the mixture iso-butylchloroformate (0.3 ml, 2.3 mmol) was added and the reaction was stirred for 20 min, then a solution of 1-naphthylmethylamine **1/89** (314 mg, 2 mmol) in tetrahydrofuran (1.5 ml) was added. The mixture was stirred at ice bath temperature for 15 min and for 1 h at room temperature, diluted with brine (50 ml) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 ml). The organic phase was washed with brine, 5% NaHCO₃, brine, saturated KH₂PO₄, and brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄) and the solvent was evaporated. The residue was purified on silica gel (20 g) with chloroform-ethyl acetate as eluent to give the title compound **7/89**, yield 85.4%. ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 1.12-1.81(m, 8H); 2.16(t, J=8.0 Hz, 2H); 2.25(t, J=8.0 Hz, 2H); 3.63(s, 3H); 4.87(d, J=6.0 Hz, 2H); 5.61(br s, 1H); 7.32-7.63(m, 4H); 7.67-8.09(m, 3H).

Example 298

25 Octanedioic acid hydroxyamide (naphthalen-1-ylmethyl)-amide (PX117459)



Using an analogous method (J12B), the title compound was obtained from 7-[(naphthalen-1-ylmethyl)-carbamoyl]-heptanoic acid methyl ester (**7/89**), yield

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 290 -

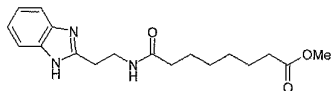
48%. M.p. 141-143°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.12-1.32(m, 4H); 1.36-1.66(m, 4H); 1.91(t, J=7.4 Hz, 2H); 2.13(t, J=7.2 Hz, 2H); 4.71(d, J=5.6 Hz, 2H); 7.38-7.60(m, 4H); 7.80-7.88(m, 1H); 7.89-7.98(m, 1H); 8.00-8.10(m, 1H); 8.31(t, J=5.6 Hz, 1H); 8.65(s, 1H); 10.32(s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₁₈

- 5 column: impurities 2 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase 50% acetonitrile – 50% 0.1 M phosphate buffer, pH 2.5; detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₁₉H₂₄N₂O₃: C 69.49, H 7.37, N 8.53. Found: C 69.46, H 7.37, N 8.50.

10

Example 299

7-[2-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-ethylcarbamoyl]-heptanoic acid methyl ester (3/90)

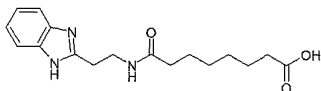


Using an analogous method (J11A), the title compound was obtained from 2-(1H-benzoimidazol-2-yl)-ethylamine (1/90) and suberic acid monomethyl ester (6c).

- 15 Yield 78% (white solid). TLC: single spot at R_f 0.66 (ethyl acetate-methanol, 13:1; detection - UV-254 nm).

Example 300

7-[2-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-ethylcarbamoyl]-heptanoic acid (4/90)



20

Using an analogous method (J11B), the title compound was obtained from 7-[2-(1H-benzoimidazol-2-yl)-ethylcarbamoyl]-heptanoic acid methyl ester (3/90) and NaOH (instead of LiOH) as a white solid, yield 80%. TLC: single spot at R_f 0.22 (chloroform-methanol, 5:1; detection - UV-254 nm).

25

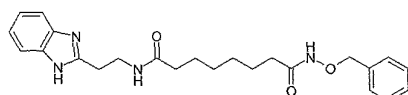
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 291 -

Example 301

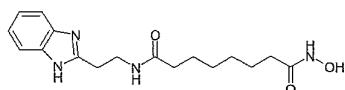
Octanedioic acid [2-(1H-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amide benzyloxy-amide (5/90)



- Using an analogous method (J11C), the title compound was obtained from 7-[2-(1H-benzimidazol-2-yl)-ethylcarbamoyl]-heptanoic acid (4/90) and O-benzylhydroxylamine hydrochloride, yield 81% (white solid). TLC: single spot at R_f 0.45 (chloroform-methanol, 8:1, detection - UV-254 nm).

Example 302

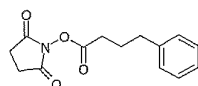
- 10 N^1 -[2-(1H-Benzimidazol-2-yl)ethyl]- N^8 -hydroxyoctanediamide (PX116241)



- Using an analogous method (J11D), the title compound was obtained from octanedioic acid [2-(1H-benzimidazol-2-yl)-ethyl]-amide benzyloxy-amide (5/90), yield 78%. M.p. 190°C (dec.). ^1H NMR (DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 1.03-1.64 (m, 8H); 1.92 (t, 2H, J=7.0 Hz); 2.03 (t, 2H, J=6.6 Hz); 2.96 (t, 2H, J=6.9 Hz); 3.52 (q, 2H, J=6.4 Hz); 7.05-7.27 (m, 2H); 7.39-7.63 (m, 2H); 7.96 (t, 1H, J=5.1 Hz); 8.87 (br s, 1H); 10.36 (br s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 3.6% (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 10:90; sample concentration 0.5 mg/ml; flow rate 1.0 ml/min.; detector: UV 220 nm). Anal. Calcd for C₁₃H₁₇N₅O₃ x 0.5H₂O, %: C 59.80, H 7.38, N 16.41. Found, %: C 59.74, H 7.19, N 16.12.

Example 303

4-Phenyl-butyric acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (15/95)



25

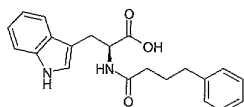
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 292 -

(Method J15A) A solution of 4-phenyl-butyric acid (**1/95**) (6.570 g, 40 mmol) and N-hydroxysuccinimide (4.830 g, 42 mmol) in acetonitrile (100 ml) was treated with N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (8.650 g, 42 mmol) at 0°C. The resulting suspension was allowed to stand for 14 hours at 4°C, the precipitate was filtered off and washed with ethyl acetate (3 x 30 ml). The solvents were removed in vacuum and the residue was crystallized from isopropanol (50 ml) to give the activated ester **15/95** (7.520 g, 72%) as colorless crystals. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.78-2.20 (2H, m); 2.53-3.00 (8H, m); 6.84-7.67 (5H, m); 10.80 (1H, s).

10

Example 304(S)-3-(1H-Indol-3-yl)-2-(4-phenyl-butyrylamino)-propionic acid (**16/95**)

(Method J15B) A suspension of L-tryptophan (2.040 g, 10 mmol) and NaHCO₃ in water (15 ml) was treated with 4-phenyl-butyric acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**15/95**) (2.610 g, 10 mmol) followed by the addition of acetonitrile (ca. 15 ml) to get a clear solution. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 12 hours and acetonitrile was removed under reduced pressure. The residue was acidified with citric acid to pH 2 and extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with water (2 x 20 ml), brine (20 ml), and dried (MgSO₄). The solvents were evaporated to give the crude product **16/95** (3.160 g, 95%). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.51- 1.82 (2H, m); 1.96-2.24 (2H, m); 2.33-2.64 (2H, m); 2.80-3.38 (2H, m); 4.38-4.68 (1H, m); 6.82-7.66 (14H, m); 8.11 (1H, d, J=8.0 Hz); 10.87 (1H, m).

25

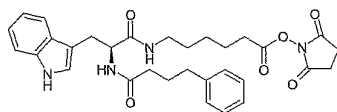
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 293 -

Example 305

(S)-6-[3-(1H-indol-3-yl)-2-(4-phenyl-butyrylamino)-propionylamino]-hexanoic acid
2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**18/95**)



- 5 (Method J15C) A solution of 3-(1H-indol-3-yl)-2-(4-phenyl-butyrylamino)-propionic acid (**16/95**) (1.333 g, 4.01 mmol) and N-hydroxysuccinimide (0.461 g, 4.01 mmol) in acetonitrile (50 ml) was treated with N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (0.828 g, 4.02 mmol) at 0°C. The resulting suspension was allowed to stand for 14 hours at 4°C, the precipitate was filtered off and washed with acetonitrile (2 x 10 ml). To
- 10 the filtrate a solution of 6-aminohexanoic acid (0.526 g, 4.01 mmol) and NaHCO₃ (0.672 g, 4.01 mmol) in water (20 ml) was added and the resulting mixture was stirred for 3 hours at room temperature. Acetonitrile was removed under reduced pressure, the residue was acidified with citric acid to pH 2 and the mixture was extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with water
- 15 (20 ml), brine (20 ml), and dried (MgSO₄). The extract was filtered and to the filtrate successively N-hydroxysuccinimide ((0.461 g, 4.01 mmol) and N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (0.828 g, 4.02 mmol) were added. The mixture was stirred for 6 hours at room temperature, the precipitate was filtered off and washed with ethyl acetate (3 x 20 ml). The filtrate was evaporated and the residue
- 20 was chromatographed on silicagel with ethyl acetate-petroleum ether (1:1) as eluent to give the title product **18/95** (1.217 g, 56%) as a foam. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.11-1.89 (8H, m); 1.96-2.23 (2H, m); 2.31-2.70 (4H, m, partially overlapped with a signal of DMSO); 2.79 (4H, s); 2.89-3.20 (4H, m); 4.40-4.72 (1H, m); 6.87-7.69 (10H, m); 7.75-8.07 (2H, m); 10.78 (1H, s).

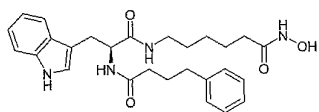
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 294 -

Example 306

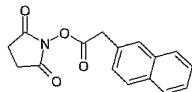
N-hydroxy-6-(((2S)-3-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-phenylbutanoyl)amino]-propanoyl)amino)-hexanamide (**PX117407**)



- 5 (Method J15D) To a solution of 6-[3-(1H-indol-3-yl)-2-(4-phenyl-butylamino)-propionylamino]-hexanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**18/95**) (1.200 g, 2.2 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) a solution of hydroxylamine hydrochloride (0.695 g, 10 mmol) in saturated NaHCO₃ (8.5 ml) was added and the resulting mixture was vigorously stirred for 24 hours at room temperature. The volatile solvents
- 10 were removed under reduced pressure and the residue was acidified with saturated KHPO₄ to pH 6. The precipitate was filtered, washed with water (3 x 20 ml), and dried. The crude product was crystallized from chloroform (30 ml) to give title hydroxamic acid **PX117407** (0.431 g, 41%) as white crystals. M.p. 106-108°C.
- ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.00-1.57 (m, 6H); 1.67 (quint, 2H, J=7.4 Hz);
- 15 1.91 (t, 2H, J=7.2 Hz); 2.08 (t, 2H, J=7.2 Hz); 2.42 (t, overlapped with a signal of DMSO, 2H, J=7.6 Hz); 2.77-3.25 (m, 4H); 4.42-4.60 (m, 1H); 6.82-7.40 (m, 9H); 7.59 (d, 1H, J=7.6 Hz); 7.83-8.02 (m, 2H); 8.69 (s, 1H); 10.35 (s, 1H); 10.78 ppm (s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₁₈ column: impurities 1.8 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1% H₃PO₄, 50:50; detector UV 220
- 20 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.3 ml/min). Anal. Calcd for C₂₇H₃₄N₄O₄: C 67.76, H 7.16, N 11.71. Found: C 67.52, H 7.13, N 11.67.

Example 307

Naphthalen-2-yl-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**15/96**)



25

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

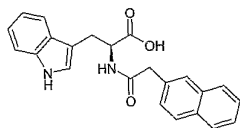
- 295 -

Using an analogous method (J15A), the title compound was prepared from naphthalen-2-yl-acetic acid (**1/96**) (5.590 g, 30 mmol). Yield 7.394 g (87%). ¹H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ: 2.78 (4H, s); 4.10 (2H, s); 7.34-7.96 (7H, m).

5

Example 308

(S)-3-(1H-Indol-3-yl)-2-(2-naphthalen-2-yl-acetyl-amino)-propionic acid (**16/96**)



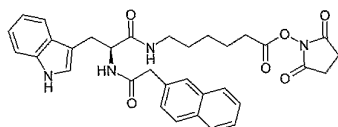
Using an analogous method (J15B), the title compound was prepared from naphthalen-2-yl-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**15/96**) (2.266 g, 8 mmol). Yield 2.920 g (98%). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 2.87-4.22 (4H, m); 4.33-4.73 (1H, m); 6.89-8.00 (12H, m); 8.47 (1H, d, J=8.0 Hz); 10.89 (1H, s).

10

Example 309

(S)-6-[3-(1H-Indol-3-yl)-2-(2-naphthalen-2-yl-acetyl-amino)-propionyl-amino]-hexanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**18/96**)

15



Using an analogous method (J15C), the title compound was prepared from 3-(1H-indol-3-yl)-2-(2-naphthalen-2-yl-acetyl-amino)-propionic acid (**16/96**) (1.235 g, 3.32 mmol). Yield 1.603 g (97%). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.11-1.87 (8H, m); 2.81 (4H, s); 2.89-3.17 (4H, m); 3.62 (2H, s); 4.38-4.69 (1H, m); 6.87-8.04 (13H, m); 8.29 (1H, d, J=8.0 Hz); 10.82 (1H, s).

20

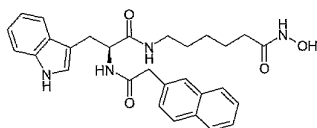
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 296 -

Example 310

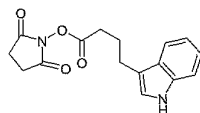
N-Hydroxy-6-[[[(2S)-3-(1H-indol-3-yl)-2-[[2-(2-naphthyl)acetyl]-amino]propanoyl]amino]-hexanamide (**PX117406**)



- 5 Using an analogous method (J15D), the title compound was prepared from 6-[3-(1H-indol-3-yl)-2-(2-naphthalen-2-yl-acetyl-amino)-propionylamino]-hexanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**18/96**) (1.120 g, 1.87 mmol). Yield 0.353 g (37%). M.p. 112-114°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.00-1.57 (m, 6H); 1.91 (t, 2H, J=7.0 Hz); 2.82-3.20 (m, 4H); 3.60 (s, 2H); 4.42-4.62 (m, 1H); 6.90-7.90 (m, 12H); 7.97 (t, 1H, J=4.8 Hz); 8.34 (d, 1H, J=8.0 Hz); 8.71 (br s, 1H); 10.35 (br s, 1H); 10.82 ppm (s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 1.8 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 50:50; detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.3 ml/min). Anal. Calcd for C₂₉H₃₂N₄O₄ * 0.5 H₂O: C 68.35, H 6.53, N 10.99.
- 15 Found: C 68.08, H 6.39, N 10.93.

Example 311

4-(1H-Indol-3-yl)-butyric acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**15/97**)

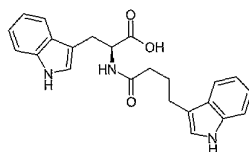


- 20 Using an analogous method (J15A), the title compound was prepared from 4-(1H-indol-3-yl)-butyric acid (**1/97**) (6.100 g, 30 mmol). Yield 7.387 g (82%). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.78-2.20 (2H, m); 2.53-3.00 (8H, m); 6.84-7.67 (5H, m); 10.80 (1H, s).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 297 -

Example 312(S)-3-(1H-indol-3-yl)-2-(4-1H-indol-3-yl-butylamino)-propionic acid (**16/97**)

Using an analogous method (J15B), the title compound was prepared from 4-(1H-

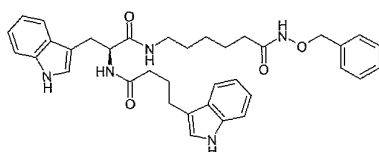
5 indol-3-yl)-butyric acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**15/97**) (2.402 g, 8 mmol).

Yield 3.084 g (99%). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 2.95-3.38 (4H, m); 3.43-3.75 (4H, m); 4.33-4.64 (1H, m); 6.75-7.60 (11H, m); 8.00 (1H, d, J=8.0 Hz); 10.80 (2H, s).

10

Example 313

(S)-6-[3-(1H-indol-3-yl)-2-(4-1H-indol-3-yl-butylamino)-propionylamino]-hexanoic acid benzyloxy-amide (**19/97**)



(Method J15E) A solution of 3-(1H-indol-3-yl)-2-(4-1H-indol-3-yl-butylamino)-

- 15 propionic acid (**16/97**) (2.628 g, 6.75 mmol) and N-hydroxysuccinimide (0.776 g, 6.75 mmol) in acetonitrile at 0°C was treated with N,N'-dicyclocarbodiimide (1.400 g, 6.8 mmol). The resulting suspension was allowed to stand at 15°C for 3 hours, the precipitate was filtered off and washed with acetonitrile (2 x 15 ml). To the filtrate was added a solution of 6-aminohexanoic acid (0.881 g, 6.72 mmol) and
- 20 NaHCO₃ (1.014 g, 13 mmol) in water (20 ml) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Acetonitrile was evaporated under reduced pressure, the residue was acidified with citric acid to pH 2 and extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was washed with water (2 x 20 ml), brine (20

WO 02/26696

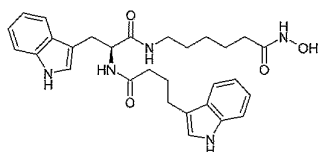
PCT/GB01/04329

- 298 -

ml), and dried (MgSO₄). The solvent was evaporated and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (100 ml). To the obtained solution under argon atmosphere 1,1'-carbonyldiimidazole was added and the mixture was stirred at room temperature for 40 min. To the reaction mixture a suspension of O-benzylhydroxylamine hydrochloride (1.053 g, 6.60 mmol) and triethylamine (0.666 g, 6.60 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml) was added and the resulting suspension was vigorously stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was evaporated and the residue was dissolved in ethyl acetate (150 ml). The solution was washed successively with water (2 x 20 ml), 5% citric acid (20 ml), water (20 ml), brine (20 ml), and dried (MgSO₄). The solvent was removed and the residue was crystallized from ethyl acetate to give the title product (2.163 g, 53%). ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.02-1.60 (6H, m); 1.64-2.36 (8H, m); 2.80-3.20 (4H, m); 4.33-4.66 (1H, m); 4.78 (2H, s); 6.84-8.03 (17H, m); 10.73 (1H, s); 10.91 (1H, s).

Example 314

N-Hydroxy-6-[[[(2S)-3-(1H-indol-3-yl)-2-[[4-(1H-indol-3-yl)butanoyl]amino]propanoyl]-amino]hexanamide (PX117767)



(Method J15F) 6-[3-(1H-Indol-3-yl)-2-(4-1H-indol-3-yl-butylamino)-propionylamino]-hexanoic acid benzyloxy-amide (19/97) (1.654 g, 0.274 mmol) was dissolved in ethanol (20 ml), 10% Pd/C (50 mg) was added and the reaction mixture was hydrogenated at room temperature for 4 hours. The catalyst was filtered off, the solvent was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel with acetonitrile-acetic acid (60:1) and acetonitrile-acetic acid-water (30:1:1) as eluent to give the title product (0.582 g, 41%) as white powder. M.p. 94-96°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.06-1.55 (m, 6H); 1.68-1.97 (m, 4H); 2.04-2.27 (m, 2H); 2.42-2.67 (m, 2H overlapped with DMSO) 2.80-3.15 (m, 4H);

WO 02/26696

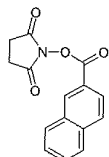
PCT/GB01/04329

- 299 -

4.44-4.57 (m, 1H); 6.87-7.17 (m, 6H); 7.31 (d, 2H, J=7.6 Hz); 7.44 (d, 1H, J=7.6 Hz); 7.58 (d, 1H, J=7.6 Hz); 7.80-8.03 (m, 2H); 8.67 (s, 1H); 10.33 (s, 1H); 10.72 (s, 1H); 10.76 ppm (s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 2.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 35:65; detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.0 ml/min). Anal. Calcd for C₂₉H₃₅N₅O₄: C 67.29, H 6.82, N 13.53. Found: C 67.06, H 6.86, N 13.66.

Example 315

10 Naphthalene-2-carboxylic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**15/98**)

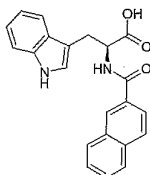


Using an analogous method (J15A), the title compound was prepared from naphthalene-2-carboxylic acid (**1/98**). Yield 82%. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 2.79 (4H, s); 7.42-8.05 (7H, m).

15

Example 316

(S)-3-(1H-Indol-3-yl)-2-[(naphthalene-2-carbonyl)-amino]-propionic acid (**16/98**)



Using an analogous method (J15B), the title compound was prepared from naphthalene-2-carboxylic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**15/98**). Yield 95%. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 2.83-4.02 (2H, m, overlapped with a water signal

20

WO 02/26696

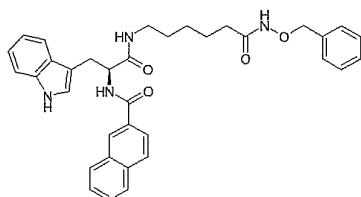
PCT/GB01/04329

- 300 -

of DMSO); 4.33-4.72 (1H, m); 6.87-8.08 (12H, m); 8.49 (1H, d, J=8.0 Hz); 10.88 (1H, s).

Example 317

- 5 (S)-Naphthalene-2-carboxylic acid [1-(5-benzyloxycarbonyl-pentylcarbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide (**19/98**)

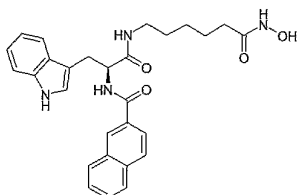


Using an analogous method (J15E), the title compound was prepared from 3-(1H-indol-3-yl)-2-[(naphthalene-2-carbonyl)-amino]-propionic acid (**16/98**). Yield 49%.

- 10 ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 1.02-1.67 (6H, m); 1.80-2.11 (2H, m); 2.89-3.36 (4H, m); 4.60-4.93 (3H, m); 6.93-7.33 (4H, m); 7.40 (5H, s); 7.51-7.82 (3H, m); 7.84-8.20 (5H, m); 8.44 (1H, s); 8.60 (1H, d, J=8.0 Hz); 10.78 (1H, s); 10.96 (1H, s).

Example 318

- 15 (S)-Naphthalene-2-carboxylic acid [1-(5-hydroxycarbonyl-pentylcarbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide (**PX117783**)



Using an analogous method (J15F), the title compound was prepared from

- 20 naphthalene-2-carboxylic acid [1-(5-benzyloxycarbonyl-pentylcarbamoyl)-2-(1H-

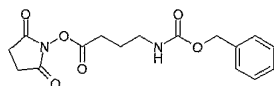
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 301 -

indol-3-yl)-ethyl]-amide (**19/98**). Yield 7%, foam. ^1H NMR (DMSO- d_6 , HMDSO), δ : 1.10-1.60 (m, 6H); 1.93 (t, 2H, $J=7.4$ Hz); 2.95-3.30 (m, 4H); 4.65-4.83 (m, 1H); 6.92-7.10 (m, 2H); 7.23 (s, 1H); 7.30 (d, 1H, $J=7.6$ Hz); 7.53-7.66 (m, 2H); 7.71 (d, 1H, $J=7.0$ Hz); 7.84-8.04 (m, 4H); 8.09 (br t, 1H, $J=5.2$ Hz); 8.42 (s, 1H); 8.60 (d, 1H, $J=8.2$ Hz); 8.68 (br s, 1H); 10.34 (s, 1H); 10.77 (s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 2.5 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 40:60; detector UV 220 nm; sample concentration 0.25 mg/ml, flow rate 1.5 ml/min). Anal. Calcd for C₂₈H₃₀N₄O₄ * H₂O: C 66.65, H 6.39, N 11.10. Found: C 66.69, H 6.00, N 11.01.

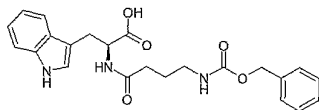
10

Example 3194-Benzyloxycarbonylamino-butyric acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**15/99**)

Using an analogous method (J15A), the title compound was prepared from 4-benzyloxycarbonylamino-butyric acid (**1/99**). Yield 90%. ^1H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ : 1.74-2.12 (2H, m); 2.64 (2H, t, $J=7.3$ Hz); 2.77 (4H, s); 3.28 (2H, q, $J=7.2$ Hz); 5.09 (3H, s); 7.23-7.48 (5H, m).

Example 320

(S)-2-(4-Benzyloxycarbonylamino-butyrylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionic acid (**16/99**)

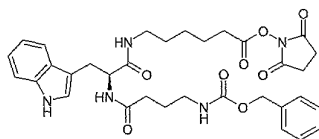


Using an analogous method (J15B), the title compound was prepared from 4-benzyloxycarbonylamino-butyric acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**15/99**). Yield 98%. ^1H NMR (CDCl₃, HMDSO) δ : 1.37-2.14 (4H, m); 2.65-3.44 (4H, m); 4.69-5.29 (3H, m); 6.40-7.64 (12H, m); 8.05 (1H, s); 10.18 (1H, s).

25

Example 321

(S)-6-[2-(4-Benzoyloxycarbonylamino-butrylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionylamino]-hexanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**18/99**)

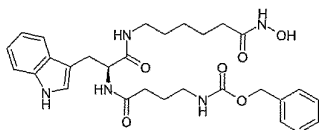


- 5 Using an analogous method (J15C), the title compound was prepared from 2-(4-benzoyloxycarbonylamino-butrylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionic acid (**16/99**). Yield 46%. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO) δ: 0.98-1.78 (10H, m); 1.93-2.31 (2H, m); 2.80 (4H, s); 2.84-3.10 (6H, m); 4.27-4.62 (1H, m); 5.00 (2H, s); 6.82-7.67 (10H, m); 7.71-8.04 (2H, m); 10.78 (2H, m).

10

Example 322

(S)-Carbamic acid, [4-[[2-[[6-(hydroxyamino)-6-oxohexyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]amino]-4-oxobutyl]-, phenylmethyl ester (**PX117785**)



- 15 Using an analogous method (J15D), the title compound was prepared from 6-[2-(4-benzoyloxycarbonylamino-butrylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionylamino]-hexanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (**18/99**). Yield 37%, foam. ¹H NMR (DMSO-d₆, HMDSO), δ: 1.91 (t, 2H, J=7.2 Hz); 2.08 (br t, 2H, J=6.6 Hz); 2.80-3.15 (m, 6H); 4.40-4.57 (m, 1H); 5.00 (s, 2H); 6.90-7.14 (m, 3H); 7.18-7.43 (m, 7H); 7.58 (d, 1H, J=7.4 Hz); 7.84-8.02 (m, 2H); 8.70 (s, 1H); 10.35 (s, 1H); 10.77 ppm (s, 1H). HPLC analysis on Symmetry C₈ column: impurities 1.8 % (column size 3.9 x 150 mm; mobile phase acetonitrile – 0.1M phosphate buffer (pH 2.5), 70:30; detector UV 220 nm; sample concentration 0.5 mg/ml, flow rate 1.0

20

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 303 -

ml/min). Anal. Calcd for $C_{29}H_{37}N_5O_8 \cdot 0.2H_2O$: C 62.73, H 6.79, N 12.61. Found:
C 62.53, H 6.75, N 12.54.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 304 -

Biological Activity

Candidate compounds were assessed for their ability to inhibit deacetylase activity (biochemical assays) and to inhibit cell proliferation (cell-based antiproliferation assays), as described below.

Primary Assay: Deacetylase Activity

Briefly, this assay relies on the release of radioactive acetate from a radioactively labelled histone fragment by the action of HDAC enzyme. Test compounds, which inhibit HDAC, reduce the yield of radioactive acetate. Signal (e.g., scintillation counts) measured in the presence and absence of a test compound provide an indication of that compound's ability to inhibit HDAC activity. Decreased activity indicates increased inhibition by the test compound.

The histone fragment was an N-terminal sequence from histone H4, and it was labelled with radioactively labelled acetyl groups using tritiated acetylcoenzyme A (coA) in conjunction with an enzyme which is the histone acetyltransferase domain of the transcriptional coactivator p300. 0.33 mg of peptide H4 (the N-terminal 20 amino acids of histone H4, synthesised using conventional methods) were incubated with His6-tagged p300 histone acetyltransferase domain (amino acids 1195-1673, expressed in *E. coli* strain BLR(DE3)pLysS (Novagen, Cat. No. 69451-3) and 3H-acetyl coA (10 µL of 3.95 Ci/mmol; from Amersham) in a total volume of 300 µL of HAT buffer (50 mM TrisCl pH 8, 5% glycerol, 50 mM KCl, 0.1 mM ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), 1 mM dithiothreitol (DTT) and 1 mM 4-(2-aminoethyl)-benzenesulfonylfluoride (AEBSF)). The mixture was incubated at 30°C for 45 min after which the His-p300 was removed using nickel-trinitriroacetic acid agarose (Qiagen, Cat No. 30210). The acetylated peptide was then separated from free acetyl coA by size exclusion chromatography on Sephadex G-15 (Sigma G-15-120), using distilled H₂O as the mobile phase.

After purification of the radiolabelled histone fragment, it was incubated with a source of HDAC (e.g., an extract of HeLa cells (a rich source of HDAC),

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 305 -

recombinantly produced HDAC1 or HDAC2) and any released acetate was extracted into an organic phase and quantitatively determined using scintillation counting. By including a test compound with the source of HDAC, that compound's ability to inhibit the HDAC was determined.

5

HeLa Cell Extract

The HeLa cell extract was made from HeLa cells (ATCC Ref. No. CCL-2) by freeze-thawing three times in 60 mM TrisCl pH 8.0, 450 mM NaCl, 30% glycerol.

- 10 Two cell volumes of extraction buffer were used, and particulate material was centrifuged out (20800 g, 4°C, 10 min). The supernatant extract having deacetylase activity was aliquotted and frozen for storage.

Recombinantly Produced HDAC1 and HDAC2

15

Recombinant plasmids were prepared as follows.

Full length human HDAC1 was cloned by PCR using a λgt11 Jurkat cDNA library (Clontech-HL5012b). The amplified fragment was inserted into the EcoRI-Sall sites of pFlag-CTC vector (Sigma-E5394), in frame with the Flag tag. A second PCR was carried out in order to amplify a fragment containing the HDAC1 sequence fused to the Flag tag. The resulting fragment was subcloned into the EcoRI-Sac1 sites of the baculovirus transfer vector pAcHTL-C (Pharmingen-21466P).

25

Full length human HDAC2 was subcloned into pAcHLT-A baculovirus transfer vector (Pharmingen-21464P) by PCR amplification of the EcoRI-Sac1 fragment from a HDAC2-pFlag-CTC construct.

- 30 Recombinant protein expression and purification was performed as follows.

HDAC1 and HDAC2 recombinant baculoviruses were constructed using BaculoGold Transfection Kit (Pharmingen-554740). Transfer vectors were co-

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 306 -

transfected into SF9 insect cells (Pharmingen-21300C). Amplification of recombinant viruses was performed according to the Pharmingen Instruction Manual. SF9 cells were maintained in serum-free SF900 medium (Gibco 10902-096).

- 5 For protein production, 2×10^7 cells were infected with the appropriate recombinant virus for 3 days. Cells were then harvested and spun at 3,000 rpm for 5 minutes. They were then washed twice in PBS and resuspended in 2 pellet volumes of lysis buffer (25 mM HEPES pH 7.9, 0.1 mM EDTA, 400 mM KCl, 10% glycerol, 0.1% NP-40, 1 mM AEBSF). Resuspended cells were frozen on dry ice and thawed at 37°C 3 times and centrifuged for 10 minutes at 14,000 rpm. The supernatant was collected and incubated with 300 μ l of 50% Ni-NTA agarose bead slurry (Qiagen-30210). Incubation was carried out at 4°C for 1 hour on a rotating wheel. The slurry was then centrifuged at 500 g for 5 minutes. Beads were washed twice in 1 ml of wash buffer (25 mM HEPES pH 7.9, 0.1 mM EDTA, 150 mM KCl, 10% glycerol, 0.1% NP-40, 1 mM AEBSF). Protein was eluted 3 times in 300 μ l elution buffer (25 mM HEPES pH 7.9, 0.1 mM EDTA, 250 mM KCl, 10% glycerol, 0.1% NP-40, 1 mM AEBSF) containing increasing concentrations of imidazole: 0.2 M, 0.5 M and 1 M. Each elution was performed for 5 minutes at room temperature.
- 10
- 15
- 20 Eluted protein was kept in 50% glycerol at -70°C.

Assay Method

- A source of HDAC (e.g., 2 μ L of crude HeLa extract, 5 μ L of HDAC1 or HDAC2; in elution buffer, as above) was incubated with 3 μ L of radioactively labelled peptide along with appropriate dilutions of candidate compounds (1.5 μ L) in a total volume of 150 μ L of buffer (20 mM Tris pH 7.4, 10% glycerol). The reaction was carried out at 37°C for one hour, after which the reaction was stopped by adding 20 μ L of 1 M HCl / 0.4 M sodium acetate. Then, 750 μ L of ethyl acetate was added, the samples vortexed and, after centrifugation (14000 rpm, 5 min), 600 μ L from the upper phase were transferred to a vial containing 3 mL of scintillation liquid (UltimaGold, Packard, Cat. No. 6013329). Radioactivity was measured using a Tri-Carb 2100TR Liquid Scintillation Analyzer (Packard).
- 25
- 30

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 307 -

Percent activity (% activity) for each test compound was calculated as:

$$\% \text{ activity} = \{ (S^{\circ} - B) / (S^{\circ} - B) \} \times 100$$

5

wherein S° denotes signal measured in the presence of enzyme and the compound being tested, S° denotes signal measured in the presence of enzyme but in the absence of the compound being tested, and B denotes the background signal measured in the absence of both enzyme and compound being tested. The

10 IC50 corresponds to the concentration which achieves 50% activity.

IC50 data for several compounds of the present invention, as determined using this assay, are also shown in Table 1, below.

15 Measurement of cell viability in the presence of increasing concentration of test compound at different time points is used to assess both cytotoxicity and the effect of the compound on cell proliferation.

Secondary Assay: Cell Proliferation

20

Compounds with HDAC inhibition activity, as determined using the primary assay, were subsequently evaluated using secondary cell-based assays. The following cell lines were used:

25 HeLa - Human cervical adenocarcinoma cell line (ATCC ref. No. CCL-2).

K11 – HPV E7 transformed human keratinocyte line provided by Pidder Jansen-Duerr, Institut für Biomedizinische Altersforschung, Innsbruck, Austria.

30 NHEK-Ad – Primary human adult keratinocyte line (Cambrex Corp., East Rutherford, NJ, USA).

JURKAT – Human T-cell line (ATCC no. TIB-152).

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 308 -

Assay Method

Cells were cultured, exposed to candidate compounds, and incubated for a time,
5 and the number of viable cells was then assessed using the Cell Proliferation
Reagent WST-1 from Boehringer Mannheim (Cat. No. 1 644 807), described
below.

Cells were plated in 96-well plates at $3 \cdot 10^4$ cells/well in 100 μ L of culture
10 medium. The following day, different concentrations of candidate compounds
were added and the cells incubated at 37°C for 48 h. Subsequently, 10 μ L/well of
WST-1 reagent was added and the cells reincubated for 1 hour. After the
incubation time, absorbance was measured.

15 WST-1 is a tetrazolium salt which is cleaved to formazan dye by cellular enzymes.
An expansion in the number of viable cells results in an increase in the overall
activity of mitochondrial dehydrogenases in the sample. This augmentation in the
enzyme activity leads to an increase in the amount of formazan dye formed, which
directly correlates to the number of metabolically active cells in the culture. The
20 formazan dye produced is quantified by a scanning multiwell spectrophotometer
by measuring the absorbance of the dye solution at 450 nm wavelength
(reference wavelength 690 nm).

Percent activity (% activity) in reducing the number of viable cells was calculated
25 for each test compound as:

$$\% \text{ activity} = \{ (S^C - B) / (S^0 - B) \} \times 100$$

wherein S^C denotes signal measured in the presence of the compound being
30 tested, S^0 denotes signal measured in the absence of the compound being tested,
and B denotes the background signal measured in blank wells containing medium
only. The IC50 corresponds to the concentration which achieves 50% activity.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 309 -

IC50 values were calculated using the software package Prism 3.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA), setting top value at 100 and bottom value at 0.

IC50 data for several compounds of the present invention, as determined using this assay, are also shown in Table 2, below.

Measurement of cell viability in the presence of increasing concentration of test compound at different time points is used to assess both cytotoxicity and the effect of the compound on cell proliferation.

Biological Data

IC50 (or percent activity) data for several compounds of the present invention, as determined using the assays described above are summarised in Table 1 and

Table 2, below.

Table 1-A Biochemical Assay Data				
Compound		HDAC Inhibition (IC50 unless otherwise specified)		
No.	Ref.	HeLa	HDAC1	HDAC2
	TSA	5	15	17
1	PX082530	13% @ 1 μ M		18% @ 5 μ M
2	PX082531	16% @ 1 μ M		
3	PX082533	2% @ 1 μ M		
4	PX082534	1500		
5	PX082546	36% @ 1 μ M		
6	PX082548	41% @ 1 μ M		
7	PX082549	43% @ 1 μ M		
8	PX083449	238		688
9	PX089048	34% @ 1 μ M		
10	PX089049	>1000		
11	PX089274	109		206
12	PX089275	466	175	480
13	PX089276	165	250	312
14	PX105687	21	33	29
15	PX105824	69	69	
16	PX105826	396		
17	PX105828	333		
18	PX106492	42% @ 500 nM		

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 310 -

Table 1-A Biochemical Assay Data				
Compound		HDAC Inhibition (IC50 unless otherwise specified)		
No.	Ref.	HeLa	HDAC1	HDAC2
19	PX106493	20	25	
20	PX106494	100		
21	PX106495	34% @ 500 nM		
22	PX106496	82		
23	PX106497	30% @ 500 nM		
24	PX106515	27.7		
25	PX106519	46% @ 500 nM		
26	PX116213	48% @ 500 nM		
27	PX116215	70% @ 500 nM		
28	PX116218	33		
29	PX116219	26% @ 500 nM		
30	PX116221	72% @ 500 nM		
31	PX116223	<12.5		
32	PX116246	52% @ 500 nM		
33	PX117231	72% @ 500 nM		
34	PX117232	43% @ 500 nM		
35	PX117421	85		
36	PX117461	20		
37	PX117720	40		
38	PX117723	46% @ 500 nM		
39	PX117726	35% @ 500 nM		

Table 1-B Biochemical Assay Data				
Compound		HDAC Inhibition (IC50 unless otherwise specified)		
No.	Ref.	HeLa	HDAC1	HDAC2
40	PX082532	21% @ 1 μ M		
41	PX106488	51% @ 500 nM		
42	PX106489	3300	4000	
43	PX116214	35% @ 500 nM		
44	PX116244	22		
45	PX117417	56% @ 500 nM		
46	PX117418	39% @ 500 nM		
47	PX117442	31% @ 500 nM		
48	PX117458	9% @ 500 nM		
49	PX117459	63% @ 500 nM		
50	PX117721	10% @ 100 nM		
51	PX117722	>100		
52	PX117728	>100		

Table 1-C				
Biochemical Assay Data				
Compound		HDAC Inhibition (IC50 unless otherwise specified)		
No.	Ref.	HeLa	HDAC1	HDAC2
53	PX083447	15% @ 1 μ M		
54	PX083448	>1000		
55	PX083803	15% @ 1 μ M		
56	PX083804	14% @ 1 μ M		
57	PX083806	19% @ 1 μ M		
58	PX083807	9% @ 1 μ M		
59	PX083808	20000		
60	PX089283	21% @ 1 μ M		
61	PX099268	18% @ 10 μ M		
62	PX105552	500		967
63	PX105553	18	38	47
64	PX105554	21900		31000
65	PX105668	>10000		
66	PX105669			28000
67	PX105670	29% @ 1 μ M		
68	PX105816	20% @ 500 nM		
69	PX105827	34% @ 500 nM		
70	PX105829	54	31	38
71	PX105830	82		
72	PX105831	33	64	69
73	PX105832	438		
74	PX105845	22% @ 500 nM		
75	PX105846	46% @ 500 nM		
76	PX105847	75		
77	PX105848	22	25	56
78	PX105849	29	50	63
79	PX105850	28	25	75
80	PX105851	18	12	50
81	PX106491	83		
82	PX106513	43% @ 500 nM	438	
83	PX106516	27% @ 500 nM		
84	PX106517	83		
85	PX106518	62		
86	PX106520	63		
87	PX106521	138		
88	PX106524	57% @ 500 nM		
89	PX106525	28	37	
90	PX106526	9.1		
91	PX106527	24		
92	PX106528	67% @ 500 nM		

Table 1-C Biochemical Assay Data				
Compound		HDAC Inhibition (IC50 unless otherwise specified)		
No.	Ref.	HeLa	HDAC1	HDAC2
93	PX116210	19% @ 500 nM		
94	PX116211	53% @ 500 nM		
95	PX116212	72% @ 500 nM		
96	PX116216	100		
97	PX116217	17% @ 500 nM		
98	PX116220	6.3		
99	PX116224	78% @ 500 nM		
100	PX116226	562		
101	PX116230	insoluble		
102	PX116231	51% @ 500 nM		
103	PX116232	10		
104	PX116234	15		
105	PX116235	10		
106	PX116241	39% @ 500 nM		
107	PX117224	81% @ 500 nM		
108	PX117237	63		
109	PX117239	85% @ 500 nM		
110	PX117247	19		
111	PX117249	64% @ 500 nM		
112	PX117254	40		
113	PX117255	50		
114	PX117261	51% @ 500 nM		
115	PX117406	48% @ 500 nM		
116	PX117407	40% @ 500 nM		
117	PX117408	41% @ 500 nM		
118	PX117415	62		
119	PX117416	75% @ 500 nM		
120	PX117419	46% @ 500 nM		
121	PX117420	73% @ 500 nM		
122	PX117430	85		
123	PX117436	64% @ 500 nM		
124	PX117437	95% @ 500 nM		
125	PX117441	48		
126	PX117444	688		
127	PX117451	31		
128	PX117454	263		
129	PX117456	3		
130	PX117706	320		
131	PX117707	235		
133	PX117711	440		
134	PX117717	22		

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 313 -

Table 1-C Biochemical Assay Data				
Compound		HDAC Inhibition (IC50 unless otherwise specified)		
No.	Ref.	HeLa	HDAC1	HDAC2
135	PX117718	67		
136	PX117719	15		
137	PX117729	13% @ 100 nM		
138	PX117737	1200		
139	PX117738	131		
140	PX117767	90		
141	PX117783	100		
142	PX117785	192		
143	PX117797	688		

Table 2-A Cell-Based Antiproliferation Assay Data					
Compound		Cell Proliferation Inhibition WST-1 (IC50 unless otherwise specified)			
No.	Ref.	HeLa	K11	NHEK-AD	Jurkat
	TSA	0.350	0.38	0.2	0.042
	Oxamflatin	1.1	4.56	3.53	0.260
	MS-275		9.16	3.1	0.365
	SAHA	2.2	6.82	5.3	0.750
4	PX082534	24			
8	PX083449	6.3			
11	PX089274	4.4			
12	PX089275	2.3			
13	PX089276	6.3			
14	PX105687	1.1	2.6		0.40
15	PX105824	5.2			
16	PX105826	18			
17	PX105828	17			
19	PX106493	0.36	2.1		0.20
22	PX106496	5.8			
24	PX106515	3.6	1.8		2.7
31	PX116223	<0.310	1.7	1.3	0.22
35	PX117421	3.1			
36	PX117461	>5			
37	PX117720	1.8	2.5		0.26
38	PX117723		10.0		1.2
39	PX117726		4.1		9.9

Table 2-B Cell-Based Antiproliferation Assay Data					

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 314 -

Compound		Cell Proliferation Inhibition WST-1 (IC50 unless otherwise specified)			
No.	Ref.	HeLa	K11	NHEK-AD	Jurkat
42	PX106489	60			
44	PX116244	<0.310			
50	PX117721	20	12		1.2
51	PX117722		>30		8.8
52	PX117728		28		4.1

Table 2-C Cell-Based Antiproliferation Assay Data					
Compound		Cell Proliferation Inhibition WST-1 (IC50 unless otherwise specified)			
No.	Ref.	HeLa	K11	NHEK-AD	Jurkat
62	PX105552	10	10		7.9
63	PX105553	5.7	7.5	2.4	3.7
64	PX105554	114			20
70	PX105829	3.8			
71	PX105830	14			
72	PX105831	9			
76	PX105847	8.3			
77	PX105848	4.3			
78	PX105849	5.3			
79	PX105850	6.3			
80	PX105851	4.2			
81	PX106491	0.52			
84	PX106517	0.47			
85	PX106518	0.65			
86	PX106520	8.4			
87	PX106521	46			
89	PX106525	4.7	2.8		3.6
90	PX106526	2.1			
91	PX106527	1.0			
96	PX116216	6.0			
98	PX116220	3.7	9.5	2.4	4.5
100	PX116226	4.1	5.1		3.2
103	PX116232	18.3	2.7	1.7	7.3
104	PX116234	3.4	3.6		2.7
105	PX116235	1.0	2.6		0.70
106	PX116241	56.0			
107	PX117224	26.0			
108	PX117237	17.0			
109	PX117239	10.0			
110	PX117247	0.57			
111	PX117249	11			

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 315 -

Table 2-C Cell-Based Antiproliferation Assay Data					
Compound		Cell Proliferation Inhibition WST-1 (IC50 unless otherwise specified)			
No.	Ref.	HeLa	K11	NHEK-AD	Jurkat
112	PX117254	6.6			
113	PX117255	18			
114	PX117261	71			
115	PX117406	6.9			
116	PX117407	13			
117	PX117408	11			
118	PX117415	11			
119	PX117416	7.4	8.5		3.6
120	PX117419	13	>30		3.5
121	PX117420	15	23.5		5.3
122	PX117430	27	4.4		4.6
123	PX117436	8.5	>30		3.5
124	PX117437	3.7	3.4		1.4
125	PX117441	17	4.9		4.3
126	PX117444	45			
127	PX117451	22	12		
128	PX117454	15	13		3.4
129	PX117456	0.65	0.74	0.25	0.18
130	PX117706	30	6.9		1.8
131	PX117707	43	7.7		1.5
133	PX117711	9.8	7.9		0.92
134	PX117717	5.9	2.34		0.41
135	PX117718	39	3.7		4.4
136	PX117719	6.8	0.94		0.56
137	PX117729	33	23		2.8
138	PX117737	32	>30		2.2
139	PX117738	24	3.2		1.7
140	PX117767	15	6.2		3.0
141	PX117783	6 μ M	9.7 μ M		1.6 μ M
142	PX117785		Inactive		Inactive
143	PX117797	21	21		5.6

Comparative Data for Aryl Leader, Q¹

Comparative data for sets of compounds, where the only difference in chemical structure is the aryl leader, are shown below.

Compounds which employ, as Q¹, either: a covalent bond, or: an aryl leader having a backbone of at least 2 carbon atoms surprisingly and unexpectedly have

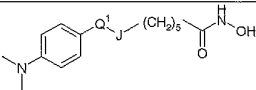
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

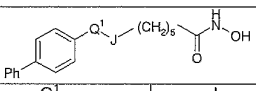
- 316 -

superior activity as compared to their analogs which comprise, as Q¹, an aryl leader having a backbone of 1 carbon atom. The observation that, as Q¹, a 1 atom backbone gives substantially reduced activity as compared to a covalent bond, but that a 2 atom backbone give substantially improved activity as

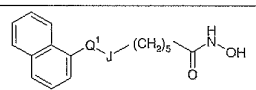
5 compared to a 1 atom backbone, is surprising and unexpected.



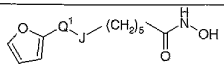
Compound	Q ¹	J	HeLa IC50
PX89274	-	-CONH-	110 nM
PX117458	-CH₂-	-CONH-	9% @ 500 nM
PX106527	-CH=CHCH=CH-	-CONH-	24 nM



Compound	Q ¹	J	HeLa IC50
PX106488	-CH₂-	-CONH-	51% @ 500 nM
PX105848	-CH=CHCH=CH-	-CONH-	22 nM



Compound	Q ¹	J	HeLa IC50
PX105828	-	-CONH-	333 nM
PX117441	-CH=CH-	-CONH-	48 nM
PX117237	-CH=CHCH=CH-	-CONH-	63 nM



Compound	Q ¹	J	HeLa IC50
PX105826	-	-CONH-	400 nM
PX105827	-CH₂CH₂-	-CONH-	34% @ 500 nM
PX106491	-CH=CH-	-CONH-	83 nM

10

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 317 -

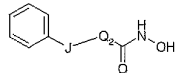
Comparative Data for Acid Leader, Q²

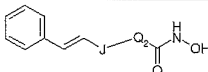
Comparative data for sets of compounds, where the only difference in chemical structure is the acid leader, are shown below.

5

Compounds which employ, as Q², an alkylene group (e.g., having a backbone of at least 3, 4, 5 carbon atoms) surprisingly and unexpectedly have superior activity as compared to their analogs which comprise, as Q¹, an aryl leader comprising an arylene group (e.g., arylene-alkylene).

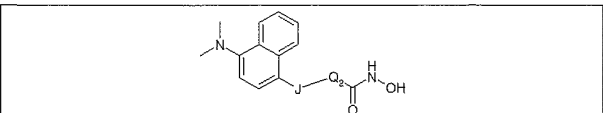
10

			
Compound	J	Q ²	HeLa IC50
PX117231	-CONH-	-PhCH=CH-	72% @ 1μM
PX117232	-CONH-	-PhCH ₂ CH ₂ -	43% @ 1μM
PX83449	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	238 nM

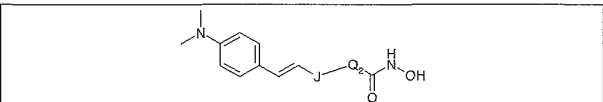
			
Compound	J	Q ²	HeLa IC50
PX106513	-CONH-	-PhCH=CH-	43% @ 1μM
PX106517	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	83 nM

Compounds which employ, as Q², an alkylene group having a backbone of at least 4 carbon atoms, or at least 5 carbon atoms) surprisingly and unexpectedly have superior activity as compared to their analogs which comprise, as Q¹, shorter backbone lengths.

15



Compound	J	Q ²	HeLa IC50
PX082530	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ -	13% @ 1 μM
PX082533	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2% @ 1 μM
PX082534	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1500 nM
PX089275	-CONH-	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	466

[illegible]

REFERENCES

- A number of patents and publications are cited herein in order to more fully
5 describe and disclose the invention and the state of the art to which the invention
pertains. Full citations for these references are provided herein. Each of these
references is incorporated herein by reference in its entirety into the present
disclosure.
- 10 Andrews et al., 2000, Int. J. Parasitol., Vol. 30, No. 6, pp. 761-768.
Anghelova, Y. et al., 1973, Chem. Ber., Vol.106, p. 2643.
Backer, H.J., et al., 1940, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, Vol. 59, p. 423.
Banerji, A., et al., 1984, Indian J. Chem., Vol. 23B, pp. 546-549.
Bellamy, F.D., et al., 1984, Tetrahedron Letters, Vol. 25, No. 8, p. 839.
15 Bernhard, D. et al., 1999, "Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor
sodium butyrate in human leukemic lymphoblasts," FASEB J., Vol. 13,
No. 14, pp. 1991-2001.
Bernstein et al., 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 97, No. 25, pp. 13708-
13713.
20 Bistrzycki, 1912, Chem. Ber., Vol. 45, p. 3483.
Brehm, A., et al., 1998, "Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to
repress transcription," Nature, 1998, Vol. 391, pp. 597-601.
Breslow et al., 1994, "Potent inducers of terminal differentiation and methods of
use thereof," U.S. Patent No. 5,369,108 issued 29 November 1994.
25 Breslow et al., 1995, "Novel potent inducers of terminal differentiation and
methods of use thereof," published international (PCT) patent application
number WO 95/31977 published 30 November 1995.
Breslow et al., 1997, "Potent inducers of terminal differentiation and methods of
use thereof," U.S. Patent No. 5,700,811 issued 23 December 1997.
30 Carbonnier, J., et al., 1981, Physiol. Plant., 1981, Vol. 51, p. 1.
Chang et al., 2000, Nucleic Acids Res., Vol. 28, No. 20, pp. 3918-3925.
Chen, W.-S., et al., 1978, Biochemistry, Vol. 17, No. 23, p. 4916.
Copeland, R.A.B., et al., 1943, J. Amer. Chem. Soc., Vol. 65, p. 1072.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 320 -

- Corneil et al., 1998, published Japanese patent application, publication number JP 10114681 A2.
- Dangond et al., 1998, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 242, No. 3, pp. 648-652.
- 5 David, G., et al., 1998, Oncogene, Vol. 16(19), pp. 2549-2556.
- Davie, J.R., 1998, "Covalent modifications of histones: expression from chromatic templates," Curr. Opin. Genet. Dev., Vol. 8, pp. 173-178.
- Delorme et al., 2001, "Inhibitors of Histone Deacetylase," published international (PCT) patent application number WO 01/38322 published 31 May 2001.
- 10 Desai et al., 1999, Proc. AACR, Vol. 40, abstract #2396.
- Emiliani, S., et al., 1998, "Characterization of a human RPD3 ortholog, HDAC3," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, p. 2795-2800.
- Finnin et al., 1999, Nature, Vol. 401, pp. 188-193.
- Furukawa et al., 1998, U.S. Patent No. 5834,249, "Process for production of protein," 10 November 1998.
- 15 Geerts et al., 1998, European patent publication no. EP 0 827 742 A1, published 11 March 1998.
- Glick, R.D., et al., 1999, "Hybrid polar histone deacetylase inhibitor induces apoptosis and CD95/CD95 ligand expression in human neuroblastoma,"
- 20 Cancer Research, Vol. 59, No. 17, pp. 4392-4399.
- Grozinger et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 96, pp. 4868-4873.
- Hashimoto, N., et al., 1989, "Cell proliferation inhibitors," European Patent Publication No. EP 0 301 861 A1.
- Hoshikawa, Y., et al., 1994, Exp. Cell. Res., Vol. 214(1), pp. 189-197.
- 25 Howe, L., et al., 1999, Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr., Vol. 9(3-4), pp. 231-243.
- Iavarone et al., 1999, Mol. Cell Biol., Vol. 19, No. 1, pp. 916-922.
- Jung et al., 1997, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 7, No. 13, pp. 1655-1658.
- Jung et al., 1999, J. Med. Chem., Vol. 42, pp. 4669-4679.
- 30 Kao et al., 2000, Genes & Dev., Vol. 14, p. 55-66.
- Kato et al., 1998, U.S. Patent No. 5,804,601, "Aromatic hydroxamic acid compounds, their production and use," 08 September 1998.
- Kijima et al., 1993, J. Biol. Chem., Vol. 268, pp. 22429-22435.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 321 -

- Kim et al., 1999, Oncogene, Vol. 18(15), pp. 2461-2470.
- Kim et al., 2001, Nature Medicine, Vol. 7, No. 4, pp. 437-443.
- Kim, M.S., et al., 2001 "Histone deacetylases induce angiogenesis by negative regulation of tumour suppressor genes," Nature Medicine, Vol 7. No. 4
 5 pp. 437-443.
- Kimura et al., 1994, Biol. Pharm. Bull., Vol. 17, No. 3, pp. 399-402.
- Kitamura, K., et al., 2000, Br. J. Haematol., Vol. 108(4), pp. 696-702.
- Kouzarides, T., 1999, "Histone acetylases and deacetylases in cell proliferation," Curr. Opin. Genet. Dev., Vol. 9, No. 1, pp. 40-48.
- 10 Kuusisto et al., 2001, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 280, No. 1, pp. 223-228.
- Kwon et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, pp. 3356-3361.
- Laherty, C.D., et al., 1997, Cell, Vol. 89(3), pp. 349-356.
- Lea and Tulsyan, 1995, Anticancer Res., Vol. 15, pp. 879-883.
- 15 Lea et al., 1999, Int. J. Oncol., Vol. 2, pp. 347-352.
- Lin, R.J., et al., 1998, Nature, Vol. 391(6669), pp. 811-814.
- Massa et al., 26 May 2001, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 44, No. 13, pp. 2069-2072.
- McCaffrey et al., 1997, Blood, Vol. 90, No. 5, pp. 2075-2083.
- 20 Mielnicki, L.M., et al., 1999, Exp. Cell. Res., Vol. 249(1), pp. 161-176.
- Ng, H.H. and Bird, A., 2000, Trends Biochem. Sci., Vol. 25(3), pp. 121-126.
- Niki et al., 1999, Hepatology, Vol. 29, No. 3, pp. 858-867.
- Nokajima et al., 1998, Exp. Cell Res., Vol. 241, pp. 126-133.
- Ohtani et al., 1993, "Hydroxamic acid derivatives based on aromatic sulfonamide,"
 25 published international (PCT) patent application number WO 93/12075
 published 24 June 1993.
- Ohtani et al., 1996, "(2E)-5-[3-[(Phenylsulfonyl)amino] phenyl]-pent-2-en-4-yno-
 hydroxamic acid and its derivatives as novel and potent inhibitors of ras
 transformation," J. Medicinal Chemistry, Vol. 39, No. 15, pp. 2871-2873.
- 30 Onishi et al., 1996, Science, Vol. 274, pp. 939-940.
- Parsons et al., 1998, "Hydroxamic acid compounds having anticancer and anti-
 parasitic properties," published international (PCT) patent application
 number WO 98/55449 published 10 December 1998.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 322 -

- Pazin, M.J., et al., 1997, "What's up and down with histone deacetylation and transcription?," Cell, Vol. 89, No. 3, pp. 325-328.
- Richon et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 93, pp. 5705-5708.
- Richon et al., 1998, "A class of hybrid p53 inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, pp. 3003-3007.
- Richon et al., 2001, "Novel class of cytodifferentiating agents and histone deacetylase inhibitors, and methods of use thereof," published international (PCT) patent application number WO 01/18171 published 15 March 2001.
- 10 Saito et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 96, pp. 4592-4597.
- Saunders, N. et al, 1999 "Histone deacetylase inhibitors as potential anti-skin cancer agents," Cancer Res., Vol. 59, No. 2 pp. 399-404.
- Sonoda, H. et al., 1996, Oncogene, Vol. 13, pp. 143-149.
- Spencer, V.A. and Davie, J.R., 1999, Gene, Vol. 240(1), pp. 1-12.
- 15 Suzuki et al., 1998, Japanese patent publication number 10-182583 published 07 July 1998.
- Suzuki et al., 1999, "Synthesis and histone deacetylase inhibitory activity of new benzamide derivatives," J. Med. Chem., Vol. 42, pp. 3001-3003.
- Takahashi et al., 1996, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 49, No. 5, pp. 453-457.
- 20 Takahashi, I., et al, 1996, "Selective inhibition of IL-2 gene expression by trichostatin A, a potent inhibitor of mammalian histone deacetylase," J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 49, No. 5, pp. 453-457.
- Tauton, J., et al., 1996, "A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p," Science, Vol. 272, pp. 408-411.
- 25 Tsuji et al., 1976, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 29, No. 1, pp. 1-6.
- Ueda, H., et al., 1994, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 47(3), pp. 315-323.
- Van den Wyngaert et al., 2000, FEBS, Vol. 478, pp. 77-83.
- Vig, B., et al., 1977, Indian J. Chem., Vol. 15B, pp. 1048-9.
- Vigushin et al., 2001, Clin. Cancer Res., Vol. 7, No. 4, pp. 971-976.
- 30 Villieras, J., et al., 1983, Synthesis, pp. 300-3.
- Warrell et al., 1998, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 90, pp. 1621-1625.
- Wong, J., et al., 1998, EMBO J., Vol. 17(2), pp. 520-534.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 323 -

- Yang, W.M., et al., 1996, "Transcriptional repression of YY1 is mediated by interaction with a mammalian homolog of the yeast global regulator RPD3," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 93, pp. 12845-12850.
- Yang, W.M., et al., 1997, "Isolation and characterization of cDNAs corresponding to an additional member of the human histone deacetylase gene family," J. Biol. Chem., Vol 272, pp. 28001-28007.
- Yoshida et al., 1995, Bioessays, Vol. 17, pp. 423-430.
- Yoshida, M. and Horinouchi, S., 1999, Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 886, pp. 23-36.
- Yoshida, M., Beppu, T., 1988, "Reversible arrest of proliferation of rat 3Y1 fibroblasts in both G1 and G2 phases by trichostatin A," Exp. Cell. Res., Vol. 177, pp. 122-131.
- Yoshida, M., et al., 1990a, J. Biol. Chem., Vol. 265(28), pp. 17174-17179.
- Yoshida, M., et al., 1990b, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 43(9), pp. 1101-1106.

15

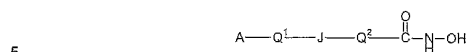
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 324 -

CLAIMS

1. A compound of the formula:



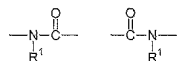
wherein:

A is an aryl group;

Q^1 is an aryl leader group having a backbone of at least 2 carbon

atoms;

- 10 J is an amide linkage selected from:



R^1 is an amido substituent; and,

Q^2 is an acid leader group;

- 15 and wherein:

A, is a C_{5-20} aryl group, and is optionally substituted;

the aryl leader group is a C_{1-7} alkylene group and is optionally substituted;

- 20 the amido substituent, R^1 , is hydrogen, C_{1-7} alkyl, C_{3-20} heterocycl, or C_{5-20} aryl;

the acid leader group, Q^2 , is C_{1-7} alkylene; C_{5-20} arylene;

C_{5-20} arylene- C_{1-7} alkylene; C_{1-7} alkylene- C_{5-20} arylene; and is optionally substituted; and,

- 25 the acid leader group, Q^2 , has a backbone of at least 3 carbon atoms;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, amides, esters, ethers, chemically protected forms, and prodrugs thereof.

- 30 2. A compound according to claim 1, wherein J is $-C(=O)NR^1$.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 325 -

3. A compound according to claim 1, wherein J is $\text{-NR}^1\text{C(=O)-}$.
4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group, Q^1 , has a backbone of at least 3 carbon atoms.
5. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group, Q^1 , has a backbone of at least 4 carbon atoms.
6. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group, Q^1 , has a backbone of from 2 to 7 carbon atoms.
7. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group, Q^1 , has a backbone of from 3 to 7 carbon atoms.
8. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group, Q^1 , has a backbone of 2 carbon atoms.
9. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group, Q^1 , has a backbone of 3 carbon atoms.
10. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group, Q^1 , has a backbone of 4 carbon atoms.
11. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the aryl leader group, Q^1 , has a backbone of 5 carbon atoms.
12. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q^1 , is a saturated C_{2-7} alkylene group.
13. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q^1 , is a partially unsaturated C_{2-7} alkylene group.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 326 -

14. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q¹, is an aliphatic C₂₋₇alkylene group.
15. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q¹, is a linear C₂₋₇alkylene group.
16. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q¹, is a branched C₂₋₇alkylene group.
- 10 17. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q¹, is an alicyclic C₂₋₇alkylene group.
18. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q¹, is a saturated aliphatic C₂₋₇alkylene group.
- 15 19. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q¹, is a saturated linear C₂₋₇alkylene group.
20. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q¹, is a saturated branched C₂₋₇alkylene group.
- 20 21. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q¹, is a saturated alicyclic C₂₋₇alkylene group.
- 25 22. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q¹, is a partially unsaturated aliphatic C₂₋₇alkylene group.
23. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q¹, is a partially unsaturated linear C₂₋₇alkylene group.
- 30 24. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q¹, is a partially unsaturated branched C₂₋₇alkylene group.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 327 -

25. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q¹, is a partially unsaturated alicyclic C₂₋₇alkylene group.
26. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader, Q¹ is a partially unsaturated aliphatic C₁₋₇alkylene group with a backbone of at least 2 carbon atoms.
27. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader, Q¹, is a partially unsaturated aliphatic C₁₋₇alkylene group with a backbone of at least 2 carbon atoms, and in Q¹, the carbon atom adjacent to J is not saturated.
28. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader, Q¹, is a partially unsaturated aliphatic C₁₋₇alkylene group with a backbone of at least 3 carbon atoms.
29. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader, the aryl leader, Q¹, is a partially unsaturated aliphatic C₁₋₇alkylene group with a backbone of at least 3 carbon atoms, and in Q¹, the carbon atom adjacent to J is not saturated.
30. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader, the aryl leader, Q¹, is an unsubstituted partially unsaturated aliphatic C₁₋₇alkylene group with a backbone of at least 2 carbon atoms.
31. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader, the aryl leader, Q¹, is an unsubstituted partially unsaturated aliphatic C₁₋₇alkylene group with a backbone of at least 2 carbon atoms and Q¹ is not saturated at the carbon atom adjacent to J.
32. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader, the aryl leader, Q¹, is an unsubstituted partially unsaturated aliphatic C₁₋₇alkylene group with a backbone of at least 3 carbon atoms.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 328 -

33. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader, the aryl leader, Q¹, is an unsubstituted partially unsaturated aliphatic C₁₋₇alkylene group with a backbone of at least 3 carbon atoms and Q¹ is not saturated at the carbon atom adjacent to J.
34. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q¹, is selected from: -CH=CH-, -CH₂CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, and -CH=CHC(CH₃)=CH-.
35. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein the aryl leader group, Q¹, is selected from: -CH=CH- and -CH=CH-CH=CH-.
36. A compound according to any one of claims 1 to 35, wherein the aryl leader group, Q¹, is optionally substituted with one or more groups selected from: halo, hydroxy, ether, C₅₋₂₀aryl, acyl, amido, and oxo.
37. A compound according to any one of claims 1 to 35, wherein the aryl leader group, Q¹, is optionally substituted with one or more groups selected from: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -OEt, -OPr, -Ph, and =O.
38. A compound according to any one of claims 1 to 35, wherein the aryl leader group, Q¹, is substituted.
39. A compound according to any one of claims 1 to 35, wherein the aryl leader group, Q¹, is unsubstituted.
40. A compound according to any one of claims 1 to 39, wherein the acid leader group, Q², has a backbone of at least 4 carbon atoms.
41. A compound according to any one of claims 1 to 39, wherein the acid leader group, Q², has a backbone of at least 5 carbon atoms.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 329 -

42. A compound according to any one of claims 1 to 39, wherein the acid leader group, Q^2 , has a backbone of from 3 to 8 carbon atoms.
- 5 43. A compound according to any one of claims 1 to 39, wherein the acid leader group, Q^2 , has a backbone of from 4 to 8 carbon atoms.
44. A compound according to any one of claims 1 to 39, wherein the acid leader group, Q^2 , has a backbone of from 5 to 8 carbon atoms.
- 10 45. A compound according to any one of claims 1 to 39, wherein the acid leader group, Q^2 , has a backbone of 4 carbon atoms.
46. A compound according to any one of claims 1 to 39, wherein the acid leader group, Q^2 , has a backbone of 5 carbon atoms.
- 15 47. A compound according to any one of claims 1 to 39, wherein the acid leader group, Q^2 , has a backbone of 6 carbon atoms.
48. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is a saturated C_{1-10} alkylene group.
- 20 49. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is a partially unsaturated C_{1-10} alkylene group.
- 25 50. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is an aliphatic C_{1-10} alkylene group.
51. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is a linear C_{1-10} alkylene group.
- 30 52. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is a branched C_{1-10} alkylene group.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 330 -

53. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is an alicyclic C_{1-10} alkylene group.
54. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is a saturated aliphatic C_{1-10} alkylene group.
55. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is a saturated linear C_{1-10} alkylene group.
56. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is a saturated branched C_{1-10} alkylene group.
57. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is a saturated alicyclic C_{1-10} alkylene group.
58. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is a partially unsaturated aliphatic C_{1-10} alkylene group.
59. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is a partially unsaturated linear C_{1-10} alkylene group.
60. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is a partially unsaturated branched C_{1-10} alkylene group.
61. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is a partially unsaturated alicyclic C_{1-10} alkylene group.
62. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is C_{5-20} arylene, and is optionally substituted.
63. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q^2 , is C_{5-20} arylene- C_{1-7} alkylene or C_{1-7} alkylene- C_{5-20} arylene, and is optionally substituted.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 331 -

64. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q² is C₅₋₆arylene-C₁₋₇alkylene or C₁₋₇alkylene-C₅₋₆arylene, and is optionally substituted.
- 5 65. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q² is phenylene-C₁₋₇alkylene, and is optionally substituted.
- 10 66. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader group, Q² is phenylene-meta-C₁₋₇alkylene or phenylene-para-C₁₋₇alkylene, and is optionally substituted.
- 15 67. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader, Q² has a backbone of at least 4 carbon atoms.
68. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader, Q² is a C₁₋₁₀alkylene group with backbone of at least 4 carbon atoms.
- 20 69. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader, Q² is an aliphatic C₁₋₁₀alkylene group with backbone of at least 4 carbon atoms.
- 25 70. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader, Q² is a linear C₁₋₁₀alkylene group with backbone of at least 4 carbon atoms.
- 30 71. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader, Q² is a linear saturated C₁₋₁₀alkylene group with backbone of at least 4 carbon atoms.

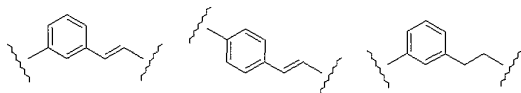
WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 332 -

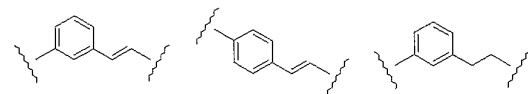
72. A compound according to any one of claims 1 to 47, wherein the acid leader, Q^2 is a C_{5-20} arylene- C_{1-7} alkylene group, wherein:
- (i) said C_{1-7} alkylene moiety does not comprise a carbon-carbon triple bond; or,
- (ii) Q^2 has a backbone of less than 7 carbon atoms; or,
- (iii) both (i) and (ii); or,
- (iv) Q^2 is unsubstituted phenylene-meta-trans-ethylene.

73. A compound according to any one of claims 1 to 39, wherein the acid leader group, Q^2 , is selected from:
- $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, and $-(CH_2)_6-$;



74. A compound according to any one of claims 1 to 39, wherein the acid leader group, Q^2 , is selected from: $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, and $-(CH_2)_6-$.

75. A compound according to any one of claims 1 to 39, wherein the acid leader group, Q^2 , is selected from:



76. A compound according to any one of claims 1 to 75, wherein A is C_{5-20} heteroaryl or C_{5-20} carboaryl, and is optionally substituted.

77. A compound according to any one of claims 1 to 75, wherein A is a C_{5-20} aryl group derived from one of the following: benzene, pyridine, furan, indole, pyrrole, imidazole, naphthalene, quinoline, benzimidazole, benzothiofuran, fluorene, acridine, and carbazole.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 333 -

78. A compound according to any one of claims 1 to 75, wherein A is an optionally substituted phenyl group.
79. A compound according to any one of claims 1 to 75, wherein A is a phenyl group optionally substituted with one or more of the following groups:
fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl, cyano, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, isopropoxy, trifluoromethoxy, phenoxy, methylthio, trifluoromethylthio, hydroxymethyl, amino, dimethylamino, diethylamino, morpholino, amido, acetamido, acetyl, nitro, sulfonamido, and phenyl.
80. A compound according to any one of claims 1 to 79, wherein the amido substituent, R¹, is hydrogen, C₁₋₇alkyl, or C₆₋₂₀aryl.
81. A compound according to any one of claims 1 to 79, wherein the amido substituent, R¹, is hydrogen or C₁₋₇alkyl.
82. A compound according to any one of claims 1 to 79, wherein the amido substituent, R¹, is -H, -Me, or -Et.
83. A compound according to any one of claims 1 to 79, wherein the amido substituent, R¹, is -H.
84. Compound PX083447.
85. Compound PX083448.
86. Compound PX083803.
87. Compound PX083804.
88. Compound PX083806.
89. Compound PX083807.
90. Compound PX083808.
91. Compound PX089283.
92. Compound PX099268.
93. Compound PX105552.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 334 -

- 94. Compound PX105553.
- 95. Compound PX105554.
- 96. Compound PX105668.
- 97. Compound PX105669.
- 5 98. Compound PX105670.
- 99. Compound PX105816.
- 100. Compound PX105827.
- 101. Compound PX105829.
- 102. Compound PX105830.
- 10 103. Compound PX105831.
- 104. Compound PX105832.
- 105. Compound PX105845.
- 106. Compound PX105846.
- 107. Compound PX105847.
- 15 108. Compound PX105848.
- 109. Compound PX105849.
- 110. Compound PX105850.
- 111. Compound PX105851.
- 112. Compound PX106491.
- 20 113. Compound PX106513.
- 114. Compound PX106516.
- 115. Compound PX106517.
- 116. Compound PX106518.
- 117. Compound PX106520.
- 25 118. Compound PX106521.
- 119. Compound PX106524.
- 120. Compound PX106525.
- 121. Compound PX106526.
- 122. Compound PX106527.
- 30 123. Compound PX106528.
- 124. Compound PX116210.
- 125. Compound PX116211.
- 126. Compound PX116212.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 335 -

- 127. Compound PX116216.
- 128. Compound PX116217.
- 129. Compound PX116220.
- 130. Compound PX116224.
- 5 131. Compound PX116226.
- 132. Compound PX116230.
- 133. Compound PX116231.
- 134. Compound PX116232.
- 135. Compound PX116234.
- 10 136. Compound PX116235.
- 137. Compound PX116241.
- 138. Compound PX117224.
- 139. Compound PX117237.
- 140. Compound PX117239.
- 15 141. Compound PX117247.
- 142. Compound PX117249.
- 143. Compound PX117254.
- 144. Compound PX117255.
- 145. Compound PX117261.
- 20 146. Compound PX117406.
- 147. Compound PX117407.
- 148. Compound PX117408.
- 149. Compound PX117415.
- 150. Compound PX117416.
- 25 151. Compound PX117419.
- 152. Compound PX117420.
- 153. Compound PX117430.
- 154. Compound PX117436.
- 155. Compound PX117437.
- 30 156. Compound PX117441.
- 157. Compound PX117444.
- 158. Compound PX117451.
- 159. Compound PX117454.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 336 -

160. Compound PX117456.
161. Compound PX117706.
162. Compound PX117707.
163. Compound PX117711.
5 164. Compound PX117717.
165. Compound PX117718.
166. Compound PX117719.
167. Compound PX117729.
168. Compound PX117737.
10 169. Compound PX117738.
170. Compound PX117767.
171. Compound PX117783.
172. Compound PX117785.
173. Compound PX117797.
15
174. A composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 173 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

175. A compound according to any one of claims 1 to 173 for use in a method of
20 treatment of the human or animal body.

176. A compound according to any one of claims 1 to 173 for use in a method of treatment of a condition mediated by HDAC of the human or animal body.

25 177. A compound according to any one of claims 1 to 173 for use in a method of treatment of a proliferative condition of the human or animal body.

178. A compound according to any one of claims 1 to 173 for use in a method of treatment of cancer of the human or animal body.
30
179. A compound according to any one of claims 1 to 173 for use in a method of treatment of psoriasis of the human or animal body.

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 337 -

180. Use of a compound according to any one of claims 1 to 173 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of a condition mediated by HDAC.
- 5 181. Use of a compound according to any one of claims 1 to 173 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of a proliferative condition.
182. Use of a compound according to any one of claims 1 to 173 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer.
- 10 183. Use of a compound according to any one of claims 1 to 173 for the manufacture of a medicament for use in the treatment of psoriasis.
- 15 184. A method inhibiting HDAC in a cell comprising said cell with an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 173.
185. A method for the treatment of a condition mediated by HDAC comprising administering to a subject suffering from a condition mediated by HDAC a therapeutically-effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 173.
- 20 186. A method for the treatment of a proliferative condition comprising administering to a subject suffering from a proliferative condition a therapeutically-effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 173.
- 25 187. A method for the treatment of cancer comprising administering to a subject suffering from cancer a therapeutically-effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 173.
- 30

WO 02/26696

PCT/GB01/04329

- 338 -

188. A method for the treatment of psoriasis comprising administering to a subject suffering from psoriasis a therapeutically-effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 173.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB 01/04329
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C233/03 C07C233/05 C07C233/09 C07C233/08 C07D207/40 C07D213/06 C07D209/14 C07D235/24 C07D307/34 C07D333/24 C07D333/60 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation, to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JUNG M ET AL: "Analogues of trichostatin A and trapoxin B as histone deacetylase inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 13, 8 July 1997 (1997-07-08), pages 1655-1658, XP004136274 ISSN: 0960-894X cited in the application abstract; page 1656, compounds 6a, 6b --- -/-	1-12, 14-21, 36-83, 92, 114, 124, 130, 131, 142, 145, 151, 152, 167, 174-188
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 February 2002		Date of mailing of the international search report 
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5618 Paternlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Application No. PCT/GB 01/04329
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHMIDT K ET AL: "INHIBITORS OF HISTONE DEACETYLASE SUPPRESS THE GROWTH OF MCF-7 BREAST CANCER CELLS" ARCHIV DER PHARMAZIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, DE, vol. 332, no. 10, 1999, pages 353-357, XP000985303 ISSN: 0365-6233 page 353, scheme 1, compound 3	1-12, 14-21, 36-83, 92, 114, 124, 130, 131, 142, 145, 151, 152, 167, 174-188
X	MANFRED JUNG ET AL: "Amide Analogues of Trichostatin A as Inhibitors of Histone Deacetylase and Inducers of Terminal Cell Differentiation" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 42, no. 22, 4 November 1999 (1999-11-04), pages 4669-4679, XP002144226 ISSN: 0022-2623 cited in the application abstract; page 4670, chart 1, compound 4	1-12, 14-21, 36-83, 92, 114, 124, 130, 131, 142, 151, 152, 167, 174-188
X	WO 00 44709 A (AMERICAN CYANAMID CO) 3 August 2000 (2000-08-03) caplus: RN 287406-48-8 claim 1	1, 3, 6-8, 14-16, 18, 19, 36, 37, 39-44, 46, 48, 50, 51, 54, 55, 67-71, 77-83, 174, 175
X	WO 98 26773 A (BOCAN THOMAS MICHAEL ANDREW ; PETERSON JOSEPH THOMAS JR (US); WARNE) 25 June 1998 (1998-06-25) CAPLUS: RN 169270-12-6 claim 1	1, 3, 6, 8, 12, 14-16, 18, 19, 36, 37, 39-44, 46, 48, 50, 51, 54, 55, 67-71, 77-83, 174, 175
	---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/GB 01/04329
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 44713 A (AMERICAN CYANAMID CO) 3 August 2000 (2000-08-03) claims 1,7-9; examples 22,32,42,52	1-188

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/GB 01/04329
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	☒	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2.	☐	Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.	☐	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:		
see additional sheet		
As a result of the prior review under R. 40.2(e) PCT, no additional fees are to be refunded.		
1.	☒	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.	☐	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	☐	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	☐	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest		
☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.		

International Application No. PCT/SA 01 04329

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-11(partly), 12 (partly),14-17 (partly),
18-21 (partly), 36-39 (partly),40-77(partly),78,
79, 80-83 (partly),92,114,124,130,131,142,145,151,
152,167,174-188(partly)

Compounds according to claim 1 with A is an aryl group (no heteroatoms) and Q1 having a saturated backbone of at least 2 carbon atoms, compositions and methods comprising or using these compounds

2. Claims: 1-11(partly), 13,14-17(partly),22-35,36-39(partly),
40-77(partly),80-83 (partly),84-91,93-99,101-113,
115-117,119-122,125,132,134,135,139,143,144,149,
150,153-162,164-166,168,169,173,174-188(partly)

Compounds according to claim 1 with A is an aryl group (no heteroatoms) and Q1 having a unsaturated or partly unsaturated backbone of at least 2 carbon atoms , compositions and methods comprising or using these compounds

3. Claims: 1-77(partly), 80-83 (partly),100,118,123,127-129,
133,136-138,140,141,146-148,163,170-172,
174-188(partly)

Compounds according to claim 1 with A is heteroaryl(cf. claim 77), composition and methods comprising or using these compounds

International Application No. PCT/GB 01/04329

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 184-188 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. Claims 16, 17, 20, 21, 24-33, 49, 52, 53, 58-61 and 68-71 contain unlogical expressions like branched or alicyclic C1- or C2-group and unsaturated or alicyclic C1-group, etc which are chemically not possible. These claims have been searched in the sense of a logical interpretation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

Int. Application No
PCT/GB 01/04329

10/17 00 01/04329

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0044709	A	03-08-2000	AU	2738400 A		18-08-2000
			BR	0007752 A		04-12-2001
			EP	1144368 A2		17-10-2001
			NO	20013674 A		24-09-2001
			WO	0044709 A2		03-08-2000
WO 9826773	A	25-06-1998	AU	737117 B2		09-08-2001
			BR	9714142 A		29-02-2000
			EP	0946166 A1		06-10-1999
			JP	2001507342 T		05-06-2001
			WO	9826773 A1		25-06-1998
			US	6340709 B1		22-01-2002
			ZA	9711279 A		23-06-1998
WO 0044713	A	03-08-2000	AU	3351500 A		18-08-2000
			EP	1147080 A1		24-10-2001
			NO	20013677 A		20-09-2001
			WO	0044713 A1		03-08-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/216	A 6 1 K 31/216	4 C 0 6 9
A 6 1 K 31/277	A 6 1 K 31/277	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/341	A 6 1 K 31/341	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/343	A 6 1 K 31/343	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/381	A 6 1 K 31/381	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/40	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/4015	A 6 1 K 31/4015	
A 6 1 K 31/4045	A 6 1 K 31/4045	
A 6 1 K 31/405	A 6 1 K 31/405	
A 6 1 K 31/4184	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4245	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/4402	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/4409	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 259/08	C 0 7 C 259/08	
C 0 7 D 207/337	C 0 7 D 207/337	
C 0 7 D 207/40	C 0 7 D 207/40	
C 0 7 D 209/14	C 0 7 D 209/14	
C 0 7 D 209/22	C 0 7 D 209/22	
C 0 7 D 213/56	C 0 7 D 213/56	
C 0 7 D 235/24	C 0 7 D 235/24	
C 0 7 D 271/08	C 0 7 D 271/08	
C 0 7 D 307/54	C 0 7 D 307/54	
C 0 7 D 307/68	C 0 7 D 307/68	
C 0 7 D 317/60	C 0 7 D 317/60	
C 0 7 D 333/24	C 0 7 D 333/24	
C 0 7 D 333/68	C 0 7 D 333/68	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/12	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,R O,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

- (72)発明者 ワトキンス, クララ, ジェイ.
イギリス国 オーエックス 1 4 4 ビーエス オクソン, アービングダン, サットン コーティナ
イ, ミルトン ロード 1 0 ビー
- (72)発明者 ロメローマーティン, マリアーロサリオ
イギリス国 オーエックス 1 1 7 ユーエス オクソン, ディドコット, クロックデール ベック
1 1
- (72)発明者 ムーア, キャスリン, ジー.
イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オクソン, アービングダン, ミルトン パーク
8 7 エー, プロリフィクス リミテッド

- (72)発明者 リッチー, ジェームス
イギリス国 オーエックス14 4アールワイ オクソン, アービングダン, ミルトン パーク
87エー, プロリフィクス リミテッド
- (72)発明者 フィン, ポール, ダブリュ.
イギリス国 オーエックス14 4アールワイ オクソン, アービングダン, ミルトン パーク
87エー, プロリフィクス リミテッド
- (72)発明者 カルヴィンシュ, イワルス
ラトヴィア国 エルヴィー1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック
シンセシス
- (72)発明者 ロザ, エイナース
ラトヴィア国 エルヴィー1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック
シンセシス
- (72)発明者 スタルチェンコフ, イゴール
ラトヴィア国 エルヴィー1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック
シンセシス
- (72)発明者 ディコフスカ, クララ
ラトヴィア国 エルヴィー1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック
シンセシス
- (72)発明者 ボカルデル, ラスマ, メリータ
ラトヴィア国 エルヴィー1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック
シンセシス
- (72)発明者 ガイリト, ヴィジャ
ラトヴィア国 エルヴィー1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック
シンセシス
- (72)発明者 ヴォロナ, マキシム
ラトヴィア国 エルヴィー1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック
シンセシス
- (72)発明者 アンドリアノフ, ヴィクトール
ラトヴィア国 エルヴィー1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック
シンセシス
- (72)発明者 ロリア, ダイアナ
ラトヴィア国 エルヴィー1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック
シンセシス
- (72)発明者 セメニキーナ, ヴァレンティナ
ラトヴィア国 エルヴィー1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック
シンセシス
- (72)発明者 アモリンス, アンドリス
ラトヴィア国 エルヴィー1006 リガ, アイツクラウレス イーラ 21, デパートメント
オブ メディシナル ケミストリー, ラトヴィアン インスティテュート オブ オーガニック
シンセシス

- (72)発明者 ハリス, シー., ジョン
イギリス国 エムイー9 8エーゼット ケント, シッティングボルン, シッティングボルン リ
サーチ センター, バイオフォーカス ピーエルシー
- (72)発明者 ダフィー, ジェームス, イー., エス.
イギリス国 エムイー9 8エーゼット ケント, シッティングボルン, シッティングボルン リ
サーチ センター, バイオフォーカス ピーエルシー

F ターム(参考) 4C022 DA03

4C037 HA30 MA02

4C055 AA01 BA01 BA02 BA34 BB11 CA01 DA34 DB11

4C056 AA01 AB02 AC04 AD01 AE03 FA02 FB10 FB17 FC01

4C063 AA01 BB07 BB08 CC06 DD04 EE01

4C069 AC07 AC31

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BA13 BB02 BB03 BC05 BC13 BC17

BC39 BC71 GA07 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA89 ZB26 ZC20

4C204 BB01 BB09 CB03 DB22 EB02 FB10 GB01

4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA08 GA36 HA01 HA14 HA16 MA01

MA04 NA14 ZA89 ZB26 ZC20

4H006 AA01 AA03 AB28