

(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2011-502133

(P2011-502133A)

(43) 公表日 平成23年1月20日 (2011.1.20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 259/10 (2006.01)	C O 7 C 259/10 C S P	4 C O 2 2
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	4 C O 2 3
A61K 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 3 3
C07D 307/91 (2006.01)	A 6 1 K 31/16	4 C O 3 7
A61K 31/343 (2006.01)	C O 7 D 307/91	4 C O 5 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 168 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-531384 (P2010-531384)
 (86) (22) 出願日 平成20年11月3日 (2008.11.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年6月10日 (2010.6.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2008/001911
 (87) 国際公開番号 W02009/055917
 (87) 国際公開日 平成21年5月7日 (2009.5.7)
 (31) 優先権主張番号 60/985,060
 (32) 優先日 平成19年11月2日 (2007.11.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

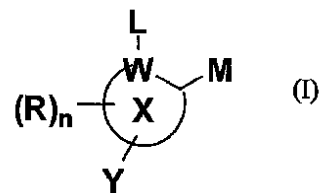
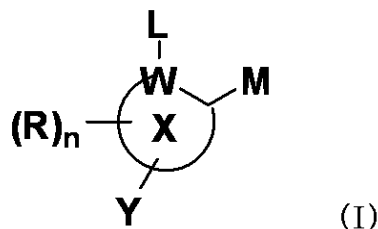
(71) 出願人 504098163
 メシルジーン インコーポレイテッド
 カナダ国 エイチ4エス 2エイ1 ケベック、モントリオール、フレデリック –
 バンティング 7220
 (74) 代理人 110000855
 特許業務法人浅村特許事務所
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100102897
 弁理士 池田 幸弘
 (74) 代理人 100088926
 弁理士 長沼 暉夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒストンデアセチラーゼの阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、H D A C 酵素活性の抑制のための化合物および方法に関する。さらに具体的には、本発明は、式 (I) :



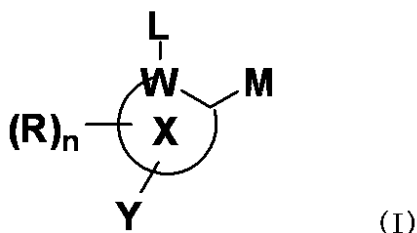
の化合物、そのN - 酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、プロドラッグおよび錯体、ならびにそのラセミおよびスケールミック混合物、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを提供し、式中、L、M、n、R、W、XおよびYは明細書中に定義されるとおりである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、ならびにその N - 酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、プロドラッグおよび錯体、ならびにそのラセミおよびスケールミック混合物、互変異性体、ジアステレオマーおよびエナンチオマーであって、

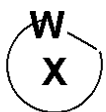
【化 1】



10

式中、

【化 2】



20

は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換され、

W は、N、 $-C=$ および $-C(R^1)-$ から選択され、ここで、

【化 3】



30

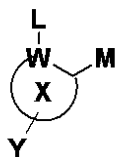
がシクロアルキルまたはヘテロシクリルである場合には、W は $-C(R^1)-$ であり、

M は、 $-C(O)N(R^1)OR^2$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル $-SR^1$ 、 $-NHC(O)C_1 \sim C_3$ アルキル $-SR^1$ 、 $-NHC(O)C_1 \sim C_3$ アルキル $-OR^1$ 、 $-C(O)CH_2-S$ (アセチル)、 $-C(O)-$ ヘテロアリール、 $-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-C(NOH)NR^1R^2$ 、 $-C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル $-OR^1$ 、 $-C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)C(O)OR^1$ 、 $-C(O)C(O)NR^1R^2$ 、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-N(OH)C(O)H$ 、 $-N(OR^1)C(O)R^2$ 、 $-NR^1SO_2NR^1R^2$ 、 $-SO_2NR^1OH$ 、 $-N(OH)C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)N(OH)R^2$ 、 $-OC(O)N(OH)R^2$ 、 $-C(NOH)NR^1R^2$ および Zn - キレート基からなる群から選択されるか、または

M は、

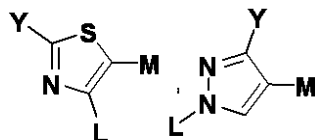
40

【化 4】



が

【化 5】



10

である場合には、 $-C_1 \sim C_2$ アルキル - $C(O)N(R^1)OR^2$ であり、

R^1 および R^2 は、独立して、 $-H$ 、 $-$ アルキル、 $-$ アリール、 $-$ アリール - アリール、 $-$ ヘテロアリール、ヘテロアリール - アリール、ヘテロアリール - ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリールおよび $-$ アルキル - アリールからなる群から選択されて、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換され、

20

R は、 H 、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシおよび CF_3 から成る群から選択され、

n は、 $0 \sim 1$ の整数であり、

L は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、縮合アリール、縮合ヘテロシクリル、縮合シクロアルキル、 $-$ アルケニル - アリール、 $-$ アリール - ヘテロアリール、 $-$ ヘテロアリール - アリール、 $-$ アルキニル - アリール、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル - アリール、 $-$ アルキル - アリール、 $-SO_2NR^1-C_0 \sim C_4$ アルキル - アリール、 $-NR^1$ - アリール、 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、 $-NR^1SO_2$ - アリール、ハロ、 $-N(R^1)C(O)$ - アリール、 $-S$ - ヘテロアリールおよび $-S$ - アリールからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、 $1 \sim 3$ つの独立して選択される置換基で置換され、これらは各々、 1 つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と縮合されるか、あるいは 1 つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と縮合されて、この環は各々任意に置換され、

30

ここで、

【化 6】



40

中のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール部分は、結合により、または架橋置換基により、 L 中のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールと任意に連結され、

Y は、 H 、ハロ、 $-$ アリール - ヘテロシクリル、 $-$ アリール - $O-C_0 \sim C_4$ アルキル - アリール、 $-$ アリール - アリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアルキル、アルケ

50

ニル、アルキニル、 $-N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)(R^d)$ 、 $-OR^e$ 、 $-SR^s$
 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 $-C_0 \sim$
 C_3 アルキル - ヘテロシクリル、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_4$
 アルケニル - アリール、 $-C_2 \sim C_4$ アルケニル - ヘテロアリール、 $-C_2 \sim C_4$ アルケ
 ニル - ヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_4$ アルケニル - シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_4$ アルキ
 ニル - アリール、 $-C_2 \sim C_4$ アルキニル - ヘテロアリール、 $-C_2 \sim C_4$ アルキニル -
 ヘテロシクリル、 $-C_2 \sim C_4$ アルキニル - シクロアルキル、 $-O-C_0 \sim C_3$ アルキル
 - アリール、 $-O-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 $-O-C_0 \sim C_3$ アルキル -
 シクロアルキル、 $-O-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロシクロアルキル、 $-C(O)NH-$
 $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 $-C(O)NH-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール
 、 $-O-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール - アリール、 $-O-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロ
 アリール - アリール、 $-O-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール - ヘテロアリール、 $-O-C$
 $_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - ヘテロアリール、 $-S(O)_{0-2}-C_0 \sim C_3$ アル
 キル - アリール、 $-S(O)_{0-2}-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - アリール
 、 $-S(O)_{0-2}-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール - アリール、 $-S(O)_{0-2}-C$
 $_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 $-S(O)_{0-2}-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール
 - ヘテロアリール、 $-S(O)_{0-2}-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - ヘテロア
 リール、 $-アリール-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 $-ヘテロアリール-C_0 \sim C_3$ アル
 キル - アリール、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール - $C_0 \sim C_2$ アルキル - $N(R^e)$
 - $C_0 \sim C_2$ アルキルアリール、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール - $C_0 \sim C_2$ アルキル
 - $N(R^e)$ - $C_0 \sim C_2$ - アルキル - ヘテロアリール、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロ
 アリール - $C_0 \sim C_2$ アルキル - $N(R^e)$ - $C_0 \sim C_2$ - アルキルアリール、 $-C_0 \sim$
 C_3 アルキル - ヘテロアリール - $C_0 \sim C_2$ アルキル - $N(R^e)$ - $C_0 \sim C_2$ アルキル
 - ヘテロアリール、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール - $C_0 \sim C_2$ アルキル - $N(R^e)$
 - $S(O)_2-C_0 \sim C_2$ アルキル - アリール、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール - C_0
 $\sim C_2$ アルキル - $N(R^e)$ - $S(O)_2-C_0 \sim C_2$ アルキル - ヘテロアリール、 $-C$
 $_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - $C_0 \sim C_2$ アルキル - $N(R^e)$ - $S(O)_2-C$
 $_0 \sim C_2$ アルキル - アリール、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - $C_0 \sim C_2$ アル
 キル - $N(R^e)$ - $S(O)_2-C_0 \sim C_2$ アルキル - ヘテロアリール、 $-N(R^e)-$
 $S(O)_2-N(R^f)H$ 、 $-N(R^e)-S(O)_2-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^e)-$
 $C(O)H$ 、 $-N(R^e)-C(O)$ アルキル、 $-C(O)-N(R^e)H$ 、 $-C(O)$
 $-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^e)-C(O)$
 $-O$ - アルキル、 $-O-C(O)-N(R^e)(R^f)$ 、 $-OH$ 、 $-O$ - アルキル、 $-O$
 $-アリール$ 、 $-N(R^e)-C(O)-C_2 \sim C_4$ アルキル - OR^e 、 $-O-C_2 \sim C_4$
 アルキル - $N(R^e)(R^f)$ 、 $-ヘテロシクリル-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 $-$
 シクロアルキル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 $-アリール-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘ
 テロアリール、 $-ヘテロアリール-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 $-ヘテロシク$
 リル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 $-シクロアルキル-C_0 \sim C_3$ アルキル -
 ヘテロアリール、 $-アリール-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロシクリル、 $-ヘテロアリール$
 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロシクリル、 $-ヘテロシクリル-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテ
 ロシクリル、 $-シクロアルキル-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロシクリル、 $-ヘテロシクリ$
 ル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - $O-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 $-ヘテロシクリル-C_0$
 $\sim C_3$ アルキル - $O-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 $-ヘテロシクリル-C_0 \sim$
 C_3 アルキル - $O-C(O)NH-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 $-ヘテロシクリル-$
 $C_0 \sim C_3$ アルキル - $O-C(O)NH-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 $-ヘテ$
 ロシクリル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - アリール、 $-ヘテロシクリル-C_0$
 $\sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - ヘテロアリール、 $-ヘテロシクリル-C_0 \sim C_3$ アル
 キル - アリール - アリール、 $-NHS(O)_2-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 $-NH$
 $S(O)_2-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 $-NHC(O)-C_0 \sim C_3$ アルキ
 ル - アリール、 $-ヘテロシクリル-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 $-ヘテロシクリル-$

[illegible]

50

40

50

Z は、化学結合、 $-O-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-N(R^a)(R^b)-$ 、 $-N(R^c)-$ 、 $-N(C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-OR^1)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(NOR^1)-$ 、 $-C(H)(F)-$ 、 $-C(H)(CON(R^1)(R^2))-$ 、 $-CON(R^1)(R^2)-$ 、 $-C(H)(N(R^1)(R^2))-$ 、 $-C(O)N(R^1)(R^2)-$ 、 $-C(H)(CON(R^e)(R^f))-$ 、 $-C(O)N(R^1)(R^2)-$ 、 $-C(H)(N(R^e)(R^f))-$ 、 $-C(O)N(R^1)(R^2)-$ 、 $-C(H)(\text{ヘテロアリーール})-C(O)N(R^1)(R^2)-$ 、 $-C(H)(\text{ヘテロアリーール}-アリーール)-C(O)N(R^1)(R^2)-$ 、 $-C(H)(\text{ヘテロアリーール}-ヘテロアリーール)-C(O)N(R^1)(R^2)-$ 、 $-C(O)-C(O)N(R^1)-$ 、 $-S(O)_0-2-$ 、 $-N(R^1)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)S(O)_2N(R^2)-$ 、 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^1)C(NR^2)-$ 、 $-C(NR^2)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^2)-$ 、 $-N(R^1)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(S)N(R^2)-$ 、 $-N(R^1)C(S)O-$ 、 $-OC(S)N(R^1)-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-N(R^c)-$ 、 $-N(R^c)-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-S(O)_2N(R^1)-$ 、 $-S(O)_2N(R^1)-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-N(R^1)S(O)_2-$ 、 $-N(R^1)S(O)_2-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(O)-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(O)N(R^1)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-N(R^1)C(O)-$ 、 $-N(R^1)C(O)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(O)-$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-N(R^1)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(O)$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-N(R^1)-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(S)-$ 、 $-C(S)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-N(R^1)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(S)$ 、 $-C(S)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(S)-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(S)N(R^1)-$ 、 $-C(S)N(R^1)-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-N(R^1)-C(S)-$ 、 $-N(R^1)C(S)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-N(R^1)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-S(O)_2-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-S(O)_2N(R^1)-$ 、 $-S(O)_2N(R^1)-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-N(R^1)S(O)_2-$ 、 $-N(R^1)S(O)_2-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-OC(O)N(R^1)-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-OC(S)N(R^1)-$ からなる群から選択され、

10

20

30

40

50

Z^2 は、化学結合、アルキル、アルケニル、 $-C(F)(R^1)-$ 、 $-C(OR^2)(R^1)-$ 、 $-C(\text{アリーール})(R^1)-$ 、 $-C(\text{ヘテロアリーール})(R^1)-$ 、 $-C(\text{ヘテロシクリル})(R^1)-$ 、 $-C(\text{シクロアルキル})(R^1)-$ 、 $-C(\text{アルキル})(R^1)-$ 、 $-C(\text{アルケニル})(R^1)-$ 、 $-C(\text{アルキニル})(R^1)-$ からなる群から選択され、ここで、アルキル、アリーール、アルケニルまたはアルキニル部分は各々、任意に置換され、

Z^3 は、化学結合、 $C_2 \sim C_5$ アルキル、アリーール、ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、シクロアルキルまたはヘテロアリーールからなる群から選択され、ここで、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリーールまたはヘテロアリーール環、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意に置換され、

D は、H、アリーール、ヘテロアリーール、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、アリーール-ヘテロシクリル、 $-アリーール-C_0 \sim C_3 \text{ アルキル}-O-C_0 \sim C_3 \text{ アルキル}-アリーール$ 、 $-アリーール-C_0 \sim$

C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、 - ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、 - ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、 - アリール - C₀ ~ C₃ アルキル - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、 - アリール - C₀ ~ C₃ アルキル - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、 - ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、 - ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、芳香族多環式環、非芳香族多環式環、ポリヘテロアリール基、非芳香族多複素環式、混合アリールおよび非アリール多複素環式環からなる群から選択され、これらの各々は任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリール環、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意に置換され、

10

R^a および R^b は、それらが結合される窒素と一緒に、1または2個の環状異種原子を有する4~7員ヘテロシクリル、あるいは1または2個の環状異種原子を有する5~8員架橋ヘテロシクリルを形成し、ヘテロシクリルは、H、OH、オキソ(すなわち=O)、-N(R¹)(R²)、C₁~C₆ アルキル、アリール、ヘテロアリール、-C₁~C₆ アルキル - アリール、-C₁~C₆ アルキル - ヘテロアリール、-C₁~C₃ アルコキシ - C₁~C₃ アルキル、-C₂~C₃ アルキル - OH、-C₂~C₃ アルキル - O - C₁~C₄ アルキル、-C₅~C₆ シクロアルキル、-C₀~C₃ アルキル - N(H) - C(O) - C₁~C₃ アルキル、-C₀~C₃ アルキル - N(H) - C(O) - ハロアルキル、-C₀~C₃ アルキル - NHC(O)O - C₁~C₃ アルキル - アリール、-C₀~C₃ アルキル - CF₃、-C₀~C₃ アルキル - NHC(O)O - C₁~C₃ アルキル - ヘテロアリールおよび -C₀~C₃ アルキル - NH₂ からなる群から独立して選択される1~3個の置換基で任意に置換され、ここで、前記ヘテロシクリルはアリールまたはヘテロアリールとも任意に縮合されて、各前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は任意に置換され、

20

R^c および R^d は、各々独立して、H、-C₁~C₆ アルキル、-C₂~C₃ アルキル - OR^e、-C(O)OR¹、-C(O)NR¹R²、-C(S)OR¹、-C(S)NR¹R²、-C(O)R¹、-C(S)R¹、-S(O)₂R¹、-S(O)₂R¹R²、アリール、ヘテロアリール、-ヘテロアリール - ヘテロアリール、-ヘテロアリール - アリール、-アリール - ヘテロアリール、-C(O) - アリール、-C₁~C₃ - アルコキシ - C₁~C₃ - アルキル、-C₂~C₃ アルキル - OR²、-C₂~C₃ アルキル - NR^aR^b、-C₂~C₃ アルキル - NR^eR^f、-CH₂ - C(CH₃)₂ - NR^aR^b および -CH₂ - C(CH₃)₂ - NR^eR^f からなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリールは各々、アミノ、OCH₃ およびOHから独立して選択される1、2または3つの置換基で任意に置換され、

30

R^e および R^f は、各々独立して、-H、-アルキル、-アリール、-アリール - アリール、-ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール - アリール、ヘテロアリール - ヘテロアリール、-C₁~C₆ アルキル - C(O)NR¹R²、-C(O) - アルキル、-C(O)ヘテロアリール、-C(O)シクロアルキル、-C(O)アリール、-C(O)O - アルキル、-C(O)Oヘテロアリール、-C(O)Oシクロアルキル、-C(O)Oアリール、-C(O)N(R¹) - アルキル、-C(O)N(R¹)ヘテロアリール、-C(O)(NR¹)シクロアルキル、-C(O)N(R¹)アリールおよび -C(O)CF₃ からなる群から選択され、そして

40

R^s は、各々独立して、-H、C₁~C₆ アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルおよび保護基からなる群から選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アルキルおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換されるが、

但し、式(I)は以下の化合物：

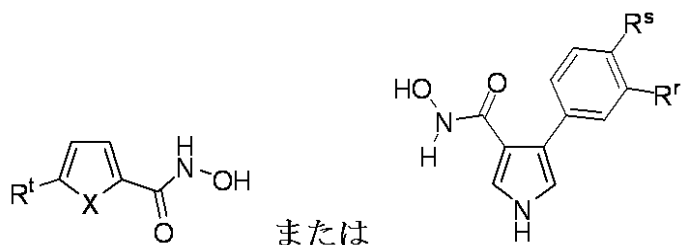
N - ヒドロキシビフェニル - 2 - カルボキサミド、2 - ベンジル - N - ヒドロキシベ

50

ンズアミド、N - ヒドロキシ - 2 - フェノキシベンズアミド、N - ヒドロキシ - 2 - (フェニルアミノ)ベンズアミド、N - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド、N - ヒドロキシ - 4 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド、N - ヒドロキシ - 4 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド

を除き、そして式 (I) は、次式を有する化合物を除き：

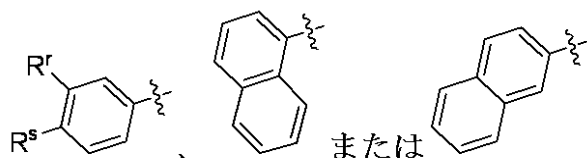
【化 7】



10

式中、 R^t は、

【化 8】



20

であり、

R^r および R^s は、独立して、H、低級ハロアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキルカルボキシレート、低級アルコキシまたは $-CN$ であり、

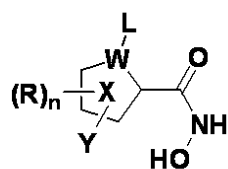
X は、S または O である。

【請求項 2】

30

式 (I a) を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 9】



【請求項 3】

40

【化 10】



が、以下からなる群から選択され、

【化 1 1】



10

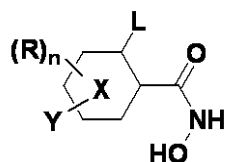
式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 および A^5 は 5 員ヘテロアリール環を形成し、ここで、 A^1 および A^3 は炭素、窒素、 $-S-$ および $-O-$ からなる群から選択され、 A^4 は炭素であり、そして A^2 および A^5 は窒素または炭素であるが、但し、 A^2 および A^5 のうちの少なくとも 1 つは炭素であり、そして $*$ は基 L との結合点を表し、 $**$ は基 Y との結合点を表す、

請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (I b) を有する請求項 1 記載の化合物。

【化 1 2】



20

【請求項 5】

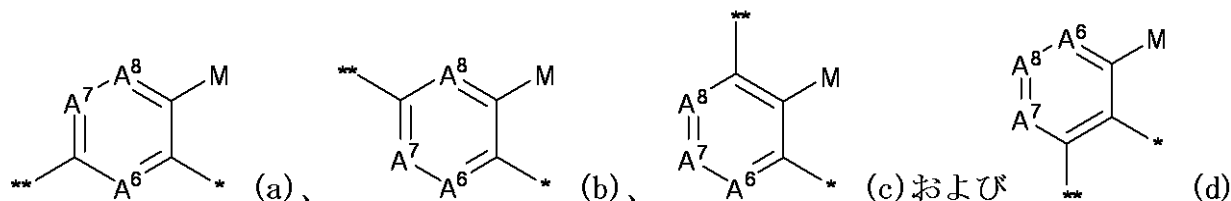
【化 1 3】



30

が、以下のからなる群から選択され、

【化 1 4】



40

式中、 A^6 、 A^7 および A^8 は 6 員アリールまたはヘテロアリール環の一部を形成し、ここで、 A^6 、 A^7 および A^8 は、独立して、炭素および/または窒素であるが、但し、構造式 (c) および (d) 中の A^6 、 A^7 および A^8 のうちの少なくとも 1 つは炭素であり、そして $*$ は基 L との結合点を表し、 $**$ は基 Y との結合点を表す、

請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

50

【化 1 5】



がアリールまたはヘテロアリール基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

W が、

10

【化 1 6】



であって、式中、* は基 L との結合点である、
請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

M が、 $-C(O)N(R^1)OR^2$ または $-N(OH)-C(O)H$ である請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 9】

R^1 が H またはアリールである請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

R^2 が H である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 11】

n が 0 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

L が、アリール、ヘテロアリール、-アリール-アリール、ヘテロシクリル、-アルキニル-アリール、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、-アルキル-アリール、 $-SO_2-N(R^1)-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-N(R^1)-$ アリール、 $-O-$ アルキル-アリール、-ヘテロアリール-アリールおよび $-S-$ アリールからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は各々、1～3つの独立して選択される置換基で置換され、これらは各々、1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と縮合されるか、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と縮合されて、この環は各々任意に置換される、
請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 13】

L がアリールまたはヘテロアリールであり、その各々が 1、2 または 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換される請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 14】

Y が、H、ハロ、アルコキシ、アリール、アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-N(R^1)-C(O)-$ アルキル-アリール、 $-C(O)-N(R^1)-$ アリール- $O-$ アリール、 $-N(R^1)-SO_2-$ アリール、-アルキル-アリール、-アルキル-ヘテロアリール、-アリール-ヘテロシクリル、-ヘテロシクリル-アルキル-アリール、ヘテロシクリル-アルキル-ヘテロアリール、-ヘテロシクリル- $C(O)-$ アリール、 $-CH(アリール)_2$ 、-ヘテロシクリル- $C(O)-$ アルキル、-ヘテロシクリル- $C(O)-$ ヘテロシクリル、-ヘテロシクリル- $C(O)-O-$ アルキル、-ヘテロシクリル- SO_2- アルキル、-ヘテロシクリル- SO_2- アリール、-ヘテロシクリル-ア

50

ルキル - ヘテロアリール、 - ヘテロシクリル - SO_2 - アリール - $\text{N}(\text{R}^1)$ - $\text{C}(\text{O})$ - アルキル、 - アルキル - O - アリール、 - アルキル - O - $\text{C}(\text{O})$ - $\text{N}(\text{R}^1)$ - アルキル - アリール、 - アルキル - $\text{N}(\text{R}^1)$ - アルキル - アリール、 - $\text{C}(\text{O})$ - $\text{N}(\text{R}^1)$ - アリール、 - $\text{N}(\text{R}^1)$ - $\text{C}(\text{O})$ - O - アルキル - アリール、 - $\text{N}(\text{R}^1)$ - SO_2 - アルキル - アリール、 - $\text{N}(\text{R}^1)$ - SO_2 - アリールおよび - $\text{N}(\text{R}^1)$ - SO_2 - ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、1～3つの独立して選択される置換基で任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々が任意に置換される、請求項1記載の化合物。

10

【請求項15】

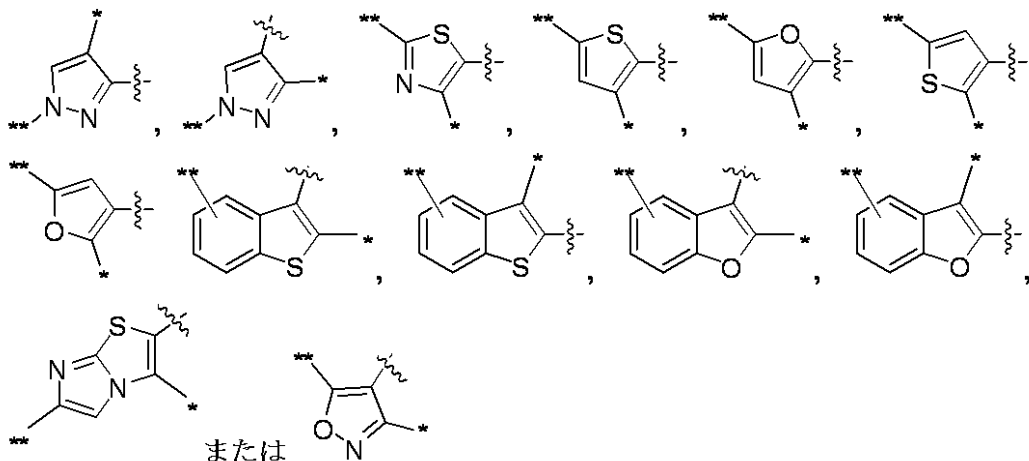
【化17】



が、以下の：

【化18】

20



30

であり、

Mが $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ であり；

nが1であり、

RがHであり、

Lが、アリールまたは $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2$ -アリールであって、ここで、上記アリール部分は任意に置換され、

40

Yが、アリール、アルキル、ヘテロアリールまたは $-\text{アリール}-\text{C}_0\sim\text{C}_3$ アルキル-ヘテロシクリルであって、ここで、上記アリールおよびヘテロアリール部分は任意に置換され、そして

R¹がHであり、

【化19】



50

が基 M との結合点を表し、* が基 L との結合点を表し、ならびに * * が基 Y との結合点を表す、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 16】

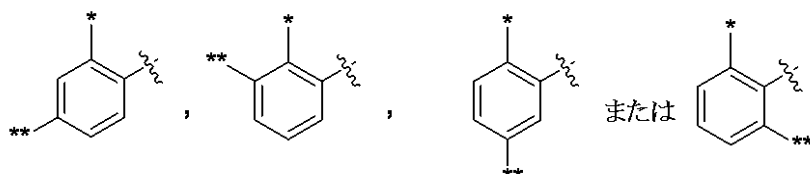
【化 20】



10

が、以下の：

【化 21】



20

であり、

M が - C (O) N H O H であり、

R が H または - O R ¹ であり、

L が、アリール、- アリール - アリール、ヘテロアリール、- C ₂ ~ C ₄ アルキニル - アリール、- C ₂ ~ C ₄ アルケニル - アリール、- O - C ₀ ~ C ₄ アルキル - アリール、- C ₀ ~ C ₄ アルキル - アリール、- N R ₁ S O ₂ - C ₀ ~ C ₄ アルキル - アリール、- N R ₁ - アリール、- アリール - ヘテロアリールまたは - ヘテロアリール - アリールであり、ここで、上記アリール部分は各々任意に置換され、1 つまたは複数のアリールまたはヘテロアリール環と、あるいは 1 つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々は任意に置換され、そこで

30

【化 22】



中のアリール部分は結合により L 中のアリールまたはヘテロアリールと任意に連結され、

Y が、H、アリール、ヘテロアリールまたはアルキルであり、ここで、上記アリールおよびヘテロアリール部分は任意に置換され、そして

40

R ¹ が H またはアルキルであり、

【化 23】



が基 M との結合点を表し、* が基 L との結合点を表し、ならびに * * が基 Y との結合点を表す、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 17】

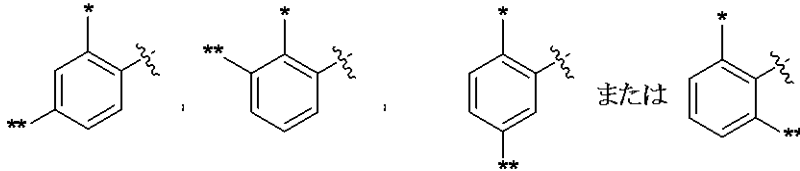
50

【化 2 4】



が、以下の：

【化 2 5】



10

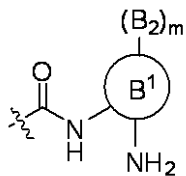
であり、

M が、 $-C(O)NHOH$ または $-C(O)OR^1$ であり、R が、H または $-OR^1$ であり、

L が、

20

【化 2 6】



で任意に置換されるアリールであり、

30

 B^1 がアリールであり、

m が 1 であり、

 B^2 が H またはアルキルであり、

Y が H であり、そして

 R^1 が H またはアルキルであって、

* が基 L との結合点を表し、ならびに * * が基 Y との結合点を表す、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 8】

【化 2 7】



40

が、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリルまたはオキサゾリルであり、

M が $-C(O)NHOH$ であり、

L がフェニル、チエニル、またはピリジンであって、その各々は任意で置換され、

Y が、 $-Z^1-Z-Z^2-D$ であって、

Z^1 が、化学結合、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、
スピロヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、 $-C(F)R^1-$ 、 $-C($

50

OR₂)R¹ -、 - C (アリール) R¹ -、 - C (ヘテロアリール) R¹ -、 - C (ヘテロシクリル) R¹ -、 - C (シクロアルキル) R¹ -、 - C (アルキル) R¹ -、 - C (アルケニル) R¹ - および - C (アルキニル) R¹ - からなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリール環、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意に置換され、

Zが、化学結合、 - O -、 - NR¹ -、 - NR^a R^b、 - NR^c -、 - N (C₂ ~ C₄ アルキル - OR¹) -、 - C (O) -、 - C (NOR¹) -、 - CHF -、 - CH (CONR¹ R²) - CONR¹ R² -、 - CH (NR¹ R²) - CONR¹ R² -、 - C H (CONR^e R^f) - CONR¹ R² -、 - CH (NR^e R^f) - CONR¹ R² -、 - CH (ヘテロアリール) - CONR¹ R² -、 - CH (ヘテロアリール - アリール) - CONR¹ R² -、 - CH (ヘテロアリール - ヘテロアリール) - CONR¹ R² -、 - C (O) - C (O) NR¹ -、 - S (O)₀ -₂ -、 - NR¹ S (O)₂ -、 - S (O)₂ NR¹ -、 - NR¹ S (O)₂ NR² -、 - NR¹ C (O) -、 - C (O) NR¹ -、 - OC (O) -、 - C (O) O -、 - NR¹ C (NR²) -、 - C (NR²) NR¹ -、 - NR¹ C (O) NR² -、 - NR¹ C (O) O -、 - OC (O) NR¹ -、 - NR¹ C (S) -、 - C (S) NR¹ -、 - NR¹ C (S) NR² -、 - NR¹ C (S) O -、 - OC (S) NR¹ -、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹ -、 - NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O -、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR^c -、 - NR^c - C₂ ~ C₄ アルキル - O -、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - S (O)₂ NR¹ -、 - S (O)₂ NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O -、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹ S (O)₂ -、 - NR¹ S (O)₂ - C₁ ~ C₄ アルキル - O -、 - C (O) - C₁ ~ C₄ アルキル - NR¹ -、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - C (O) -、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - C (O) NR¹ -、 - C (O) NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O -、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹ C (O) -、 - NR¹ C (O) - C₁ ~ C₄ アルキル - O -、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - C (O) -、 - C (O) - C₁ ~ C₄ アルキル - O -、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - C (O) -、 - C (O) - C₁ ~ C₄ アルキル - NR¹ -、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - C (S) -、 - C (S) - C₁ ~ C₄ アルキル - O -、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - C (S) -、 - C (S) - C₁ ~ C₄ アルキル - NR¹ -、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - C (S) -、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - C (S) NR¹ -、 - C (S) NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O -、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹ - C (S) -、 - NR¹ C (S) - C₁ ~ C₄ アルキル - O -、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - S (O)₂ -、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - S (O)₂ NR¹ -、 - S (O)₂ NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O -、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹ S (O)₂ -、 - NR¹ S (O)₂ - C₁ ~ C₄ アルキル - O -、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - OC (O) NR¹ - および - O - C₂ ~ C₄ アルキル - OC (S) NR¹ - からなる群から選択され、

Z²が、化学結合、アルキル、アルケニル、 - C (F) R¹ -、 - C (OR₂) R¹ -、 - C (アリール) R¹ -、 - C (ヘテロアリール) R¹ -、 - C (ヘテロシクリル) R¹ -、 - C (シクロアルキル) R¹ -、 - C (アルキル) R¹ -、 - C (アルケニル) R¹ -、 - C (アルキニル) R¹ - からなる群から選択され、ここで、アルキル、アリール、アルケニルまたはアルキニル部分は各々、任意に置換され、

Dが、H、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、アリール - ヘテロシクリル、 - アリール - C₀ ~ C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、 - アリール - C₀ ~ C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、 - ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、 - ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、 - アリール - C₀ ~ C₃ アルキル - NR¹ - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、 - アリール - C₀ ~ C₃ アルキル - NR¹ - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、 - ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - NR¹ - C₀ ~

C₃ アルキル - アリール、 - ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - NR¹ - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリールからなる群から選択され、これらの各々は任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリール環、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意に置換される、
請求項1記載の化合物。

【請求項19】

【化28】



10

が、フェニル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、ピラゾリルまたはオキサゾリルであり、

Mが - C(O)NHOHであり、

Lが、フェニル、チエニルまたはピリジンであって、その各々は任意に置換され、

Yが、 - Z¹ - Z - Z² - Dであって、

Z¹が、化学結合からなる群から選択され、

Zが、 - O - 、 - NR¹ - 、 - NR^aR^b、 - NR^c - 、 - N(C₂ ~ C₄ アルキル - OR¹) - 、 - C(O) - 、 - C(NOR¹) - 、 - CHF - 、 - CH(CONR¹R²) - CONR¹R² - 、 - CH(NR¹R²) - CONR¹R² - 、 - CH(CONR^eR^f) - CONR¹R² - 、 - CH(NR^eR^f) - CONR¹R² - 、 - CH(ヘテロアリール) - CONR¹R² - 、 - CH(ヘテロアリール - アリール) - CONR¹R² - 、 - CH(ヘテロアリール - ヘテロアリール) - CONR¹R² - 、 - C(O) - C(O)NR¹ - 、 - S(O)₀₋₂ - 、 - NR¹S(O)₂ - 、 - S(O)₂NR¹ - 、 - NR¹S(O)₂NR² - 、 - NR¹C(O) - 、 - C(O)NR¹ - 、 - OC(O) - 、 - C(O)O - 、 - NR¹C(NR²) - 、 - C(NR²)NR¹ - 、 - NR¹C(O)NR² - 、 - NR¹C(O)O - 、 - OC(O)NR¹ - 、 - NR¹C(S) - 、 - C(S)NR¹ - 、 - NR¹C(S)NR² - 、 - NR¹C(S)O - 、 - OC(S)NR¹ - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹ - 、 - NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR^c - 、 - NR^c - C₂ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - S(O)₂NR¹ - 、 - S(O)₂NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹S(O)₂ - 、 - NR¹S(O)₂ - C₁ ~ C₄ アルキル - O - 、 - C(O) - C₁ ~ C₄ アルキル - NR¹ - 、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - C(O) - 、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - C(O)NR¹ - 、 - C(O)NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹C(O) - 、 - NR¹C(O) - C₁ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - C(O) - 、 - C(O) - C₁ ~ C₄ アルキル - O - 、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - C(O) - 、 - C(O) - C₁ ~ C₄ アルキル - NR¹ - 、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - C(S) - 、 - C(S) - C₁ ~ C₄ アルキル - O - 、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - C(S) - 、 - C(S) - C₁ ~ C₄ アルキル - NR¹ - 、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - C(S) - 、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - C(S)NR¹ - 、 - C(S)NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹ - C(S) - 、 - NR¹C(S) - C₁ ~ C₄ アルキル - O - 、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - S(O)₂ - 、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - S(O)₂NR¹ - 、 - S(O)₂NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹S(O)₂ - 、 - NR¹S(O)₂ - C₁ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - OC(O)NR¹ - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - OC(S)NR¹ - からなる群から選択され、

Z²が、化学結合、アルキル、アルケニル、 - C(F)R¹ - 、 - C(OR₂)R

50

R^1 -、 - C (アリール) R^1 -、 - C (ヘテロアリール) R^1 -、 - C (ヘテロシクリル) R^1 -、 - C (シクロアルキル) R^1 -、 - C (アルキル) R^1 -、 - C (アルケニル) R^1 -、 - C (アルキニル) R^1 - からなる群から選択され、ここで、アルキル、アリール、アルケニルまたはアルキニル部分は各々、任意に置換され、

D が、H、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、アリール-ヘテロシクリル、-アリール - $C_0 \sim C_3$ アルキル - O - $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、-アリール - $C_0 \sim C_3$ アルキル - O - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、-ヘテロアリール - $C_0 \sim C_3$ アルキル - O - $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、-ヘテロアリール - $C_0 \sim C_3$ アルキル - O - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、-アリール - $C_0 \sim C_3$ アルキル - N R^1 - $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、-アリール - $C_0 \sim C_3$ アルキル - N R^1 - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、-ヘテロアリール - $C_0 \sim C_3$ アルキル - N R^1 - $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、-ヘテロアリール - $C_0 \sim C_3$ アルキル - N R^1 - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリールからなる群から選択され、これらの各々は任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリール環、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意に置換される、

請求項1記載の化合物。

【請求項20】

【化29】



が、フェニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリル、ピラゾリルまたはオキサゾリルであり、

M が - C (O) NHOH であり；、

L が、フェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはピリジンであって、その各々は任意に置換され、

Y が、 - Z - Z³ - Z - D であって、

Z が、各々独立して、化学結合、 - O -、 - N R^1 -、 - N R^a R^b 、 - N R^c -、 - N ($C_2 \sim C_4$ アルキル - O R^1) -、 - C (O) -、 - C (NOR¹) -、 - CH F -、 - CH (CONR¹ R^2) - CONR¹ R^2 -、 - CH (NR¹ R^2) - CONR¹ R^2 -、 - CH (CONR^e R^f) - CONR¹ R^2 -、 - CH (NR^e R^f) - CO NR¹ R^2 -、 - CH (ヘテロアリール) - CONR¹ R^2 -、 - CH (ヘテロアリール - アリール) - CONR¹ R^2 -、 - CH (ヘテロアリール - ヘテロアリール) - CONR¹ R^2 -、 - C (O) - C (O) NR¹ -、 - S (O)₀₋₂ -、 - NR¹ S (O)₂ -、 - S (O)₂ NR¹ -、 - NR¹ S (O)₂ NR² -、 - NR¹ C (O) -、 - C (O) NR¹ -、 - OC (O) -、 - C (O) O -、 - NR¹ C (NR²) -、 - C (NR²) NR¹ -、 - NR¹ C (O) NR² -、 - NR¹ C (O) O -、 - OC (O) NR¹ -、 - NR¹ C (S) -、 - C (S) NR¹ -、 - NR¹ C (S) NR² -、 - NR¹ C (S) O -、 - OC (S) NR¹ -、 - O - $C_2 \sim C_4$ アルキル - NR¹ -、 - NR¹ - $C_2 \sim C_4$ アルキル - O -、 - O - $C_2 \sim C_4$ アルキル - NR^c -、 - NR^c - $C_2 \sim C_4$ アルキル - O -、 - O - $C_1 \sim C_4$ アルキル - S (O)₂ NR¹ -、 - S (O)₂ NR¹ - $C_2 \sim C_4$ アルキル - O -、 - O - $C_2 \sim C_4$ アルキル - NR¹ S (O)₂ -、 - N R^1 S (O)₂ - $C_1 \sim C_4$ アルキル - O -、 - C (O) - $C_1 \sim C_4$ アルキル - NR¹ -、 - NR¹ - $C_1 \sim C_4$ アルキル - C (O) -、 - O - $C_1 \sim C_4$ アルキル - C (O) NR¹ -、 - C (O) NR¹ - $C_2 \sim C_4$ アルキル - O -、 - O - $C_2 \sim C_4$ アルキル - NR¹ C (O) -、 - NR¹ C (O) - $C_1 \sim C_4$ アルキル - O -、 - O - $C_1 \sim C_4$ ア

ルキル - C (O) - 、 - C (O) - C₁ ~ C₄ アルキル - O - 、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - C (O) 、 - C (O) - C₁ ~ C₄ アルキル - NR¹ - 、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - C (S) - 、 - C (S) - C₁ ~ C₄ アルキル - O - 、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - C (S) 、 - C (S) - C₁ ~ C₄ アルキル - NR¹ - 、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - C (S) - 、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - C (S) NR¹ - 、 - C (S) NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹ - C (S) - 、 - NR¹ C (S) - C₁ ~ C₄ アルキル - O - 、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - S (O)₂ - 、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - S (O)₂ NR¹ - 、 - S (O)₂ NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹ S (O)₂ - 、 - NR¹ S (O)₂ - C₁ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - OC (O) NR¹ - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - OC (S) NR¹ - からなる群から選択され、

Z³ が、化学結合、C₂ ~ C₅ アルキル、アリール、ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリール環、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意に置換され、

D が、H、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、アリール-ヘテロシクリル、-アリール - C₀ ~ C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、-アリール - C₀ ~ C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、-ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、-ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、-アリール - C₀ ~ C₃ アルキル - NR¹ - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、-アリール - C₀ ~ C₃ アルキル - NR¹ - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、-ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - NR¹ - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、-ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - NR¹ - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、芳香族多環式環、非芳香族多環式環、ポリヘテロアリール基、非芳香族多複素環式、混合アリールおよび非アリール多複素環式環からなる群から選択され、これらの各々は任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリール環、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意に置換される、

請求項1記載の化合物。

【請求項21】

【化30】



が、アリールまたはヘテロアリールであり、

W が - C = であり、

M が、- C (O) N (R¹) O R² または - N (O H) C (O) H であり、

R¹ および R² が式 (I) に関して記載されたものと同様であり、

n が 0 であり、

L が、アリール、- N (R¹) C (O) - アリール、- O - アルキル - アリール、- C F₃、ヘテロアリール、- N (R¹) S O₂ - アリール、- アルキニル - アリール、アルキル - アリール、- S O₂ - N (R¹) - アルキル - アリール、- N (R¹) - アルキル、- アリール - アリール、- O - アリール、- N (R¹) - アリール、- O - アルキル - アリール、- ヘテロアリール - アリール、アリール - ヘテロアリールおよび縮合複素環からなる群から選択され、ここで、前記アリール、ヘテロアリールおよび縮合複素環は任

意に置換され、

Y が、H、-OR^e、アリール、アルキル、ハロ、ヘテロアリールおよび - 複素環 - C(O) - アルキルからなる群から選択され、ここで、前記アリールおよびヘテロアリールは任意に置換され、そして、

R^e がアルキルである、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 2】

【化 3 1】



10

が、アリールまたはヘテロアリールであり、

W が - C = であり、

M が、- C(O)N(R¹)OR² または - N(OH)C(O)H であり、

R¹ および R² が式 (I) に関して記載されたものと同様であり、

n が 0 であり、

L が、アリール、- N(R¹)C(O) - アリール、- O - アルキル - アリール、- CF₃、ヘテロアリール、- N(R¹)SO₂ - アリール、- アルキニル - アリール、アルキル - アリール、- SO₂ - N(R¹) - アルキル - アリール、- N(R¹) - アルキル、- アリール - アリール、- O - アリール、- N(R¹) - アリール、- O - アルキル - アリール、- ヘテロアリール - アリール、アリール - ヘテロアリールおよび縮合複素環からなる群から選択され、ここで、前記アリール、ヘテロアリールおよび縮合複素環は任意に置換され、

20

Y が、H、-OR^e、アリール、アルキル、ハロ、ヘテロアリールおよび - 複素環 - C(O) - アルキルからなる群から選択され、ここで、前記アリールおよびヘテロアリールは任意に、アルキル、アルコキシおよび縮合複素環からなる群から選択される置換基で置換され、そして、

R^e がアルキルである、

30

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 3】

【化 3 2】



が、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルおよびピリミジニル、あるいは、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チエニルおよびベンゾチエニルからなる群から選択され、

40

W が - C = であり、

M が、- C(O)N(R¹)OR² または - N(OH)C(O)H であり、

R¹ および R² が式 (I) に関して記載されたものと同様であるか、あるいは H またはアルキルであり、

n が 0 であり、

L が、フェニル、- N(R¹)C(O) - アリール、- O - アルキル - アリール、- CF₃、ヘテロアリール、- N(R¹)SO₂ - アリール、- アルキニル - アリール、アルキル - アリール、- SO₂ - N(R¹) - アルキル - アリール、- N(R¹) - アルキル、- アリール - アリール、- O - アリール、- N(R¹) - アリール、ヘテロアリール

50

- アリール、- S - アリールおよび縮合複素環からなる群から選択され、ここで、前記アリール、ヘテロアリールおよび縮合複素環は任意に置換され、

Y が、H、- OR^e、アリール、アルキル、ハロ、ヘテロアリール、- N(R¹) - C(O) - アルキル - アリール、- C(O) - N(R¹) - アリール - O - アリール、ジベンゾ[b , f] [1 , 4] オキサゼピン、ジベンゾ[b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - (1 0 H) - オン、- N(R¹) - SO₂ - アリール、- アルキル - アリール、- アルキル - O - アリール、- アリール - 複素環、ベンゾ[d] [1 , 3] ジオキソール、複素環、- ヘテロシクリル - アルキル - アリール、- ヘテロシクリル - C(O) - アリール、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン、- ヘテロシクリル - アルキル - ヘテロアリール、- CH - (アリール)₂、- ヘテロシクリル - C(O) - ヘテロアリール、- ヘテロシクリル - C(O) - O - アルキル、- ヘテロシクリル - SO₂ - アルキル、- ヘテロシクリル - SO₂ - アリール、- ヘテロシクリル - SO₂ - アリール - N(R¹) - C(O) - アルキル、- アルキル - O - C(O) - N(R¹) - アルキル - アリール、- アルキル - N(R¹) - アルキル - アリール、- C(O) - N(R¹) - アリール、- N(R¹) - C(O) - アルキル - アリール、- N(R¹) - SO₂ - アリール、- N(R¹) - SO₂ - アルキル - アリール、- N(R¹) - SO₂ - ヘテロアリールおよび - ヘテロシクリル - C(O) - アルキルからなる群から選択され、ここで、前記アリールおよびヘテロアリールは任意に置換され、そして、

10

R^e がアルキルである、

請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 2 4】

【化 3 3】



が、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルおよびピリミジニル、あるいは、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チエニルおよびベンゾチエニルからなる群から選択され、

30

W が - C = であり、

M が、- C(O)N(R¹)OR² または - N(OH)C(O)H であり、

R¹ および R² が式 (I) に関して記載されたものと同様であるか、あるいは H またはアルキルであり、

n が 0 であり、

L が、フェニル、- N(R¹)C(O) - アリール、- O - アルキル - アリール、- CF₃、ヘテロアリール、- N(R¹)SO₂ - アリール、- アルキニル - アリール、アルキル - アリール、- SO₂ - N(R¹) - アルキル - アリール、- N(R¹) - アルキル、- アリール - アリール、- O - アリール、- N(R¹) - アリール、ヘテロアリール - アリール、- S - アリールおよび縮合複素環からなる群から選択され、ここで、前記アリール、ヘテロアリールおよび縮合複素環は任意に置換され、

40

Y が、H、- OR^e、アリール、アルキル、ハロ、ヘテロアリール、- N(R¹) - C(O) - アルキル - アリール、- C(O) - N(R¹) - アリール - O - アリール、ジベンゾ[b , f] [1 , 4] オキサゼピン、ジベンゾ[b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 1 1 - (1 0 H) - オン、- N(R¹) - SO₂ - アリール、- アルキル - アリール、- アルキル - O - アリール、- アリール - 複素環、ベンゾ[d] [1 , 3] ジオキソール、複素環、- ヘテロシクリル - アルキル - アリール、- ヘテロシクリル - C(O) - アリール、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン、- ヘテロシクリル - アルキル - ヘテロアリール、- CH - (アリール)₂、- ヘテロシクリル - C(O) - ヘテロアリール、- ヘテロシクリル - C(O) - O - アルキル、- ヘテロシクリル - SO₂ - アルキル、- ヘテロシクリル

50

ル - SO_2 - アリール、 - ヘテロシクリル - SO_2 - アリール - $\text{N}(\text{R}^1)$ - $\text{C}(\text{O})$ - アルキル、 - アルキル - $\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^1)$ - アルキル - アリール、 - アルキル - $\text{N}(\text{R}^1)$ - アルキル - アリール、 - $\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^1)$ - アリール、 - $\text{N}(\text{R}^1) - \text{C}(\text{O})$ - アルキル - アリール、 - $\text{N}(\text{R}^1) - \text{SO}_2$ - アリール、 - $\text{N}(\text{R}^1) - \text{SO}_2$ - アルキル - アリール、 - $\text{N}(\text{R}^1) - \text{SO}_2$ - ヘテロアリールおよび - ヘテロシクリル - $\text{C}(\text{O})$ - アルキルからなる群から選択され、ここで、前記アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、アルコキシ、 - CF_3 、任意置換フェニル、 - $\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 - $\text{O} - \text{アルキル} - \text{モルホリン}$ および縮合複素環からなる群から選択される置換基で任意に置換され、そして、

R^e がアルキルである、

10

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 25】

【化 34】



が、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルおよびピリミジニル、あるいは、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チエニルおよびベンゾチエニルからなる群から選択され、

20

W が - $\text{C} =$ であり、

M が、 - $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)\text{OR}^2$ または - $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{H}$ であり、

R^1 および R^2 が式 (I) に関して記載されたものと同様であるか、あるいは H またはアルキルであり、

n が 0 であり、

L が、フェニル、 - $\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})$ - フェニル、 - $\text{O} - \text{アルキル} - \text{フェニル}$ 、 - CF_3 、ベンゾチアゾリル、 - $\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2$ - フェニル、 - アルキニル - フェニル、チエニル、ピロリル、 - アルキル - フェニル、ピリジン、 - $\text{SO}_2 - \text{N}(\text{R}^1) - \text{アルキル} - \text{フェニル}$ 、 - $\text{N}(\text{R}^1) - \text{アルキル}$ 、 - フェニル - フェニル、 - $\text{O} - \text{フェニル}$ 、 - $\text{N}(\text{R}^1) - \text{アリール}$ 、 - チエニル - フェニル、 - $\text{S} - \text{フェニル}$ および縮合複素環からなる群から選択され、ここで、前記フェニル、ベンゾチアゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジンおよび縮合複素環は任意に置換され、

30

Y が、 H 、 - OR^e 、フェニル、アルキル、ハロ、ピロリル、チエニル、 - $\text{N}(\text{R}^1) - \text{C}(\text{O}) - \text{アルキル} - \text{フェニル}$ 、 - $\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^1) - \text{フェニル} - \text{O} - \text{フェニル}$ 、ジベンゾ[b, f][$1, 4$]オキサゼピン、ジベンゾ[b, f][$1, 4$]オキサゼピン - $11 - (10\text{H}) - \text{オン}$ 、 - $\text{N}(\text{R}^1) - \text{SO}_2 - \text{フェニル}$ 、 - アルキル - フェニル、ベンゾ[d][$1, 3$]ジオキサール、ピペリジニル、 - ピペリジン - アルキル - フェニル、 - ピペリジン - $\text{C}(\text{O}) - \text{フェニル}$ 、 $2, 3$ - ジヒドロベンゾフラン、 - ピペリジン - アルキル - ピリジン、 - $\text{CH} - (\text{フェニル})_2$ 、ピペリジン - $\text{C}(\text{O}) - \text{ピロリジン}$ 、 - ピペリジン - $\text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{アルキル}$ 、 - ピペリジン - $\text{SO}_2 - \text{アルキル}$ 、 - ピペリジン - $\text{SO}_2 - \text{フェニル}$ 、 - ピペリジン - アルキル - インドール、 - ピペリジン - $\text{SO}_2 - \text{フェニル} - \text{N}(\text{R}^1) - \text{C}(\text{O}) - \text{アルキル}$ 、 - アルキル - $\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^1) - \text{アルキル} - \text{フェニル}$ 、 - アルキル - $\text{N}(\text{R}^1) - \text{アルキル} - \text{フェニル}$ 、 - $\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^1) - \text{フェニル}$ 、 - $\text{N}(\text{R}^1) - \text{C}(\text{O}) - \text{アルキル} - \text{フェニル}$ 、 - $\text{N}(\text{R}^1) - \text{SO}_2 - \text{フェニル}$ 、 - $\text{N}(\text{R}^1) - \text{SO}_2 - \text{アルキル} - \text{フェニル}$ 、 - $\text{N}(\text{R}^1) - \text{SO}_2 - \text{チエニル}$ および - ピペリジン - $\text{C}(\text{O}) - \text{アルキル}$ からなる群から選択され、ここで、前記フェニル、ピロリル、ピリジニル、ベンゾチオフェン、ピペリジニル、インドールおよびチエニルは任意に置換される、そして、

40

R^e がアルキルである、

50

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 6】

【化 3 5】



が、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルおよびピリミジニル、あるいは、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チエニルおよびベンゾチエニルからなる群から選択され、

10

W が - C = であり、

M が、- C (O) N (R ¹) O R ² または - N (O H) C (O) H であり、

R ¹ および R ² が式 (I) に関して記載されたものと同様であるか、あるいは H またはアルキルであり、

n が 0 であり、

L が、フェニル、- N (R ¹) C (O) - フェニル、- O - アルキル - フェニル、- C F ₃、ベンゾチアゾリル、- N (R ¹) S O ₂ - フェニル、- アルキニル - フェニル、チエニル、ピロリル、- アルキル - フェニル、ピリジン、- S O ₂ - N (R ¹) - アルキル - フェニル、- N (R ¹) - アルキル、- フェニル - フェニル、- O - フェニル、- N (R ¹) - アリール、- チエニル - フェニル、- S - フェニルおよび縮合複素環からなる群から選択され、ここで、前記フェニル、ベンゾチアゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジンおよび縮合複素環は任意に置換され、

20

Y が、H、- O R ^e、フェニル、アルキル、ハロ、ピロリル、チエニル、- N (R ¹) - C (O) - アルキル - フェニル、- C (O) - N (R ¹) - フェニル - O - フェニル、ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン、ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 11 - (10 H) - オン、- N (R ¹) - S O ₂ - フェニル、- アルキル - フェニル、- アルキル - O - フェニル、ピリジニル、- フェニル - モルホリン、ベンゾチオフェン、ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール、ピペリジニル、- ピペリジン - アルキル - フェニル、- ピペリジン - C (O) - フェニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン、- ピペリジン - アルキル - ピリジン、- C H - (フェニル) ₂、ピペリジン - C (O) - ピロリジン、- ピペリジン - C (O) - O - アルキル、- ピペリジン - S O ₂ - アルキル、- ピペリジン - S O ₂ - フェニル、- ピペリジン - アルキル - インドール、- ピペリジン - S O ₂ - フェニル - N (R ¹) - C (O) - アルキル、- アルキル - O - C (O) - N (R ¹) - アルキル - フェニル、- アルキル - N (R ¹) - アルキル - フェニル、- C (O) - N (R ¹) - フェニル、- N (R ¹) - C (O) - アルキル - フェニル、- N (R ¹) - S O ₂ - フェニル、- N (R ¹) - S O ₂ - アルキル - フェニル、- N (R ¹) - S O ₂ - チエニルおよび - ピペリジン - C (O) - アルキルからなる群から選択され、ここで、前記フェニル、ピロリル、ピリジニル、ベンゾチオフェン、ピペリジニル、インドールおよびチエニルは、アルキル、アルコキシ、- C F ₃、任意置換フェニル、- N (R ^a) (R ^b)、- O - アルキル - モルホリンおよび縮合複素環からなる群から選択される置換基で任意に置換される、そして、

30

40

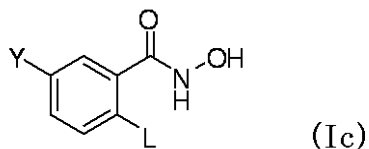
R ^e がアルキルである、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 7】

式 (I c) を有し、

【化 3 6】



式中、L は、アリール、ヘテロアリール、- アリール - アリール、- アルキニル - アリール、- O - C₀ ~ C₄ アルキル - アリール、- アルキル - アリール、- SO₂ - N (R¹) - C₀ ~ C₄ アルキル - アリール、- N (R¹) - アリールおよび - ヘテロアリール - アリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で置換され、これらは各々、1 つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と縮合されるか、あるいは 1 つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と縮合されて、この環は各々任意に置換され、

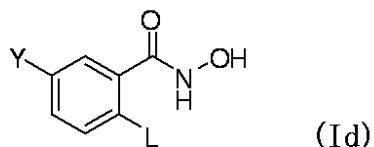
R¹ は、- H、- アルキル、- アリール、- アリール - アリール、- ヘテロアリール、ヘテロアリール - アリール、ヘテロアリール - ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリールおよび - アルキル - アリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換され、そして

Y は、H、- O - アルキルまたは任意置換アリールである、
請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 8】

式 (I d) を有し、

【化 3 7】



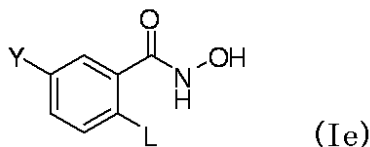
式中、L は、フェニル、チエニル、- フェニル - フェニル、- アルキニル - フェニル、ピロール、ベンゾ [d] チアゾール、- O - フェニル、- アルキル - フェニル、ピリジン、- SO₂ - N (H) - C₀ ~ C₄ アルキル - フェニル、- N (H) - フェニル、- O - アルキル - フェニルおよび - チエニル - フェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニル、チエニル、ピロール、ベンゾ [d] チアゾールおよびピリジン部分は各々、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で置換され、これらは各々、1 つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と縮合されるか、あるいは 1 つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と縮合されて、この環は各々任意に置換され、そして

Y は、H、- O - アルキルまたは任意置換フェニルである、
請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 9】

式 (I e) を有し、

【化 3 8】



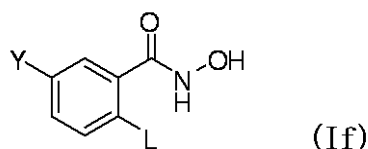
式中、L は、フェニル、チエニル、- フェニル - フェニル、- アルキニル - フェニル、ピロール、ベンゾ [d] チアゾール、- O - フェニル、- アルキル - フェニル、ピリジン、
- S O₂ - N (H) - C₀ ~ C₄ アルキル - フェニル、- N (H) - フェニル、- O - アルキル - フェニルおよび - チエニル - フェニルからなる群から選択され、ここで、前記フェニル、チエニル、ピロール、ベンゾ [d] チアゾールおよびピリジン部分は各々、ハロ、アルキル、アルコキシ、ニトロ、ピロールおよび縮合複素環からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で任意に置換され、そして

Y は、H、- O - アルキルまたは任意置換フェニルである、
請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 0】

式 (I f) を有し、

【化 3 9】



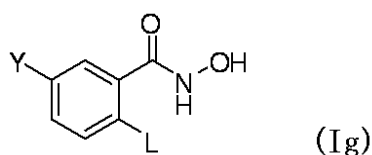
式中、L は、フェニル、チエニル、- フェニル - フェニル、- アルキニル - フェニル、ピロール、ベンゾ [d] チアゾール、- O - フェニル、- アルキル - フェニル、ピリジン、
- S O₂ - N (H) - C₀ ~ C₄ アルキル - フェニル、- N (H) - フェニル、- O - アルキル - フェニルおよび - チエニル - フェニルからなる群から選択され、ここで、(1)
前記フェニル部分は各々、ハロ、アルキル、アルコキシ、ニトロ、ピロールおよび縮合複素環からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で任意に置換され、(2) 前記ピロール、チエニルおよびベンゾ [d] チアゾールは各々、1 ないし 2 つの独立して選択されるアルキルで置換され、ならびに (3) 前記ピリジンは 1 ~ 2 つの独立して選択されるアルコキシで置換され、そして

Y は、H、- O - アルキルまたは任意置換フェニルである、
請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 1】

式 (I g) を有し、

【化 4 0】



式中、L は、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換さ

れ、これらは各々、1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と縮合されるか、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と縮合されて、この環は各々任意に置換され、そして

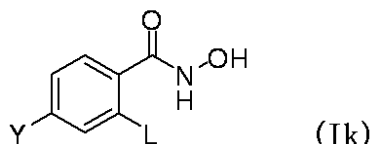
Y は H である、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 2】

式 (Ik) を有し、

【化 4 1】



10

式中、L は、アリールまたはヘテロアリールであり、これらは各々、任意に置換され、

Y は、アリール、-C₁~C₄アルキル、ハロ、ヘテロアリール、-N(R¹)-C(O)-アルキル-アリール、-C(O)-N(R¹)-C₀~C₃アルキル-アリール-O-アリール、任意置換ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピンおよび-N(R¹)S(O)₂-アリールからなる群から選択され、ここで、前記アリールおよびヘテロアリール部分は任意に置換され、

20

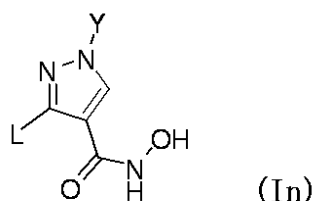
R¹ は、-H、-アルキル、-アリール、-アリール-アリール、-ヘテロアリール、ヘテロアリール-アリール、ヘテロアリール-ヘテロアリール、アルキル-ヘテロアリールおよび-アルキル-アリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換される、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 3】

式 (In) を有し、

【化 4 2】



30

式中、L は、任意置換アリールであり、そして

Y は、アリール、-C₀~C₃アルキル-アリールまたはヘテロアリールであって、ここで、前記アリールおよびヘテロアリール部分は任意に置換される、

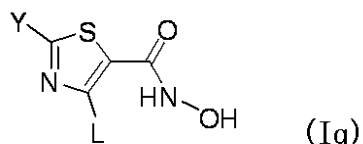
40

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 4】

式 (Iq) を有し、

【化 4 3】



50

式中、L は、任意置換アリールであり、そして

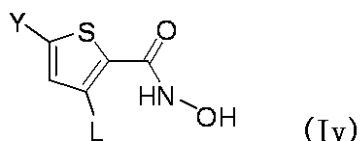
Y は、アリール、- アリール - ヘテロシクリル、ヘテロアリール、- ヘテロシクリル - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、- C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロシクリル、- C(O) - ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - C(O) - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロシクリル、- ヘテロシクリル - C(O)O - C₀ ~ C₃ アルキル - アルキル、- ヘテロシクリル - S(O)₂ - C₀ ~ C₃ アルキル - アルキル、- ヘテロシクリル - S(O)₂ - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、- ヘテロシクリル - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、- ヘテロシクリル - C(O) - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、- ヘテロシクリル - C(O) - アルキルおよび - CH(アリール)₂ からなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール部分は各々、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々が任意に置換される、請求項1記載の化合物。

10

【請求項35】

式(Iv)を有し、

【化44】



20

式中、L は、任意置換フェニルであり、

Y は、アリール、- アルキル - O - アルキル、- C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、- アルキル - O - C(O) - N(R¹) - アルキル - アリール、- アルキル - N(R¹) - アルキル - アリールおよび - C(O) - N(R¹) - アリールであり、ここで、アリール部分は各々、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換され、1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々が任意に置換され、

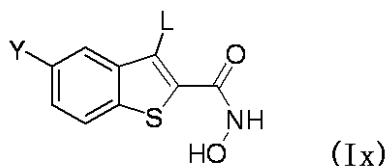
30

R¹ は、- H、- アルキル、- アリール、- アリール - アリール、- ヘテロアリール、ヘテロアリール - アリール、ヘテロアリール - ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリールおよび - アルキル - アリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換される、請求項1記載の化合物。

【請求項36】

式(Ix)を有し、

【化45】



40

式中、L は、任意置換フェニルであり、

50

Y は、H、- N (R ¹) - C (O) - O - アルキル - アリール、- N (R ¹) - S (O) ₂ - アリール、- N (R ¹) - S (O) ₂ - アルキル - アリールおよび - N (R ¹) - S (O) ₂ - ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換され、1 つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1 つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々が任意に置換され、

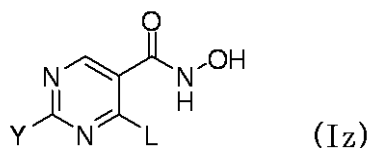
R ¹ は、- H、- アルキル、- アリール、- アリール - アリール、- ヘテロアリール、ヘテロアリール - アリール、ヘテロアリール - ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリールおよび - アルキル - アリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換される、
請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 37】

式 (I z) を有し、

【化 46】



20

式中、L は、- S - アリール、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換され、1 つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1 つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々が任意に置換され、

Y は、任意置換アリールである、

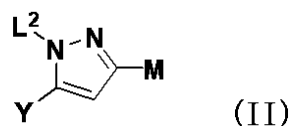
請求項 1 記載の化合物。

【請求項 38】

30

式 (I I) の化合物、ならびにその N - 酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、プロドラッグおよび錯体、ならびにそのラセミおよびスケールミック混合物、互変異性体、ジアステレオマーおよびエナンチオマーであって、

【化 47】



40

式中、L ² は、H、- C ₀ ~ C ₃ アルキル - アリール、- C ₀ ~ C ₃ アルキル - ヘテロアリール、- C ₁ ~ C ₆ アルキルからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリールは各々、ハロ、ヘテロシクリル、C F ₃、アミノ、O C H ₃ および O H から独立して選択される 1、2 または 3 つの置換基で任意に置換され、そして

Y および M は、請求項 1 に記載される。

【請求項 39】

請求項 1 記載の化合物、あるいは、N - ヒドロキシビフェニル - 2 - カルボキサミド、N - ヒドロキシ - 2 - フェノキシベンズアミド、N - ヒドロキシ - 2 - (フェニルアミノ) ベンズアミドおよび 2 - ベンジル - N - ヒドロキシベンズアミドからなる群から選択される化合物、ならびに製薬上許容可能な担体を含む組成物。

50

【請求項 40】

H D A C 活性の抑制方法であって、H D A C または H D A C を含む細胞を、抑制有効量の請求項 1 記載の化合物、あるいは N - ヒドロキシビフェニル - 2 - カルボキサミド、N - ヒドロキシ - 2 - フェノキシベンズアミド、N - ヒドロキシ - 2 - (フェニルアミノ)ベンズアミドおよび 2 - ベンジル - N - ヒドロキシベンズアミドからなる群から選択される化合物、あるいはその組成物と接触させることを包含する方法。

【請求項 41】

H D A C が H D A C 4、H D A C 5、H D A C 6、H D A C 7、H D A C 8、H D A C 9 および H D A C 11 のうちの 1 つ以上である請求項 40 記載の方法。

【請求項 42】

H D A C 活性の阻害剤に応答性の疾患の治療方法であって、それを必要とする個体に、有効量の式 1 記載の化合物、あるいは N - ヒドロキシビフェニル - 2 - カルボキサミド、N - ヒドロキシ - 2 - フェノキシベンズアミド、N - ヒドロキシ - 2 - (フェニルアミノ)ベンズアミドおよび 2 - ベンジル - N - ヒドロキシベンズアミドからなる群から選択される化合物、あるいはその組成物を投与することを包含する方法。

【請求項 43】

疾患が H D A C 4、H D A C 5、H D A C 6、H D A C 7、H D A C 8、H D A C 9 および H D A C 11 のうちの 1 つまたは複数の阻害剤に応答性である請求項 42 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許仮出願第 60 / 985,060 号 (2007 年 11 月 2 日出願) に対する優先権を主張する。

【0002】

本発明は、ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) の抑制のための化合物に関する。さらに具体的には、本発明は、H D A C 酵素活性を抑制するための化合物および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

ヒストンデアセチラーゼは、クロマチン再構成を通しての遺伝子発現のエピジェネティックな調節に関与する。真核生物細胞において、核 D N A は、ヒストンと会合して、クロマチンと呼ばれる緻密な複合体を形成する。ヒストンは、一般的に、真核生物種全体で高度に保存される塩基性タンパク質の一ファミリーを構成する。H 2 A、H 2 B、H 3 および H 4 と呼ばれるコア・ヒストンは会合して、タンパク質コアを形成する。D N A はこのタンパク質コア周囲に巻きついて、ヒストンの塩基性アミノ酸は D N A の負荷電リン酸基と相互作用する。D N A の約 146 塩基対が、ヒストンコア周囲を包んで、クロマチンの反復構造モチーフであるヌクレオソーム粒子を作製する。

【0004】

ヒストンは N 末端リシン残基の翻訳後アセチル化を受け、その反応はヒストンアセチルトランスフェラーゼ (H A T 1) により触媒される、ということを Csordas, Biochem. J., 286: 23-38 (1990) は教示する。アセチル化は、リシン側鎖の正電荷を中和し、クロマチン構造に影響を及ぼすと考えられる。実際、Taunton et al., Science, 272: 408-411 (1996) は、クロマチン鑄型への転写因子のアクセスがヒストン高アセチル化により増強される、と教示する。非デアセチル化ヒストン H 4 の濃化がゲノムの転写的サイレント領域で見出されている、と Taunton 等はさらに教示する。

【0005】

ヒストンアセチル化は可逆的修飾であり、デアセチル化はヒストンデアセチラーゼ (H D A C) と呼ばれる酵素の一ファミリーにより触媒される。H D A C 活性を有するタンバ

10

20

30

40

50

ク質をコードする遺伝子配列の分子クローニングは、一組の異なるH D A C酵素アイソフォームの存在を確立している。ヒストンデアセチラーゼは、哺乳類細胞中での遺伝子調節において重要な一役を果たす。ヒストンデアセチラーゼ(H D A C)ファミリーには11の成員が存在するということを、Gray and Ekstrom, *Expr. Cell. Res.* 262: 75-83 (2001); Zhou et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 10572-10577 (2001); Kao et al., *J. Biol. Chem.* 277: 187-193 (2002)およびGao et al. *J. Biol. Chem.* 277: 25748-25755 (2002)は教示する。

【0006】

クラスIヒストンデアセチラーゼとしては、H D A C 1、H D A C 2、H D A C 3およびH D A C 8が挙げられる。クラスI酵素は、広範な種々の組織中で発現され、核中に局在化されることが報告されている。クラスIIヒストンデアセチラーゼとしては、H D A C 4、H D A C 5、H D A C 6、H D A C 7、H D A C 9およびH D A C 10が挙げられる。クラスII酵素は、組織分布が限定されると記載されており、それらは核および細胞質間を行き来し得る。クラスII酵素はさらに、クラスIIa(H D A C 4、H D A C 5、H D A C 7およびH D A C 9)およびクラスIIb(H D A C 6およびH D A C 10)に分けられる。近年の分類は、H D A C 11をそれ自体のクラスに入れている。

【0007】

既知のH D A C阻害剤を利用する研究は、アセチル化と遺伝子発現との間の関連を確立した。多数の研究が、H D A Cと遺伝子発現との間の関係を調べてきた。Taunton et al., *Science*, 272: 408-411 (1996)は、酵母転写調節因子と関連するヒトH D A Cを開示する。Cress et al., *J. Cell. Phys.* 184: 1-16 (2000)は、ヒト癌の状況において、H D A Cの役割が転写のコリプレッサーとしてである、ということを開示する。Ng et al., *TIBS* 25: March (2000)は、転写リプレッサー系の広播性特徴としてのH D A Cを開示する。Magnaghi-Jauin et al., *Prog. Cell Cycle Res.* 4: 41-47 (2000)は、細胞周期進行のために重要な転写補助調節因子としてのH D A Cを開示する。

【0008】

Richon et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 3003-3007 (1998)は、ヒストンデアセチラーゼ活性を抑制し、G₁およびG₂期における細胞の細胞周期進行を停止することが示されているストレプトミセス・ハイグロスコピクスから単離される天然物質であるトリコスタチンA(T S A)により(Yoshida et al., *J. Biol. Chem.* 265: 17174-17179, 1990; Yoshida et al., *Exp. Cell Res.* 177: 122-131, 1988)、ならびに合成化合物スベロイルアニリド・ヒドロキサム酸(S A H A)により、H D A C活性が抑制される、ということを開示する。Yoshida and Beppu, *Exper. Cell Res.*, 177: 122-131 (1988)は、T S Aが細胞周期のG₁およびG₂期でのラット繊維芽細胞の停止を引き起こして、細胞周期調節にH D A Cを関与させる、ということを開示する。実際、Finnin et al., *Nature*, 401: 188-193 (1999)は、マウスにおいてT S AおよびS A H Aが細胞増殖を抑制し、最終的分化を誘導し、腫瘍の形成を防止する、ということを開示する。Suzuki等、米国特許第6, 174, 905号、E P 0 8 4 / 7 9 9 2およびJ P 2 5 8 8 6 3 / 9 6は、細胞分化を誘導し、H D A Cを抑制するベンズアミド誘導体を開示する。Delormeら、W O 0 1 / 3 8 3 2 2およびW O 2 0 0 1 / 0 7 0 6 7 5は、H D A C阻害剤として役立つ付加的化合物を開示する。ヒストンデアセチラーゼ活性の他の阻害剤、例えばトラポキシン、デプデシン、F R 9 0 1 2 2 8 (Fujisawa Pharmaceuticals)および酪酸塩は、細胞における細胞周期進行を同様に抑制することが見出されている(Taunton et al., *Science* 272: 408-411, 1996; Kijima et al., *J. Biol. Chem.* 268(30): 22429-22435, 1993; Kwon et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95(7): 3356-61, 1998)。

【0009】

これらのおよび他の知見は、H D A C活性の抑制が細胞周期調節に介入するための新規のアプローチを表すということを開示し、そしてH D A C阻害剤がH D A C活性を調整することにより改善される疾患または症状の試験および/または治療において大きな療法上の可能性を有するということを示唆する。特定のH D A Cアイソタイプ(単数または複数)に関

して選択的でない阻害剤は、特定のH D A Cアイソフォームをより良好に標的にし得るH D A C阻害剤より望ましくない副作用を有し得るし、したがって、阻害剤または治療薬として余り望ましくない可能性がある。特定のH D A Cアイソタイプ（単数または複数）に選択的な阻害剤の同定は、ヒストンデアセチラーゼの役割を理解するための、ならびにH D A C活性を調整することにより改善される疾患を治療するための新規の戦略をもたらす。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、H D A C酵素活性の抑制のための化合物および方法を提供する。本発明は、H D A C活性により調整することにより改善される疾患、例えば細胞増殖性疾患および症状を治療するための化合物および方法を提供する。

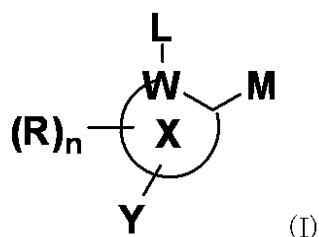
10

【課題を解決するための手段】

【0011】

第一の態様において、本発明は、H D A Cの阻害剤として有用であり、式（I）：

【化1】



20

（式中、L、M、n、R、W、XおよびYは以下で定義されるとおりである）

を有する化合物、ならびにそのN - 酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、プロドラッグおよび錯体、ならびにそのラセミおよびスケールミック混合物、ジアステレオマー、互変異性体およびエナンチオマーを提供する。この第一の態様では、本発明は、H D A C阻害剤として有用であり、したがって正常および疾患状態の両方におけるH D A Cの役割の試験のための有用な研究ツールである式Iの化合物を提供する。

30

【0012】

第二の態様では、本発明は、本発明による化合物を含む組成物を提供する。一実施形態では、組成物はさらに付加的阻害剤を含む。

【0013】

第三の態様では、本発明は、H D A C活性（一実施形態においてH D A C 4、H D A C 5、H D A C 6、H D A C 7、H D A C 8、H D A C 9および/またはH D A C 11）を抑制する方法であって、H D A Cを、本発明による化合物と、または本発明による組成物と接触させることを包含する方法を提供する。H D A Cの抑制は、一細胞または多細胞生物において行なわれ得る。一細胞内の場合、本発明のこの態様による方法は、その細胞を、本発明による化合物と、または本発明による組成物と接触させることを包含する。多細胞生物内の場合、本発明のこの態様による方法は、本発明による化合物を、または本発明による組成物を、生物体に投与することを包含する。一実施形態では、生物体は、哺乳類、例えばヒトである。

40

【0014】

本発明は、H D A C活性により調整することにより改善される疾患の治療のための薬剤の製造に用いるための化合物を提供する。

【0015】

上記事項は、本発明の上記の態様の単なる要約であって、本発明を限定するよう意図されるものではない。これらの態様ならびにその他の態様および実施形態は、以下でより詳細に記載される。本明細書中で言及される特許および科学文献は、当業者に利用可能な知

50

識を確立する。発行済みの特許、特許出願、ならびに本明細書中で引用されるその他の出版物は、参照によりその全体が本明細書中で援用される。矛盾する場合には、本開示の教示を採用する。

【発明を実施するための形態】

【0016】

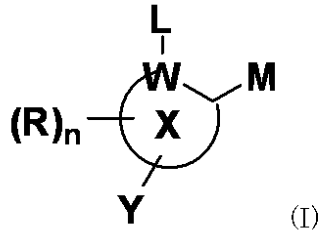
本発明は、H D A C 酵素活性の抑制のための化合物および方法を提供する。本発明は、H D A C 活性による調整により改善される疾患、例えば細胞増殖性疾患および症状を治療するための化合物および方法も提供する。

【0017】

一態様において、本発明は、式 (I) :

10

【化 2】



(式中、L、M、n、R、W、XおよびYは本明細書中で定義されるとおりである) の化合物、ならびにそのN - 酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、プロドラッグおよび錯体、ならびにそのラセミおよびスケールミック混合物、ジアステレオマー、互変異性体およびエナンチオマーを提供する。

20

【0018】

第二の態様では、本発明は、第一の態様またはその任意の実施形態による化合物、ならびに製薬上許容可能な担体を含む組成物を提供する。

【0019】

第三の態様では、本発明は、H D A C 活性を抑制する方法であって、H D A C を、またはH D A C 活性を含有する細胞を、抑制有効量の本発明による化合物と、または抑制有効量の本発明による組成物と接触させることを包含する方法を提供する。H D A C 活性の抑制は、細胞または多細胞生物において行われ得る。多細胞生物においてである場合、本発明のこの態様による方法は、抑制有効量の本発明による化合物を、または抑制有効量の本発明による組成物を、生物体に投与することを包含する。一実施形態では、生物体は、哺乳類、例えば霊長類、例えばヒトである。一実施形態では、当該方法はさらに、H D A C または細胞を、有効量の付加的H D A C 阻害剤と、同時にまたは逐次的に接触させることを包含し、あるいは多細胞生物においてである場合、抑制有効量の付加的H D A C 阻害剤を、同時にまたは逐次的に投与することを包含する。

30

【0020】

第三の態様の一実施形態では、当該方法は、細胞をヒストンデアセチラーゼ抑制量の本発明による化合物と接触させることを含めて、細胞中のH D A C 4、H D A C 5、H D A C 6、H D A C 7、H D A C 8、H D A C 9および/またはH D A C 11からなる群から選択されるヒストンデアセチラーゼを抑制することを包含する。さらに別の実施形態では、当該方法は、細胞をヒストンデアセチラーゼ抑制量の本発明による組成物と接触させることを含めて、細胞中のH D A C 4、H D A C 5、H D A C 6、H D A C 7、H D A C 8、H D A C 9および/またはH D A C 11からなる群から選択されるヒストンデアセチラーゼを抑制することを包含する。この態様によれば、本発明の化合物および組成物は、種々の疾患状態において、ヒストンデアセチラーゼ、例えばH D A C 4、H D A C 5、H D A C 6、H D A C 7、H D A C 8、H D A C 9および/またはH D A C 11の役割を調べるためのツールとして有用である。この態様の他の実施形態では、ヒストンデアセチラーゼはH D A C 4、H D A C 5、H D A C 7およびH D A C 9からなる群から選択される。

40

50

【0021】

いくつかの実施形態では、接触細胞は動物においてである。したがって、本発明は、動物におけるHDA C活性により調整することにより改善される疾患の治療方法であって、このような治療を必要とする動物に、治療の有効量の本発明による化合物またはその製剤組成物を投与することを包含する方法を提供する。一実施形態では、動物は哺乳類、例えば家畜化哺乳類または霊長類である。別の実施形態では、動物はヒトである。

【0022】

いくつかの実施形態では、動物は、有効量の本発明による化合物、またはその製剤組成物を、少なくとも1つの他の抗疾患剤、例えばその組成物と組合せて（同時的にまたは逐次的に）、投与される。「抗疾患剤」という用語は、治療が所望される特定の疾患の治療のために有用である任意の作用物質を包含する。

10

【0023】

本発明の目的のために、（別記しない限り）以下の定義が用いられる。

【0024】

「式(I)、式(II)等の化合物」（または同意義的に、「第一の態様による化合物」または「本発明の化合物」等）への言及は、本明細書中では、別記しない限り、そのN-酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、プロドラッグおよび錯体、ならびにそのラセミおよびスケールミック混合物、ジアステレオマー、エナンチオマーおよび互変異性体への言及を包含すると理解される。

20

【0025】

分かり易くするために、化学部分は、全体を通して主に、一価化学部分（例えばアルキル、アリール等）について定義され、言及される。しかしながら、このような用語は、当業者に明らかな適切な構造環境下で、対応する多価部分を伝えるためにも用いられる。例えば、「アルキル」部分は一般的に一価ラジカル（例えば $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 -$ ）を指すが、ある状況下では、二価連結部分は「アルキル」であり得て、この場合、当業者は、「アルキレン」という用語と等価である二価ラジカル（例えば $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ ）であるとアルキルを理解する（同様に、二価部分が必要とされ、「アリール」であると記述される状況では、「アリール」という用語は対応する二価部分アリーレンを指す、と当業者は理解する）。原子はすべて、結合形成のためのそれらの正常価数（すなわち、炭素に関しては4、Nに関しては3、Oに関しては2、そしてSの酸化状態によって、Sに関しては2、4または6）を有する、と理解される。時々、部分は、例えば $(\text{A})_a - \text{B} -$ （ここで、aは0または1である）と定義され得る。このような場合、aが0であれば、部分はB - であり、aが1であれば部分はA - B - である。さらにまた、ここに開示される多数の部分は、多数の互変異性体形態で存在し、そのすべてが、任意の所定の互変異性体構造に包含されるよう意図される。

30

【0026】

分かり易くするために、「 $\text{C}_n \sim \text{C}_m$ 」ヘテロシクリルまたは「 $\text{C}_n \sim \text{C}_m$ 」ヘテロアリールへの言及は、「n」～「m」（ここで、「n」および「m」は整数である）の環原子を有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを意味する。したがって、例えば $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ - ヘテロシクリルは、少なくとも1つの異種原子を有する5または6員環であって、例としてはピロリジニル（ C_5 ）およびピペリジニル（ C_6 ）が挙げられる。 C_6 - ヘテロアリールとしては、例えばピリジルおよびピリミジルが挙げられる。

40

【0027】

「ヒドロカルビル」という用語は、各々が本明細書中で定義される、直鎖、分枝鎖または環状のアルキル、アルケニルまたはアルキニルを指す。「 C_0 」ヒドロカルビルは、共有結合を指すために用いられる。したがって、「 $\text{C}_0 \sim \text{C}_3$ - ヒドロカルビル」としては、共有結合、メチル、エチル、エテニル、エチニル、プロピル、プロペニル、プロビニルおよびシクロプロピルが挙げられる。

【0028】

「脂肪族」という用語は、飽和、部分的な飽和および不飽和の直鎖または分枝鎖脂肪族

50

炭化水素をともに意味するよう意図される。当業者により理解されるように、「脂肪族」は、アルキル、アルケニルまたはアルキニル部分を包含するよう本明細書中で意図されるが、これらに限定されない。

【0029】

「アルキル」という標語は、1～12個の炭素原子、あるいは1～8個の炭素原子、あるいは1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖脂肪族基を意味するよう意図される。アルキル基の他の例は、2～12個の炭素原子、あるいは2～8個の炭素原子、あるいは2～6個の炭素原子を有する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられるが、これらに限定されない。（「C₀～C₃アルキル」の場合のような）「C₀」アルキルは、共有結合である。

10

【0030】

「アルケニル」という用語は、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を伴い、2～12個の炭素原子、あるいは2～8個の炭素原子、あるいは2～6個の炭素原子を有する不飽和または部分的な不飽和の直鎖または分枝鎖脂肪族基を意味するよう意図される。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、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。

【0031】

「アルキニル」という用語は、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を伴い、2～12個の炭素原子、あるいは2～8個の炭素原子、あるいは2～6個の炭素原子を有する不飽和または部分的な不飽和の直鎖または分枝鎖脂肪族基を意味するよう意図される。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0032】

「アルキレン」、「アルケニレン」または「アルキニレン」という用語は、本明細書中で用いる場合、2つの他の化学基の間に配置され、それらを連結するために役立つ、本明細書中で定義されるアルキル、アルケニルまたはアルキニル基をそれぞれ意味するよう意図される。アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、プロピレンおよびブチレンが挙げられるが、これらに限定されない。アルケニレン基の例としては、エテニレン、プロペニレンおよびブテニレンが挙げられるが、これらに限定されない。アルキニレン基の例としては、エチニレン、プロピニレンおよびブチニレンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0033】

「アゾリル」という用語は、本明細書中で用いる場合、窒素、イオウおよび酸素からなる群から選択される、環原子としての、2またはそれより多くの異種原子（ここで、異種原子のうちの少なくとも1つは窒素原子である）を含有する5員飽和または不飽和複素環式基を意味するよう意図される。アゾリル基の例としては、任意置換イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリルおよび1,3,4-オキサジアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0034】

「炭素環」という用語は、本明細書中で用いる場合、シクロアルキルまたはアリール部分を意味するよう意図される。「炭素環」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有するシクロアルケニル部分も包含する。

【0035】

「シクロアルキル」という用語は、約3～5個の炭素を有する、あるいは3～12個の炭素原子、あるいは3～8個の炭素、あるいは3～6個の炭素、あるいは5または6個の炭素を有する飽和、部分的な不飽和または不飽和の一、二、三または多環式炭化水素基を意味するよう意図される。ある実施形態では、シクロアルキル基は、アリール、ヘテロアリールまたは複素環式基と縮合される。シクロアルキル基の例としては、シクロペンテン-

50

2 - エノン、シクロペンテン - 2 - エノール、シクロヘキス - 2 - エノン、シクロヘキス - 2 - エノール、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0036】

「ヘテロアルキル」という用語は、基中の1つまたは複数の炭素原子が、独立して、O、S、N、N - アルキル、- S (O) -、- S (O)₂ -、- S (O)₂ NH - または - NH S (O)₂ - からなる群から選択される部分により置き換えられる、飽和、部分的な飽和または不飽和の直鎖または分枝鎖脂肪族基を意味するよう意図される。

【0037】

「アリール」という用語は、例えば1～3つの芳香族環を含む一、二、三または多環式芳香族部分、例えばC₆～C₁₄芳香族部分を意味するよう意図される。あるいは、アリール基は、C₆～C₁₀アリール基、あるいはC₆アリール基である。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニルおよびフルオレニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0038】

「アラルキル」または「アリールアルキル」という用語は、アルキル基と共有的に連結されるアリール基を含む基を意味するよう意図される。アラルキル基が「任意に置換される」と記載される場合、アリールおよびアルキル部分のいずれかまたは両方が、独立して、任意に置換されるかまたは置換されないということが意図される。例えば、アラルキル基は、(C₁～C₆)アルク(C₆～C₁₀)アリール、例えばベンジル、フェネチルおよびナフチルメチル(これらに限定されない)である。分かり易くするために、「アリールアルキル」と書かれる場合、この用語、およびそれに関連した用語は、「アリール - アルキル」という化合物中の基の順序を示すよう意図される。同様に、「アルキル - アリール」は、「アルキル - アリール」という化合物中の基の順序を示すよう意図される。

【0039】

「ヘテロシクリル」、「複素環式」または「複素環」という用語は、約3～約14個の原子を有し、1つまたは複数の原子が、N、OおよびSから成る群から独立して選択される、一、二または多環式構造である基を意味するよう意図される。環構造は、飽和、不飽和または部分的な飽和であり得る。ある実施形態では、複素環式基は非芳香族性であり、この場合、当該基はヘテロシクロアルキルとしても知られている。ある実施形態では、複素環式基は、架橋化複素環式基(例えば、メチレン、エチレンまたはプロピレン架橋を有する二環式部分)である。二環式または多環式構造では、1つまたは複数の環は芳香族であり得る。例えば二環式複素環のうちの1つの環、あるいは三環式複素環のうちの1または2つの環は、インダンおよび9, 10 - ジヒドロアントラセンのような芳香族であり得る。複素環式基の例としては、エポキシ、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニルおよびモルホリノが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、複素環式基は、アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキル基と縮合される。このような縮合複素環の例としては、テトラヒドロキノリンおよびジヒドロベンゾフランが挙げられるが、これらに限定されない。特に、この用語の範囲から排除されるのは、環OまたはS原子が別のOまたはS原子と隣接する化合物である。

【0040】

ある実施形態では、複素環式基はヘテロアリール基である。本明細書中で用いる場合、「ヘテロアリール」という用語は、5～18個の環原子、あるいは5～14個の環原子、あるいは5、6、9または10個の環原子を有する、例えば環状アレイ中に共有される6、10または14個の電子を有する、そして炭素原子のほかに、N、OおよびSからなる群から選択される1つまたは複数の異種原子を有する一、二、三または多環式基を意味するよう意図される。「ヘテロアリール」という用語は、窒素含有ヘテロアリール基のN - 酸化物誘導体(あるいは、1つより多くのN - 酸化物誘導体が形成され得るよう、ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリールが1つより多い窒素を含有する場合のN酸化物誘導体)を包含するようにも意図される。例えばヘテロアリール基は、ピリミジニル、ピリジニル、ベンズイミダゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニルおよびインドリニルであり得る。ヘテロアリール基の例としては、チエニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、ベンゾ[*b*]チエニル、ナフタ[2,3-*b*]チアントレニル、ザンテニル、キノリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、*γ*-カルボリニルおよびペリミジニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基のN-酸化物誘導体の説明に役立つ実例としては、ピリジニルN酸化物、ピラジニルN酸化物、ピリミジニルN酸化物、ピラジニルN酸化物、トリアジニルN酸化物、イソキノリルN酸化物およびキノリルN酸化物が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0041】

「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」または「ヘテロシクリレン」という用語は、2つの他の化学基の間に配置され、それらを連結するために役立つ、本明細書中で定義されるアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基をそれぞれ意味するよう意図される。

【0042】

ヘテロ脂環式基は、特に、非芳香族ヘテロシクリルラジカルを指す。ヘテロ脂環式基は不飽和を含有し得るが、しかし芳香族ではない。

20

【0043】

ヘテロシクリルアルキル基は、ヘテロシクリルが、アルキレン、アルキリデンまたはアルキリジンラジカルの中の1つを介して親構造に結合される残基を指す。例としては、(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル、(モルホリン-4-イル)メチル、(ピリジン-4-イル)メチル、2-(オキサゾリン-2-イル)エチル、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ブテニル等が挙げられる。ヘテロシクリルアルキルが「任意に置換される」と記載される場合、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキル基の対応するアルキレン、アルキリデンまたはアルキリジンラジカル部分の両方が任意に置換され得る、と意図される。「低級ヘテロシクリルアルキル」は、当該基の「アルキル」部分が1~6個の炭素を有するヘテロシクリルアルキルを指す。

30

【0044】

ヘテロアリシクリルアルキル基は、特に、当該基のヘテロシクリル部分が非芳香族であるヘテロシクリルアルキルを指す。

【0045】

ヘテロシクリルおよびヘテロアリールの他の例としては、アゼピニル、アゼチジニル、アシリジニル、アゾシニル、ベンジドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾピラニル、カルバゾイル、4*a*H-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、クマリニル、デカヒドロキノリニル、ジベンゾフリル、1,3-ジオキソラン、2*H*, 6*H*-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-*b*]テトラヒドロフラン、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(例えば、3,4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル)、フラニル、フロピリジニル(例えば、フロ[2,3-*c*]ピリジニル、フロ[3,2-*b*]ピリジニルまたはフロ[2,3-*b*]ピリジニル)、フリル、フラザニル、ヘキサヒドロジアゼピニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダゾリル、1*H*-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3*H*-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イ

40

50

ソキサゾリニル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキセタニル、2 - オキソアゼピニル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピロロジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フトラジニル、ピペラジニル、ペペリジニル、ペペリドニル、4 - ペペリドニル、ペペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロロピリジル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロ - 1, 1 - ジオキソチエニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、チアゾリジニル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル）、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、トリアジニルアゼピニル、トリアゾリル（例えば、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル）、およびキサンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0046】

「ハロヒドロカルビル」は、本明細書中で用いる場合、1 ~ すべての水素が独立して選択されるハロで置き換えられたヒドロカルビル部分である。

【0047】

芳香族多環式基としては、二環式および三環式縮合環系、例えばナフチルおよびキノリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0048】

非芳香族多環式基としては、各環が独立して4 ~ 9員であり、そして各環が独立して、0、1つまたは複数の二重結合および/または三重結合を含有する二環式および三環式縮合環系が挙げられるが、これらに限定されない。非芳香族多環式基の適切な例としては、デカリン、オクタヒドロインデン、ベルヒドロベンゾシクロヘプテンおよびベルヒドロベンゾ - [f] - アズレンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0049】

ポリヘテロアリアル基としては、縮合環系が芳香族であるよう、各環が独立して5 ~ 6員であり、そして独立して、O、NおよびSから独立して選択される1つまたは複数の異種原子、例えば1、2、3または4つの異種原子を含有する二環式および三環式縮合環系が挙げられる。ポリヘテロアリアル環系の適切な例としては、キノリン、イソキノリン、ピリドピラジン、ピロロピリジン、フロピリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフラン、ベンズインドール、ベンズオキサゾール、ピロロキノリン等が挙げられる。

40

【0050】

非芳香族多複素環式基としては、各環が独立して4 ~ 9員であり、独立して、O、NおよびSから独立して選択される1つまたは複数の異種原子、例えば1、2、3または4つの異種原子を含有し、そして独立して、ゼロあるいは1つまたは複数のC - C二重または三重結合を含有する二環式および三環式環系が挙げられるが、これらに限定されない。非芳香族多複素環基の適切な例としては、ヘキシトール、シス - ベルヒドロ - シクロヘプタ [b] ピリジニル、デカヒドロ - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピニル、2, 8 - ジオキサビシクロ [3, 3, 0] オクタン、ヘキサヒドロ - チエノ [3, 2 - b] チオフェン、ベルヒドロピロロ [3, 2 - b] ピロール、ベルヒドロナフチリジン、ベルヒドロ - 1

50

H - ジシクロペンタ [b , e] ピランが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 1 】

混合アリールおよび非アリール多複素環基としては、各環が独立して 4 ~ 9 員であり、少なくとも 1 つの環が O、N および S から独立して選択される 1 つまたは複数の異種原子を含有し、そして環のうちの少なくとも 1 つが芳香族でなければならない二環式および三環式縮合環系が挙げられるが、これらに限定されない。混合アリールおよび非アリール多複素環基の適切な例としては、2, 3 - ジヒドロインドール、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、5, 11 - ジヒドロ - 10 H - ジベンズ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン、5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピン、1, 2 - ジヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 5] ベンゾジアゼピン、1, 5 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 4 - オン、1, 2, 3, 4, 6, 11 - ヘキシヒドロ - ベンゾ [b] ピリド [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オン、メチレンジオキシフェニル、ビス - メチレンジオキシフェニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン、ジベンゾスベラン、ジヒドロアントラセンおよび 9 H - フルオレンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 5 2 】

本明細書中で用いる場合、ならびに別記しない限り、部分（例えば、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル等）が「任意に置換される」と記載される場合、当該基は、任意に、1 ~ 4 つの、あるいは 1 ~ 3 つの、あるいは 1 または 2 つの独立して選択される非水素置換基を有する、ということが意図される。適切な置換基としては、ハロ、ヒドロキシ、オキソ（例えば、オキソで置換される環状 - C H - は - C (O) - である）、ニトロ、ハロヒドロカルビル、ヒドロカルビル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アミノアルキル、アシル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、アルカンシルホニル、アレンシルホニル、アルカンシルホンアミド、アレンシルホンアミド、アラルキルスルホンアミド、アルキルカルボニル、アシルオキシ、シアノおよびウレイド基が挙げられるが、これらに限定されない。それ自体さらに置換されない（別記しない限り）置換基の例は、以下のものである：

20

(a) ハロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、

30

(b) $C_1 \sim C_5$ アルキルまたはアルケニル、あるいはアリールアルキルイミノ、カルバモイル、アジド、カルボキサミド、メルカプト、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 $C_2 \sim C_8$ アシル、 $-C(O)-N(R^{30})$ - アルキル - シクロアルキル、 $-C(O)-N(R^{30})$ - アルキル - ヘテロシクリル、 $-C(O)-N(R^{30})$ - アルキル - アリール、 $-C(O)-N(R^{30})$ - アルキル - ヘテロアリール、 $-C(O)$ - シクロアルキル、 $-C(O)$ - ヘテロシクリル、 $-C(O)$ - アリール、 $-C(O)$ - ヘテロアリール、 $C_2 \sim C_8$ アシルアミノ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールチオ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルフィニル、アリールアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_0 \sim C_6$ N - アルキルカルバモイル、 $C_2 \sim C_{15}$ N, N - ジアルキルカルバモイル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アロイル、アリールオキシ、アリールアルキルエーテル、アリール、シクロアルキルまたは複素環または別の環と縮合されるアリール、 $C_3 \sim C_7$ 複素環、 $C_5 \sim C_{15}$ ヘテロアリール、あるいはシクロアルキル、ヘテロシクリルまたはアリールと縮合されるかまたはスピロ縮合されるこれらの環のいずれか（ここで、前記の各々は、上記 (a) に列挙された 1 つまたは複数の部分でさらに置換される）、ならびに、

40

(c) $-(CR^{32}R^{33})_s-NR^{30}R^{31}$ であり、ここで、s は 0（この場合、窒素は、置換される部分に直接結合される）~ 6 であり、 R^{32} および R^{33} は、各々

50

独立して、水素、ハロ、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、ならびに R^{30} および R^{31} は、各々独立して、水素、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルケニル、カルボキサミド、 $C_1 \sim C_3$ アルキル - カルボキサミド、カルボキサミド - $C_1 \sim C_3$ アルキル、アミジノ、 $C_2 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキルアリール、アリール - $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキルヘテロアリール、ヘテロアリール - $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキルヘテロシクリル、ヘテロシクリル - $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキルシクロアルキル、シクロアルキル - $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_8$ アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール - $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリール - $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル - カルボニル、アリール - $C_0 \sim C_8$ アルキル - カルボニル、ヘテロアリール - $C_0 \sim C_8$ アルキル - カルボニル、シクロアルキル - $C_0 \sim C_8$ アルキル - カルボニル、ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_8$ アルキル - カルボニル、 $C_0 \sim C_8$ アルキル - NH - カルボニル、アリール - $C_0 \sim C_8$ アルキル - NH - カルボニル、ヘテロアリール - $C_0 \sim C_8$ アルキル - NH - カルボニル、シクロアルキル - $C_0 \sim C_8$ アルキル - NH - カルボニル、ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_8$ アルキル - NH - カルボニル、シクロアルキル - S(O)₂ - 、ヘテロシクリル - S(O)₂ - 、アリール - S(O)₂ - 、ヘテロアリール - S(O)₂ - 、 $C_0 \sim C_8$ アルキル - O - カルボニル、アリール - $C_0 \sim C_8$ アルキル - O - カルボニル、ヘテロアリール - $C_0 \sim C_8$ アルキル - O - カルボニル、シクロアルキル - $C_0 \sim C_8$ アルキル - O - カルボニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル - NH - スルホニル、アリールアルキル - NH - スルホニル、アリール - NH - スルホニル、ヘテロアリールアルキル - NH - スルホニル、ヘテロアリール - NH - スルホニル、アロイル - 、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、シクロアルキル - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、ヘテロシクリル - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、ヘテロアリール - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、または保護基（ここで、前記の各々はさらに、上記（a）に列挙された1つまたは複数の部分で任意に置換される）であるか、あるいは

10

20

30

R^{30} および R^{31} は、それらが結合されるNと一緒にあってヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、その各々は上記（a）、保護基および（ X^{30} - Y^{31} - ）からなる群から選択される1～3個の置換基で任意に置換され、前記ヘテロシクリルは架橋され得（メチレン、エチレン、またはプロピレン架橋によって一つの二環部分を形成）、

ここで、 X^{30} は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル - 、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル - 、 $C_0 \sim C_3$ アルキル - $C_2 \sim C_8$ アルケニル - $C_0 \sim C_3$ アルキル、 $C_0 \sim C_3$ アルキル - $C_2 \sim C_8$ アルキニル - $C_0 \sim C_3$ アルキル、 $C_0 \sim C_3$ アルキル - O - $C_0 \sim C_3$ アルキル、HO - $C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $C_0 \sim C_4$ アルキル - N(R^{30}) - $C_0 \sim C_3$ アルキル、N(R^{30}) (R^{31}) - $C_0 \sim C_3$ アルキル - 、N(R^{30}) (R^{31}) - $C_0 \sim C_3$ アルケニル - 、N(R^{30}) (R^{31}) - $C_0 \sim C_3$ アルキニル - 、(N(R^{30}) (R^{31}))₂ - C = N - 、 $C_0 \sim C_3$ アルキル - S(O)₀ - ₂ - $C_0 \sim C_3$ アルキル、CF₃ - $C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $C_1 \sim C_8$ ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、シクロアルキル - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、ヘテロシクリル - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、ヘテロアリール - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、N(R^{30}) (R^{31}) - ヘテロシクリル - $C_1 \sim C_3$ アルキル - （ここで、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは（a）からの1～3個の置換基で任意に置換される）からなる群から選択され、そして

40

Y^{31} は、直接結合、-O-、-N(R^{30})-、-C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-N(R^{30})-C(O)-、-C(O)-N(R^{30})-、-

50

$N(R^3 0) - C(S) -$ 、 $-C(S) - N(R^3 0) -$ 、 $-N(R^3 0) - C(O) -$
 $N(R^3 1) -$ 、 $-N(R^3 0) - C - (NR^3 0) -$ 、 $-N(R^3 1) -$ 、 $-N(R^3 0)$
 $- C - (NR^3 1) -$ 、 $-C - (NR^3 1) - N(R^3 0) -$ 、 $-N(R^3 0) - C(S)$
 $- N(R^3 1) -$ 、 $-N(R^3 0) - C(O) - O -$ 、 $-O - C(O) - N(R^3 1)$
 $-$ 、 $-N(R^3 0) - C(S) - O -$ 、 $-O - C(S) - N(R^3 1) -$ 、 $-S(O)$
 $0 - 2 -$ 、 $-SO_2 N(R^3 1) -$ 、 $-N(R^3 1) - SO_2 -$ および $-N(R^3 0) -$
 $SO_2 N(R^3 1) -$ からなる群から選択される。

【0053】

置換される部分は、1つまたは複数（例えば1～4、あるいは1～3、あるいは1または2つ）の水素が独立して別の化学的置換基に取り替えられたものである。非限定例として、置換フェニルは、2 - フルオロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル、2 - フルオロ - 3 - プロピルフェニルを包含する。別の非限定例として、置換 *n* - オクチルは、2, 4 - ジメチル - 5 - エチル - オクチルおよび3 - シクロペンチル - オクチルを包含する。この定義内に含まれるのは、酸素で置換されてカルボニル - CO - を形成するメチレン ($-CH_2-$) である。

【0054】

環構造の隣接原子と結合される2つの任意の置換基、例えばフェニル、チオフェニルまたはピリジニルが存在する場合、置換基は、それらが結合される原子と一緒にあって、1、2または3つの環異種原子を有する5 - または6員シクロアルキルまたは複素環を任意に形成する。

【0055】

ある実施形態では、ヒドロカルビル、ヘテロアルキル、複素環式および/またはアリール基のような基は置換されない。

【0056】

他の実施形態では、ヒドロカルビル、ヘテロアルキル、複素環式および/またはアリール基のような基は、1～4つ（あるいは1～3つ、あるいは1または2つ）の独立して選択される置換基で置換される。

【0057】

アルキル基に関する置換基の例としては、ヒドロキシル、ハロゲン（例えば単一ハロゲン置換基または多数のハロ置換基、後者の場合、 $-CF_3$ のような基または Cl_3 を保有するアルキル基）、オキソ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-S(=O)R^{e1}$ 、 $-S(=O)_2R^{e1}$ 、 $-P(=O)_2R^{e1}$ 、 $-S(=O)_2OR^{e1}$ 、 $-P(=O)_2OR^{e1}$ 、 $-NR^{b1}R^{c1}$ 、 $-NR^{b1}S(=O)_2R^{e1}$ 、 $-NR^{b1}P(=O)_2R^{e1}$ 、 $-S(=O)_2NR^{b1}R^{c1}$ 、 $-P(=O)_2NR^{b1}R^{c1}$ 、 $-C(=O)OR^{e1}$ 、 $-C(=O)OR^{a1}$ 、 $-C(=O)NR^{b1}R^{c1}$ 、 $-OC(=O)R^{a1}$ 、 $-OC(=O)NR^{b1}R^{c1}$ 、 $-NR^{b1}C(=O)OR^{e1}$ 、 $-NR^{d1}C(=O)NR^{b1}R^{c1}$ 、 $-NR^{d1}S(=O)_2NR^{b1}R^{c1}$ 、 $-NR^{d1}P(=O)_2NR^{b1}R^{c1}$ 、 $-NR^{b1}C(=O)R^{a1}$ または $-NR^{b1}P(=O)_2R^{e1}$ （ここで、 R^{a1} は水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、 R^{b1} 、 R^{c1} および R^{d1} は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環またはアリールであるか、あるいは上記 R^{b1} および R^{c1} は、それらが結合されるNと一緒にあって複素環を任意に形成し、そして R^{e1} はアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである）が挙げられるが、これらに限定されない。上記の例示的置換基において、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環およびアリールのような基は、それ自体、任意に置換され得る。

【0058】

アルケニルおよびアルキニル基に関する置換基の例としては、ニトロ、シアノ、アルキルまたは置換アルキル、ならびにアルキル置換基の例として列挙される基が挙げられるが

10

20

30

40

50

、これらに限定されない。

【0059】

シクロアルキル基に関する置換基の例としては、ニトロ、シアノ、アルキルまたは置換アルキル、ならびにアルキル置換基の例として上記の基が挙げられるが、これらに限定されない。置換基の他の例としては、スピロ結合または縮合環状置換基、例えばスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリール（ここで、上記のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基はそれぞれ自体任意に置換され得る）が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、シクロアルキルが2つのC₁ - 6アルキル基により置換される場合、2つのアルキル基は一緒に組合されて、アルキレン鎖、例えばC₁ - 3アルキレン鎖を形成し得る。この架橋構造を有するシクロアルキル基としては、ビシクロ[2.2.2]オクタニルおよびノルボルナニルが挙げられる。

10

【0060】

シクロアルケニル基に関する置換基の例としては、ニトロ、シアノ、アルキルまたは置換アルキル、ならびにアルキル置換基の例として列挙される基が挙げられるが、これらに限定されない。置換基の他の例としては、スピロ結合または縮合環状置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリール（ここで、上記のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基はそれぞれ自体任意に置換され得る）が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、シクロアルケニルが2つのC₁ - 6アルキル基により置換される場合、2つのアルキル基は一緒に組合されて、アルキレン鎖、例えばC₁ - 3アルキレン鎖を形成し得る。

20

【0061】

アリール基に関する置換基の例としては、ニトロ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニル、シアノ、アルキルまたは置換アルキル、ならびにアルキル置換基の例として上記された基が挙げられるが、これらに限定されない。置換基の他の例としては、縮合環状基、特に縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリール（ここで、上記のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基はそれぞれ自体任意に置換され得る）が挙げられるが、これらに限定されない。アリール基（非限定例として、フェニル）に関するさらに他の置換基としては、ハロアルキル、およびアルキル置換基の例として列挙される基が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、アリール基が2つのC₁ - 6アルキル基により置換される場合、2つのアルキル基は一緒に組合されて、アルキレン鎖、例えばC₁ - 3アルキレン鎖を形成し得る。

30

【0062】

複素環式基に関する置換基の例としては、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ニトロ、オキソ（すなわち=O）、シアノ、アルキル、置換アルキル、ならびにアルキル置換基の例として列挙される基が挙げられるが、これらに限定されない。複素環式基に関する他の置換基としては、任意の利用可能な結合点（単数または複数）でのスピロ結合または縮合環状置換基、例えばスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環（ヘテロアリールを除く）、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環および縮合アリール（ここで、上記のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基はそれぞれ自体任意に置換される）が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、複素環式基が2つのC₁ - 6アルキル基により置換される場合、2つのアルキル基は一緒に組合されて、アルキレン鎖、例えばC₁ - 3アルキレン鎖を形成し得る。

40

【0063】

ある実施形態では、複素環式基は、1つまたは複数の位置の炭素、窒素および/またはイオウに関して置換される。炭素に関する置換基の例としては、アルキル置換基の例とし

50

て列挙される基が挙げられる。窒素に関する置換基の例としては、アルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニル、アリールスルホニル、アルコキシカルボニルまたはアラルコキシカルボニルが挙げられるが、これらに限定されない。イオウに関する置換基の例としては、オキソおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、窒素およびイオウ異種原子は独立して任意に置換され得るし、窒素異種原子は独立して任意に第四級化され得る。

【0064】

ある実施形態では、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルのような環基に関する置換基は、ハロゲン、アルコキシおよびアルキルから選択される。

【0065】

ある実施形態では、アルキル基に関する置換基は、ハロゲンおよびヒドロキシから選択される。

【0066】

芳香族多環式基に関する置換基の例としては、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキルアルキル（例えばシクロプロピルメチル）、オキシアルキル、ハロ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルケトン、ニトリル、カルボキシアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニルおよび OR^{aa} 、例えばアルコキシが挙げられ（これらに限定されない）、この場合、 R^{aa} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_4 \sim C_9$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよび $(CH_2)_0 \sim C_6 Z^a R^{bb}$ （ここで、 Z^a はO、 NR^{cc} 、SおよびS(O)からなる群から選択され、ならびに R^{bb} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_4 \sim C_9$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_9$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_9$ ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、混合アリールおよび非アリール多環式基、ヘテロアリール、アリールアルキル（例えばベンジル）およびヘテロアリールアルキル（例えばピリジルメチル）からなる群から選択され、そして R^{cc} はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_4 \sim C_9$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_9$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル（例えばベンジル）およびヘテロアリールアルキル（例えばピリジルメチル）およびアミノアシルからなる群から選択される。

【0067】

非芳香族多環式基に関する置換基の例としては、オキソ、 $C_3 \sim C_9$ シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられるが、これらに限定されない。別記しない限り、非芳香族多環式置換基としては、非置換シクロアルキル基、ならびに1つまたは複数の適切な置換基、例えば $C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソ、ハロ、ヒドロキシ、アミノアルキル、オキシアルキル、アルキルアミノおよび OR^{aa} 、例えばアルコキシ（これらに限定されない）により置換されるシクロアルキル基の両方が挙げられる。ある実施形態では、このようなシクロアルキル基に関する置換基としては、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキシアルキル、アルキルアミノおよびアミノアルキルが挙げられる。

【0068】

ポリヘテロアリール基の炭素原子に関する置換基の例としては、直鎖および分枝鎖の任意に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル、不飽和（すなわち1つまたは複数の二重または三重C-C結合が存在する）、アシル、オキソ、シクロアルキル、ハロ、オキシアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノ、 OR^{aa} （例えばアルコキシ）および式 $-O-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1 \sim 3}H$ の置換基が挙げられるが、これらに限定されない。適切な直鎖および分枝鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル等が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、置換基は、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキシアルキル、アルキルアミノおよびアミノアルキルから選択される。窒素原子に関する置換基の例としては、例えばN酸化物または R^{cc} が挙げられる。ある実施形態では、窒素原子に関する置換基の例としては、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、

10

20

30

40

50

アシル、アミノアシルおよびスルホニルが挙げられる。ある実施形態では、イオウ原子は置換されない。イオウ原子に関する置換基の例としては、オキソおよび低級アルキルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0069】

非芳香族多複素環式基の炭素原子に関する置換基の例としては、直鎖および分枝鎖の任意に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル、不飽和（すなわち1つまたは複数の二重または三重 $C-C$ 結合が存在する）、アシル、オキソ、シクロアルキル、ハロ、オキシアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノおよび OR^{aa} 、例えばアルコキシが挙げられるが、これらに限定されない。適切な直鎖および分枝鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基の例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、2-プロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、t-ブチル等が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、置換基は、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキシアルキル、アルキルアミノおよびアミノアルキルから選択される。窒素原子に関する置換基の例としては、例えばN酸化物または R^{cc} が挙げられる。ある実施形態では、N置換基の例としては、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アシル、アミノアシルおよびスルホニルが挙げられる。ある実施形態では、イオウ原子は置換されない。S置換基の例としては、オキソおよび低級アルキルが挙げられる。

10

【0070】

混合アリールおよび非アリール多複素環式基に関する置換基の例としては、ニトロ、あるいは非芳香族多環式基に関して上記されたような基が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、炭素原子に関する置換基としては、 $-N-OH$ 、 $=N-OH$ 、任意置換アルキル、不飽和（すなわち1つまたは複数の二重または三重 $C-C$ 結合が存在する）、オキソ、アシル、シクロアルキル、ハロ、オキシアルキル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノおよび OR^{aa} 、例えばアルコキシが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、窒素原子に関する置換基の例としては、例えばN酸化物または R^{cc} が挙げられる。ある実施形態では、N置換基の例としては、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アシル、アミノアシルおよびスルホニルが挙げられる。ある実施形態では、イオウ原子は置換されない。S置換基の例としては、オキソおよび低級アルキルが挙げられる。

20

【0071】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、本明細書中で用いる場合、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を指す。本明細書中で用いる場合、「アシル」という用語は、アルキルカルボニルまたはアリールカルボニル置換基を指す。「アシルアミノ」という用語は、窒素原子に結合されるアミド基を指す（すなわち、 $R-CO-NH-$ ）。「カルバモイル」という用語は、カルボニル炭素原子に結合されるアミド基を指す（すなわち、 NH_2-CO- ）。アシルアミノまたはカルバモイル置換基の窒素原子は、さらに任意に置換される。「スルホンアミド」という用語は、イオウまたは窒素原子のいずれかにより結合されるスルホンアミド置換基を指す。「アミノ」という用語は、 NH_2 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノおよび環状アミノ基を包含するよう意図される。「ウレイド」という用語は、本明細書中で用いる場合、置換または非置換尿素部分を指す。

30

【0072】

「ラジカル」という用語は、本明細書中で用いる場合、1つまたは複数の非対合電子を含む化学部分を意味する。

40

【0073】

部分の任意の置換基が「1つまたは複数の」基から選択される場合、当該部分は、別記しない限り、特定された基の中から独立して選択される、置換基と取り替えられる当該部分上の1つから最大数までの置換可能な水素を任意に有する、と理解されるべきである。

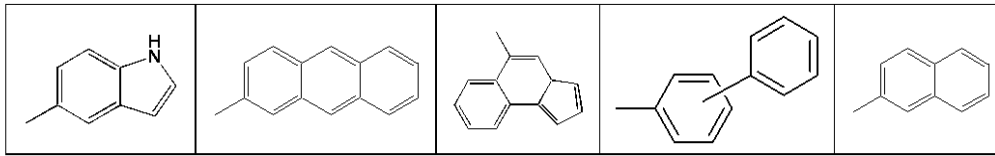
【0074】

さらに、環状部分（すなわち、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール）に関する置換基としては、親環状部分と縮合して二環式または三環式縮合環系を形成する、5～6員単環式ならびに9～14員二環式部分が挙げられる。環状部分に関す

50

る置換基としては、共有結合により親環状部分と結合して二環式または三環式二環系を形成する、5～6員単環式ならびに9～14員二環式部分も挙げられる。例えば任意置換フェニル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。

【化3】



10

【0075】

飽和、不飽和または部分的な飽和の3～8員炭素環式環は、例えば4～7員、あるいは5または6員の飽和、不飽和または部分的な飽和炭素環式環である。飽和、不飽和または部分的な飽和3～8員炭素環式環としては、フェニル、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シクロヘプチルが挙げられる。

【0076】

飽和、不飽和または部分的な飽和3～8員複素環式環は、酸素、窒素およびイオウ原子から選択される少なくとも1つの異種原子を含有する。例えば飽和、不飽和または部分的な飽和3～8員複素環式環は、1または2つの異種原子を含有し得て、残りの環構成原子は炭素原子である。飽和、不飽和または部分的な飽和3～8員複素環式環は、例えば飽和、不飽和または部分的な飽和4～7員複素環式環、あるいは飽和、不飽和または部分的な飽和5または6員複素環式環である。飽和、不飽和または部分的な飽和3～8員複素環式基の例としては、チエニル、ピリジル、1,2,3-トリアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピペラジニル、ピペラジノ、ピペリジル、ピペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペラジノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピロリルおよびアゼパニルが挙げられる。

20

【0077】

「抑制有効量」または「ヒストンデアセチラーゼ抑制量」という用語は、*in vitro*または*in vivo*でのヒストンデアセチラーゼの抑制を引き起こすのに十分な投与量または量を意味するよう意図される。ヒストンデアセチラーゼは細胞中に存在し得るが、この細胞は、多細胞生物体中に存在し得る。多細胞生物は、植物または真菌、あるいは動物、例えば哺乳類、例えばヒトであり得る。真菌は、植物または哺乳類、例えばヒトに感染していることがあり、したがって植物または哺乳類の中および/または上に位置し得る。ヒストンデアセチラーゼが多細胞生物中に存在する場合、本発明のこの態様による方法は、本発明による化合物または組成物を生物体に投与することを包含する。投与は、任意の経路、例えば非経口、経口、舌下、経皮、局所、鼻内、気管内または直腸内経路により得るが、これらに限定されない。ある実施形態では、本発明の化合物は、病院環境内で静脈内投与される。他のある実施形態では、投与は経口投与によるものであり得る。

30

【0078】

ある実施形態では、HDAC抑制は特異的であり、すなわち、HDAC阻害剤は、別の無関係な生物学的作用を生じるために必要とされる阻害剤の濃度より低い濃度でHDACの機能的特性または生物学的能力を低減する。例えば、HDAC抑制活性のために必要とされる阻害剤の濃度は、無関係な生物学的作用を生じるために必要とされる濃度の少なくとも2分の1、あるいは少なくとも5分の1、あるいは少なくとも10分の1、あるいは少なくとも20分の1である。

40

【0079】

「治療的有效量」という用語は、本明細書中で用いる場合、患者に投与される場合に疾患を治療する本発明の化合物の量である。「治療的有效量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、疾患、疾患状態およびその重症度、治療されるべき患者の年齢、性別、健康状態、大きさ、所望される結果等によって変わる。治療的有效量は、当業者により日常

50

的な手順で確定され得る。最適量は、治療に対する患者の応答のモニタリングに基づいて確定され得る。

【0080】

「患者」という用語は、本発明の目的のために本明細書中で用いる場合、ヒトおよびその他の動物、例えば哺乳類、ならびにその他の生物を包含する。したがって本発明の化合物、組成物および方法は、例えばヒト療法ならびに獣医学的用途に適用可能である。一実施形態では、患者は、哺乳類、例えばヒトである。

【0081】

「治療すること」、「治療」等という用語は、本明細書中で用いる場合、生物体における疾患状態の治療を網羅し、以下のうちの少なくとも1つを包含する。(i)特に、このような生物体が疾患状態に罹り易いがしかし未だそれを有すると診断されていない場合に、疾患状態が生じるのを防止すること；(ii)疾患状態を抑制すること、すなわち、その発症を部分的にまたは完全に停止すること；(iii)疾患状態を軽減すること、すなわち、疾患状態の症候の退行を生じること、または疾患の症候を改善すること、ならびに(iv)疾患状態の逆転または退行、例えば疾患の排除または治癒。本発明のある実施形態では、生物体は、哺乳類、例えば霊長類、例えばヒトである。当該技術分野で知られているように、全身送達体局在送達、年齢、体重、全身健康状態、性別、食餌、投与回数、薬剤相互作用および症状の重症度に対する調整は必要であり得るし、当業者による日常の実験で確認可能である。ある実施形態では、「治療すること」、「治療」等という用語は、本明細書中で用いる場合、生物体における疾患状態の治療を網羅し、上記の(ii)、(iii)および(iv)のうちの少なくとも1つを包含する。

10

20

【0082】

本明細書中で用いる場合、「ヒストンデアセチラーゼ」および「HDAC」という用語は、タンパク質(例えば、ヒストンまたはチューブリン)からアセチル基を除去する酵素の一ファミリーのいずれか1つを指すよう意図される。別記しない限り「ヒストン」という用語は、任意の種からの任意のヒストンタンパク質、例えばH1、H2A、H2B、H3、H4およびH5を指すよう意図される。ヒストンデアセチラーゼの例としては、クラスII酵素が挙げられる。例えばヒストンデアセチラーゼは、ヒトHDAC、例えばHDAC-4、HDAC-5、HDAC-6、HDAC-7、HDAC-8、HDAC-9およびHDAC-10であるが、これらに限定されない。いくつかの他の実施形態では、ヒストンデアセチラーゼは、原生動物または真菌供給源から得られる。

30

【0083】

「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」および「ヒストンデアセチラーゼの阻害剤」という用語は、ヒストンデアセチラーゼと相互作用し、その酵素活性を抑制し得る、本明細書中で定義される構造を有する化合物を意味するよう意図される。

【0084】

「ヒストンデアセチラーゼ酵素活性を抑制する」という用語は、タンパク質、例えばヒストンまたはチューブリン(これらに限定されない)からアセチル基を除去するヒストンデアセチラーゼの能力を低減することを意味するよう意図される。ヒストンデアセチラーゼの活性を非抑制酵素の活性の50%に低減する阻害剤の濃度は、 IC_{50} 値として確定される。いくつかの実施形態では、ヒストンデアセチラーゼ活性のこのような低減は、少なくとも50%、あるいは少なくとも約75%、あるいは少なくとも約90%である。他の実施形態では、ヒストンデアセチラーゼ活性は、少なくとも95%、あるいは少なくとも99%低減される。

40

【0085】

ある実施形態では、このような抑制は特異的であり、すなわち、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、別の無関係な生物学的作用を生じるために必要とされる阻害剤の濃度より低い濃度でタンパク質からアセチル基を除去するヒストンデアセチラーゼの能力を低減する。例えば、ヒストンデアセチラーゼ抑制活性のために必要とされる阻害剤の濃度は、無関係な生物学的作用を生じるために必要とされる濃度の少なくとも2分の1、あるいは少な

50

くとも5分の1、あるいは少なくとも10分の1、あるいは少なくとも20分の1である。

【0086】

「保護基」という用語は、それが別の反応を妨げるために、官能基の特徴的化学的性質を一時的に遮蔽するために合成に用いられる基を意味するよう意図される。良好な保護基は、着脱が容易で、高収率反応で存在し、必要とされる反応の条件に対して不活性であるべきである。保護基(protecting groupまたはprotective group)は、その後の化学反応における化学選択性を得るために、官能基の化学的修飾により分子中に導入される。本発明における化合物の調製のためのいずれの工程の間にも、いずれの関連分子における感受性または反応性基をも保護することが必要でありおよび/または望ましい場合があることを当業者は認識する。これは、慣用的保護基、例えばBn-(または-CH₂Ph)、-CHPh₂、アロク(またはCH₂=CH-CH₂-O-C(O)-)、BOC-、-Cbz(またはZ-)、-F-moc、-C(O)-CF₃、N-フタルイミド、1-アドク-、TBDMs-、TBDPS-、TMS-、TIPS-、IPDMS-、-SiR₃、SEM-、t-Bu-、Tr-、THP-およびアリル-、ならびにGreene, T.W. et al., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, N.Y. (1999)のような標準テキストに記載されたもの(これらに限定されない)により達成され得る。これらの保護基は、当該技術分野でよく知られた方法を用いて、都合のよい段階で除去され得る。官能基が「保護された」と呼ばれる場合、これは、当該基が保護部位での望ましくない副反応を軽減するために、特に排除するために修飾化形態である、ということの意味する。

10

20

【0087】

本発明の化合物は、塩を形成し、これも本発明の範囲内である。本明細書中の本発明の化合物、例えば式(I)の化合物への言及は、別記しない限り、その塩への言及を包含すると理解される。

【0088】

「塩(単数または複数)」という用語は、本明細書中で用いる場合、無機および/または有機の酸および塩基を用いて形成される酸性および/または塩基性塩を意味する。さらに、式(I)の化合物が、塩基性部分、例えばピリジンまたはイミダゾール(これらに限定されない)、および酸性部分、例えばカルボン酸(これに限定されない)の両方を含有する場合、両性イオン(「分子内塩」)が形成され、本明細書中で用いられるような「塩(単数または複数)」という用語内に包含される。製薬上許容可能な(すなわち、非毒性の(最小の望ましくない毒物学的作用を示すか、あるいはそれを示さない)、生理学的に許容可能な)塩が好ましいが、しかし他の塩も、例えば調製中に用いられ得る単離または精製工程においても有用である。本発明の化合物の塩は、例えば本発明の化合物を、塩が沈殿する媒質のような媒質中の、または水性媒質中の、ある量の、例えば等量の酸または塩基と反応させた後、凍結乾燥することにより、形成され得る。

30

【0089】

塩基性部分、例えばアミンまたはピリジン(これらに限定されない)、あるいはイミダゾール環を含有する本発明の化合物は、種々の有機および無機酸と塩を形成し得る。酸付加塩の例としては、酢酸塩(例えば、酢酸またはトリハロ酢酸、例えばトリフルオロ酢酸を用いて形成される)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩(例えば、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩)、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩(例えば、2-ナフタレンスルホン酸塩)、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩(例えば、3-フェニルプロピオン酸塩)、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば、硫酸を用

40

50

いて形成されるもの)、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、例えばトシレート、ウンデカン酸塩等が挙げられる。

【0090】

酸性部分、例えばカルボン酸(これに限定されない)を含有する本発明の化合物は、種々の有機および無機塩基と塩を形成し得る。塩基性塩の例としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム、リチウムおよびカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムおよびマグネシウム塩、有機塩基(例えば有機アミン)との塩、例えばベンザチン、ジクロロヘキシルアミン、ヒドラバミン(N, N - ビス(デヒドロアピエチル)エチレンジアミンを用いて形成)、N - メチル - D - グルカミン、N - メチル - D - グルカミド、t - ブチルアミン、ならびにアミノ酸、例えばアルギニン、リシン等との塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハロゲン化物(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチル塩化物、臭化物およびヨウ化物)、ジアルキル硫酸塩(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル硫酸塩)、長鎖ハロゲン化物(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル塩化物、臭化物およびヨウ化物)、アラルキルハロゲン化物(例えば、ベンジルおよびフェネチル臭化物)等のような作用物質で四級化され得る。

10

【0091】

本明細書中で用いる場合、「製薬上許容可能な塩」という用語は、上記の化合物の所望の生物学的活性を保持し、望ましくない毒物学的作用が最小限であるか、またはそれらを示さない塩を意味するよう意図される。

20

【0092】

本発明の別の態様は、本明細書中に記載される本発明の化合物、そのN酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、錯体またはプロドラッグ、あるいはそのラセミ混合物、ジアステレオマー、エナンチオマーまたは互変異性体を含む組成物を提供する。例えば、本発明の一実施形態では、組成物は、少なくとも約30%のエナンチオマーまたはジアステレオマー過剰率で存在する本明細書中に記載されるような本発明の化合物、本発明の化合物のN酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、錯体またはプロドラッグを含む。本発明のある望ましい実施形態では、化合物、N酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、錯体またはプロドラッグは、少なくとも約50%、少なくとも約80%の、または少なくとも約90%でさえあるエナンチオマーまたはジアステレオマー過剰率で存在する。本発明のその他のある望ましい実施形態では、化合物、N酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、錯体またはプロドラッグは、少なくとも約95%、あるいは少なくとも約98%、あるいは少なくとも約99%のエナンチオマーまたはジアステレオマー過剰率で存在する。本発明の他の実施形態では、化合物、N酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、錯体またはプロドラッグは、実質的ラセミ混合物として存在する。

30

【0093】

本発明のいくつかの化合物は、キラル中心および/または幾何異性体中心(E - およびZ - 異性体)を有することがあり、本発明はすべてのこのような光学、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体を包含する、と理解されるべきである。本発明は、本明細書中に開示される化合物のすべての互変異性体形態も含む。本発明の化合物がキラル中心を含む場合、本発明は、このような化合物のエナンチオマー的および/またはジアステレオマー的に純粋な異性体、このような化合物のエナンチオマー的および/またはジアステレオマー的に濃化された混合物、ならびにこのような化合物のラセミおよびスケールミック混合物を包含する。例えば、組成物は、少なくとも約30%のエナンチオマーまたはジアステレオマー過剰率で式(I)の化合物のエナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物を包含し得る。本発明のある実施形態では、化合物は、少なくとも約50%のエナンチオマーまたはジアステレオマー過剰率で、少なくとも約80%のエナンチオマーまたはジアステレオマー過剰率で、または少なくとも約90%でさえあるエナンチオマーまたはジアステレオマー過剰率で存在する。本発明のある実施形態では、化合物は、少

40

50

なくとも約 95%、あるいは少なくとも約 98% のエナンチオマーまたはジアステロマー過剰率で、あるいは少なくとも約 99% のエナンチオマーまたはジアステロマー過剰率で存在する。

【0094】

本発明のキラル中心は、S または R 立体配置を有し得る。ラセミ形態は、物理学的方法、例えばジアステロマー誘導体の分別結晶化、分離または結晶化、あるいはカラムクロマトグラフィーによる分離により分割され得る。個々の光学異性体は、任意の適切な方法、例えば光学的に活性な酸との塩形成とその後の結晶化といったような慣用的方法（これに限定されない）により、キラル前駆体 / 中間体から、あるいはラセミ化合物から出発して得られる。

10

【0095】

本発明は、本発明の化合物のプロドラッグも包含する。「プロドラッグ」という用語は、例えば、身体内において、親化合物を放出するかまたは活性化するための転換を必要とする本発明の化合物の誘導体を意味するよう意図される。プロドラッグは、必ずというわけではないが、親化合物に転化されるまで、しばしば薬理的に不活性である。ヒドロキシル含有化合物は、例えば、スルホン酸塩、エステルまたは炭酸塩プロドラッグに転化され、これは *in vivo* で加水分解されて、ヒドロキシル化合物を提供し得る。アミノ含有化合物は、例えば、カルバメート、アミド、エナミン、イミン、N - ホスホニル、N - ホスホリルまたは N - スルフェニル・プロドラッグに転化され、これは *in vivo* で加水分解されてアミノ化合物を提供し得る。カルボン酸化合物は、エステル（例えば、シリルエステルおよびチオエステル）、アミドまたはヒドラジド・プロドラッグに転化され、これは、*in vivo* で加水分解されてカルボン酸化合物を提供し得る。上に列挙されたものと異なる官能基を有する薬剤に関するプロドラッグは、当業者によく知られている。さらに、プロドラッグは、*ex-vivo* 環境において化学的または生化学的方法により本発明の化合物に転化され得る。例えば、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬とともに経皮パッチレザバー中に入れられた場合、本発明の化合物に徐々に転化され得る。

20

【0096】

本発明の化合物のプロドラッグは、ヒドロキシ、アミノ、カルボン酸または類似の基が修飾される化合物を包含する。プロドラッグの例としては、エステル（例えば、アセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体）、式 (I) の化合物中のヒドロキシまたはアミノ官能基のカルバメート（例えば、N, N - ジメチルアミノカルボニル）、アミド（例えば、トリフルオロアセチルアミノ、アセチルアミノ等）等が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0097】

本発明の化合物は、そのまま、あるいは例えば *in vivo* 加水分解可能エステルまたは *in vivo* 加水分解可能アミドの形態のプロドラッグとして、投与され得る。カルボキシまたはヒドロキシ基を含有する本発明の化合物の *in vivo* 加水分解可能エステルは、例えば、製薬上許容可能なエステルであり、これは、ヒトまたは動物身体中で加水分解されて、親酸またはアルコールを生成する。カルボキシに関する適切な製薬上許容可能なエステルとしては、C₁ ~ C₆ アルコキシメチルエステル（例えば、メトキシメチル）、C₁ ~ C₆ アルカノイルオキシメチルエステル（例えば、ピバロイルオキシメチル）、フタリジルエステル、C₃ ~ C₈ シクロアルコキシカルボニルオキシ - C₁ ~ C₆ アルキルエステル（例えば、1 - シクロヘキシルカルボニルオキシエチル）、1, 3 - ジオキシソレン - 2 - オニルメチルエステル（例えば、5 - メチル - 1, 3 - ジオキシソレン - 2 - オニルメチル）、および C₁ ~ C₆ アルコキシカルボニルオキシエチルエステル（例えば、1 - メトキシカルボニルオキシエチル）が挙げられ、本発明の化合物中の任意の適切なカルボキシ基で形成され得る。

40

【0098】

ヒドロキシ基を含有する本発明の化合物の *in vivo* 加水分解可能エステルは、無機エステル、例えばリン酸エステルおよび - アシルオキシアルキルエーテル、ならびに、エス

50

テルの *in vivo* 加水分解の結果として、分解されて親ヒドロキシ基を生じる関連化合物を包含する。 - アシルオキシアルキルエーテルの例としては、アセトキシメトキシおよび 2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシ - メトキシが挙げられる。ヒドロキシに対する *in vivo* 加水分解可能エステル形成基の選択肢は、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチルならびに置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル、アルコキシカルボニル（アルキルカルボネートエステルを得るため）、ジアルキルカルバモイルおよび N - (N, N - ジアルキルアミノエチル) - N - アルキルカルバモイル（カルバメートを得るため）、N, N - ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルを包含する。ベンジルオキシに関する置換基の例としては、メチレン基を介して、環窒素からベンゾイル環の 3 または 4 位置に連結されるモルホリノおよびピペラジノが挙げられる。カルボキシ基を含有する本発明の化合物の *in vivo* 加水分解可能アミドに関する適切な値は、例えば N - C₁ ~ C₆ アルキルまたは N, N - ジ - C₁ ~ C₆ アルキルアミド、例えば N - メチル、N - エチル、N - プロピル、N, N - ジメチル、N - エチル - N - メチルまたは N, N - ジエチルアミドである。

10

【0099】

対象への投与時に、プロドラッグは、代謝または化学過程により化学的転化を受けて、本発明の化合物、あるいはその塩および/または溶媒和物を生じる。本発明の化合物の溶媒和物は、例えば水和物を包含する。

【0100】

典型的には、プロドラッグ中では、極性官能基（例えばカルボン酸、アミノ基、ヒドロキシル基等）は、生理学的条件下で不安定であるプロモエティにより遮蔽される。「プロモエティ」は、化合物分子内の官能基を遮蔽するために用いられるに際して、薬剤をプロドラッグに転化する保護基の一形態を指す。典型的には、プロモエティは、*in vivo* で酵素的または非酵素的手段により切断される結合（単数または複数）を介して化合物と結合される。

20

【0101】

「保護する」、「保護される」および「保護すること」という用語は、上記の化学化合物上の他の箇所を選択的反応（単数または複数）を起こさせるために、化学化合物中の官能基が非反応性官能基により選択的に遮蔽される工程を指すよう意図される。このような非反応製官能基は、本明細書中では、「保護基」と呼ばれる。例えば、「窒素保護基」という用語は、窒素（N）基の反応性を選択的に遮蔽し得る基を意味するよう意図される。

30

「適切な保護基」という用語は、本発明の化合物の調製に有用な保護基を意味するよう意図される。このような基は、一般的に、本発明の化合物の他の部分を妨害しない軽度の反応条件を用いて選択的に導入され、除去され得る。本発明の工程および方法に用いるのに適した保護基がよく知られており、例としては、Bn - （または - CH₂Ph）、- CHPh₂、アロク（または CH₂=CH-CH₂-O-C(O)-）、BOC - 、- Cbz（または Z - ）、- Fmoc、- C(O)-CF₃、N - フタルイミド、1 - アドク - 、TBDMs - 、TBDPS - 、TMS - 、TIPS - 、IPDMS - 、- SiR₃、SEM - 、t - Bu - 、Tr - 、THP - およびアリル - （これらに限定されない）が挙げられる。これらの保護基は、当該技術分野で知られた方法を用いて、都合のよい段階で除去され得る。そのような保護基の化学特性、ならびにそれらを導入し除去する方法は、当該技術分野で知られており、例えば T. Greene and P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, N.Y. (1999)（この記載内容は参照により本明細書中で援用される）に見出され得る。「脱保護する」、「脱保護された」および「脱保護すること」という用語は、化合物から保護基を除去する工程を指すよう意図される。

40

【0102】

本明細書を通して、1つまたは複数の化学置換基のある実施形態が特定される。また、このような実施形態の組合せも包含される。例えば、本発明は、化合物中の L のある実施形態を記載し、そして基 Y のある実施形態を記載する。したがって、一例として、L のあ

50

る例が記載されるものと同様である、そして基 Y のある例が記載されるものと同様である化合物も、本発明の範囲内として意図される。

【 0 1 0 3 】

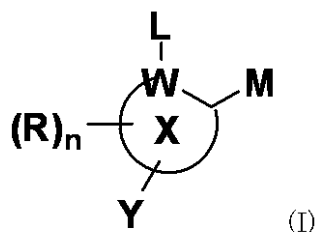
前記は単に本発明の一態様および実施形態を要約したものであり、限定する性質のものであるとは意図されない。この態様および実施形態を、以下でさらに詳細に説明する。

【 0 1 0 4 】

化合物

一態様において、本発明は、式 (I)

【化 4】

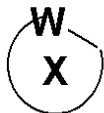


10

の化合物、ならびにその N - 酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、プロドラッグおよび錯体、ならびにそのラセミおよびスケールミック混合物、互変異性体、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを提供し、式中、

20

【化 5】



は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択されて、ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換され、

W は、N、- C = および - C (R ¹) - から選択されて、ここで、

30

【化 6】



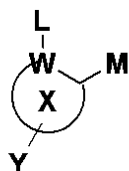
がシクロアルキルまたはヘテロシクリルである場合には、W は - C (R ¹) - であり、

M は、- C (O) N (R ¹) O R ²、- C (O) N R ¹ R ²、- C (O) O H、- C (O) O R ¹、- C (O) C ₁ ~ C ₃ アルキル - S R ¹、- N H C (O) C ₁ ~ C ₃ アルキル - S R ¹、- N H C (O) C ₁ ~ C ₃ アルキル - O R ¹、- C (O) C H ₂ - S (アセチル)、- C (O) - ヘテロアリール、- C (O) - ヘテロシクリル、- C (N O H) N R ¹ R ²、- C (O) C ₁ ~ C ₃ アルキル - O R ¹、- C (O) C ₁ ~ C ₃ アルキル - N R ¹ R ²、- C (O) C F ₃、- C (O) C (O) O R ¹、- C (O) C (O) N R ¹ R ²、- C (O) C ₁ ~ C ₄ アルキル、- N (O H) C (O) H、- N (O R ¹) C (O) R ²、- N R ¹ S O ₂ N R ¹ R ²、- S O ₂ N R ¹ O H、- N (O H) C (O) N R ¹ R ²、- N R ¹ C (O) N (O H) R ²、- O C (O) N (O H) R ²、- C (N O H) N R ¹ R ² および Z n - キレート基からなる群から選択されるか、または

40

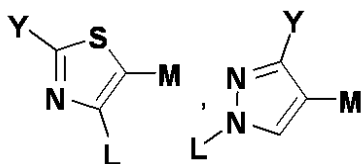
M は、

【化 7】



が

【化 8】



10

である場合には、 $-C_1 \sim C_2$ アルキル - $C(O)N(R^1)OR^2$ であり、

R^1 および R^2 は、独立して、 $-H$ 、 $-$ アルキル、 $-$ アリール、 $-$ アリール - アリール、 $-$ ヘテロアリール、ヘテロアリール - アリール、ヘテロアリール - ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリールおよび $-$ アルキル - アリールからなる群から選択されて、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換され、

20

R は、 H 、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシおよび CF_3 から成る群から選択され、

n は、 $0 \sim 1$ の整数であり、

L は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、縮合アリール、縮合ヘテロシクリル、縮合シクロアルキル、 $-$ アルケニル - アリール、 $-$ アリール - ヘテロアリール、 $-$ ヘテロアリール - アリール、 $-$ アルキニル - アリール、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル - アリール、 $-$ アルキル - アリール、 $-SO_2NR^1-C_0 \sim C_4$ アルキル - アリール、 $-NR^1$ - アリール、 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、 $-NR^1SO_2$ - アリール、ハロ、 $-N(R^1)C(O)$ - アリール、 $-S$ - ヘテロアリールおよび $-S$ - アリールから成る群から選択されて、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、1つ～3つの独立して選択される置換基で置換され、これらは各々、1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と縮合されるか、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と縮合されて、この環は各々任意に置換され、

30

ここで、

【化 9】



40

中のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール部分は、単結合により、または架橋置換基により、 L 中のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールと任意に連結され、

Y は、 H 、ハロ、 $-$ アリール - ヘテロシクリル、 $-$ アリール - $O-C_0 \sim C_4$ アルキル - アリール、 $-$ アリール - アリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、 $-N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)(R^d)$ 、 $-OR^e$ 、 $-SR^s$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロシクリル、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - シクロアルキル、 $-C_2 \sim C_4$

50

アルケニル - アリール、 - $C_2 \sim C_4$ アルケニル - ヘテロアリール、 - $C_2 \sim C_4$ アルケ
 ニル - ヘテロシクリル、 - $C_2 \sim C_4$ アルケニル - シクロアルキル、 - $C_2 \sim C_4$ アルキ
 ニル - アリール、 - $C_2 \sim C_4$ アルキニル - ヘテロアリール、 - $C_2 \sim C_4$ アルキニル -
 ヘテロシクリル、 - $C_2 \sim C_4$ アルキニル - シクロアルキル、 - $O - C_0 \sim C_3$ アルキル
 - アリール、 - $O - C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 - $O - C_0 \sim C_3$ アルキル -
 シクロアルキル、 - $O - C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロシクロアルキル、 - $C(O)NH -$
 $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 - $C(O)NH - C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール
 、 - $O - C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール - アリール、 - $O - C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロ
 アリール - アリール、 - $O - C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール - ヘテロアリール、 - $O - C$
 $_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - ヘテロアリール、 - $S(O)_0 - 2 - C_0 \sim C_3$ アル
 キル - アリール、 - $S(O)_0 - 2 - C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - アリール
 、 - $S(O)_0 - 2 - C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール - アリール、 - $S(O)_0 - 2 - C$
 $_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 - $S(O)_0 - 2 - C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール
 - ヘテロアリール、 - $S(O)_0 - 2 - C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - ヘテロア
 リール、 - アリール - $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 - ヘテロアリール - $C_0 \sim C_3$ アル
 キル - アリール、 - $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール - $C_0 \sim C_2$ アルキル - $N(R^e)$
 - $C_0 \sim C_2$ アルキルアリール、 - $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール - $C_0 \sim C_2$ アルキル
 - $N(R^e) - C_0 \sim C_2$ - アルキル - ヘテロアリール、 - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロ
 アリール - $C_0 \sim C_2$ アルキル - $N(R^e) - C_0 \sim C_2$ - アルキル - アリール、 - C_0
 $\sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - $C_0 \sim C_2$ アルキル - $N(R^e) - C_0 \sim C_2$ アルキ
 ル - ヘテロアリール、 - $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール - $C_0 \sim C_2$ アルキル - $N(R^e)$
) - $S(O)_2 - C_0 \sim C_2$ アルキル - アリール、 - $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール - C
 $_0 \sim C_2$ アルキル - $N(R^e) - S(O)_2 - C_0 \sim C_2$ アルキル - ヘテロアリール、 -
 $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - $C_0 \sim C_2$ アルキル - $N(R^e) - S(O)_2 -$
 $C_0 \sim C_2$ アルキル - アリール、 - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - $C_0 \sim C_2$ アル
 キル - $N(R^e) - S(O)_2 - C_0 \sim C_2$ アルキル - ヘテロアリール、 - $N(R^e)$
 - $S(O)_2 - N(R^f)H$ 、 - $N(R^e) - S(O)_2 - N(R^f)_2$ 、 - $N(R^e)$
 - $C(O)H$ 、 - $N(R^e) - C(O)$ アルキル、 - $C(O) - N(R^e)H$ 、 - $C(O)$
 $- N(R^e)_2$ 、 - $N(R^e) - C(O) - N(R^f)_2$ 、 - $N(R^e) - C(O)$
 $- O -$ アルキル、 - $O - C(O) - N(R^e)(R^f)$ 、 - OH 、 - $O -$ アルキル、 -
 $O -$ アリール、 - $N(R^e) - C(O) - C_2 \sim C_4$ アルキル - OR^e 、 - $O - C_2 \sim C$
 $_4$ アルキル - $N(R^e)(R^f)$ 、 - ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、
 - シクロアルキル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 - アリール - $C_0 \sim C_3$ アルキル -
 ヘテロアリール、 - ヘテロアリール - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 - ヘテロシ
 クリル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 - シクロアルキル - $C_0 \sim C_3$ アルキル
 - ヘテロアリール、 - アリール - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロシクリル、 - ヘテロアリ
 ル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロシクリル、 - ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘ
 テロシクリル、 - シクロアルキル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロシクリル、 - ヘテロシク
 リル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - $O - C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 - ヘテロシクリル - C
 $_0 \sim C_3$ アルキル - $O - C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 - ヘテロシクリル - C_0
 $\sim C_3$ アルキル - $O - C(O)NH - C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 - ヘテロシクリル
 - $C_0 \sim C_3$ アルキル - $O - C(O)NH - C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 - ヘ
 テロシクリル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - アリール、 - ヘテロシクリル - C
 $_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール - ヘテロアリール、 - ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_3$ アル
 キル - アリール - アリール、 - $NHS(O)_2 - C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 - N
 $H S(O)_2 - C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 - $NHC(O) - C_0 \sim C_3$ アル
 キル - アリール、 - ヘテロシクリル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 - ヘテロシクリル
 - $C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 - ヘテロシクリル - $C(O) -$ ヘテロシクリル
 、 - ヘテロシクリル - $C(O) - O -$ アルキル、 - ヘテロシクリル - $S(O)_2 -$ アルキ
 ル、 - ヘテロシクリル - $S(O)_2 - C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 - ヘテロシクリル

10

20

30

40

50

- [illegible]

-) - ヘテロアリール、 - CH (アリール)₂、 - CH (ヘテロアリール)₂、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - ヘテロシクリル、 - C₀ ~ C₃ アルキル - ア
 リール - ヘテロシクリル - S (O)₂ - アリール、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - ヘテロシクリル - S (O)₂ - アリー
 ル、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - ヘテロシクリル - S (O)₂ - ヘテロアリー
 ル、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - ヘテロシクリル - S (O)₂ - ヘテロ
 アリール、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - S (O)₂ - ヘテロシクリル - アリール、 10
 - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - S (O)₂ - ヘテロシクリル - アリー
 ル、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - S (O)₂ - ヘテロシクリル - ヘテロアリー
 ル、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - S (O)₂ - ヘテロシクリル - ヘテロ
 アリール、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - ヘテロシクリル - C (O) - アリール、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - ヘテロシクリル - C (O) - アリール
 、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - ヘテロシクリル - C (O) - ヘテロアリール 20
 、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - ヘテロシクリル - C (O) - ヘテロア
 リール、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - C (O) - ヘテロシクリル - アリール、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - C (O) - ヘテロシクリル - アリール
 、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - C (O) - ヘテロシクリル - ヘテロアリール
 、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - C (O) - ヘテロシクリル - ヘテロア
 リール、 30
 - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - ヘテロシクリル - C (O) N (R^e) - アリ
 ール、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - ヘテロシクリル - C (O) N (R^e)
 - アリール、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - ヘテロシクリル - C (O) N (R^e) - ヘテ
 ロアリール、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - ヘテロシクリル - C (O) N (R^e)
 - ヘテロアリール、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - N (R^e) C (O) - ヘテロシクリル - アリ
 ール、 40
 - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - N (R^e) C (O) - ヘテロシクリル
 - アリール、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - N (R^e) C (O) - ヘテロシクリル - ヘテ
 ロアリール、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - N (R^e) C (O) - ヘテロシクリル
 - ヘテロアリール、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - ヘテロシクリル - C (O) O - アリール、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - ヘテロシクリル - C (O) O - アリー
 ル、
 - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - ヘテロシクリル - C (O) O - ヘテロアリー 50

ル、

- C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - ヘテロシクリル - C (O) O - ヘテロ

アリール、

- C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - O C (O) - ヘテロシクリル - アリール、

- C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - O C (O) - ヘテロシクリル - アリール、

ル、

- C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - O C (O) - ヘテロシクリル - ヘテロアリール、

ル、

- C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - O C (O) - ヘテロシクリル - ヘテロ

アリール、芳香族多環式環、非芳香族多環式環、ポリヘテロアリール基、非芳香族多複素環式、混合アリールおよび非アリール多複素環式環、 - Z¹ - Z - Z² - D、 - C₀ ~ C₂ アルキル - Z - Z³ - Z - D、 - C H (O R¹) - Z - Z³ - Z - D、 - C (R¹) (R²) - Z - Z³ - Z - D、 - C (F)₂ - Z - Z³ - Z - D、縮合ヘテロシクリル、 - C (O) - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - O - アリール、 - C (O) - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - S (O)_{0.2} - アリール、 - C (O) - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - N (R²) - アリール、 - C (O) - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - O - ヘテロアリール、 - C (O) - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - S (O)_{0.2} - ヘテロアリール、 - C (O) - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - N (R²) - ヘテロアリール、 - C (O) - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - O - アリール、 - C (O) - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - S (O)_{0.2} - アリール、 - C (O) - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - N (R²) - アリール、 - C (O) - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - O - ヘテロアリール、 - C (O) - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - S (O)_{0.2} - ヘテロアリール、 - C (O) - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール - N (R²) - ヘテロアリールからなる群から選択されて、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換され、

Z¹ は、化学結合、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、 - C (F) (R¹) - 、 - C (O R₂) (R¹) - 、 - C (アリール) (R¹) - 、 - C (ヘテロアリール) (R¹) - 、 - C (ヘテロシクリル) (R¹) - 、 - C (シクロアルキル) (R¹) - 、 - C (アルキル) (R¹) - 、 - C (アルケニル) (R¹) - 、 - C (アルキニル) (R¹) - からなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリール環、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意に置換され、

Z は、化学結合、 - O - 、 - N (R¹) - 、 - N (R^a) (R^b) 、 - N (R^c) - 、 - N (C₂ ~ C₄ アルキル - O R¹) - 、 - C (O) - 、 - C (N O R¹) - 、 - C (H) (F) - 、 - C (H) (C O N (R¹) (R²)) - C O N (R¹) (R²) - 、 - C (H) (N (R¹) (R²)) 、 - C (O) N (R¹) (R²) - 、 - C (H) (C O N (R^e) (R^f)) - C (O) N (R¹) (R²) - 、 - C (H) (N (R^e) (R^f)) - C (O) N (R¹) (R²) - 、 - C (H) (ヘテロアリール) - C (O) N (R¹) (R²) - 、 - C (H) (ヘテロアリール - アリール) - C (O) N (R¹) (R²) - 、 - C (H) (ヘテロアリール - ヘテロアリール) - C (O) N (R¹) (R²) - 、 - C (O) - C (O) N (R¹) - 、 - S (O)_{0.2} - 、 - N (R¹) S (O)₂ - 、 - S (O)₂ N (R¹) - 、 - N (R¹) S (O)₂ N (R²) - 、 - N (R¹) C (O) - 、 - C (O) N (R¹) - 、 - O C (O) - 、 - C (O) O - 、 - N (R¹) C (N R²) - 、 - C (N R²) N (R¹) - 、 - N (R¹) C (O) N (R²) - 、 - N (R¹) C (O) O - 、 - O C (O) N (R¹) - 、 - N (R¹) C (S) - 、 - C (S) N (R¹) - 、 - N (R¹) C (S) N (R²) - 、 - N (R¹) C (S) O - 、 - O

10

20

30

40

50

$C(S)N(R^1) -$ 、 $-O-C_2 \sim C_4$ アルキル $-N(R^1) -$ 、 $-N(R^1) - C_2$
 $\sim C_4$ アルキル $-O -$ 、 $-O - C_2 \sim C_4$ アルキル $-N(R^c) -$ 、 $-N(R^c) - C_2$
 $\sim C_4$ アルキル $-O -$ 、 $-O - C_1 \sim C_4$ アルキル $-S(O)_2 N(R^1) -$ 、 $-S(O)$
 $(O)_2 N(R^1) - C_2 \sim C_4$ アルキル $-O -$ 、 $-O - C_2 \sim C_4$ アルキル $-N(R^1) S$
 $(O)_2 -$ 、 $-N(R^1) S(O)_2 - C_1 \sim C_4$ アルキル $-O -$ 、 $-C(O) - C_1 \sim$
 C_4 アルキル $-N(R^1) -$ 、 $-N(R^1) - C_1 \sim C_4$ アルキル $-C(O) -$ 、 $-O -$
 $C_1 \sim C_4$ アルキル $-C(O) N(R^1) -$ 、 $-C(O) N(R^1) - C_2 \sim C_4$ アルキ
 $ル - O -$ 、 $-O - C_2 \sim C_4$ アルキル $-N(R^1) C(O) -$ 、 $-N(R^1) C(O) -$
 $C_1 \sim C_4$ アルキル $-O -$ 、 $-O - C_1 \sim C_4$ アルキル $-C(O) -$ 、 $-C(O) - C_1$
 $\sim C_4$ アルキル $-O -$ 、 $-N(R^1) - C_1 \sim C_4$ アルキル $-C(O) -$ 、 $-C(O) - C$
 $_1 \sim C_4$ アルキル $-N(R^1) -$ 、 $-O - C_1 \sim C_4$ アルキル $-C(S) -$ 、 $-C(S)$
 $- C_1 \sim C_4$ アルキル $-O -$ 、 $-N(R^1) - C_1 \sim C_4$ アルキル $-C(S) -$ 、 $-C(S)$
 $(O) - C_1 \sim C_4$ アルキル $-N(R^1) -$ 、 $-N(R^1) - C_1 \sim C_4$ アルキル $-C(S)$
 $-$ 、 $-O - C_1 \sim C_4$ アルキル $-C(S) N(R^1) -$ 、 $-C(S) N(R^1) - C_2 \sim$
 C_4 アルキル $-O -$ 、 $-O - C_2 \sim C_4$ アルキル $-N(R^1) - C(S) -$ 、 $-N(R^1)$
 $(O) C(S) - C_1 \sim C_4$ アルキル $-O -$ 、 $-N(R^1) - C_1 \sim C_4$ アルキル $-S(O)$
 $_2 -$ 、 $-O - C_1 \sim C_4$ アルキル $-S(O)_2 N(R^1) -$ 、 $-S(O)_2 N(R^1) -$
 $C_2 \sim C_4$ アルキル $-O -$ 、 $-O - C_2 \sim C_4$ アルキル $-N(R^1) S(O)_2 -$ 、 $-N$
 $(R^1) S(O)_2 - C_1 \sim C_4$ アルキル $-O -$ 、 $-O - C_2 \sim C_4$ アルキル $-OC(O)$
 $(O) N(R^1) -$ 、 $-O - C_2 \sim C_4$ アルキル $-OC(S) N(R^1) -$ からなる群から選
 択され、

10

20

Z^2 は、化学結合、アルキル、アルケニル、 $-C(F)(R^1) -$ 、 $-C(OR^2)$
 $(R^1) -$ 、 $-C(アリール)(R^1) -$ 、 $-C(ヘテロアリール)(R^1) -$ 、 $-C$
 $(ヘテロシクリル)(R^1) -$ 、 $-C(シクロアルキル)(R^1) -$ 、 $-C(アルキル)$
 $(R^1) -$ 、 $-C(アルケニル)(R^1) -$ 、 $-C(アルキニル)(R^1) -$ からなる群
 から選択されて、ここで、アルキル、アリール、アルケニルまたはアルキニル部分は各々
 、任意に置換され、

Z^3 は、化学結合、 $C_2 \sim C_5$ アルキル、アリール、ヘテロシクリル、架橋ヘテロ
 シクリル、スピロ ヘテロシクリル、シクロアルキルまたはヘテロアリールからなる群か
 ら選択されて、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリ
 ル部分は各々、任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリ
 ール環、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロ
 シクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意に置換され、

30

D は、 H 、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシ
 クリル、架橋ヘテロシクリル、スピロ ヘテロシクリル、アリール-ヘテロシクリル、
 $-アリール - C_0 \sim C_3$ アルキル $-O - C_0 \sim C_3$ アルキル $-アリール$ 、 $-アリール - C_0$
 $\sim C_3$ アルキル $-O - C_0 \sim C_3$ アルキル $-ヘテロアリール$ 、 $-ヘテロアリール - C_0 \sim$
 C_3 アルキル $-O - C_0 \sim C_3$ アルキル $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール - C_0 \sim C_3$ アル
 $キル - O - C_0 \sim C_3$ アルキル $-ヘテロアリール$ 、 $-アリール - C_0 \sim C_3$ アルキル $-N$
 $(R^1) - C_0 \sim C_3$ アルキル $-アリール$ 、 $-アリール - C_0 \sim C_3$ アルキル $-N(R^1)$
 $(O) - C_0 \sim C_3$ アルキル $-ヘテロアリール$ 、 $-ヘテロアリール - C_0 \sim C_3$ アルキル $-N$
 $(R^1) - C_0 \sim C_3$ アルキル $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール - C_0 \sim C_3$ アルキル $-N$
 $(R^1) - C_0 \sim C_3$ アルキル $-ヘテロアリール$ 、芳香族多環式環、非芳香族多環式環、
 ポリヘテロアリール基、非芳香族多複素環式、混合アリールおよび非アリール多複素環式
 環からなる群から選択されて、これらの各々は任意に置換され、その各々は1つまたは複
 数のアリールまたはヘテロアリール環、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽
 和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意
 に置換され、

40

R^a および R^b は、それらが結合される窒素と一緒に、1または2個の環状
 異種原子を有する4～7員ヘテロシクリル、あるいは1または2個の環状異種原子を有す

50

る5～8員架橋ヘテロシクリルを形成し、ヘテロシクリルは、H、OH、オキソ（すなわち=O）、-N(R¹)(R²)、C₁～C₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキル-アリール、-C₁～C₆アルキル-ヘテロアリール、-C₁～C₃アルコキシ-C₁～C₃アルキル、-C₂～C₃アルキル-OH、-C₂～C₃アルキル-O-C₁～C₄アルキル、-C₅～C₆シクロアルキル、-C₀～C₃アルキル-N(H)-C(O)-C₁～C₃アルキル、-C₀～C₃アルキル-N(H)-C(O)-ハロアルキル、-C₀～C₃アルキル-NHC(O)O-C₁～C₃アルキル-アリール、-C₀～C₃アルキル-CF₃、-C₀～C₃アルキル-NHC(O)O-C₁～C₃アルキル-ヘテロアリールおよび-C₀～C₃アルキル-NH₂からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で任意に置換され、ここで、前記ヘテロシクリルはアリールまたはヘテロアリールとも任意に縮合されて、各前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は任意に置換され、

R^cおよびR^dは、各々独立して、H、-C₁～C₆アルキル、-C₂～C₃アルキル-OR^e、-C(O)OR¹、-C(O)NR¹R²、-C(S)OR¹、-C(S)NR¹R²、-C(O)R¹、-C(S)R¹、-S(O)₂R¹、-S(O)₂R¹R²、アリール、ヘテロアリール、-ヘテロアリール-ヘテロアリール、-ヘテロアリール-アリール、-アリール-ヘテロアリール、-C(O)-アリール、-C₁～C₃-アルコキシ-C₁～C₃-アルキル、-C₂～C₃アルキル-OR²、-C₂～C₃アルキル-NR^aR^b、-C₂～C₃アルキル-NR^eR^f、-CH₂-C(CH₃)₂-NR^aR^bおよび-CH₂-C(CH₃)₂-NR^eR^fからなる群から選択されて、ここで、アリールおよびヘテロアリールは各々、アミノ、OCH₃およびOHから独立して選択される1、2または3つの置換基で任意に置換され、

R^eおよびR^fは、各々独立して、-H、-アルキル、-アリール、-アリール-アリール、-ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール-アリール、ヘテロアリール-ヘテロアリール、-C₁～C₆アルキル-C(O)NR¹R²、-C(O)-アルキル、-C(O)ヘテロアリール、-C(O)シクロアルキル、-C(O)アリール、-C(O)O-アルキル、-C(O)Oヘテロアリール、-C(O)Oシクロアルキル、-C(O)Oアリール、-C(O)N(R¹)-アルキル、-C(O)N(R¹)ヘテロアリール、-C(O)(NR¹)シクロアルキル、-C(O)N(R¹)アリールおよび-C(O)CF₃からなる群から選択され、そして

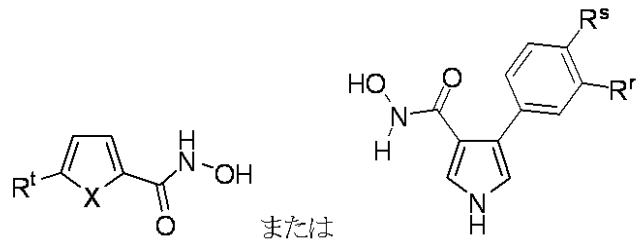
R^sは、各々独立して、-H、C₁～C₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルおよび保護基からなる群から選択されて、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アルキルおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換されるが、

但し、式(I)は以下の化合物：

N-ヒドロキシビフェニル-2-カルボキサミド、2-ベンジル-N-ヒドロキシベンズアミド、N-ヒドロキシ-2-フェノキシベンズアミド、N-ヒドロキシ-2-(フェニルアミノ)ベンズアミド、N-ヒドロキシ-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド、N-ヒドロキシ-4-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド、N-ヒドロキシ-4-(ナフタレン-2-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

を除き、そして式(I)は、次式を有する化合物を除く：

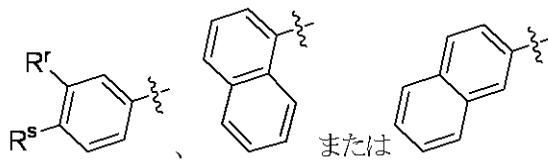
【化 1 0】



10

(式中、 R^t は、

【化 1 1】



であり、

20

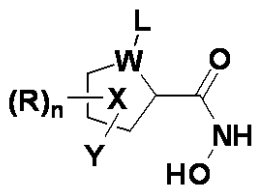
R^r および R^s は、独立して、H、低級ハロアルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、低級アルキルカルボキシレート、低級アルコキシまたは $-\text{CN}$ であり、

X は、S または O である)。

【0 1 0 5】

本発明の一実施形態では、本発明は、式 (I a) の化合物を提供し、

【化 1 2】



30

式中、基 L、W、X、Y、R および n は式 (I) に関して記載されたとおりである。

【0 1 0 6】

式 (I a) の一実施形態では、

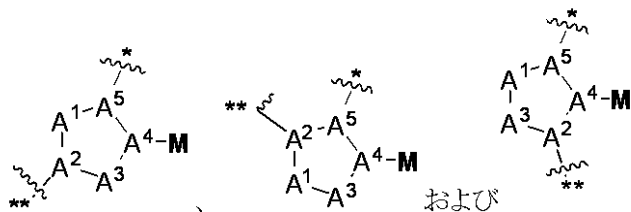
【化 1 3】



40

は、以下からなる群から選択され、

【化 1 4】



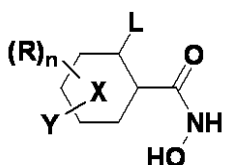
式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 および A^5 は 5 員ヘテロアリール環を形成し、ここで、 A^1 および A^3 は炭素、窒素、 $-S-$ および $-O-$ からなる群から選択され、 A^4 は炭素であり、そして A^2 および A^5 は窒素または炭素であるが、但し、 A^2 および A^5 のうちの少なくとも 1 つは炭素であり、 $*$ は基 L との結合点を表し、 $**$ は基 Y との結合点を表す。

10

【0107】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I b) の化合物を提供し、

【化 1 5】



20

式中、基 L 、 X 、 Y 、 R および n は式 (I) に関して記載されたとおりである。

【0108】

式 (I b) の一実施形態では、

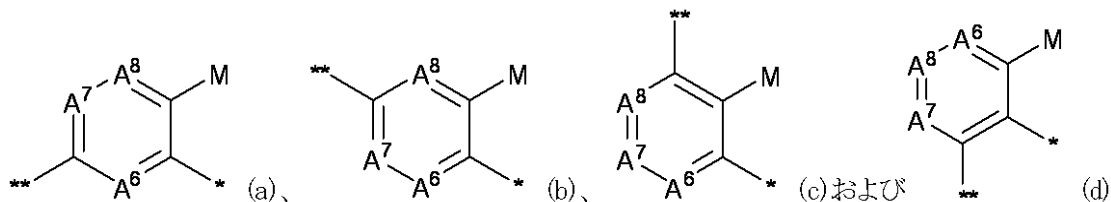
【化 1 6】



30

は、以下からなる群から選択され、

【化 1 7】



40

式中、 A^6 、 A^7 および A^8 は 6 員アリールまたはヘテロアリール環の一部を形成し、ここで、 A^6 、 A^7 および A^8 は、独立して、炭素および / または窒素であるが、但し、構造式 (c) および (d) 中の A^6 、 A^7 および A^8 のうちの少なくとも 1 つは炭素であり、 $*$ は基 L との結合点を表し、 $**$ は基 Y との結合点を表す。

【0109】

本発明の一実施形態では、

【化 1 8】



は、アリール基、例えば 6 員基である。

【0 1 1 0】

本発明の別の実施形態では、

【化 1 9】

10



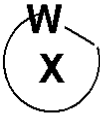
は、フェニル基である。

【0 1 1 1】

本発明の別の実施形態では、

【化 2 0】

20



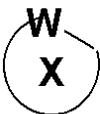
は、ヘテロアリール基、例えば 5 または 6 員ヘテロアリール基である。

【0 1 1 2】

本発明の別の実施形態では、

【化 2 1】

30



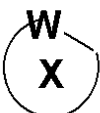
は、イミダゾチアゾリル、ベンゾフラニルまたはベンゾチエニル、例えばイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾリルである。

【0 1 1 3】

本発明の別の実施形態では、

【化 2 2】

40



は、ベンゾチエニルである。

【0 1 1 4】

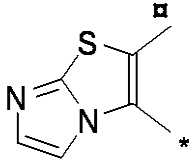
本発明の別の実施形態では、

【化 2 3】



は、

【化 2 4 - 1】



10

であり、

式中、* は L の結合点を表し、そして

【化 2 4 - 2】

M

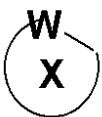
20

は M の結合点を表す。

【0 1 1 5】

本発明の別の実施形態では、

【化 2 5】



30

は、5 員ヘテロアリアル基である。

【0 1 1 6】

本発明の別の実施形態では、

【化 2 6】



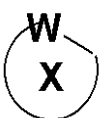
40

は、オキサゾリル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリルおよびイソキサゾリルからなる群から選択される 5 員ヘテロアリアル基である。

【0 1 1 7】

別の実施形態では、

【化 2 7】



50

は、ピラゾリル、チアゾリルおよびチエニルから成る群から選択される。

【 0 1 1 8 】

本発明の別の実施形態では、

【 化 2 8 】



は、ピリジルまたはピリミジルである。

10

【 0 1 1 9 】

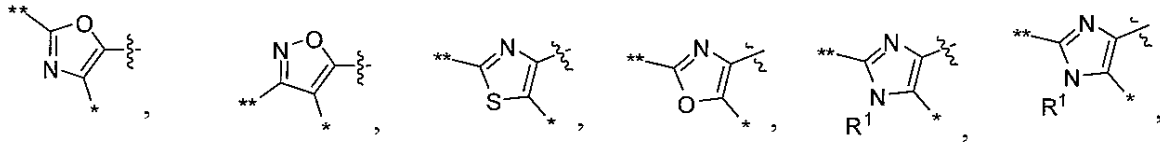
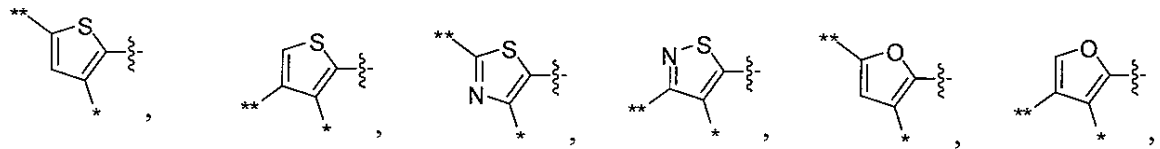
本発明の別の実施形態では、

【 化 2 9 】

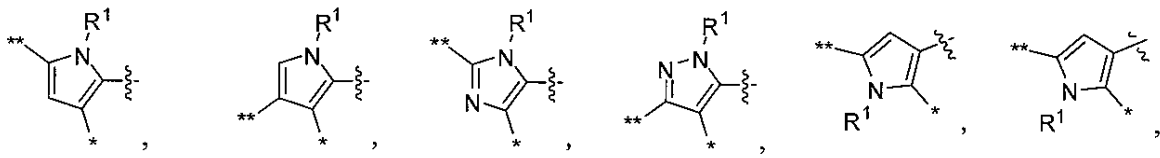


は、以下からなる群から選択され、

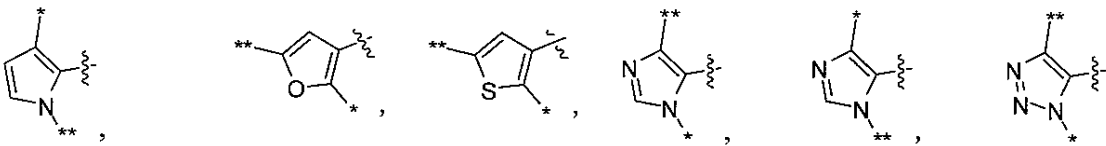
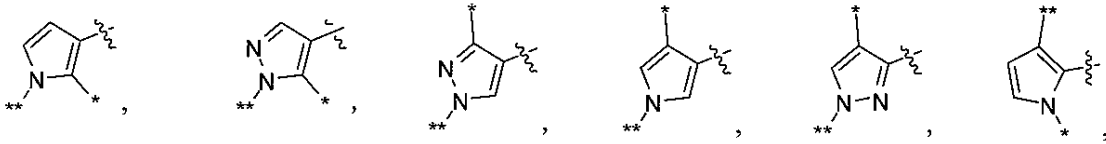
【化 30】



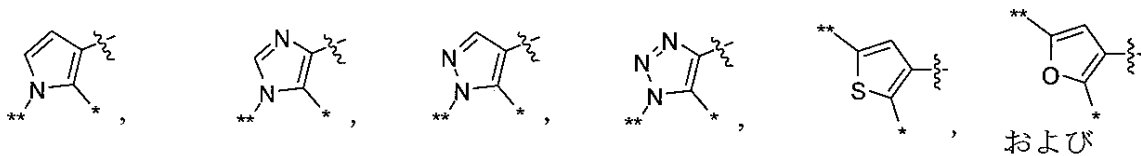
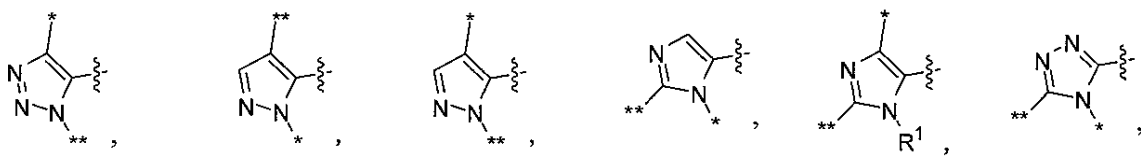
10



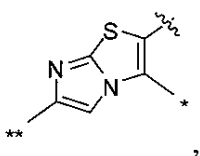
20



30



40



および

50

式中、

【化 3 1】



は基 M の結合点を表し、* は基 L の結合点を表し、そして * * は基 Y の結合点を表す。

【 0 1 2 0】

本発明の別の実施形態では、

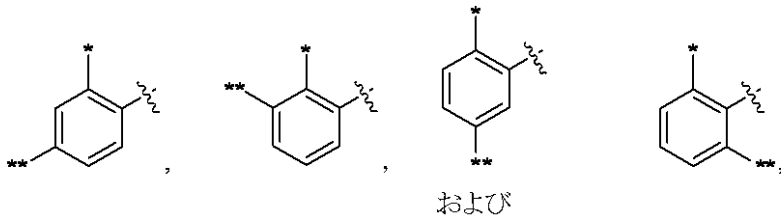
【化 3 2】

10



は、以下からなる群から選択され、

【化 3 3】



20

式中、

【化 3 4】



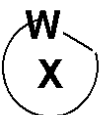
30

は基 M の結合点を表し、* は基 L の結合点を表し、そして * * は基 Y の結合点を表す。

【 0 1 2 1】

本発明の別の実施形態では、

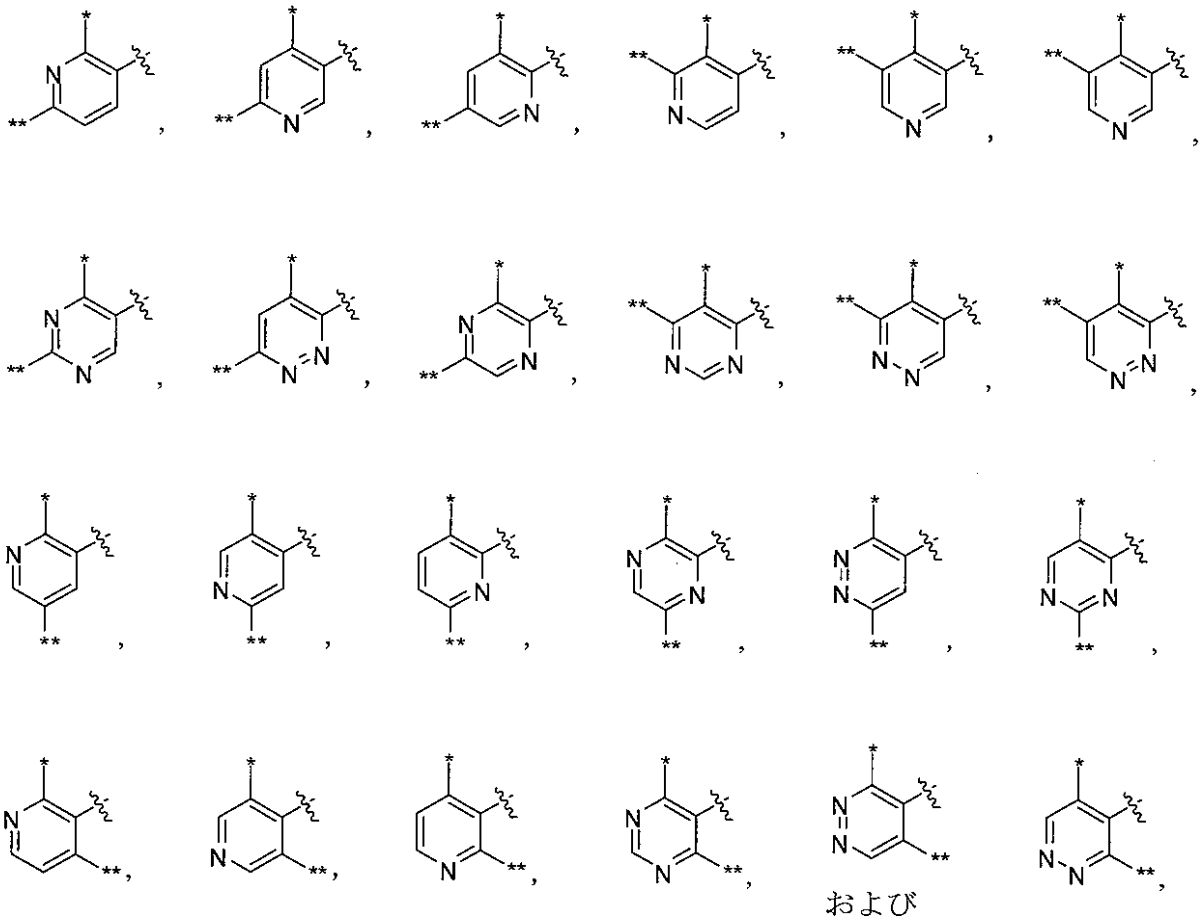
【化 3 5】



40

は、以下からなる群から選択され、

【化 3 6】



式中、

【化 3 7】

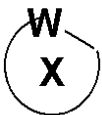


は基 M の結合点を表し、* は基 L の結合点を表し、そして * * は基 Y の結合点を表す。

【 0 1 2 2】

本発明の別の実施形態では、

【化 3 8】



は、以下からなる群から選択され、

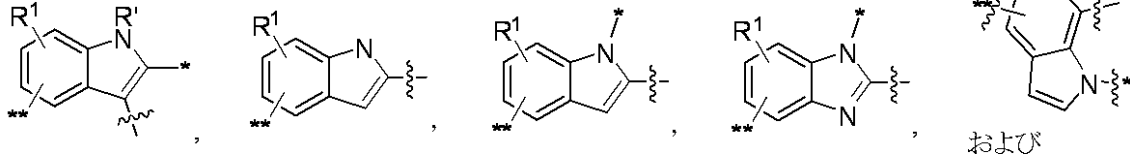
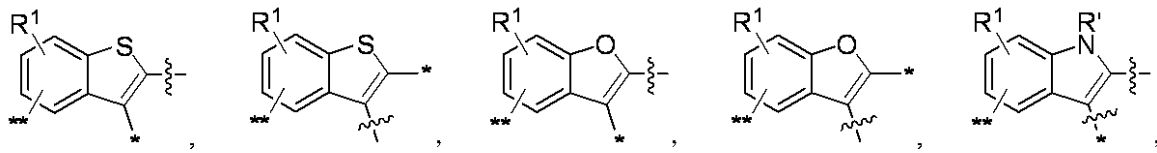
10

20

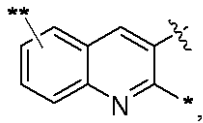
30

40

【化 3 9】



10



20

式中、

【化 4 0】



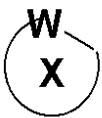
は基 M の結合点を表し、* は基 L の結合点を表し、そして * * は基 Y の結合点を表す。

【0 1 2 3】

本発明の別の実施形態では、

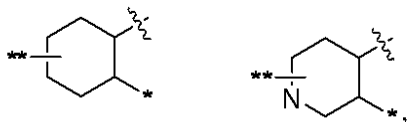
30

【化 4 1】



は、以下からなる群から選択され、

【化 4 2】



40

または

式中、

【化 4 3】



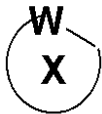
50

は基 M の結合点を表し、* は基 L の結合点を表し、そして * * は基 Y の結合点を表す) からなる群から選択される。

【0124】

本発明の別の実施形態では、

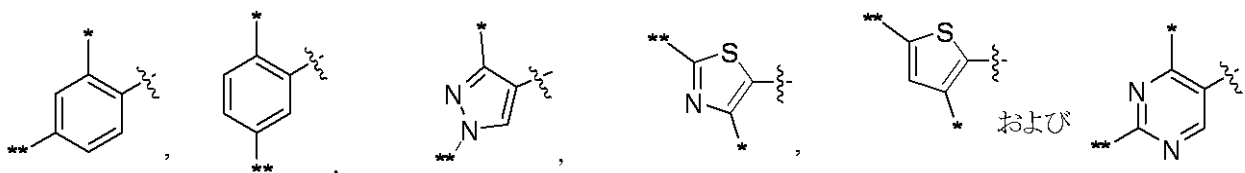
【化44】



10

は、以下からなる群から選択され、

【化45】



20

式中、

【化46】

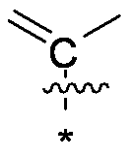


は基 M の結合点を表し、* は基 L の結合点を表し、そして * * は基 Y の結合点を表す。

【0125】

本発明の別の実施形態では、W は、

【化47】



30

であり、

式中、* は基 L との結合点である。

【0126】

本発明の別の実施形態では、M は、 $-C(O)N(R^1)OR^2$ または $-N(OH)-C(O)H$ である。

【0127】

本発明の別の実施形態では、M は、 $-C(O)N(R^1)OR^2$ 、例えば $-C(O)NHOH$ である。

【0128】

本発明の別の実施形態では、 R^1 は H またはアリールである。

【0129】

本発明の別の実施形態では、 R^2 は H である。

【0130】

40

50

本発明の別の実施形態では、RはHである。

【0131】

本発明の別の実施形態では、nは0である。

【0132】

本発明の別の実施形態では、Lは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、縮合アリール、縮合ヘテロシクリル、縮合シクロアルキル、-アルケニル-アリール、-アリール-ヘテロアリール、-ヘテロアリール-アリール、-アルキニル-アリール、-O-C₀~C₄アルキル-アリール、-アルキル-アリール、-SO₂NR¹-C₀~C₄アルキル-アリール、-NR¹-アリール、-CF₃、-t-Bu、-NR¹SO₂-アリール、ハロ、-N(R¹)C(O)-アリールおよび-S-アリールからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換される。

10

【0133】

本発明の別の実施形態では、Lは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、縮合アリール、縮合ヘテロシクリル、縮合シクロアルキル、-アルケニル-アリール、-アリール-ヘテロアリール、-ヘテロアリール-アリール、-アルキニル-アリール、-O-C₀~C₄アルキル-アリール、-アルキル-アリール、-SO₂NR¹-C₀~C₄アルキル-アリール、-NR¹-アリール、-CF₃、-t-Bu、-NR¹SO₂-アリール、ハロ、-N(R¹)C(O)-アリールおよび-S-アリールからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、フェニル（それ自体がアルキルで任意に置換される）、ハロ、アルキル、アルコキシ、NO₂、ピロリル、チエニル、アミノ、ジアルキルアミノ、モルホリニルおよび-C(NOH)NH₂からなる群から独立して選択される1、2または3つの部分で任意に置換され、これらは各々、1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と縮合されるか、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と縮合されて、この環は各々任意に置換される。

20

【0134】

本発明の別の実施形態では、Lは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルケニル-アリール、-O-C₀~C₄アルキル-アリール、-アルキル-アリール、-S(O)₂N(R¹)-C₀~C₄アルキル-アリール、-N(R¹)-アリール、-CF₃、-N(R¹)S(O)₂-アリール、縮合アリール、縮合ヘテロシクリルおよび縮合シクロアルキル、ハロ、-N(R¹)C(O)-アリールおよび-S-アリールからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換されて、これらは各々、1つまたは複数のアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されるか、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合され、この環は各々任意に置換される。

30

【0135】

本発明の別の実施形態では、Lは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルケニル-アリール、-O-C₀~C₄アルキル-アリール、-アルキル-アリール、-S(O)₂N(R¹)-C₀~C₄アルキル-アリール、-N(R¹)-アリール、-CF₃、-N(R¹)S(O)₂-アリール、縮合アリール、縮合ヘテロシクリルおよび縮合シクロアルキル、ハロ、-N(R¹)C(O)-アリールおよび-S-アリールからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキル部分は各々、任意に置換される。

40

【0136】

本発明の別の実施形態では、Lは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、-アルケニル-アリール、-O-C₀~C₄アルキル-アリール、-アルキル-アリール、-S(O)₂N(R¹)-C₀~C₄アルキル-アリール、-N(R¹)-アリール、-CF₃、-N(R¹)S(O)₂-アリール、縮合アリール、縮合ヘテロシクリルおよび縮

50

合シクロアルキル、ハロ、 $-N(R^1)C(O)-$ アリールおよび $-S-$ アリールからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、フェニル（それ自体がアルキルで任意に置換される）、ハロ、アルキル、アルコキシ、 NO_2 、ピロリル、チエニル、アミノ、ジアルキルアミノ、モルホリニルおよび $-C(NOH)NH_2$ からなる群から独立して選択される1、2または3つの部分で任意に置換される。

【0137】

本発明の別の実施形態では、Lは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルケニル-アリール、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-S(O)_2N(R^1)-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-N(R^1)-$ アリール、 $-N(R^1)S(O)_2-$ アリール、縮合アリール、縮合ヘテロシクリル、縮合シクロアルキル、 $-N(R^1)C(O)-$ アリールおよび $-S-$ アリールからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、1つまたは複数のアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されるか、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、この環は各々任意に置換される。

10

【0138】

本発明の別の実施形態では、Lは、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルケニル-フェニル、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-S(O)_2N(R^1)-C_0 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-N(R^1)-$ フェニル、 $-CF_3$ 、 $-N(R^1)S(O)_2-$ フェニル、縮合フェニル、縮合ヘテロシクリル、縮合シクロアルキル、ハロ、 $-N(R^1)C(O)-$ フェニルおよび $-S-$ フェニルからなる群から選択され、ここで、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換され、上記ヘテロアリールはチエニル、ピロリル、ピリジニルおよびフラニルからなる群から選択されて、これらは各々、1つまたは複数のアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されるか、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合され、この環は各々任意に置換される。

20

【0139】

本発明の別の実施形態では、Lは、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルケニル-フェニル、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-S(O)_2N(R^1)-C_0 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-N(R^1)-$ フェニル、 $-CF_3$ 、 $-N(R^1)S(O)_2-$ フェニル、縮合フェニル、縮合ヘテロシクリル、縮合シクロアルキル、ハロ、 $-N(R^1)C(O)-$ フェニルおよび $-S-$ フェニルからなる群から選択され、ここで、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキル部分は各々、任意に置換され、上記ヘテロアリールはチエニル、ピロリル、ピリジニルおよびフラニルからなる群から選択される。

30

【0140】

本発明の別の実施形態では、Lは、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルケニル-フェニル、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-S(O)_2N(R^1)-C_0 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-N(R^1)-$ フェニル、 $-CF_3$ 、 $-N(R^1)S(O)_2-$ フェニル、縮合フェニル、縮合ヘテロシクリル、縮合シクロアルキル、ハロ、 $-N(R^1)C(O)-$ フェニルおよび $-S-$ フェニルからなる群から選択され、ここで、上記ヘテロアリールはチエニル、ピロリル、ピリジニルおよびフラニルからなる群から選択され、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、フェニル（それ自体がアルキルで任意に置換される）、ハロ、アルキル、アルコキシ、 NO_2 、ピロリル、チエニル、アミノ、ジアルキルアミノ、モルホリニルおよび $-C(NOH)NH_2$ からなる群から独立して選択される1、2または3つの部分で任意に置換される。

40

【0141】

50

本発明の別の実施形態では、Lは、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルケニル-フェニル、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-S(O)_2 N(R^1)-C_0 \sim C_4$ アルキル-フェニル、 $-N(R^1)-フェニル$ 、 $-N(R^1)S(O)_2-フェニル$ 、縮合フェニル、縮合ヘテロシクリル、縮合シクロアルキル、 $-N(R^1)C(O)-フェニル$ および $-S-フェニル$ からなる群から選択され、ここで、上記ヘテロアリールはチエニル、ピロリル、ピリジニルおよびフラニルからなる群から選択され、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、1つまたは複数のアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されるか、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合され、この環は各々任意に置換される。

10

【0142】

本発明の別の実施形態では、Lは、アリール、ヘテロアリール、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-N(R^1)S(O)_2-アリール$ 、 $-SO_2 N(R^1)-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-N(R^1)-アリール$ 、 $-アルケニル-アルキル$ および $-アルキニル-アリール$ からなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール基は各々、1、2または3つの独立して選択される置換基で任意に置換される。

【0143】

本発明の別の実施形態では、Lは、アリール、ヘテロアリール、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-N(R^1)S(O)_2-アリール$ 、 $-SO_2 N(R^1)-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-N(R^1)-アリール$ 、 $-アルケニル-アルキル$ および $-アルキニル-アリール$ からなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール基は各々、ヒドロキシ、アミノ、 $-NH-アルキル$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-O-アルキル$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、任意置換ヘテロアリール、ニトロ、シアノ、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよび CF_3 からなる群から独立して選択される1、2または3つの置換基で任意に置換される。

20

【0144】

本発明の別の実施形態では、Lは、アリール、ヘテロアリール、アリール-アリール、ヘテロシクリル、アルキニル-アリール、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-S(O)_2 N(R^1)-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-N(R^1)-アリール$ 、 $-O-アルキル-アリール$ 、ヘテロアリール-アリールおよび $-S-アリール$ からなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は各々、1~3つの独立して選択される置換基で任意に置換されて、これらは各々、1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と任意に縮合されるか、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合され、この環は各々任意に置換される。

30

【0145】

本発明の別の実施形態では、Lは、アリール、ヘテロアリール、アリール-アリール、ヘテロシクリル、アルキニル-アリール、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-S(O)_2 N(R^1)-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-N(R^1)-アリール$ 、 $-O-アルキル-アリール$ 、ヘテロアリール-アリールおよび $-S-アリール$ からなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は各々、アルコキシ、ニトロ、ハロ、アルキル、ヘテロシクリルおよび $-ヘテロアリール-アルキル$ からなる群から独立して選択される1~3つの置換基（例えば1または2つの置換基）で任意に置換される。

40

【0146】

本発明の別の実施形態では、Lは、フェニル、チエニル、 $-フェニル-フェニル$ 、 $-アルキニル-フェニル$ 、ピロール、ベンゾ[d]チアゾール、 $-O-フェニル$ 、 $-アルキル-フェニル$ 、ピリジン、 $-SO_2-NH-アルキル-フェニル$ 、 $-NH-フェニル$ 、 $-O$

50

- アルキル - フェニル、チエニル - フェニル、ピロールおよび - S - フェニルからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は各々、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換され、これらは各々、1 つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と任意に縮合されるか、あるいは1 つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、この環は各々任意に置換される。

【0147】

本発明の別の実施形態では、L は、フェニル、チエニル、- フェニル - フェニル、- アルキニル - フェニル、ピロール、ベンゾ [d] チアゾール、- O - フェニル、- アルキル - フェニル、ピリジン、- SO₂ - NH - アルキル - フェニル、- NH - フェニル、- O - アルキル - フェニル、チエニル - フェニル、ピロールおよび - S - フェニルからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は各々、アルコキシ、ニトロ、ハロ、アルキル、ヘテロシクリルおよび - ヘテロアリール - アルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基（例えば 1 または 2 つの置換基）で任意に置換される。

10

【0148】

本発明の別の実施形態では、L はアリールまたはヘテロアリールであり、その各々は 1、2 または 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換される。

【0149】

本発明の別の実施形態では、L はフェニル、チエニルまたはピリジルであり、その各々は 1、2 または 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換される。

20

【0150】

本発明の別の実施形態では、Y は、H、ハロ、アルコキシ、アリール、アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、- N (R¹) - C (O) - アルキル - アリール、- C (O) - N (R¹) - アリール - O - アリール、- N (R¹) - SO₂ - アリール、- アルキル - アリール、- アルキル - ヘテロアリール、- アリール - ヘテロシクリル、- ヘテロシクリル - アルキル - アリール、ヘテロシクリル - アルキル - ヘテロアリール、- ヘテロシクリル - C (O) - アリール、- CH (アリール)₂、- ヘテロシクリル - C (O) - アルキル、- ヘテロシクリル - C (O) - ヘテロシクリル、- ヘテロシクリル - C (O) - O - アルキル、- ヘテロシクリル - SO₂ - アルキル、- ヘテロシクリル - SO₂ - アリール、- ヘテロシクリル - アルキル - ヘテロアリール、- ヘテロシクリル - SO₂ - アリール - N (R¹) - C (O) - アルキル、- アルキル - O - アリール、- アルキル - O - C (O) - N (R¹) - アルキル - アリール、- アルキル - N (R¹) - アルキル - アリール、- C (O) - N (R¹) - アリール、- N (R¹) - C (O) - O - アルキル - アリール、- N (R¹) - SO₂ - アルキル - アリール、- N (R¹) - SO₂ - アリールおよび - N (R¹) - SO₂ - ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は各々、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換され、その各々は 1 つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは 1 つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々は任意に置換される。

30

40

【0151】

本発明の別の実施形態では、Y は、H、ハロ、アルコキシ、アリール、アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、- N (R¹) - C (O) - アルキル - アリール、- C (O) - N (R¹) - アリール - O - アリール、- N (R¹) - SO₂ - アリール、- アルキル - アリール、- アルキル - ヘテロアリール、- アリール - ヘテロシクリル、- ヘテロシクリル - アルキル - アリール、ヘテロシクリル - アルキル - ヘテロアリール、- ヘテロシクリル - C (O) - アリール、- CH (アリール)₂、- ヘテロシクリル - C (O) - アルキル、- ヘテロシクリル - C (O) - ヘテロシクリル、- ヘテロシクリル - C (O) - O - アルキル、- ヘテロシクリル - SO₂ - アルキル、- ヘテロシクリル - SO₂ - アリール、- ヘテロシクリル - アルキル - ヘテロアリール、- ヘテロシクリル - SO₂ - アリ

50

ール- $N(R^1)$ - $C(O)$ -アルキル、-アルキル-O-アリール、-アルキル-O- $C(O)$ - $N(R^1)$ -アルキル-アリール、-アルキル- $N(R^1)$ -アルキル-アリール、- $C(O)$ - $N(R^1)$ -アリール、- $N(R^1)$ - $C(O)$ -O-アルキル-アリール、- $N(R^1)$ - SO_2 -アルキル-アリール、- $N(R^1)$ - SO_2 -アリールおよび- $N(R^1)$ - SO_2 -ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は各々、アルコキシ、アルキル、- $N(R^a)$ (R^b)、-O-アルキル-ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1~3つの置換基で任意に置換される。

【0152】

本発明の別の実施形態では、Yは、H、アルコキシ、フェニル、-NH- $C(O)$ -アルキル-フェニル、アルキル、ハロ、チエニル、- $C(O)$ -NH-フェニル-O-フェニル、ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン、ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-(10H)-オン、-NH- SO_2 -フェニル、-アルキル-フェニル、ピリジン、-フェニル-モルホリン、ベンゾチオフエン、ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール、ピペリジン、-ピペリジン-アルキル-フェニル、-ピペリジン- $C(O)$ -フェニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、-ピペリジン-アルキル-ピリジン、-CH-(フェニル)₂、-ピペリジン- $C(O)$ -アルキル、ピペリジン- $C(O)$ -ピロリジン、-ピペリジン- $C(O)$ -O-アルキル、-ピペリジン- SO_2 -アルキル、-ピペリジン- SO_2 -フェニル、-ピペリジン-アルキル-インドール、-ピペリジン- SO_2 -フェニル-NH- $C(O)$ -アルキルからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、1~3つの独立して選択される置換基で任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々は任意に置換される。

【0153】

本発明の別の実施形態では、Yは、H、アルコキシ、フェニル、-NH- $C(O)$ -アルキル-フェニル、アルキル、ハロ、チエニル、- $C(O)$ -NH-フェニル-O-フェニル、ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン、ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-(10H)-オン、-NH- SO_2 -フェニル、-アルキル-フェニル、ピリジン、-フェニル-モルホリン、ベンゾチオフエン、ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール、ピペリジン、-ピペリジン-アルキル-フェニル、-ピペリジン- $C(O)$ -フェニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、-ピペリジン-アルキル-ピリジン、-CH-(フェニル)₂、-ピペリジン- $C(O)$ -アルキル、ピペリジン- $C(O)$ -ピロリジン、-ピペリジン- $C(O)$ -O-アルキル、-ピペリジン- SO_2 -アルキル、-ピペリジン- SO_2 -フェニル、-ピペリジン-アルキル-インドール、-ピペリジン- SO_2 -フェニル-NH- $C(O)$ -アルキルからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、アルコキシ、アルキル、- $N(R^a)$ (R^b)、-O-アルキル-ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1~3つの置換基で任意に置換される。

【0154】

本発明の別の実施形態では、Yは、H、ハロ、-アリール-ヘテロシクリル、アリール-O- $C_0 \sim C_4$ アルキル、-アリール-O- $C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、- $C_1 \sim C_4$ アルキル、-OR^e、- $C_0 \sim C_3$ アルキル-アリール、- $C_0 \sim C_3$ アルキル-ヘテロアリール、- $C_0 \sim C_3$ アルキル-ヘテロシクリル、芳香族多環式環、非芳香族多環式環、混合芳香族および非芳香族多環式環、ならびに縮合ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび多環式環部分は各々、任意に置換される。

【0155】

本発明の別の実施形態では、Yは、H、ハロ、-アリール-ヘテロシクリル、アリール-O- $C_0 \sim C_4$ アルキル、-アリール-O- $C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、- $C_1 \sim$

10

20

30

40

50

C₄ アルキル、-OR^e、-C₀~C₃ アルキル-アリール、-C₀~C₃ アルキル-ヘテロアリールおよび-C₀~C₃ アルキル-ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは各々、アルコキシ、アルキル、縮合シクロアルキル、ハロおよびアセチルからなる群から独立して選択される1、2または3つの部分で任意に置換される。

【0156】

本発明の別の実施形態では、Yは、H、ハロ、-アリール-ヘテロシクリル、アリール-O-C₀~C₄ アルキル、-アリール-O-C₀~C₄ アルキル-アリール、-C₁~C₄ アルキル、-OR^e、-C₀~C₃ アルキル-アリール、-C₀~C₃ アルキル-ヘテロアリール、-C₀~C₃ アルキル-ヘテロシクリル、芳香族多環式環、非芳香族多環式環、混合芳香族および非芳香族多環式環、ならびに縮合ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、上記アリールは6員アリール基、例えばフェニルであり、そしてアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび多環式環は各々、任意に置換される。

10

【0157】

本発明の別の実施形態では、Yは、H、ハロ、-アリール-ヘテロシクリル、アリール-O-C₀~C₄ アルキル、-アリール-O-C₀~C₄ アルキル-アリール、-C₁~C₄ アルキル、-OR^e、-C₀~C₃ アルキル-アリール、-C₀~C₃ アルキル-ヘテロアリール、-C₀~C₃ アルキル-ヘテロシクリル、芳香族多環式環、非芳香族多環式環、混合芳香族および非芳香族多環式環、ならびに縮合ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、上記アリールは6員アリール基、例えばフェニルであり、そしてアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび多環式環は各々、アルコキシ、アルキル、縮合シクロアルキル、ハロおよびアセチルからなる群から独立して選択される1、2または3つの部分で任意に置換される。

20

【0158】

本発明の別の実施形態では、Yは、H、ハロ、-アリール-ヘテロシクリル、アリール-O-C₀~C₄ アルキル、-アリール-O-C₀~C₄ アルキル-アリール、-C₁~C₄ アルキル、-OR^e、-C₀~C₃ アルキル-アリール、-C₀~C₃ アルキル-ヘテロアリール、-C₀~C₃ アルキル-ヘテロシクリル、芳香族多環式環、非芳香族多環式環、混合芳香族および非芳香族多環式環、ならびに縮合ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、上記ヘテロアリール基は5または6員ヘテロアリール基、例えばチエニルまたはピリジニルであり、そしてアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび多環式環は各々、任意に置換される。

30

【0159】

本発明の別の実施形態では、Yは、H、ハロ、-アリール-ヘテロシクリル、アリール-O-C₀~C₄ アルキル、-アリール-O-C₀~C₄ アルキル-アリール、-C₁~C₄ アルキル、-OR^e、-C₀~C₃ アルキル-アリール、-C₀~C₃ アルキル-ヘテロアリール、-C₀~C₃ アルキル-ヘテロシクリル、芳香族多環式環、非芳香族多環式環、混合芳香族および非芳香族多環式環、ならびに縮合ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、上記ヘテロアリール基は5または6員ヘテロアリール基、例えばチエニルまたはピリジニルであり、そしてアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび多環式環は各々、アルコキシ、アルキル、縮合シクロアルキル、ハロおよびアセチルからなる群から独立して選択される1、2または3つの部分で任意に置換される。

40

【0160】

本発明の別の実施形態では、Yは、H、アリール（例えば、フェニル）または-アリール-ヘテロシクリル（例えば、-フェニル-モルホリニル）であり、ここで、上記アリールおよびヘテロシクリルは任意に置換される。

【0161】

本発明の別の実施形態では、Yは、H、アリール（例えば、フェニル）または-アリール-ヘテロシクリル（例えば、-フェニル-モルホリニル）であり、ここで、上記アリールおよびヘテロシクリルは、アルコキシ、アルキル、縮合シクロアルキル、ハロおよびア

50

セチルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 つの部分で任意に置換される。

【0162】

本発明の別の実施形態では、Y は、任意に置換されるアリール、例えば任意に置換されるフェニルである。

【0163】

本発明の別の実施形態では、Y は、アルコキシ、アルキル、縮合シクロアルキル、ハロおよびアセチルからなる群から独立して選択される 1、2 または 3 つの部分で任意に置換されるアリール、例えば任意に置換されるフェニルである。

【0164】

本発明の別の実施形態では、Y は、 $-Z^1-Z-Z^2-D$ 、 $-C_0 \sim C_2$ アルキル $-Z$ $-Z^3-Z-D$ 、 $-CH(OR^1)-Z-Z^3-Z-D$ 、 $-C(R^1)(R^2)-Z-Z^3-Z-D$ および $-C(F)_2-Z-Z^3-Z-D$ からなる群から選択され、ここで、その中のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換される。

10

【0165】

本発明の別の実施形態では、Y は、 $-Z^1-Z-Z^2-D$ からなる群から選択され、ここで、その中のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換される。

【0166】

本発明の別の実施形態では、Y は、 $-C_0 \sim C_2$ アルキル $-Z-Z^3-Z-D$ からなる群から選択され、ここで、その中のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換される。

20

【0167】

本発明の別の実施形態では、Y は、芳香族多環式環、非芳香族多環式環、混合芳香族および非芳香族多環式環、ならびに縮合ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、これらは各々、任意に置換される。

【0168】

本発明の別の実施形態では、Y 中のアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルおよびヘテロアリール基は各々、H、ハロ、OH、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アリール)(アルキル)、 $-N$ ($-$ アルキル-アリール)(アルキル)、 $-N$ (ヘテロアリール)(アルキル)、 $-N$ ($-$ アルキル-ヘテロアルキルアリール)(アルキル)、 $-NH$ (アリール)、 $-NH$ ($-$ アルキル-アリール)、 $-NH$ (ヘテロアリール)、 $-NH$ ($-$ アルキル-ヘテロアルキルアリール)、 $-N$ ($-C_2 \sim C_4$ アルキル- O -アルキル)(アルキル)、 $-NH$ ($-C_2 \sim C_4$ アルキル- O -アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル-シクロアルキル、 $-NHS(O)_2$ -アルキル、 $-S(O)_2NH$ -アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OR^e$ 、 $-OR^s$ 、 $-C_2 \sim C_4$ アルキル- NR^aR^b 、 $-C_2 \sim C_4$ アルキル- NR^cR^d 、 $-S(O)_{0-2}R^e$ 、 $-(CR^{32}R^{33})_s-NR^{30}R^{31}$ および $(X^{30}-Y^{31}-)$ からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 つの置換基で任意に置換され、ここで、

30

40

R^{30} および R^{31} は、各々独立して、水素、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルケニル、カルボキサミド- $C_1 \sim C_3$ アルキル-カルボキサミド-、カルボキサミド- $C_1 \sim C_3$ アルキル-、アミジノ-、 $C_2 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル-、 $C_1 \sim C_3$ アルキル-アリール-、アリール- $C_1 \sim C_3$ アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ アルキル-ヘテロアリール-、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_3$ アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ アルキル-ヘテロシクリル-、ヘテロシクリル- $C_1 \sim C_3$ アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ アルキル-シクロアルキル-、シクロアルキル- $C_1 \sim C_3$ アルキル-、 $C_2 \sim C_8$ アルコキシ-、 $C_2 \sim C_8$ アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ アルキル-

50

、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシカルボニル - 、アリアルオキシ - カルボニル - 、アリアル - $C_1 \sim C_3$ アルコキシ - カルボニル - 、ヘテロアリアルオキシ - カルボニル - 、ヘテロアリアル - $C_1 \sim C_3$ アルコキシ - カルボニル - 、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_0 \sim C_8$ アルキル - カルボニル - 、アリアル - $C_0 \sim C_8$ アルキル - カルボニル - 、ヘテロアリアル - $C_0 \sim C_8$ アルキル - カルボニル - 、シクロアルキル - $C_0 \sim C_8$ アルキル - カルボニル - 、 $C_0 \sim C_8$ アルキル - NH - カルボニル - 、アリアル - $C_0 \sim C_8$ アルキル - NH - カルボニル - 、ヘテロアリアル - $C_0 \sim C_8$ アルキル - NH - カルボニル - 、シクロアルキル - $C_0 \sim C_8$ アルキル - NH - カルボニル - 、 $C_0 \sim C_8$ アルキル - O - カルボニル - 、アリアル - $C_0 \sim C_8$ アルキル - O - カルボニル - 、ヘテロアリアル - $C_0 \sim C_8$ アルキル - O - カルボニル - 、シクロアルキル - $C_0 \sim C_8$ アルキル - O - カルボニル - 、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホニル - 、アリアル - アルキル - スルホニル - 、アリアル - スルホニル - 、ヘテロアリアル - アルキル - スルホニル - 、ヘテロアリアル - スルホニル - 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル - NH - スルホニル - 、アリアル - アルキル - NH - スルホニル - 、アリアル - NH - スルホニル - 、ヘテロアリアルアルキル - NH - スルホニル - 、ヘテロアリアル - NH - スルホニル、アロイル - 、アリアル - 、シクロアルキル - 、ヘテロシクリル - 、ヘテロアリアル - 、アリアル - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、シクロアルキル - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、ヘテロシクリル - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、ヘテロアリアル - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、または保護基であり、ここで、この各々は、ハロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノおよびグアニジノから選択される 1 つまたは複数の置換基で任意に置換されるか、あるいは

R^{30} および R^{31} は、それらが結合される N と一緒になってヘテロシクリルまたはヘテロアリアルを形成し、その各々は、ハロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、保護基および ($X^{30} - Y^{31} -$) からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換され、

ここで、 X^{30} は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル - 、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル - 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - $C_2 \sim C_8$ アルケニル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $C_0 \sim C_3$ アルキル - $C_2 \sim C_8$ アルキニル - $C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $C_0 \sim C_3$ アルキル - O - $C_0 \sim C_3$ アルキル - 、HO - $C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $C_0 \sim C_4$ アルキル - N (R^{30}) - $C_0 \sim C_3$ アルキル - 、N (R^{30}) (R^{31}) - $C_0 \sim C_3$ アルキル - 、N (R^{30}) (R^{31}) - $C_0 \sim C_3$ アルケニル - 、N (R^{30}) (R^{31}) - $C_0 \sim C_3$ アルキニル - 、(N (R^{30}) (R^{31}))₂ - C = N - 、 $C_0 \sim C_3$ アルキル - S (O)₀₋₂ - $C_0 \sim C_3$ アルキル - 、CF₃ - $C_0 \sim C_3$ アルキル - 、 $C_1 \sim C_8$ ヘテロアルキル、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、アリアル - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、シクロアルキル - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、ヘテロシクリル - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、ヘテロアリアル - $C_1 \sim C_3$ アルキル - 、N (R^{30}) (R^{31}) - ヘテロシクリル - $C_1 \sim C_3$ アルキル - からなる群から選択されて、ここで、アリアル、シクロアルキル、ヘテロアリアルおよびヘテロシクリルは、ハロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノおよびグアニジノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換され、

Y^{31} は、直接結合、-O-、-N (R^{30}) - 、-C (O) - 、-O - C (O) - 、-C (O) - O - 、-N (R^{30}) - C (O) - 、-C (O) - N (R^{30}) - 、-N (R^{30}) - C (S) - 、-C (S) - N (R^{30}) - 、-N (R^{30}) - C (O) - N (R^{31}) - 、-N (R^{30}) - C (NR³⁰) - N (R^{31}) - 、-N (R^{30}) - C (NR³¹) - 、-C (NR³¹) - N (R^{30}) - 、-N (R^{30}) - C (S) - N (R^{31}) - 、-N (R^{30}) - C (O) - O - 、-O - C (O) - N (R^{31}) - 、-N (R^{30}) - C (S) - O - 、-O - C (S) - N (R^{31}) - 、-S (O)₀₋₂ - 、-SO₂ N (R^{31}) - 、-N (R^{31}) - SO₂ - および -N (R^{30}) - SO₂ N (R^{31}) - からなる群から選択され、そして

R^{32} および R^{33} は、独立して、水素、ハロおよびヒドロキシルから選択される

【 0 1 6 9 】

本発明の別の実施形態では、Yは、アリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、その各々は、H、ハロ、=O、OH、 $C_1 \sim C_3$ -ヒドロカルビル、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0 \sim 2$ - $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アリール)(アルキル)、 $-N$ (-アルキル-アリール)(アルキル)、 $-N$ (ヘテロアリール)(アルキル)、 $-N$ (-アルキル-ヘテロアルキルアリール)(アルキル)、 $-NH$ (アリール)、 $-NH$ (-アルキル-アリール)、 $-NH$ (ヘテロアリール)、 $-NH$ (-アルキル-ヘテロアルキルアリール)、 $-N$ ($-C_2 \sim C_4$ アルキル-O-アルキル)(アルキル)、 $-NH$ ($-C_2 \sim C_4$ アルキル-O-アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-O-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリール、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル-ヘテロシクリル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル-シクロアルキル、 $-NHS(O)_2$ -アルキル、 $-S(O)_2NH$ -アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OR^e$ 、 $-C_2 \sim C_4$ アルキル- NR^aR^b 、 $-C_2 \sim C_4$ アルキル- NR^cR^d 、 $-S(O)_0 \sim 1R^e$ 、 $-(CR^{32}R^{33})_s-NR^{30}R^{31}$ および($X^{30}-Y^{31}-$)からなる群から独立して選択される1、2または3つの置換基(あるいは1または2つの置換基、あるいは1つの置換基)で任意に置換され、ここで、

R^{30} および R^{31} は、各々独立して、水素、シアノ、オキソ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルケニル、カルボキサミド- $C_1 \sim C_3$ アルキル-カルボキサミド-、カルボキサミド- $C_1 \sim C_3$ アルキル-、アミジノ-、 $C_2 \sim C_8$ ヒドロキシアルキル-、 $C_1 \sim C_3$ アルキル-アリール-、アリール- $C_1 \sim C_3$ アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ アルキル-ヘテロアリール-、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_3$ アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ アルキル-ヘテロシクリル-、ヘテロシクリル- $C_1 \sim C_3$ アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ アルキル-シクロアルキル-、シクロアルキル- $C_1 \sim C_3$ アルキル-、 $C_2 \sim C_8$ アルコキシ-、 $C_2 \sim C_8$ アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ アルキル-、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ-カルボニル-、アリールオキシ-カルボニル-、アリール- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ-カルボニル-、ヘテロアリールオキシ-カルボニル-、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ-カルボニル-、 $C_1 \sim C_8$ アシル、 $C_0 \sim C_8$ アルキル-カルボニル-、アリール- $C_0 \sim C_8$ アルキル-カルボニル-、ヘテロアリール- $C_0 \sim C_8$ アルキル-カルボニル-、シクロアルキル- $C_0 \sim C_8$ アルキル-カルボニル-、 $C_0 \sim C_8$ アルキル-NH-カルボニル-、アリール- $C_0 \sim C_8$ アルキル-NH-カルボニル-、ヘテロアリール- $C_0 \sim C_8$ アルキル-NH-カルボニル-、シクロアルキル- $C_0 \sim C_8$ アルキル-NH-カルボニル-、 $C_0 \sim C_8$ アルキル-O-カルボニル-、アリール- $C_0 \sim C_8$ アルキル-O-カルボニル-、ヘテロアリール- $C_0 \sim C_8$ アルキル-O-カルボニル-、シクロアルキル- $C_0 \sim C_8$ アルキル-O-カルボニル-、 $C_0 \sim C_8$ アルキルスルホニル-、アリール-アルキル-スルホニル-、アリール-スルホニル-、ヘテロアリール-アルキル-スルホニル-、ヘテロアリール-スルホニル-、 $C_1 \sim C_8$ アルキル-NH-スルホニル-、アリール-アルキル-NH-スルホニル-、アリール-NH-スルホニル-、ヘテロアリールアルキル-NH-スルホニル-、ヘテロアリール-NH-スルホニル、アロイル-、アリール-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、ヘテロアリール-、アリール- $C_1 \sim C_3$ アルキル-、シクロアルキル- $C_1 \sim C_3$ アルキル-、ヘテロシクリル- $C_1 \sim C_3$ アルキル-、ヘテロアリール- $C_1 \sim C_3$ アルキル-、または保護基であって、ここで、この各々は、ハロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノおよびグアニジノから選択される1つまたは複数の置換基で任意に置換されるか、あるいは

R^{30} および R^{31} は、それらが結合されるNと一緒にあってヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、その各々は、ハロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、保護基および($X^{30}-Y^{31}-$)からなる群から選択される1~3つの置換基で任意に置換され、

ここで、 X^{30} は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル-、 $C_2 \sim C_8$ ア

ルキニル -、 - C₀ ~ C₃ アルキル - C₂ ~ C₈ アルケニル - C₀ ~ C₃ アルキル -、 C₀ ~ C₃ アルキル - C₂ ~ C₈ アルキニル - C₀ ~ C₃ アルキル -、 C₀ ~ C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル -、 HO - C₀ ~ C₃ アルキル -、 C₀ ~ C₄ アルキル - N (R^{3 0}) - C₀ ~ C₃ アルキル -、 N (R^{3 0}) (R^{3 1}) - C₀ ~ C₃ アルキル -、 N (R^{3 0}) (R^{3 1}) - C₀ ~ C₃ アルケニル -、 N (R^{3 0}) (R^{3 1}) - C₀ ~ C₃ アルキニル -、 (N (R^{3 0}) (R^{3 1}))₂ - C = N -、 C₀ ~ C₃ アルキル - S (O)_{0 - 2} - C₀ ~ C₃ アルキル -、 CF₃ - C₀ ~ C₃ アルキル -、 C₁ ~ C₈ ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール - C₁ ~ C₃ アルキル -、シクロアルキル - C₁ ~ C₃ アルキル -、ヘテロシクリル - C₁ ~ C₃ アルキル -、ヘテロアリール - C₁ ~ C₃ アルキル -、 N (R^{3 0}) (R^{3 1}) - ヘテロシクリル - C₁ ~ C₃ アルキル - からなる群から選択され、ここで、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、ハロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノおよびグアニジノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換され、そして

Y^{3 1} は、直接結合、 - O -、 - N (R^{3 0}) -、 - C (O) -、 - O - C (O) -、 - C (O) - O -、 - N (R^{3 0}) - C (O) -、 - C (O) - N (R^{3 0}) -、 - N (R^{3 0}) - C (S) -、 - C (S) - N (R^{3 0}) -、 - N (R^{3 0}) - C (O) - N (R^{3 1}) -、 - N (R^{3 0}) - C (NR^{3 0}) - N (R^{3 1}) -、 - N (R^{3 0}) - C (NR^{3 1}) -、 - C (NR^{3 1}) - N (R^{3 0}) -、 - N (R^{3 0}) - C (S) - N (R^{3 1}) -、 - N (R^{3 0}) - C (O) - O -、 - O - C (O) - N (R^{3 1}) -、 - N (R^{3 0}) - C (S) - O -、 - O - C (S) - N (R^{3 1}) -、 - S (O)_{0 - 2} -、 - SO₂ N (R^{3 1}) -、 - N (R^{3 1}) - SO₂ - および - N (R^{3 0}) - SO₂ N (R^{3 1}) - からなる群から選択され、そして

R^{3 2} および R^{3 3} は、独立して、水素、ハロおよびヒドロキシルから選択される。

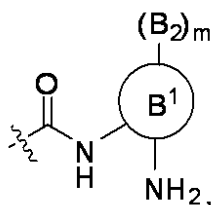
【 0 1 7 0 】

本発明の別の実施形態では、R^e はアルキルである。

【 0 1 7 1 】

本発明の別の実施形態では、L のアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキル部分は、それぞれ以下の基から成る群で任意に置換され、

【 化 4 8 】



式中、

【 化 4 9 】



は、アリールまたはヘテロアリールであり、

m は、0 ~ 3 の整数であり、そして

B² は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 - CN、アミド、カルボキシル、アルコキシ、 - SO₂ NH アルキル、 - SO₂ NH₂、 - SO₂ N (アルキル)₂、 - NH₂ SO₂、 - N (アルキル)₂ SO₂ およびハロア

10

20

30

40

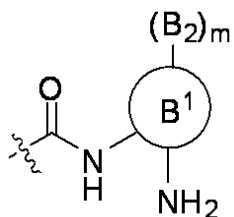
50

ルキルからなる群から選択され、ここで、アリール、アルキルおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換される。

【0172】

本発明の別の実施形態では、Lは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキル（例えば、アリール、例えばフェニル）からなる群から選択され、この各々は、以下の基で任意に置換され、

【化50】



10

式中、B¹は、アリールまたはヘテロアリールであり、

mは、0～3の整数であり、そして

B²は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-CN、アミド、カルボキシル、アルコキシ、-SO₂NHアルキル、-SO₂NH₂、-SO₂N(アルキル)₂、-₂NHアルキル-SO、-NH₂SO₂、-N(アルキル)₂SO₂およびハロアルキルからなる群から選択されて、ここで、アリール、アルキルおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換される。

20

【0173】

本発明の別の実施形態では、

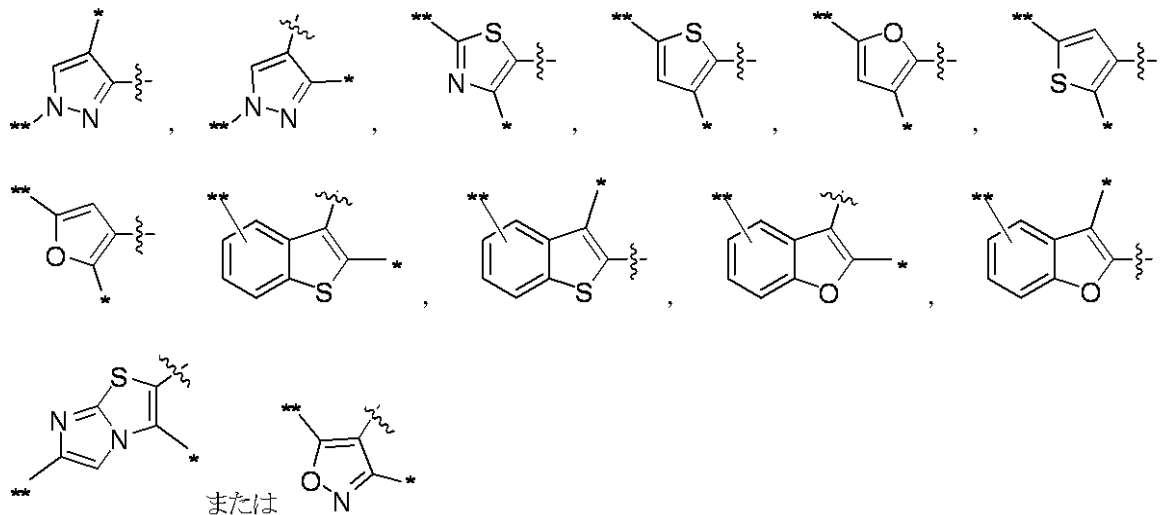
【化51】



30

は、

【化52】



40

であり、

Mは、-C(O)NHOHであり、

50

n は、1 であり、

R は、H であり、

L は、アリーールまたは $-N(R^1)SO_2$ -アリーールであって、ここで、上記のアリーール部分は任意に置換され、

Y は、アリーール、アルキル、ヘテロアリーールまたは -アリーール-C~Cアルキル-ヘテロシクリルであって、ここで、上記アリーールおよびヘテロアリーール部分は任意に置換され、

R^1 は、H であって、

ここで、

【化 5 3】

10



は基 M との結合点を表し、* は基 L との結合点を表し、ならびに ** は基 Y との結合点を表す。

【0 1 7 4】

本発明の別の実施形態では、

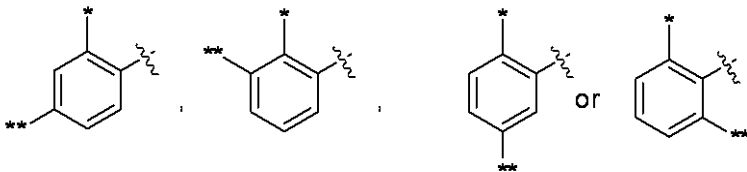
【化 5 4】

20



は、

【化 5 5】



30

であり、

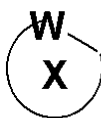
M は、 $-C(O)NHOH$ であり、

R は、H または $-OR^1$ であり、

L は、アリーール、-アリーール-アリーール、ヘテロアリーール、 $-C_2 \sim C_4$ アルキニル-アリーール、 $-C_2 \sim C_4$ アルケニル-アリーール、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル-アリーール、 $-NR_1SO_2$ アルキル-アリーール、 $-NR_1$ -アリーール、-アリーール-ヘテロアリーールまたは-ヘテロアリーール-アリーールであり、ここで、上記のアリーール部分は任意に置換され、1 つまたは複数のアリーールまたはヘテロアリーール環と、あるいは 1 つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合され、この各々は任意に置換されるが、ここで、

40

【化 5 6】



は、結合により L 中のアリーールまたはヘテロアリーールと任意に連結され、

50

Y は、H、アリール、アルキル、ヘテロアリールまたはアルキルであり、ここで、前記アリールおよびヘテロアリール部分は任意に置換され、

R¹ は、Hまたはアルキルであって、

ここで、

【化 5 7】



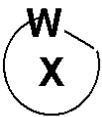
は基 M との結合点を表し、* は基 L との結合点を表し、ならびに * * は基 Y との結合点を表す。

10

【0 1 7 5】

本発明の別の実施形態では、

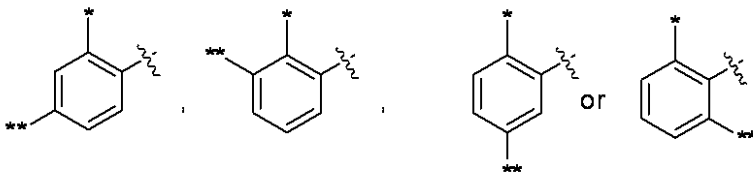
【化 5 8】



は、

20

【化 5 9】



であり、

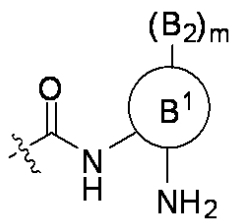
M は、-C(O)NHOH または -C(O)OR¹ であり、

30

R は、H または -OR¹ であり、

L は、

【化 6 0】



40

で任意に置換されるアリールであり、

式中、B¹ はアリールであり、

m は 1 であり、

B² はヘテロアリールであり、

Y は H であり、そして

R は、H またはアルキルであって、

ここで、

【化 6 1】



は基 M との結合点を表し、* は基 L との結合点を表し、ならびに * * は基 Y との結合点を表す。

。

【0 1 7 6】

本発明の別の実施形態では、

10

【化 6 2】



は、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリルまたはオキサゾリルであり、

M は、 $-C(O)NHOH$ であり、

L は、フェニル、チエニルまたはピリジンであって、これらは各々任意に置換され、
そして

20

Y は、 $-Z^1-Z-Z^2-D$ であり、

ここで、 Z^1 は、化学結合、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、 $-C(F)R^1$ 、 $-C(OR_2)R^1$ 、 $-C(アリール)R^1$ 、 $-C(ヘテロアリール)R^1$ 、 $-C(ヘテロシクリル)R^1$ 、 $-C(シクロアルキル)R^1$ 、 $-C(アルキル)R^1$ 、 $-C(アルケニル)R^1$ および $-C(アルキニル)R^1$ からなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換され、その各々は 1 つまたは複数のアリールまたはヘテロアリール環、あるいは 1 つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意に置換され、

30

Z は、化学結合、 $-O-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^c-$ 、 $-N(C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-OR^1)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(NOR^1)-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CH(CONR^1R^2)-$ 、 $-CONR^1R^2-$ 、 $-CH(NR^1R^2)-$ 、 $-CONR^1R^2-$ 、 $-CH(CONR^eR^f)-$ 、 $-CONR^1R^2-$ 、 $-CH(NR^eR^f)-$ 、 $-CONR^1R^2-$ 、 $-CH(ヘテロアリール)-$ 、 $-CONR^1R^2-$ 、 $-CH(ヘテロアリール-アリール)-$ 、 $-CONR^1R^2-$ 、 $-CH(ヘテロアリール-ヘテロアリール)-$ 、 $-CONR^1R^2-$ 、 $-C(O)-C(O)NR^1-$ 、 $-S(O)_0-2-$ 、 $-NR^1S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^1-$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^2-$ 、 $-NR^1C(O)-$ 、 $-C(O)NR^1-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^1C(NR^2)-$ 、 $-C(NR^2)NR^1-$ 、 $-NR^1C(O)NR^2-$ 、 $-NR^1C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^1-$ 、 $-NR^1C(S)-$ 、 $-C(S)NR^1-$ 、 $-NR^1C(S)NR^2-$ 、 $-NR^1C(S)O-$ 、 $-OC(S)NR^1-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-NR^1-$ 、 $-NR^1-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-NR^c-$ 、 $-NR^c-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-S(O)_2NR^1-$ 、 $-S(O)_2NR^1-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-NR^1S(O)_2-$ 、 $-NR^1S(O)_2-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-NR^1-$ 、 $-NR^1-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(O)-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(O)NR^1-$ 、 $-C(O)NR^1-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-NR^1C(O)-$ 、 $-NR^1C(O)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(O)-$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-NR^1-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(O)-$

40

50

$\text{C}(\text{O}) - \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル - NR^1 - 、 $\text{O} - \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル - $\text{C}(\text{S})$ - 、 $\text{C}(\text{S}) - \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル - O - 、 $\text{NR}^1 - \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル - $\text{C}(\text{S})$ - 、 $\text{C}(\text{S}) - \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル - NR^1 - 、 $\text{NR}^1 - \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル - $\text{C}(\text{S})$ - 、 $\text{O} - \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル - $\text{C}(\text{S}) \text{NR}^1$ - 、 $\text{C}(\text{S}) \text{NR}^1 - \text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルキル - O - 、 $\text{O} - \text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルキル - $\text{NR}^1 - \text{C}(\text{S})$ - 、 $\text{NR}^1 \text{C}(\text{S}) - \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル - O - 、 $\text{NR}^1 - \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル - $\text{S}(\text{O})_2$ - 、 $\text{O} - \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル - $\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^1$ - 、 $\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^1 - \text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルキル - O - 、 $\text{O} - \text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルキル - $\text{NR}^1 \text{S}(\text{O})_2$ - 、 $\text{NR}^1 \text{S}(\text{O})_2 - \text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル - O - 、 $\text{O} - \text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルキル - $\text{OC}(\text{O}) \text{NR}^1$ - および $\text{O} - \text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルキル - $\text{OC}(\text{S}) \text{NR}^1$ - からなる群から選択され、

10

Z^2 は、化学結合、アルキル、アルケニル、 $\text{C}(\text{F}) \text{R}^1$ - 、 $\text{C}(\text{OR}^2) \text{R}^1$ - 、 $\text{C}(\text{アリーール}) \text{R}^1$ - 、 $\text{C}(\text{ヘテロアリーール}) \text{R}^1$ - 、 $\text{C}(\text{ヘテロシクリル}) \text{R}^1$ - 、 $\text{C}(\text{シクロアルキル}) \text{R}^1$ - 、 $\text{C}(\text{アルキル}) \text{R}^1$ - 、 $\text{C}(\text{アルケニル}) \text{R}^1$ - 、 $\text{C}(\text{アルキニル}) \text{R}^1$ - からなる群から選択されて、ここで、アルキル、アリーール、アルケニルまたはアルキニル部分は各々、任意に置換され、そして

D は、 H 、アリーール、ヘテロアリーール、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、アリーール - ヘテロシクリル、 $\text{アリーール} - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - $\text{O} - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - アリーール、 $\text{アリーール} - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - $\text{O} - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - ヘテロアリーール、 $\text{ヘテロアリーール} - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - $\text{O} - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - アリーール、 $\text{ヘテロアリーール} - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - $\text{O} - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - ヘテロアリーール、 $\text{アリーール} - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - $\text{NR}^1 - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - アリーール、 $\text{アリーール} - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - $\text{NR}^1 - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - ヘテロアリーール、 $\text{ヘテロアリーール} - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - $\text{NR}^1 - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - アリーール、 $\text{ヘテロアリーール} - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - $\text{NR}^1 - \text{C}_0 \sim \text{C}_3$ アルキル - ヘテロアリーールからなる群から選択され、これらの各々は任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリーールまたはヘテロアリーール環、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意に置換される。

20

【0177】

本発明の別の実施形態では、

30

【化63】



W は、フェニル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、ピラゾリルまたはオキサゾリルであり、

M は、 $\text{C}(\text{O}) \text{NHOH}$ であり、

L は、フェニル、チエニルまたはピリジンであって、これらは各々任意に置換され、そして

40

Y は、 $\text{Z}^1 - \text{Z} - \text{Z}^2 - \text{D}$ であり、

ここで、 Z^1 は、化学結合からなる群から選択され、

Z は、 O - 、 NR^1 - 、 $\text{NR}^a \text{R}^b$ - 、 NR^c - 、 $\text{N}(\text{C}_2 \sim \text{C}_4 \text{ アルキル} - \text{OR}_1)$ - 、 $\text{C}(\text{O})$ - 、 $\text{C}(\text{NOR}^1)$ - 、 CHF - 、 $\text{CH}(\text{CONR}^1 \text{R}^2)$ - $\text{CONR}^1 \text{R}^2$ - 、 $\text{CH}(\text{NR}^1 \text{R}^2)$ - $\text{CONR}^1 \text{R}^2$ - 、 $\text{CH}(\text{CONR}^e \text{R}^f)$ - $\text{CONR}^1 \text{R}^2$ - 、 $\text{CH}(\text{NR}^e \text{R}^f)$ - $\text{CONR}^1 \text{R}^2$ - 、 $\text{CH}(\text{ヘテロアリーール})$ - $\text{CONR}^1 \text{R}^2$ - 、 $\text{CH}(\text{ヘテロアリーール} - \text{アリーール})$ - $\text{CONR}^1 \text{R}^2$ - 、 $\text{CH}(\text{ヘテロアリーール} - \text{ヘテロアリーール})$ - $\text{CONR}^1 \text{R}^2$ - 、 $\text{C}(\text{O}) - \text{C}(\text{O}) \text{NR}^1$ - 、 $\text{S}(\text{O})_0 - 2$ - 、 $\text{NR}^1 \text{S}(\text{O})_2$ - 、 $\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^1$ -

50

、 - NR¹ S (O)₂ NR² - 、 - NR¹ C (O) - 、 - C (O) NR¹ - 、 - OC (O)
) - 、 - C (O) O - 、 - NR¹ C (NR²) - 、 - C (NR²) NR¹ - 、 - NR¹ C
 (O) NR² - 、 - NR¹ C (O) O - 、 - OC (O) NR¹ - 、 - NR¹ C (S) - 、
 - C (S) NR¹ - 、 - NR¹ C (S) NR² - 、 - NR¹ C (S) O - 、 - OC (S)
 NR¹ - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹ - 、 - NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O -
 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR^c - 、 - NR^c - C₂ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O -
 C₁ ~ C₄ アルキル - S (O)₂ NR¹ - 、 - S (O)₂ NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル -
 O - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹ S (O)₂ - 、 - NR¹ S (O)₂ - C₁ ~ C₄
 アルキル - O - 、 - C (O) - C₁ ~ C₄ アルキル - NR¹ - 、 - NR¹ - C₁ ~ C₄
 アルキル - C (O) - 、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - C (O) NR¹ - 、 - C (O) NR¹
 - C₂ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹ C (O) - 、 - NR¹
 C (O) - C₁ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - C (O) - 、 - C
 (O) - C₁ ~ C₄ アルキル - O - 、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - C (O) - 、 - C (O)
 - C₁ ~ C₄ アルキル - NR¹ - 、 - O - C₁ ~ C₄ アルキル - C (S) - 、 - C (S)
 - C₁ ~ C₄ アルキル - O - 、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - C (S) - 、 - C (S)
 - C₁ ~ C₄ アルキル - NR¹ - 、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - C (S) - 、 - O
 - C₁ ~ C₄ アルキル - C (S) NR¹ - 、 - C (S) NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O
 - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - NR¹ - C (S) - 、 - NR¹ C (S) - C₁ ~ C₄ ア
 ルキル - O - 、 - NR¹ - C₁ ~ C₄ アルキル - S (O)₂ - 、 - O - C₁ ~ C₄ アルキ
 ル - S (O)₂ NR¹ - 、 - S (O)₂ NR¹ - C₂ ~ C₄ アルキル - O - 、 - O - C₂
 ~ C₄ アルキル - NR¹ S (O)₂ - 、 - NR¹ S (O)₂ - C₁ ~ C₄ アルキル - O -
 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - OC (O) NR¹ - 、 - O - C₂ ~ C₄ アルキル - OC (S)
 NR¹ - からなる群から選択され、

10

20

30

40

Z² は、化学結合、アルキル、アルケニル、 - C (F) R¹ - 、 - C (OR²) R¹
 - 、 - C (アリール) R¹ - 、 - C (ヘテロアリール) R¹ - 、 - C (ヘテロシクリル)
) R¹ - 、 - C (シクロアルキル) R¹ - 、 - C (アルキル) R¹ - 、 - C (アルケニル)
) R¹ - 、 - C (アルキニル) R¹ - からなる群から選択されて、ここで、アルキル、ア
 リール、アルケニルまたはアルキニル部分は各々、任意に置換され、そして

D は、H、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシ
 クリル、架橋ヘテロシクリル、スピロ ヘテロシクリル、アリール - ヘテロシクリル、 -
 アリール - C₀ ~ C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、 - アリール - C₀
 ~ C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、 - ヘテロアリール - C₀ ~
 C₃ アルキル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、 - ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アル
 キル - O - C₀ ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、 - アリール - C₀ ~ C₃ アルキル - N
 R¹ - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、 - アリール - C₀ ~ C₃ アルキル - NR¹ - C₀
 ~ C₃ アルキル - ヘテロアリール、 - ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - NR¹ - C₀
 ~ C₃ アルキル - アリール、 - ヘテロアリール - C₀ ~ C₃ アルキル - NR¹ - C₀ ~
 C₃ アルキル - ヘテロアリールからなる群から選択され、これらの各々は任意に置換され
 、その各々は1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリール環、あるいは1つまたは複
 数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて
 、これらの環の各々は任意に置換される。

【0178】

本発明の別の実施形態では、

【化64】



は、フェニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリル、ピラゾリルま

50

たはオキサゾリルであり、

Mは、 $-C(O)NHOH$ であり、

Lは、フェニル、チエニル、ベンゾチエニルまたはピリジンであって、これらは各々任意に置換され、

Yは、 $-Z-Z^3-Z-D$ であり、

ここで、Zは、独立して、化学結合、 $-O-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^c-$ 、 $-N(C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-OR^1)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(NOR^1)-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CH(CONR^1R^2)-CONR^1R^2-$ 、 $-CH(NR^1R^2)-CONR^1R^2-$ 、 $-CH(CONR^eR^f)-CONR^1R^2-$ 、 $-CH(NR^eR^f)-CONR^1R^2-$ 、 $-CH(\text{ヘテロアリール})-CONR^1R^2-$ 、 $-CH(\text{ヘテロアリール}-アリール)-CONR^1R^2-$ 、 $-CH(\text{ヘテロアリール}-ヘテロアリール)-CONR^1R^2-$ 、 $-C(O)-C(O)NR^1-$ 、 $-S(O)_0 \sim 2-$ 、 $-NR^1S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^1-$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^2-$ 、 $-NR^1C(O)-$ 、 $-C(O)NR^1-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^1C(NR^2)-$ 、 $-C(NR^2)NR^1-$ 、 $-NR^1C(O)NR^2-$ 、 $-NR^1C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^1-$ 、 $-NR^1C(S)-$ 、 $-C(S)NR^1-$ 、 $-NR^1C(S)NR^2-$ 、 $-NR^1C(S)O-$ 、 $-OC(S)NR^1-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-NR^1-$ 、 $-NR^1-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-NR^c-$ 、 $-NR^c-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-S(O)_2NR^1-$ 、 $-S(O)_2NR^1-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-NR^1S(O)_2-$ 、 $-NR^1S(O)_2-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-NR^1-$ 、 $-NR^1-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(O)-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(O)NR^1-$ 、 $-C(O)NR^1-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-NR^1C(O)-$ 、 $-NR^1C(O)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(O)-$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-NR^1-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(O)-$ 、 $-C(O)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-NR^1-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(S)-$ 、 $-C(S)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-NR^1-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(S)-$ 、 $-C(S)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-NR^1-$ 、 $-NR^1-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(S)-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-C(S)NR^1-$ 、 $-C(S)NR^1-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-NR^1-C(S)-$ 、 $-NR^1C(S)-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-NR^1-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-S(O)_2-$ 、 $-O-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-S(O)_2NR^1-$ 、 $-S(O)_2NR^1-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-NR^1S(O)_2-$ 、 $-NR^1S(O)_2-C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}-O-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-OC(O)NR^1-$ 、 $-O-C_2 \sim C_4 \text{ アルキル}-OC(S)NR^1-$ からなる群から選択され、

Z³は、化学結合、C₂～C₅アルキル、アリール、ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、シクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分は各々、任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリール環、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意に置換され、そして

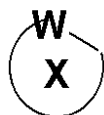
Dは、H、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、アリール-ヘテロシクリル、 $-アリール-C_0 \sim C_3 \text{ アルキル}-O-C_0 \sim C_3 \text{ アルキル}-アリール$ 、 $-アリール-C_0 \sim C_3 \text{ アルキル}-O-C_0 \sim C_3 \text{ アルキル}-ヘテロアリール$ 、 $-ヘテロアリール-C_0 \sim C_3 \text{ アルキル}-O-C_0 \sim C_3 \text{ アルキル}-ヘテロアリール$ 、 $-アリール-C_0 \sim C_3 \text{ アルキル}-NR^1-C_0 \sim C_3 \text{ アルキル}-ヘテロアリール$ 、 $-ヘテロアリール-C_0 \sim C_3 \text{ アルキル}-NR^1-C_0 \sim C_3 \text{ アルキル}-アリール$ 、 $-ヘテロアリール-C_0 \sim C_3 \text{ アルキル}-NR^1-C_0 \sim$

C₃ アルキル - ヘテロアリール、芳香族多環式環、非芳香族多環式環、ポリヘテロアリール基、非芳香族多複素環式、ならびに混合アリールおよび非アリール多複素環式環からなる群から選択され、これらの各々は任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリール環、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意に置換される。

【0179】

本発明の別の実施形態では、

【化65】



10

は、アリールまたはヘテロアリールであり、

Wは - C = であり、

Mは、- C (O) N (R¹) O R² または - N (OH) C (O) H であり、

R¹ および R² は式 (I) に関して記載されたものと同様であり、

n は 0 であり、

L は、アリール、- N (R¹) C (O) - アリール、- O - アルキル - アリール、- C F₃、ヘテロアリール、- N (R¹) S O₂ - アリール、- アルキニル - アリール、アルキル - アリール、- S O₂ - N (R¹) - アルキル - アリール、- N (R¹) - アルキル、- アリール - アリール、- O - アリール、- N (R¹) - アリール、- O - アルキル - アリール、- ヘテロアリール - アリール、アリール - ヘテロアリールおよび縮合複素環からなる群から選択されて、ここで、前記アリール、ヘテロアリールおよび縮合複素環は任意に置換され、

20

Y は、H、- O R^e、アリール、アルキル、ハロ、ヘテロアリールおよび - 複素環 - C (O) - アルキルからなる群から選択されて、ここで、前記アリールおよびヘテロアリールは任意に置換され、そして、

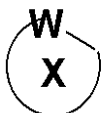
R^e はアルキルである。

30

【0180】

本発明の別の実施形態では、

【化66】



は、アリールまたはヘテロアリールであり、

Wは - C = であり、

Mは、- C (O) N (R¹) O R² または - N (OH) C (O) H であり、

R¹ および R² は式 (I) に関して記載されたものと同様であり、

n は 0 であり、

L は、アリール、- N (R¹) C (O) - アリール、- O - アルキル - アリール、- C F₃、ヘテロアリール、- N (R¹) S O₂ - アリール、- アルキニル - アリール、アルキル - アリール、- S O₂ - N (R¹) - アルキル - アリール、- N (R¹) - アルキル、- アリール - アリール、- O - アリール、- N (R¹) - アリール、- O - アルキル - アリール、- ヘテロアリール - アリール、アリール - ヘテロアリールおよび縮合複素環からなる群から選択され、ここで、前記アリール、ヘテロアリールおよび縮合複素環は、例えば、ハロ、フェニル、アルキル、アルコキシ、縮合複素環、N O₂、ピロリル、チエニ

40

50

ルおよび縮合フェニルからなる群から独立して選択される 1 または 2 つの置換基で任意に置換されて、上記フェニル、縮合複素環、ピロリル、チエニルおよび縮合フェニルは、それ自体、アルキルでさらに任意に置換され、

Y は、H、 $-OR^e$ 、アリール、アルキル、ハロ、ヘテロアリールおよび - 複素環 - C(O) - アルキルからなる群から選択され、ここで、上記アリールおよびヘテロアリールは任意に、アルキル、アルコキシおよび縮合複素環からなる群から選択される置換基で置換され、そして、

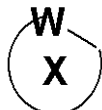
R^e はアルキルである。

【0181】

本発明の別の実施形態では、

10

【化 67】



は、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルおよびピリミジニル、あるいは、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チエニルおよびベンゾチエニルからなる群から選択され、

W は $-C=$ であり、

20

M は、 $-C(O)N(R^1)OR^2$ または $-N(OH)C(O)H$ 、例えば $-C(O)N(R^1)OR^2$ であり、

R^1 および R^2 は式 (I) に関して記載されたものと同様であるか、あるいは H またはアルキルであり、

n は 0 であり、

L は、フェニル、 $-N(R^1)C(O)-$ アリール、 $-O-$ アルキル - アリール、 $-CF_3-$ ヘテロアリール、 $-N(R^1)SO_2-$ アリール、 $-$ アルキニル - アリール、アルキル - アリール、 $-SO_2-N(R^1)-$ アルキル - アリール、 $-N(R^1)-$ アルキル、 $-$ アリール - アリール、 $-O-$ アリール、 $-N(R^1)-$ アリール、ヘテロアリール - アリール、 $-S-$ アリールおよび縮合複素環からなる群から選択されて、ここで、上記アリール、ヘテロアリールおよび縮合複素環は任意に置換され、

30

Y は、H、 $-OR^e$ 、アリール、アルキル、ハロ、ヘテロアリール、 $-N(R^1)-C(O)-$ アルキル - アリール、 $-C(O)-N(R^1)-$ アリール - O - アリール、ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン、ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - (10H) - オン、 $-N(R^1)-SO_2-$ アリール、 $-$ アルキル - アリール、 $-$ アルキル - O - アリール、 $-$ アリール - 複素環、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール、複素環、 $-$ ヘテロシクリル - アルキル - アリール、 $-$ ヘテロシクリル - C(O) - アリール、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン、 $-$ ヘテロシクリル - アルキル - ヘテロアリール、 $-CH-($ アリール $)_2$ 、 $-$ ヘテロシクリル - C(O) - ヘテロアリール、 $-$ ヘテロシクリル - C(O) - O - アルキル、 $-$ ヘテロシクリル - SO_2 - アルキル、 $-$ ヘテロシクリル - SO_2 - アリール、 $-$ ヘテロシクリル - SO_2 - アリール - $N(R^1)-C(O)-$ アルキル、 $-$ アルキル - O - C(O) - $N(R^1)-$ アルキル - アリール、 $-$ アルキル - $N(R^1)-$ アルキル - アリール、 $-C(O)-N(R^1)-$ アリール、 $-N(R^1)-C(O)-$ アルキル - アリール、 $-N(R^1)-SO_2-$ アリール、 $-N(R^1)-SO_2-$ アルキル - アリール、 $-N(R^1)-SO_2-$ ヘテロアリールおよび $-$ ヘテロシクリル - C(O) - アルキルからなる群から選択されて、ここで、上記アリールおよびヘテロアリールは任意に置換され、そして、

40

R^e はアルキルである。

【0182】

本発明の別の実施形態では、

50

【化 6 8】



は、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルおよびピリミジニル、あるいは、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チエニルおよびベンゾチエニルからなる群から選択され、

Wは、 $-C=$ であり、

10

Mは、 $-C(O)N(R^1)OR^2$ または $-N(OH)C(O)H$ 、例えば $-C(O)N(R^1)OR^2$ であり、

R^1 および R^2 は式(I)に関して記載されたものと同様であるか、あるいはHまたはアルキルであり、

nは0であり、

Lは、フェニル、 $-N(R^1)C(O)-$ アリール、 $-O-$ アルキル-アリール、 $-CF_3$ 、ヘテロアリール、 $-N(R^1)SO_2-$ アリール、 $-$ アルキニル-アリール、アルキル-アリール、 $-SO_2-N(R^1)-$ アルキル-アリール、 $-N(R^1)-$ アルキル、 $-$ アリール-アリール、 $-O-$ アリール、 $-N(R^1)-$ アリール、ヘテロアリール-アリール、 $-S-$ アリールおよび縮合複素環からなる群から選択され、ここで、上記アリール、ヘテロアリールおよび縮合複素環は、例えばハロ、フェニル、アルキル、アルコキシ、縮合複素環、 NO_2 、ピロール、チオフェンおよび縮合フェニルからなる群から独立して選択される1または2つの置換基で任意に置換されて、上記フェニル、縮合複素環、ピロリル、チエニルおよび縮合フェニルは、それ自体、アルキルでさらに任意に置換され、

20

Yは、H、 $-OR^e$ 、アリール、アルキル、ハロ、ヘテロアリール、 $-N(R^1)-C(O)-$ アルキル-アリール、 $-C(O)-N(R^1)-$ アリール- $O-$ アリール、ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン、ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-(10H)-オン、 $-N(R^1)-SO_2-$ アリール、 $-$ アルキル-アリール、 $-$ アルキル- $O-$ アリール、 $-$ アリール-複素環、ベンゾ[d][1, 3]ジオキサール、複素環、 $-$ ヘテロシクリル-アルキル-アリール、 $-$ ヘテロシクリル- $C(O)-$ アリール、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、 $-$ ヘテロシクリル-アルキル-ヘテロアリール、 $-CH-(アリール)_2$ 、 $-$ ヘテロシクリル- $C(O)-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロシクリル- $C(O)-O-$ アルキル、 $-$ ヘテロシクリル- SO_2- アルキル、 $-$ ヘテロシクリル- SO_2- アリール、 $-$ ヘテロシクリル- SO_2- アリール- $N(R^1)-C(O)-$ アルキル、 $-$ アルキル- $O-C(O)-N(R^1)-$ アルキル-アリール、 $-$ アルキル- $N(R^1)-$ アルキル-アリール、 $-C(O)-N(R^1)-$ アリール、 $-N(R^1)-C(O)-$ アルキル-アリール、 $-N(R^1)-SO_2-$ アリール、 $-N(R^1)-SO_2-$ アルキル-アリール、 $-N(R^1)-SO_2-$ ヘテロアリールおよび $-$ ヘテロシクリル- $C(O)-$ アルキルからなる群から選択され、ここで、上記アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、アルコキシ、 $-CF_3$ 、任意置換フェニル、 $-N(R^a)(R^b)$ 、 $-O-$ アルキル-モルホリンおよび縮合複素環からなる群から選択される置換基で任意に置換され、そして、

30

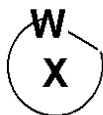
40

R^e はアルキルである。

【0183】

本発明の別の実施形態では、

【化 6 9】



は、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルおよびピリミジニル、あるいは、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チエニルおよびベンゾチエニルからなる群から選択され、

Wは - C = であり、

10

Mは、 - C (O) N (R ¹) O R ² または - N (O H) C (O) H、例えば - C (O) N (R ¹) O R ² であり、

R ¹ および R ² は式 (I) に関して記載されたものと同様であるか、あるいはHまたはアルキルであり、

nは0であり、

Lは、フェニル、 - N (R ¹) C (O) - フェニル、 - O - アルキル - フェニル、 - C F ₃、ベンゾチアゾリル、 - N (R ¹) S O ₂ - フェニル、 - アルキニル - フェニル、チエニル、ピロリル、 - アルキル - フェニル、ピリジン、 - S O ₂ - N (R ¹) - アルキル - フェニル、 - N (R ¹) - アルキル、 - フェニル - フェニル、 - O - フェニル、 - N (R ¹) - アリール、 - チエニル - フェニル、 - S - フェニルおよび縮合複素環からなる群から選択され、ここで、上記フェニル、ベンゾチアゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジンおよび縮合複素環は任意に置換され、

20

Yは、H、 - O R ^e、フェニル、アルキル、ハロ、ピロリル、チエニル、 - N (R ¹) - C (O) - アルキル - フェニル、 - C (O) - N (R ¹) - フェニル - O - フェニル、ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン、ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 11 - (10 H) - オン、 - N (R ¹) - S O ₂ - フェニル、 - アルキル - フェニル、ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール、ピペリジニル、 - ピペリジン - アルキル - フェニル、 - ピペリジン - C (O) - フェニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン、 - ピペリジン - アルキル - ピリジン、 - C H - (フェニル) ₂、ピペリジン - C (O) - ピロリジン、 - ピペリジン - C (O) - O - アルキル、 - ピペリジン - S O ₂ - アルキル、 - ピペリジン - S O ₂ - フェニル、 - ピペリジン - アルキル - インドール、 - ピペリジン - S O ₂ - フェニル - N (R ¹) - C (O) - アルキル、 - アルキル - O - C (O) - N (R ¹) - アルキル - フェニル、 - アルキル - N (R ¹) - アルキル - フェニル、 - C (O) - N (R ¹) - フェニル、 - N (R ¹) - C (O) - アルキル - フェニル、 - N (R ¹) - S O ₂ - フェニル、 - N (R ¹) - S O ₂ - アルキル - フェニル、 - N (R ¹) - S O ₂ - チエニルおよび - ピペリジン - C (O) - アルキルからなる群から選択され、ここで、上記フェニル、ピロリル、ピリジニル、ベンゾチオフェン、ピペリジニル、インドールおよびチエニルは任意に置換され、そして、

30

R ^e はアルキルである。

【 0 1 8 4 】

40

本発明の別の実施形態では、

【化 7 0】



は、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルおよびピリミジニル、あるいは、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チエニルおよびベンゾチエニルからなる群から選択され、

50

Wは - C = であり、

Mは、 - C (O) N (R ¹) O R ² または - N (O H) C (O) H、例えば - C (O) N (R ¹) O R ² であり、

R ¹ および R ² は式 (I) に関して記載されたものと同様であるか、あるいはHまたはアルキルであり、

nは0であり、

Lは、フェニル、 - N (R ¹) C (O) - フェニル、 - O - アルキル - フェニル、 - C F ₃、ベンゾチアゾリル、 - N (R ¹) S O ₂ - フェニル、 - アルキニル - フェニル、チエニル、ピロリル、 - アルキル - フェニル、ピリジン、 - S O ₂ - N (R ¹) - アルキル - フェニル、 - N (R ¹) - アルキル、 - フェニル - フェニル、 - O - フェニル、 - N (R ¹) - アリール、 - チエニル - フェニル、 - S - フェニルおよび縮合複素環からなる群から選択され、ここで、上記フェニル、ベンゾチアゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジンおよび縮合複素環は、例えばハロ、フェニル、アルキル、アルコキシ、縮合複素環、N O ₂、ピロール、チオフェンおよび縮合フェニルからなる群から独立して選択される1または2つの置換基で任意に置換されて、上記フェニル、縮合複素環、ピロリル、チエニルおよび縮合フェニルは、それ自体、アルキルでさらに任意に置換され、

10

20

30

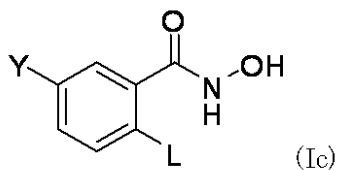
Yは、H、 - O R ^e、フェニル、アルキル、ハロ、ピロリル、チエニル、 - N (R ¹) - C (O) - アルキル - フェニル、 - C (O) - N (R ¹) - フェニル - O - フェニル、ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン、ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 11 - (10 H) - オン、 - N (R ¹) - S O ₂ - フェニル、 - アルキル - フェニル、 - アルキル - O - フェニル、ピリジニル、 - フェニル - モルホリン、ベンゾチオフェン、ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール、ピペリジニル、 - ピペリジン - アルキル - フェニル、 - ピペリジン - C (O) - フェニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン、 - ピペリジン - アルキル - ピリジン、 - C H - (フェニル) ₂、ピペリジン - C (O) - ピロリジン、 - ピペリジン - C (O) - O - アルキル、 - ピペリジン - S O ₂ - アルキル、 - ピペリジン - S O ₂ - フェニル、 - ピペリジン - アルキル - インドール、 - ピペリジン - S O ₂ - フェニル - N (R ¹) - C (O) - アルキル、 - アルキル - O - C (O) - N (R ¹) - アルキル - フェニル、 - アルキル - N (R ¹) - アルキル - フェニル、 - C (O) - N (R ¹) - フェニル、 - N (R ¹) - C (O) - アルキル - フェニル、 - N (R ¹) - S O ₂ - フェニル、 - N (R ¹) - S O ₂ - アルキル - フェニル、 - N (R ¹) - S O ₂ - チエニルおよび - ピペリジン - C (O) - アルキルからなる群から選択され、ここで、上記フェニル、ピロリル、ピリジニル、ベンゾチオフェン、ピペリジニル、インドールおよびチエニルは、アルキル、アルコキシ、 - C F ₃、任意置換フェニル、 - N (R ^a) (R ^b)、 - O - アルキル - モルホリンおよび縮合複素環からなる群から選択される置換基で任意に置換され、そして、

R ^e はアルキルである。

【 0 1 8 5 】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I c) の化合物を提供し、

【 化 7 1 】



40

式中、Lは、アリール、ヘテロアリール、 - アリール - アリール、 - アルキニル - アリール、 - O - C ₀ ~ C ₄ アルキル - アリール、 - アルキル - アリール、 - S O ₂ - N (R ¹) - C ₀ ~ C ₄ アルキル - アリール、 - N (R ¹) - アリールおよび - ヘテロアリール - アリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、

50

1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で置換され、これらは各々、1 つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と縮合されるか、あるいは1 つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と縮合されて、この環は各々任意に置換され、

R¹ は、- H、- アルキル、- アリール、- アリール - アリール、- ヘテロアリール、ヘテロアリール - アリール、ヘテロアリール - ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリールおよび - アルキル - アリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換され、そして

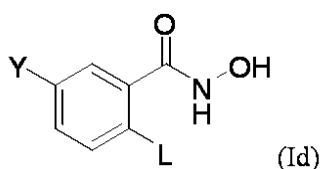
Y は、H、- O - アルキルまたは任意置換アリールである。

【0186】

10

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I d) の化合物を提供し、

【化72】



式中、L は、フェニル、チエニル、- フェニル - フェニル、- アルキニル - フェニル、ピロール、ベンゾ [d] チアゾール、- O - フェニル、- アルキル - フェニル、ピリジン、- SO₂ - N (H) - C₀ ~ C₄ アルキル - フェニル、- N (H) - フェニル、- O - アルキル - フェニルおよび - チエニル - フェニルからなる群から選択され、ここで、上記フェニル、チエニル、ピロール、ベンゾ [d] チアゾールおよびピリジン部分は各々、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で置換され、これらは各々、1 つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と縮合されるか、あるいは1 つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と縮合されて、この環は各々任意に置換され、そして

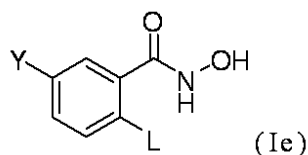
Y は、H、- O - アルキルまたは任意置換フェニルである。

【0187】

30

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I e) の化合物を提供し、

【化73】



式中、L は、フェニル、チエニル、- フェニル - フェニル、- アルキニル - フェニル、ピロール、ベンゾ [d] チアゾール、- O - フェニル、- アルキル - フェニル、ピリジン、- SO₂ - N (H) - C₀ ~ C₄ アルキル - フェニル、- N (H) - フェニル、- O - アルキル - フェニルおよび - チエニル - フェニルからなる群から選択され、ここで、上記フェニル、チエニル、ピロール、ベンゾ [d] チアゾールおよびピリジン部分は各々、ハロ、アルキル、アルコキシ、ニトロ、ピロールおよび縮合複素環からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で任意に置換され、そして

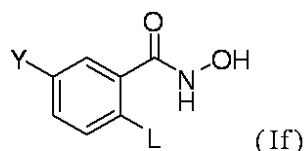
Y は、H、- O - アルキルまたは任意置換フェニルである。

【0188】

40

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I f) の化合物を提供し、

【化 7 4】



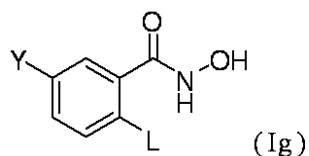
式中、L は、フェニル、チエニル、-フェニル-フェニル、-アルキニル-フェニル、ピロール、ベンゾ[d]チアゾール、-O-フェニル、-アルキル-フェニル、ピリジン、-SO₂-N(H)-C₀~C₄アルキル-フェニル、-N(H)-フェニル、-O-アルキル-フェニルおよび-チエニル-フェニルからなる群から選択され、ここで、(1) 上記フェニル部分は各々、ハロ、アルキル、アルコキシ、ニトロ、ピロールおよび縮合複素環からなる群から独立して選択される1~3つの置換基で任意に置換され、(2) 上記ピロール、チエニルおよびベンゾ[d]チアゾールは各々、1ないし2つの独立して選択されるアルキルで置換され、ならびに(3) 上記ピリジンは1~2つの独立して選択されるアルコキシで置換され、そして

Y は、H、-O-アルキルまたは任意置換フェニルである。

【0189】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式(Ig)の化合物を提供し、

【化 7 5】



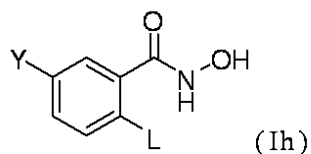
式中、L は、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、1~3つの独立して選択される置換基で任意に置換され、これらは各々、1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と縮合されるか、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と縮合されて、この環は各々任意に置換され、そして

Y はHである。

【0190】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式(Ih)の化合物を提供し、

【化 7 6】



式中、L は、フェニル、ピロールおよびチエニルからなる群から選択され、これらは各々、1~3つの独立して選択される置換基で任意に置換され、その各々は、1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1つまたは複数の飽和または

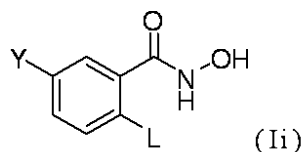
部分的な飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、これらの環の各々は任意に置換され、そして

Y は、H である。

【0191】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (Ii) の化合物を提供し、

【化77】



10

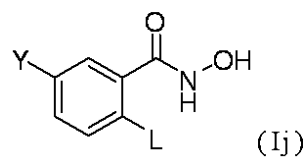
式中、L は、フェニル、ピロールおよびチエニルからなる群から選択され、これらは各々、アルコキシ、ニトロ、ハロ、アルキル、任意置換アルキルおよび任意置換ヘテロアリールからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で任意に置換され、そして

Y は、H である。

【0192】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (Ij) の化合物を提供し、

【化78】



20

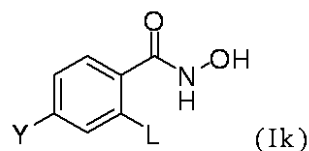
式中、L は、(1) アルコキシ、ニトロ、ハロおよび任意置換ヘテロアリール (例えば、
- チエニル - アルキル) からなる群から選択される置換基で任意に置換されるフェニル、
(2) ピロール、ならびに (3) アルキルで任意に置換されるチエニルからなる群から選
択され、そして

Y は、H である。

【0193】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (Ik) の化合物を提供し、

【化79】



40

式中、L は、アリールまたはヘテロアリールであり、これらは各々、任意に置換され、

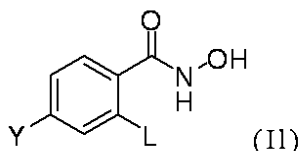
Y は、アリール、- C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ、ヘテロアリール、- N (R¹) - C (O) - アルキル - アリール、- C (O) - N (R¹) - C₀ ~ C₃ アルキル - アリール - O - アリール、任意置換ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピンおよび - N (R¹) S (O)₂ - アリールからなる群から選択され、ここで、上記アリールおよびヘテロアリール部分は任意に置換され、そして

50

R¹ は、- H、- アルキル、- アリール、- アリール - アリール、- ヘテロアリール、ヘテロアリール - アリール、ヘテロアリール - ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリールおよび - アルキル - アリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換される。

【0194】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I1) の化合物を提供し、
【化80】



10

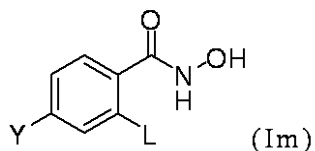
式中、L は、フェニルまたはチエニルであり、その各々は任意に置換され、そして

Y は、フェニル、- C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ、チエニル、- N(H) - C(O) - アルキル - フェニル、- C(O) - N(H) - C₀ ~ C₃ アルキル - フェニル - O - フェニル、任意置換ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン、任意置換ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - (10H) - オンおよび - N(H) S(O)₂ - フェニルからなる群から選択され、ここで、上記フェニルおよびチエニル部分は任意に置換される。

20

【0195】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (Im) の化合物を提供し、
【化81】



30

式中、L は、フェニルまたはチエニルであって、その各々は、1つまたは複数の独立して選択されるアルコキシまたはアルキルで任意に置換され、そして

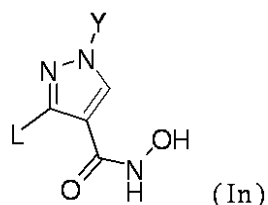
Y は、フェニル、- C₁ ~ C₄ アルキル、ハロ、チエニル、- N(H) - C(O) - アルキル - フェニル、- C(O) - N(H) - C₀ ~ C₃ アルキル - フェニル - O - フェニル、任意置換ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン、任意置換ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - (10H) - オンおよび - N(H) S(O)₂ - フェニルからなる群から選択され、ここで、上記フェニルおよびチエニル部分は、アルコキシ、アルキルおよび任意置換フェニルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意に置換される。

40

【0196】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (In) の化合物を提供し、

【化 8 2】



10

式中、L は、アルコキシで任意に置換されるフェニル、またはアルキルで任意に置換されるチエニルであり、そして

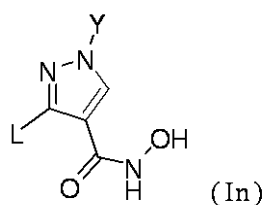
Y は、フェニル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ、チエニル、 $-N(H)-C(O)-$ アルキル-フェニル、 $-C(O)-N(H)-C_0 \sim C_3$ アルキル-フェニル-O-フェニル、任意置換ジベンゾ[*b, f*][*1, 4*]オキサゼピン、任意置換ジベンゾ[*b, f*][*1, 4*]オキサゼピン-*11*-(*10H*)-オンおよび $-N(H)S(O)_2$ -フェニルからなる群から選択され、ここで、上記フェニルおよびチエニル部分は、1つまたは複数のアルコキシで任意に置換されて、上記チエニル部分はアルキルおよび任意置換フェニル（例えば、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換されるフェニル）で任意に置換される。

20

【0197】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式(In)の化合物を提供し、

【化 8 3】



30

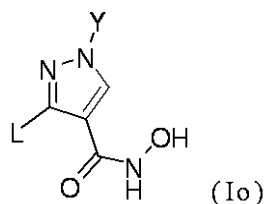
式中、L は、任意置換アリールであり、そして

Y は、アリール、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル-アリールまたはヘテロアリールであり、上記アリールおよびヘテロアリール部分は任意に置換される。

【0198】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式(Io)の化合物を提供し、

【化 8 4】



40

式中、L は、任意置換フェニルであり、そして

Y は、フェニル、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル-フェニルまたはピリジニルであり、ここで

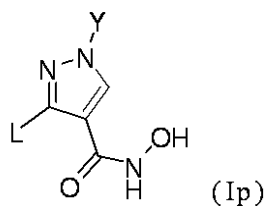
50

、上記フェニルおよびピリジニル部分は任意に置換される。

【 0 1 9 9 】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I p) の化合物を提供し、

【 化 8 5 】



10

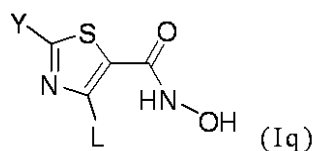
式中、Lは、ハロで任意に置換されるフェニルであり、そして

Yは、フェニル、-C₀~C₃アルキル-フェニルまたはピリジニルであり、ここで、上記フェニルおよびピリジニル部分は任意に置換される。

【 0 2 0 0 】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I q) の化合物を提供し、

【 化 8 6 】



20

式中、Lは、任意置換アリールであり、そして

Yは、アリール、-アリール-ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-ヘテロシクリル-C₀~C₃アルキル-アリール、-C₀~C₃アルキル-ヘテロシクリル、-C(O)-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-C(O)-C₀~C₃アルキル-ヘテロシクリル、-ヘテロシクリル-C(O)O-C₀~C₃アルキル-アルキル、-ヘテロシクリル-S(O)₂-C₀~C₃アルキル-アルキル、-ヘテロシクリル-S(O)₂-C₀~C₃アルキル-アリール、-ヘテロシクリル-C₀~C₃アルキル-ヘテロアリール、-ヘテロシクリル-C(O)-C₀~C₃アルキル-アリール、-ヘテロシクリル-C(O)-アルキルおよび-CH(アリール)₂からなる群から選択され、ここで、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール部分は各々、1~3つの独立して選択される置換基で任意に置換され、その各々は1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々が任意に置換される。

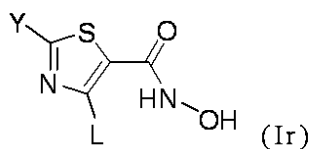
30

40

【 0 2 0 1 】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I r) の化合物を提供し、

【 化 8 7 】



50

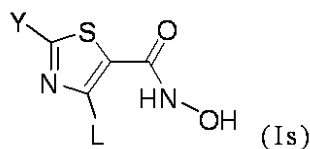
式中、L は任意置換フェニルであり、

Y は、フェニル、- フェニル - ヘテロシクリル、ベンゾチオフェン、ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール、ピペリジン、ピリジン、ピペリジン - アルキル - アリール、ピペリジン - C (O) - アリール、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン、チエニル、- ピペリジン - C₁ ~ C₃ アルキル - ヘテロシクリル、- CH - (フェニル)₂、- ピペリジン - C (O) - アルキル、- ピペリジン - C (O) - ヘテロシクリル、- ピペリジン - C (O) - O - アルキル、- ピペリジン - SO₂ - アルキルからなる群から選択され、ここで、上記フェニル、ヘテロシクリル、ベンゾチオフェン、ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール、ピペリジン、ピリジン、アリール、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン、チエニル、およびヘテロアリール部分は、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換され、その各々は、1 つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1 つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々が任意に置換され、

R¹ は、- H、- アルキル、- アリール、- アリール - アリール、- ヘテロアリール、ヘテロアリール - アリール、ヘテロアリール - ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリールおよび - アルキル - アリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換される。

【 0 2 0 2 】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I s) の化合物を提供し、
【 化 8 8 】



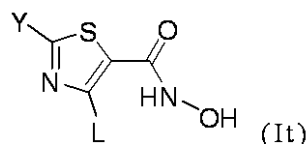
式中、L は任意置換フェニルであり、

Y は、フェニル、- フェニル - モルホリン、ベンゾチオフェン、ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール、ピペリジン、ピリジン、ピペリジン - アルキル - フェニル、ピペリジン - C (O) - フェニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン、チエニル、- ピペリジン - C₁ ~ C₃ アルキル - ピリジン、- CH - (フェニル)₂、- ピペリジン - C (O) - アルキル、- ピペリジン - C (O) - ピロリジン、- ピペリジン - C (O) - O - アルキル、- ピペリジン - SO₂ - アルキル、- ピペリジン - SO₂ - フェニル、- ピペリジン - アルキル - インドールおよび - ピペリジン - SO₂ - フェニル - N (H) - C (O) - アルキルからなる群から選択され、ここで、上記フェニル、モルホリン、ベンゾチオフェン、ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール、ピペリジン、ピリジン、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン、ピロリジン、インドールおよびチエニル部分は、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換され、その各々は、1 つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1 つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々が任意に置換される。

【 0 2 0 3 】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I t) の化合物を提供し、

【化 8 9】



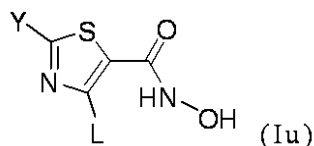
式中、L はハロで任意に置換されるフェニルであり、

Y は、フェニル、- フェニル - モルホリン、ベンゾチオフェン、ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール、ピペリジン、ピリジン、ピペリジン - アルキル - フェニル、ピペリジン - C (O) - フェニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン、チエニル、- ピペリジン - C₁ ~ C₃ アルキル - ピリジン、- CH - (フェニル)₂、- ピペリジン - C (O) - アルキル、- ピペリジン - C (O) - ピロリジン、- ピペリジン - C (O) - O - アルキル、- ピペリジン - SO₂ - アルキル、- ピペリジン - SO₂ - フェニル、- ピペリジン - アルキル - インドールおよび - ピペリジン - SO₂ - フェニル - N (H) - C (O) - アルキルからなる群から選択され、ここで、上記フェニル部分は、1 ~ 3 つの独立して選択されるアルコキシまたは - O - アルキル - ヘテロシクリル (例えば、- O - アルキル - モルホリン) で任意に置換される。

【 0 2 0 4】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I u) の化合物を提供し、

【化 9 0】



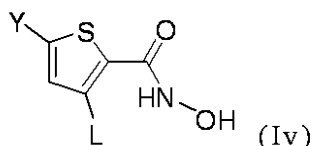
式中、L はハロで任意に置換されるフェニルであり、そして

Y は、任意置換ピペリジンである。

【 0 2 0 5】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I v) の化合物を提供し、

【化 9 1】



式中、L は、任意置換フェニルであり、

Y は、アリール、- アルキル - O - アルキル、- C₀ ~ C₃ アルキル - アリール、- アルキル - O - C (O) - N (R¹) - アルキル - アリール、- アルキル - N (R¹) - アルキル - アリールおよび - C (O) - N (R¹) - アリールであり、ここで、アリール部分は各々、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換され、1 つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1 つまたは複数の飽和または部分的に不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々が

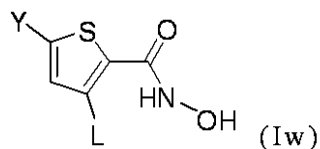
任意に置換され、そして

R^1 は、- H、- アルキル、- アリール、- アリール - アリール、- ヘテロアリール、ヘテロアリール - アリール、ヘテロアリール - ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリールおよび - アルキル - アリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換される。

【 0 2 0 6 】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I w) の化合物を提供し、

【 化 9 2 】



10

式中、L は、任意置換フェニルであり、そして

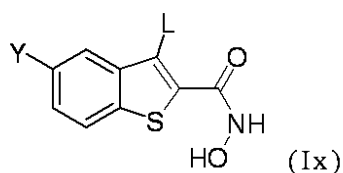
Y は、フェニル、- アルキル - O - フェニル、- アルキル - O - C (O) - N (H) - アルキル - フェニル、- アルキル - O - C (O) - N (アルキル) - アルキル - フェニル、- アルキル - N (H) - アルキル - フェニル、- アルキル - N (アルキル) - アルキル - フェニルおよび - C (O) - N (H) - フェニルであり、ここで、フェニル部分は各々、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換され、1 つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1 つまたは複数の飽和または部分的な不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々が任意に置換される。

20

【 0 2 0 7 】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I x) の化合物を提供し、

【 化 9 3 】



30

式中、L は、任意置換フェニルであり、

Y は、H、- N (R^1) - C (O) - O - アルキル - アリール、- N (R^1) - S (O) ₂ - アリール、- N (R^1) - S (O) ₂ - アルキル - アリールおよび - N (R^1) - S (O) ₂ - ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、1 ~ 3 つの独立して選択される置換基で任意に置換され、1 つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1 つまたは複数の飽和または部分的な不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々が任意に置換され、そして

40

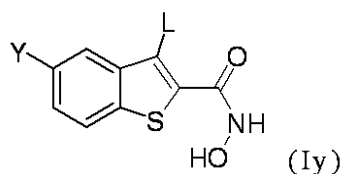
R^1 は、- H、- アルキル、- アリール、- アリール - アリール、- ヘテロアリール、ヘテロアリール - アリール、ヘテロアリール - ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリールおよび - アルキル - アリールからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、任意に置換される。

【 0 2 0 8 】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I y) の化合物を提供し、

50

【化 9 4】



10

式中、L は、任意置換フェニルであり、

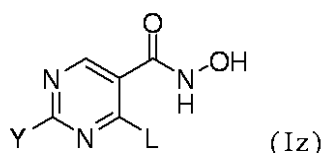
Y は、H、-N(H)-C(O)-O-アルキル-フェニル、-N(H)-S(O)₂-フェニル、-N(H)-S(O)₂-アルキル-フェニルおよび-N(H)-S(O)₂-チオフェンからなる群から選択され、ここで、フェニルおよびチオフェン部分は各々、1～3つの独立して選択される置換基で任意に置換され、1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々が任意に置換される。

【0209】

20

本発明の別の実施形態では、本発明は、式(Iz)の化合物を提供し、

【化 9 5】



30

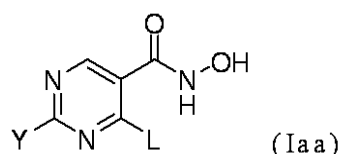
式中、L は、-S-アリール、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールおよびヘテロアリール部分は各々、1～3つの独立して選択される置換基で任意に置換され、1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環の各々が任意に置換され、

Y は、任意置換アリールである。

【0210】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式(Iaa)の化合物を提供し、

【化 9 6】



40

式中、L は、-S-フェニル、フェニルまたはピリジンであり、ここで、フェニルおよびピリジン部分は各々、1～3つの独立して選択される置換基で任意に置換され、1つまたは複数のアリール、複素環式またはヘテロアリール環と、あるいは1つまたは複数の飽和または部分的不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクリル環と任意に縮合されて、その環

50

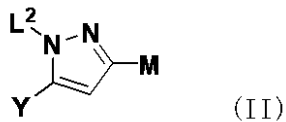
の各々が任意に置換され、

Y は、ハロで任意に置換されるフェニルである。

【 0 2 1 1 】

本発明の別の実施形態では、本発明は、式 (I I) の化合物、ならびにその N - 酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、プロドラッグおよび錯体、ならびにそのラセミおよびスケールミック混合物、互変異性体、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを提供し、

【 化 9 7 】



10

式中、 L^2 は、H、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - アリール、 $-C_0 \sim C_3$ アルキル - ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アリールおよびヘテロアリールは各々、ハロ、ヘテロシクリル、 CF_3 、アミノ、 OCH_3 および OH から独立して選択される 1、2 または 3 つの置換基で任意に置換され、そして

Y および M は、式 (I) に関して定義されるとおりである。

20

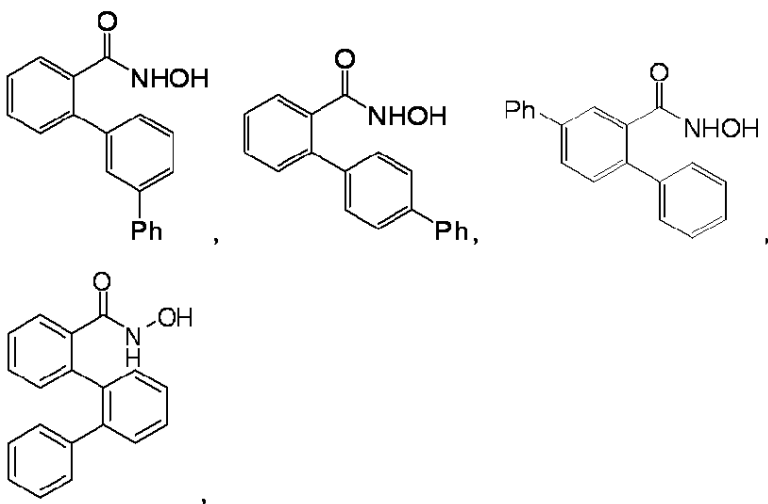
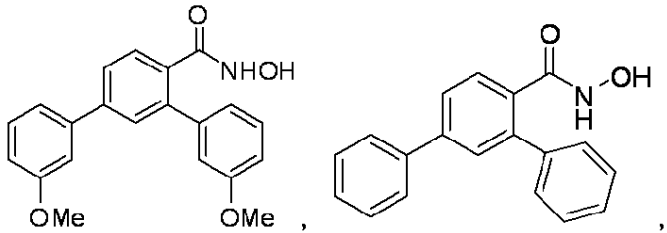
【 0 2 1 2 】

本発明の別の実施形態では、化合物は、以下のものからなる群から選択される化合物である。

【表 1 - 1】

N-ヒドロキシ-2-(チオフェン-2-イル)ベンズアミド	
N-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(チオフェン-2-イル)ベンズアミド	
4'-フルオロ-N-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-2-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-2',3'-ジメトキシビフェニル-2-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-2-(フェニルエチニル)ベンズアミド	
2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	10
N-ヒドロキシ-3'-メトキシビフェニル-2-カルボキサミド	
4'-フルオロ-N-ヒドロキシビフェニル-2-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-2-(1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド	
2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	
N-ヒドロキシ-2'-メトキシビフェニル-2-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)ベンズアミド	20
N-ヒドロキシ-2-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)ベンズアミド	
2-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)エチニル)-N-ヒドロキシベンズアミド	
N-ヒドロキシ-2-フェネチルベンズアミド	
N-ヒドロキシ-3'-ニトロビフェニル-2-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)ベンズアミド	
2-(N-ベンジルスルファモイル)-N-ヒドロキシベンズアミド	
3'-フルオロ-N-ヒドロキシビフェニル-2-カルボキサミド	30
N-ヒドロキシ-3'-(1H-ピロール-1-イル)ビフェニル-2-カルボキサミド	
N-ヒドロキシジベンゾ[b,d]フラン-4-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-3'-メトキシ-5-メチルビフェニル-2-カルボキサミド	
5-フルオロ-N-ヒドロキシ-3'-メトキシビフェニル-2-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-3'-(4-メチルチオフェン-3-イル)ビフェニル-2-カルボキサミド	
エチル3'-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)ビフェニル-2-カルボキシレート	40
N3'-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-N2-ヒドロキシビフェニル-2,3'-ジカルボキサミド	
2-(ベンジルオキシ)-N-ヒドロキシベンズアミド	
N-ヒドロキシ-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-2-(5-フェニルチオフェン-2-イル)ベンズアミド	

【表 1 - 2】

N-ヒドロキシ-2, 4-ビス(4-メチルチオフエン-3-イル) ベンズアミド	
N-ヒドロキシ-2, 4-ジフェニルチアゾール-5-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-5-フェニル-3-(フェニルスルホンアミド)チオフエン-2-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-2, 5-ジフェニルチオフエン-3-カルボキサミド	
3-(4-ブロモフェニル)-N-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	10
(Z)-5-(ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシビフェニル-2-カルボキサミド	
N2-ヒドロキシ-N5-(2-フェノキシフェニル)ビフェニル-2, 5-ジカルボキサミド	
	20
	30
1-ベンジル-N-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	
1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	
3-(4-フルオロフェニル)-N-ヒドロキシ-1-フェニル-1Hピラゾール-4-カルボキサミド	40
N-ヒドロキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	
2-(ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)-N-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-3-フェニル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-2, 5-ジフェニルオキサゾール-4-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

N-ヒドロキシ-2, 5-ジフェニルチアゾール-4-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-4-フェニル-2-(2-フェニルアセトアミド)チアゾール-5-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-3-フェニルベンゾフラン-2-カルボキサミド	
5-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-ヒドロキシビフェニル-2-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-4-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	10
N ² -ヒドロキシ-N ⁵ -フェニルビフェニル-2, 5-ジカルボキサミド	
N-ヒドロキシ-2-フェニルベンゾフラン-3-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-4-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	
2-(3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-4-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	20
N ² -(2-アミノフェニル)-N ⁵ -ヒドロキシビフェニル-2, 5-ジカルボキサミド	
5-(1H-ベンゾ[b]イミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシビフェニル-2-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-5-(フェノキシメチル)-3-フェニルチオフェン-2-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-3-フェニル-5-(フェニルスルホンアミド)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	
N-ヒドロキシ-1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	30
3-クロロ-N-ヒドロキシ-5-フェニルチオフェン-2-カルボキサミド	
N ² -ヒドロキシ-N ⁵ -(2-フェノキシフェニル)ビフェニル-2, 5-ジカルボキサミド	
5-ベンジル-N-ヒドロキシ-3-フェニルチオフェン-2-カルボキサミド	
ベンジル2-(ヒドロキシカルバモイル)-3-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イルカルバメート	
2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド、および	40
2-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-N-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	

【0213】

本発明の第一の態様による化合物のいくつかの実施例は、以下の表およびスキームに列挙される。これらの実施例は、単に本発明の第一の態様の化合物のいくつかを例示するのに役立つに過ぎず、本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0214】

合成スキームおよび実験手順

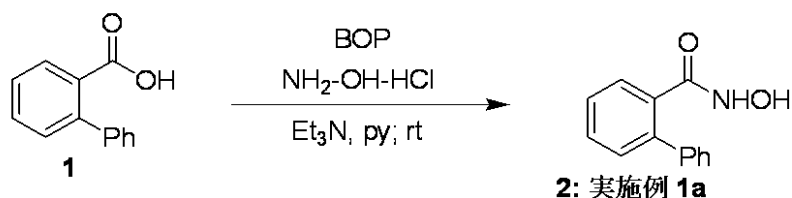
本発明化合物は、以下に説明する、当業者に既知の方法を利用する実施例の反応スキームによって調製できる。これらのスキームによって、本発明化合物の製造に使用できるいくつかの方法を例示する。当業者は他の一般的な合成方法を使用し得ることを認識するであろう。本発明の化合物は市販の出発物質から調製し得る。当業者によく知られた手順に基づいて本発明の化合物を得るための出発物質にはいかなる種類の代替も可能である。

【0215】

実施例 1 a : N - ヒドロキシビフェニル - 2 - カルボキサミド (2)

【化98】

スキーム1



10

N - ヒドロキシビフェニル - 2 - カルボキサミド (2)

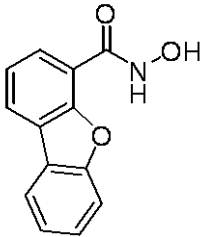
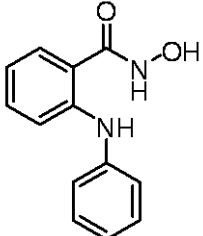
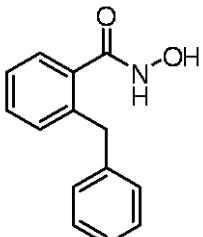
20

2 - ビフェニルカルボン酸 (1) (0 . 2 5 g , 1 . 2 6 1 m m o l)、B O P 試薬 (0 . 5 5 8 g , 1 . 2 6 1 m m o l)、塩酸ヒドロキシルアミン (0 . 0 8 8 g , 1 . 2 6 1 m m o l) のトリエチルアミン溶液 (0 . 5 2 7 m L , 3 . 7 8 m m o l) をピリジン (5 m L) と混合して室温で一晩攪拌し、D C M で希釈し、水で 2 回洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥させ、濾過して溶媒蒸発後、パイオタージ (5 0 ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) を用いて E t₂O 中で精製し、その後粉碎して、標題化合物 (2) (8 . 8 m g , 3 % 収率) を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) (ppm): 10.77(s, 1H)、8.97(s, 1H)、7.52-7.42(m, 1H)、7.40-7.33(m, 8H)。LRMS(ESI): (理論値) 213.23(実測値) 214.2(MH)+

【表 2 - 1】

表1:スキーム1による化合物

実施例	化合物	構造式	名称	特性決定
1b	3		N-ヒドロキシジ ベンゾ[b, d]フラ ン-4-カルボキ サミド	(DMSO-d6) δ (ppm) 1H:11.11(bs, 1H), 9.33(bs, 1H), 8.29(dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 8.20(dd, J=7.8, 0.6Hz, 1H), 7.77(d, J=5.1Hz, 1H), 7.75(dd, J=5.5, 1.2Hz, 1H), 7.57(td, J=7.2, 1.4Hz, 1H), 7.48(t, J=7.8Hz, 1H), 7.44(td, J=6.7, 1.2Hz, 1H). LRMS(ESI):(理論 値.) 227.22(実測値) 228.1(MH)+
1c	4		N-ヒドロキシ- 2-(フェニルアミ ノ)ベンズアミド	(DMSO-d6) δ (ppm) 1H:11.24(s, 1H), 9.24(s, 1H), 9.11(s, 1H), 7.47(d, J=7.6Hz, 1H), 7.34-7.27(m, 4H), 7.13(dd, J=8.6, 1.0Hz, 2H), 6.95(tt, J=7.2, 1.0Hz, 1H), 6.81(td, J=6.7, 1.8Hz, 1H). LRMS(ESI):(理論値.) 228.25(実測値) 229.1(MH)+
1d	5		2-ベンジル-N- ヒドロキシベン ズアミド	(DMSO-d6) δ (ppm) 1H:10.93(s, 1H), 9.09(s, 1H), 7.34(td, J=7.4, 2.1Hz, 1H), 7.27(td, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.25-7.14(m, 7H), 4.07(s, 2H). LRMS(ESI):(理論値.) 227.26(実測値) 228.1(MH)+

10

20

30

40

【表 2 - 2】

実施例	化合物	構造式	名称	特性決定
1e	6		2-(ベンジルオキシ)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H:10.63(d, J=1.4Hz, 1H), 9.10(d, J=1.8Hz, 1H), 7.50(dd, J=7.6, 1.8Hz, 1H), 7.48(d, J=7.4Hz, 2H), 7.42-7.36(m, 3H), 7.32(tt, J=7.2, 1.4Hz, 1H), 7.14(d, J=7.8Hz, 1H), 7.00(td, J=7.6, 1.0Hz, 1H), 5.21(s, 2H). LRMS(ESI):(理論値.) 243.26(実測値) 244.1(MH) ⁺

10

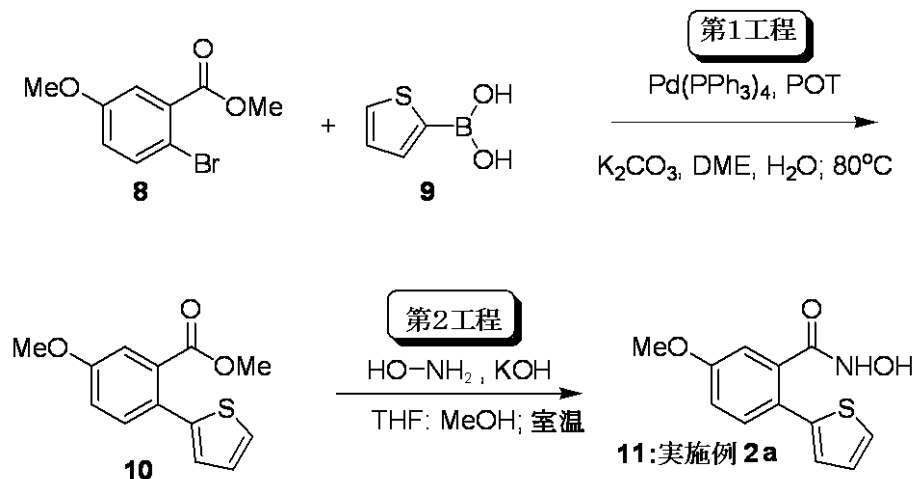
【0216】

実施例 2a : N - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (チオフェン - 2 - イル) ベンズアミド (11)

20

【化 9 9】

スキーム2



30

第 1 工程 : メチル 5 - メトキシ - 2 - (チオフェン - 2 - イル) ベンゾエート (10)

40

メチル 2 - ブロモ - 5 - メトキシベンゾエート (8) (0.25 g, 1.020 mmol)、2 - チオフェンボロン酸 (9) (0.170 g, 1.326 mmol)、トリ - o - トリルホスフィン (0.093 g, 0.306 mmol)、および K₂CO₃ (0.423 g, 3.06 mmol) を DME (3 mL) および水 (1 mL) に溶解して脱気した溶液に Pd(PPh₃)₄ (0.077 g, 0.066 mmol) を加え、反応混合物を 85 °C に予熱した油浴中に入れて一晚撹拌した。翌朝、HPLC で反応を終了、従って溶媒は蒸発し、DCM で希釈し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒蒸発後、パイオタージ (0 ~ 10 % EtOAc / ヘキサン) により精製後に、化合物 (10) (0.13 g, 52 % 収率) を無色油として得た。LRMS(ESI):(理論値.) 248.05(実測値) 249.1(MH)⁺

50

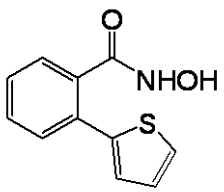
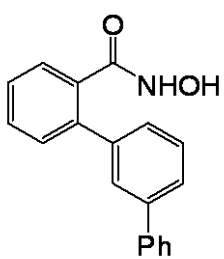
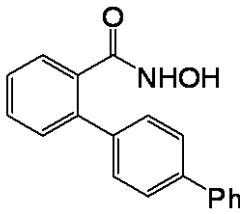
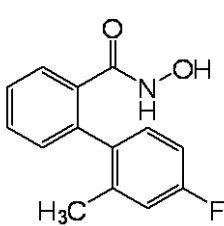
【 0 2 1 7 】

第 2 工程：N - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (チオフェン - 2 - イル) ベンズアミ
ド (1 1)

T H F (1 m L) および M e O H (1 m L) 中のメチル 5 - メトキシ - 2 - (チオ
フェン - 2 - イル) ベンゾエート (1 0) (0 . 1 3 g , 0 . 5 2 4 m m o l) および 5 0
% ヒドロキシルアミン水溶液 (0 . 5 3 m L , 0 . 5 2 4 m m o l) の攪拌溶液に、K O
H (0 . 1 1 7 g , 2 . 0 9 4 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。
反応混合物の溶媒蒸発後、D C M で希釈し、5 % K H S O ₄、ブラインで洗浄し、M g S
O ₄ 上で乾燥させ、濾過して溶媒蒸発後に、D C M 中で一晩粉碎し、標題化合物 (1 1)
(5 0 m g , 3 8 % 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (ppm) : 10.
87 (s , 1 H)、9.06 (s , 1 H)、7.49 (d , J = 1.2 Hz , 1 H)、7.45 (dd , J = 15.5、1.2 Hz , 1 H)、7.14 (dd , J = 3.5、1.2 Hz , 1 H)、7.05-7.02 (m , 2 H)、6.84 (d , J = 2.7 Hz , 1 H)、3.78 (s , 3 H)。LRMS
(ESI) : (理論値 .) 249.05 (実測値) 250.1 (MH) +

【表 3 - 1】

表2:スキーム2による化合物

実施例	化合物	構造式	名称	特性決定	工程
2b	12		N-ヒドロキシ-2-(チオフェン-2-イル)ベンズアミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.88(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.56(dd, J=5.3, 1.2Hz, 1H), 7.53-7.50(m, 1H), 7.46(dt, J=7.2, 1.6Hz, 1H), 7.36(dt, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.31-7.29(m, 1H), 7.25(dd, J=3.5, 0.98Hz, 1H), 7.08(dd, J=5.1, 3.7Hz, 1H). LRMS(ESI):(理論値.) 219.26(実測値) 220.1(MH)+	1 および 2
2c	13			¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.81(d, J=1.8Hz, 1H), 9.01(d, J=2.0Hz, 1H), 7.70-7.35(m, 13H). LRMS(ESI):(理論値.) 289.33(実測値) 290.1(MH)+	1 および 2
2d	14			¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10.82(s, 1H), 9.00(s, 1H), 7.71-7.68(m, 3H), 7.52-7.37(m, 10H). LRMS(ESI):(理論値.) 289.33(実測値) 290.1(MH)+	1 および 2
2e	15		4'-フルオロ-N-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-2-カルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.70(s, 1H), 8.88(s, 1H), 7.49-7.43(m, 1H), 7.41-7.38(m, 2H), 7.16(d, J=7.2Hz, 1H), 7.07(t, J=8.4Hz, 1H), 7.05(dd, J=10.2, 2.7Hz, 1H), 6.97(td, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 2.04(s, 3H). LRMS(ESI):(理論値.)245.25(実測値) 246.1(MH)+	1 および 2

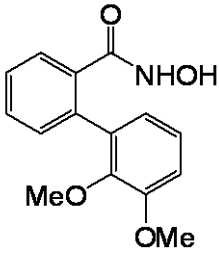
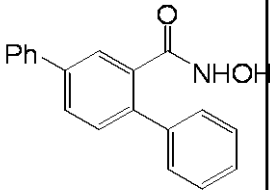
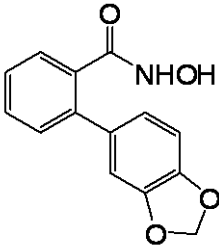
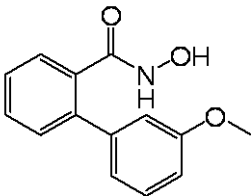
10

20

30

40

【表 3 - 2】

実施例	化合物	構造式	名称	特性決定	工程
2f	16		N-ヒドロキシ-2', 3'-ジメトキシビフェニル-2-カルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.72(s, 1H), 8.85(s, 1H), 7.43-7.37(m, 3H), 7.22(d, J=7.2Hz, 1H), 7.12-6.98(m, 2H), 6.73-6.72(m, 1H), 3.48(s, 3H), 3.31(s, 3H). 理論値 (273.10) MS(m/z): 274.1(M+H).	1 および 2
2g	17			¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.92(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.81(dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 7.74(dd, J=7.8, 1.2Hz, 2H), 7.63(d, J=2.2Hz, 1H), 7.53-7.35(m, 9H). LRMS(ESI):(理論値.) 289.33(実測値) 290.1(MH)+	1 および 2
2h	18		2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.74(s, 1H), 9.00(s, 1H), 7.47(td, J=7.4, 1.8Hz, 1H), 7.39-7.32(m, 3H), 6.95-6.93(m, 2H), 6.86(dd, J=7.9, 1.9Hz, 1H), 6.04(s, 2H). LRMS(ESI):(理論値.) 257.07 258.0(MH)+	1 および 2
2i	19		N-ヒドロキシ-3'-メトキシビフェニル-2-カルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.77(s, 1H), 8.99(s, 1H), 7.52-7.48(m, 1H), 7.42-7.39(m, 2H), 7.37(td, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.30(t, J=8.0Hz, 1H), 6.97(dd, J=3.1, 1.0Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 6.91(ddd, J=7.2, 2.5, 1.0Hz, 1H), 3.77(s, 3H). LRMS(ESI):(理論値.) 243.26 244.1(MH)+	1 および 2

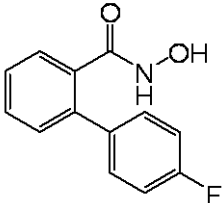
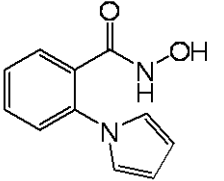
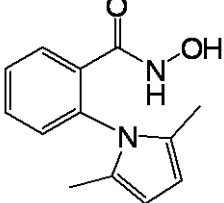
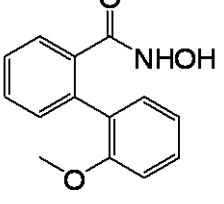
10

20

30

40

【表 3 - 3】

実施例	化合物	構造式	名称	特性決定	工程
2j	20		4'-フルオロ -N-ヒドロ キシビフェニ ル-2-カル ボキサミド	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):10.79(s, 1H), 8.99(s, 1H), 7.51(td, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.44-7.36(m, 3H), 7.40(d, J=8.4Hz, 2H), 7.23(t, J=9.0Hz, 2H). LRMS(ESI):(理論値.) 231.22(実測値) 232.1(MH)+	1 および 2
2k	21		N-ヒドロキ シ-2-(1H -ピロール- 1-イル)ベ ンズアミド	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):10.90(s, 1H), 9.21(s, 1H), 7.53(ddd, J=9.0, 6.3, 2.7Hz, 1H), 7.41(d, J=7.8Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.37(td, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 6.99(t, J=2.2Hz, 2H), 6.19(t, J=2.2Hz, 2H). LRMS(ESI):(理論値.) 202.21(実測値) 203.1(MH)+	2
2l	22		2-(2,5- ジメチル-1 H-ピロール -1-イル) -N-ヒドロ キシベンズア ミド	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):10.66(s, 1H), 9.04(s, 1H), 7.56(ddd, J=7.6, 6.7, 2.7Hz, 1H), 7.52-7.48(m, 2H), 7.16(dd, J=7.2, 1.0Hz, 1H), 5.68(s, 2H), 1.88(s, 6H). LRMS(ESI):(理論値.) 230.26(実測値) 231.1(MH)+	2
2m	23		N-ヒドロキ シ-2'-メト キシビフェニ ル-2-カル ボキサミド	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):10.63(s, 1H), 8.78(s, 1H), 7.48-7.44(m, 1H), 7.39-7.36(m, 2H), 7.31-7.26(m, 2H), 7.17(dd, J=7.4, 1.8Hz, 1H), 7.00(d, J=7.8Hz, 1H), 6.95(td, J=7.2, 1.0Hz, 1H), 3.67(s, 3H). LRMS(ESI):(理論値.) 243.26(実測値) 244.1(MH)+	1 および 2

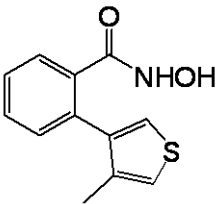
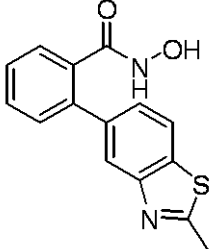
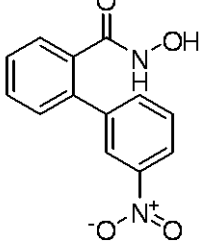
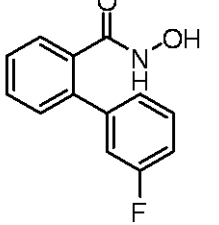
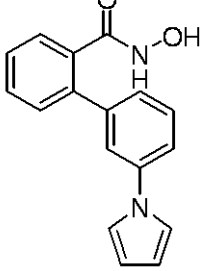
10

20

30

40

【表 3 - 4】

実施例	化合物	構造式	名称	特性決定	工程
2n	24		N-ヒドロキシ-2-(4-メチルチオフエン-3-イル)ベンズアミド	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):10.67(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.47-7.39(m, 3H), 7.26-7.24(m, 2H), 7.17(s, 1H), 2.04(s, 3H). LRMS(ESI):(理論値.) 233.29(実測値) 234.1(MH)+	1 および 2
2o	25		N-ヒドロキシ-2-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)ベンズアミド	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):10.81(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.04(d, J=8.2Hz, 1H), 7.90(d, J=1.8Hz, 1H), 7.54-7.39(m, 5H), 2.81(s, 3H). LRMS(ESI):(理論値.) 284.33(実測値) 285.1(MH)+	1 および 2
2p	26		N-ヒドロキシ-3'-ニトロビフェニル-2-カルボキサミド	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):10.88(s, 1H), 9.02(d, J=1.6Hz, 1H), 8.24-8.21(m, 1H), 8.19-8.18(m, 2H), 7.83-7.81(m, 1H), 7.73-7.69(m, 1H), 7.60-7.56(m, 1H), 7.52-7.45(m, 2H). LRMS(ESI):(理論値.) 258.23(実測値) 259.1(MH)+	1 および 2
2q	27		3'-フルオロ-N-ヒドロキシビフェニル-2-カルボキサミド	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):10.82(s, 1H), 9.03(s, 1H), 7.53-7.51(m, 1H), 7.47-7.36(m, 5H), 7.24-7.17(m, 2H). LRMS(ESI):(理論値.) 231.22(実測値) 232.1(MH)+	1 および 2
2r	28		N-ヒドロキシ-3'-(1H-ピロール-1-イル)ビフェニル-2-カルボキサミド	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):10.83(s, 1H), 9.05(s, J=1.6Hz, 1H), 7.56-7.37(m, 9H), 7.26(d, J=7.4Hz, 1H), 6.28(t, J=2.2Hz, 2H). LRMS(ESI):(理論値.) 278.31(実測値) 279.2(MH)+	1 および 2

10

20

30

40

【表 3 - 5】

実施例	化合物	構造式	名称	特性決定	工程
2s	29		N-ヒドロキシ-3'- (4-メチルチオフェン-3-イル)ピフェニル-2-カルボキサミド	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):10.82 (d, 1H), 9.01(s, 1H), 7.55-7.37(s, 9H), 7.29-7.28(m, 1H), 2.27 (d, J=0.78Hz, 3H). LRMS(ESI):(理論値.) 309.38(実測値) 310.1(MH)+	1 および 2
2t	30		N-ヒドロキシ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)ベンズアミド	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):10.80(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.22(dd, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.50(m, 1H), 7.40(m, 2H), 7.32(d, 1H), 7.01(m, 1H), 3.78(s, 3H). LRMS(ESI):(理論値.) 244.25(実測値) 245.1(MH)+	1 および 2
2u	31		N-ヒドロキシ-2-フェノキシベンズアミド	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):10.83(s, 1H), 9.12(s, 1H), 7.51(dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.39(dd, J=8.6, 7.4Hz, 2H), 7.19(td, J=7.4, 1.0Hz, 1H), 7.14(tt, J=7.4, 1.0Hz, 1H), 7.01(dd, J=8.6, 1.0Hz, 2H), 6.85(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H). LRMS(ESI):(理論値.)229.23(実測値) 230.1(MH)+	2
2v	32		N-ヒドロキシ-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	^1H NMR(400MHz, MeOD- d_6) δ (ppm):8.54(s, 1H), 7.84(d, J=7.8Hz, 4H), 7.52(t, J=7.6Hz, 2H), 7.45-7.35(m, 4H). LRMS(ESI):(理論値.) 279.3(実測値) 280.3(MH)+	2
2w	33		N-ヒドロキシ-3'-メトキシ-5-メチルビフェニル-2-カルボキサミド	^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):10.70(s, 1H), 8.95(s, 1H), 7.25(m, 4H), 6.95(m, 2H), 6.90(m, 1H), 3.80(s, 3H), 2.38(s, 3H). LRMS(ESI):(理論値.) 257.58(実測値) 258.2(MH)+	1 および 2

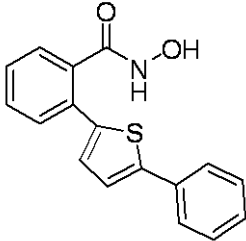
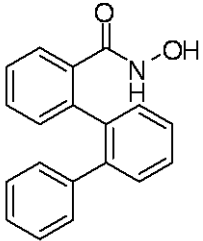
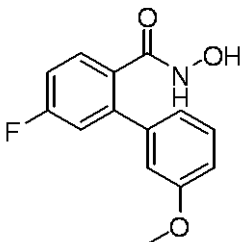
10

20

30

40

【表 3 - 6】

実施例	化合物	構造式	名称	特性決定	工程
2x	96		N-ヒドロキシ-2-(5-フェニルチオフエン-2-イル)ベンズアミド	$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta (\text{ppm}): 10.96 (\text{d}, J=1.4\text{Hz}, 1\text{H}), 9.15 (\text{d}, J=1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.68 (\text{dd}, J=8.4, 1.2\text{Hz}, 2\text{H}), 7.59 (\text{dd}, J=7.8, 0.8\text{Hz}, 1\text{H}), 7.51 (\text{d}, J=3.7\text{Hz}, 1\text{H}), 7.50 (\text{td}, J=7.8, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.44 (\text{t}, J=7.4\text{Hz}, 2\text{H}), 7.40 (\text{td}, J=7.4, 1.02\text{Hz}, 1\text{H}), 7.34 (\text{dd}, J=7.6, 1.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.33 (\text{tt}, J=7.4, 1.2\text{Hz}, 1\text{H}), 7.27 (\text{d}, J=3.9\text{Hz}, 1\text{H})$. LRMS(ESI): (理論値.) 295.36(実測値) 296.1(MH) ⁺	1 および 2
2y	97			$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta (\text{ppm}): 7.39-7.37 (\text{m}, 3\text{H}), 7.34-7.30 (\text{m}, 2\text{H}), 7.28-7.22 (\text{m}, 4\text{H}), 7.15-7.10 (\text{m}, 4\text{H})$. LRMS(ESI): (理論値.) 289.33(実測値) 290.2(MH) ⁺	1 および 2
2z	98		5-フルオロ-N-ヒドロキシ-3'-メトキシビフェニル-2-カルボキサミド	$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta (\text{ppm}): 10.80 (\text{s}, 1\text{H}), 9.05 (\text{s}, 1\text{H}), 7.42 (\text{m}, 1\text{H}), 7.28 (\text{m}, 3\text{H}), 6.98 (\text{m}, 2\text{H}), 6.94 (\text{dd}, 1\text{H}), 3.78 (\text{s}, 3\text{H})$. LRMS(ESI): (理論値.) 261.25(実測値) 262.1(MH) ⁺	1 および 2

10

20

30

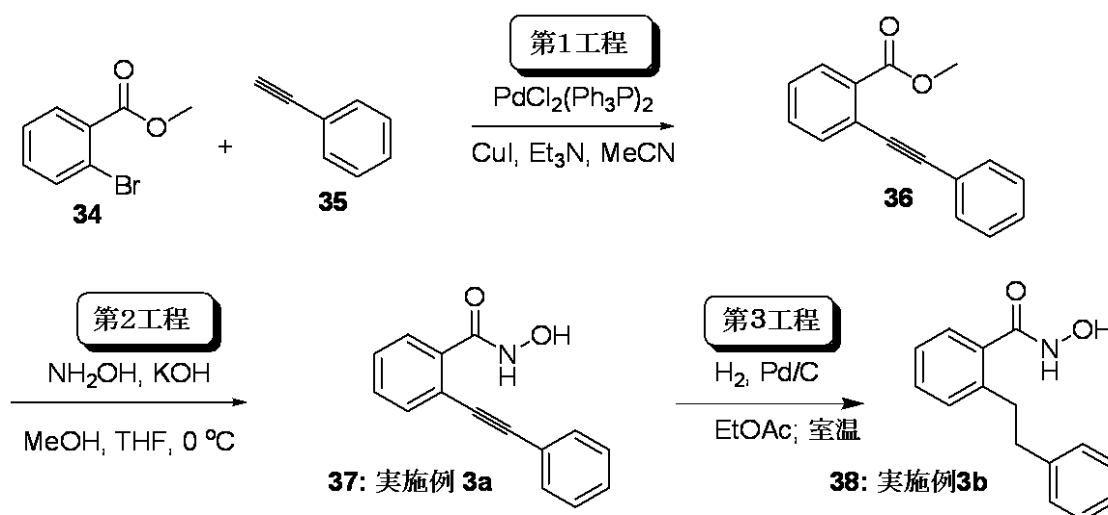
【0218】

実施例 3 a : N - ヒドロキシ - 2 - (フェニルエチニル) ベンズアミド (37)

実施例 3 b : N - ヒドロキシ - 2 - フェネチルベンズアミド (38)

【化 1 0 0】

スキーム 3



10

第 1 工程：メチル 2 - (フェニルエチニル) ベンゾエート (36)

メチル 2 - プロモベンゾエート (34) (166 μ L, 1.163 mmol) のアセトニトリル溶液 (2906 μ L) にトリエチルアミン (972 μ L, 6.98 mmol) およびフェニルアセチレン (35) (140 μ L, 1.279 mmol) を添加した。次いでヨウ化銅 (I) (11.07 mg, 0.058 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (20.40 mg, 0.029 mmol) を順に加え、第一の触媒の添加後、第二の触媒を添加する前、および第二の触媒の添加後に脱気した。混合物を 75 で一晩撹拌した。反応混合物を EtOAc および 1 M HCl 間に分配した。水性層を新規の EtOAc で抽出し、併合有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させた。残渣を EtOAc / Hex (0 : 100 ~ 10 : 90、25 + S カラム) を用いたパイオタージにより精製後に、化合物 (36) (157 mg, 57% 収率) を得た。LRMS(ESI): (理論値) 236.08 (実測値) 237.2 (MH)⁺

20

【0219】

30

第 2 工程：N - ヒドロキシ - 2 - (フェニルエチニル) ベンズアミド (37)

100 mL の丸底フラスコ内で、メチル 2 - (フェニルエチニル) ベンゾエート (36) (157 mg, 0.665 mmol) を THF (1.33 mL) および MeOH (1.33 mL) に溶解した溶液を 0 まで冷却した。次いで 50% ヒドロキシルアミン水溶液 (2195 mg, 33.2 mmol)、4 M KOH 水溶液 (0.33 mL, 1.329 mmol) を順に添加し、生成した無色溶液を 0 で撹拌し、20 時間かけて徐々に室温まで昇温した。反応混合物を EtOAc および H₂O 間に分配した。水性層を EtOAc で 2 回抽出し、併合有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濾過、濃縮した。該黄色油を Et₂O 中で結晶化し、濾液を蒸発させて再び Et₂O 中で粉碎した。固体を併合して、標題化合物 (37) (67 mg, 43% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 10.98 (s, 1H)、9.20 (s, 1H)、7.61 (d, J=7.4 Hz, 1H)、7.55-7.43 (m, 8H)。LRMS(ESI): (理論値) 237.25 (実測値) 238.2 (MH)⁺

40

【0220】

第 3 工程：N - ヒドロキシ - 2 - フェネチルベンズアミド (38)

N - ヒドロキシ - 2 - (フェニルエチニル) ベンズアミド (37) (40 mg, 0.169 mmol) を EtOAc (1533 μ L) および MeOH (153 μ L) に溶解して減圧脱気した溶液を窒素雰囲気下に置いた (3 サイクル)。次いで Pd/C (17.94 g, 0.017 mmol) の EtOAc 懸濁液 (1 mL) を添加し、生成した懸濁液を脱気して水素雰囲気下に置いて (3 サイクル)、生成した黒色懸濁液を 21 で 2 時間撹拌した。反応混合物をセライト (Celite) (登録商標) で濾過した。濾液を減圧濃縮

50

し、次いでEt₂Oおよびヘキサンの混合物から結晶化して、標題化合物(38)(25mg, 62%収率)を白色固体として得た。¹H NMR:(DMSO-d₆) (ppm):10.90(s, 1H)、9.10(s, 1H)、7.37-7.22(m, 8H)、7.18(t, J=7.2Hz, 1H)、2.93(dt, J=9.8、6.3Hz, 2H)、.84(dt, J=9.7、5.7Hz, 2H)。LRMS(ESI):(理論値.)241.29(実測値)242.22(MH)+
【表4】

表3:スキーム3による化合物

実施例	化合物	構造式	名称	特性決定	工程
3c	39		2-((4-フル オロ-3-メチ ルフェニル)エ チニル)-N- ヒドロキシベン ズアミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10. 97(s, 1H), 9.20(s, 1H), 7.58(d, J=7.2Hz, 1H), 7.51-7.44(m, 4H), 7.39(ddd, J=8.4, 5.1, 2.2Hz, 1H), 7.22(t, J=9.6Hz, 1H), 2.25(s, 3H). LRMS(ESI):(理論値.) 269.27(実測値) 270.1(MH)+	1, 2, 3

10

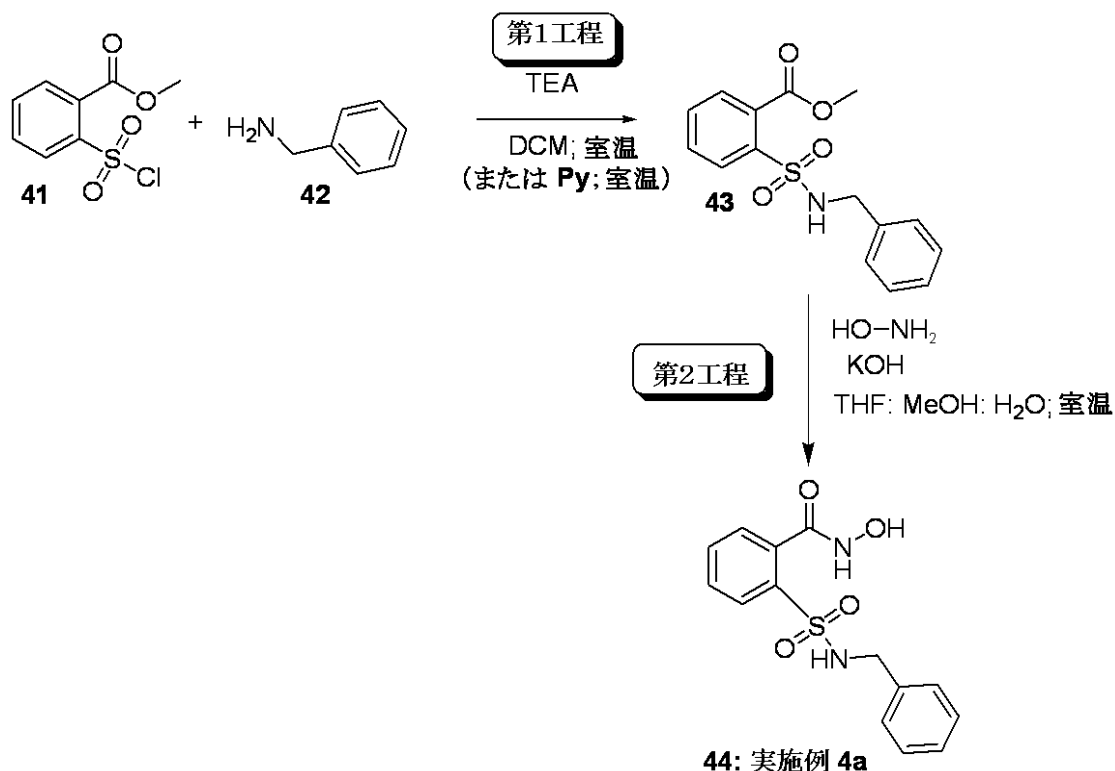
20

【0221】

実施例4a: 2-(N-ベンジルスルファモイル)-N-ヒドロキシベンズアミド(44)

【化101】

スキーム4



30

40

50

第1工程：メチル 2 - (N - ベンジルスルファモイル) ベンゾエート (43)
 ベンジルアミン (42) (0.140 mL, 1.278 mmol) の DCM 溶液 (2.557 mL) にトリエチルアミン (0.535 mL, 3.84 mmol) およびメチル 2 - (クロロスルホニル) ベンゾエート (41) (300 mg, 1.278 mmol) を添加し、生成した無色溶液を室温で 20 時間撹拌した。反応混合物を DCM および H₂O 間に分配した。有機層を 1 M HCl、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗混合物を EtOAc / Hex (20 : 80 ~ 40 : 60、25 + S カラム) を用いてパイオタージにより精製後に、化合物 (43) (49 mg, 13 % 収率) を無色油として得た。LRMS(ESI):(理論値.)305.07(実測値)306.2(MH)+

10

【 0 2 2 2 】

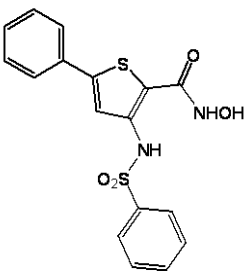
第2工程：2 - (N - ベンジルスルファモイル) - N - ヒドロキシベンズアミド (44)

50 mL の丸底フラスコ内で、メチル 2 - (N - ベンジルスルファモイル) ベンゾエート (43) (49 mg, 0.160 mmol) を THF (321 μ L) および MeOH (321 μ L) に溶解した溶液を 0 に冷却した。次いで、50 % ヒドロキシルアミン水溶液 (530 mg, 8.02 mmol)、4 M KOH 水溶液 (80 μ L, 0.321 mmol) を順に添加し、生成した無色溶液を 0 で撹拌し、徐々に室温まで昇温して 18 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc および H₂O 間に分配した。水性層を EtOAc で抽出し、併合有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して無色油を得た。続いて Et₂O / Hex 混合物に溶解し濃縮して得た固体を Et₂O 中で粉砕し、標題化合物 (44) (18 mg, 37 % 収率) を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (ppm):11.25(s, 1H)、9.34(s, 1H)、7.83(dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H)、7.67(td, J=7.4, 1.4Hz, 1H)、7.61(td, J=7.6, 1.6Hz, 1H)、7.50(dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H)、7.49(bs, 1H)、7.27-7.18(m, 5H)、4.05(d, J=5.9Hz, 2H)。LRMS(ESI):(理論値.)306.34(実測値)307.14(MH)+

20

【 表 5 】

表4:スキーム4による化合物

実施例	化合物	構造式	名称	特性決定
4b	45		N-ヒドロキシ-5-フェニル-3-(フェニルスルホンアミド)チオフェン-2-カルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):7.89-7.86(m, 2H), 7.68-7.63(m, 3H), 7.60-7.54(m, 3H), 7.49-7.40(m, 3H). LRMS(ESI):(理論値.)374.4(実測値)375.3(MH)+

30

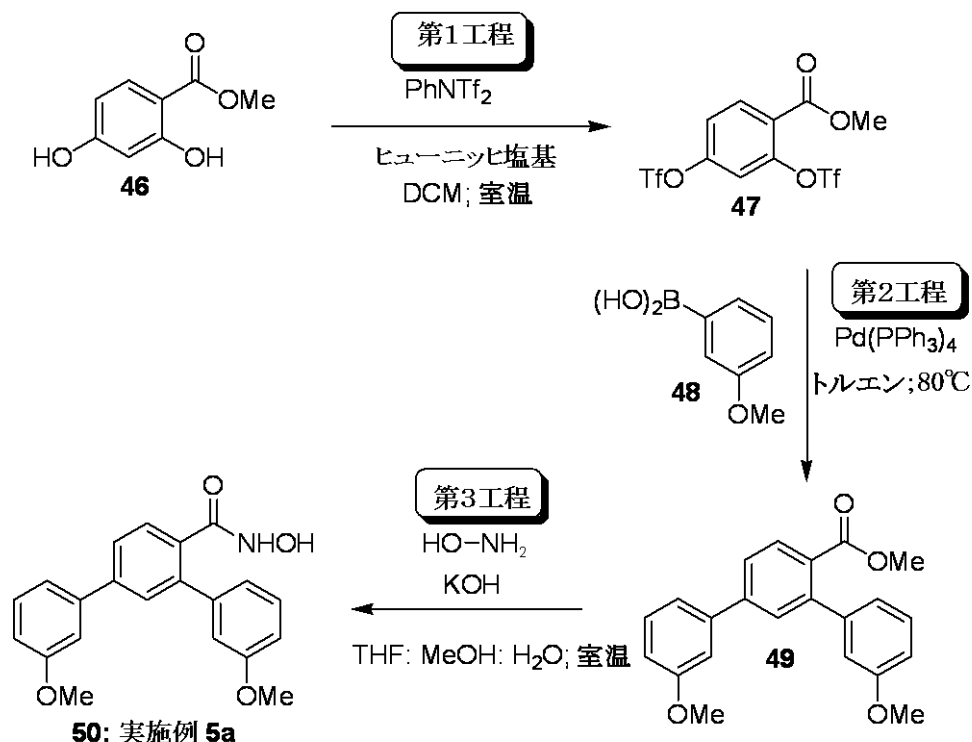
40

【 0 2 2 3 】

実施例 5 a : 化合物 (50)

【化 1 0 2】

スキーム5



10

20

第 1 工程：メチル 2, 4 - ビス (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾエート (47)

メチル 2, 4 - ジヒドロキシベンゾエート (46) (0.5 g, 2.97 mmol)、N - フェニルトリフルオロ - メタンスルホンアミド (2.125 g, 5.95 mmol) および DIPEA (1.039 mL, 5.95 mmol) の DCM 溶液 (15 mL) を室温で 2 日攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して溶媒蒸発し、パイオタージ (0 ~ 10 % EtOAc / ヘキサン) により精製後に、メチル 2, 4 - ビス (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾエート (47) (1.14 g, 89 % 収率) を得た。LRMS(ESI): (理論値) 431.94 (実測値) 455.0 (MNa)+

30

【0224】

第 2 工程：化合物 (49)

メチル 2, 4 - ビス (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾエート (47) (0.3 g, 0.694 mmol)、3 - メトキシフェニルボロン酸 (48) (0.422 g, 2.78 mmol) および炭酸カリウム (0.288 g, 2.082 mmol) をトルエン (7 mL) に溶解して脱気した溶液に Pd(PPh₃)₄ (0.241 g, 0.208 mmol) を添加した。反応混合物を 90 ° で 2 時間攪拌後、室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー (10 % EtOAc / Hex) により精製後に、化合物 (49) (0.22 g, 91 % 収率) を無色油として得た。

40

【0225】

第 3 工程：化合物 (50)

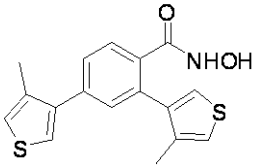
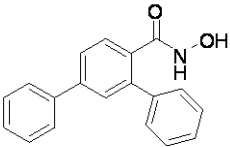
(49) (0.22 g, 0.631 mmol) をメタノール (1.263 mL) および THF (1.263 mL) に溶解した溶液に水酸化カリウム (0.316 mL, 1.26

50

3 mmol)、50%ヒドロキシルアミン水溶液(2.086 g, 31.6 mmol)を順に添加した。混合物を室温で18時間撹拌した。次いでH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(5% MeOH / DCM)により精製後に、標題化合物(50)(46 mg, 21%収率)を淡茶褐色固体として得た。¹H NMR(DMSO)d(ppm)1H:10.82(s, 1H)、9.01(s, 1H)、7.69(dd, 1H)、7.64(d, 1H)、7.35(m, 4H)、7.25(m, 1H)、7.60(m, 2H)、6.95(m, 2H)、3.82(s, 3H)、3.78(s, 3H)。LRMS(ESI):(理論値.)349.38(実測値)350.3(MH)+

【表6】

表5:スキーム5による化合物

実施例	化合物	構造式	名称	特性決定
5b	51		N-ヒドロキシ-2,4-ビス(4-メチルチオフェン-3-イル)ベンズアミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.72(s, 1H), 8.98(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.45(m, 2H), 7.28(m, 3H), 7.18(m, 1H), 2.26(s, 3H), 2.09(s, 3H). LRMS(ESI):(理論値.)329.44(実測値)330.1(MH)+
5c	52			¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.82(s, 1H), 9.01(s, 1H), 7.75(m, 2H), 7.70(dd, 1H), 7.639d, 1H), 7.48(m, 5H), 7.40(m, 4H). LRMS(ESI):(理論値.)289.33(実測値)290.2(MH)+

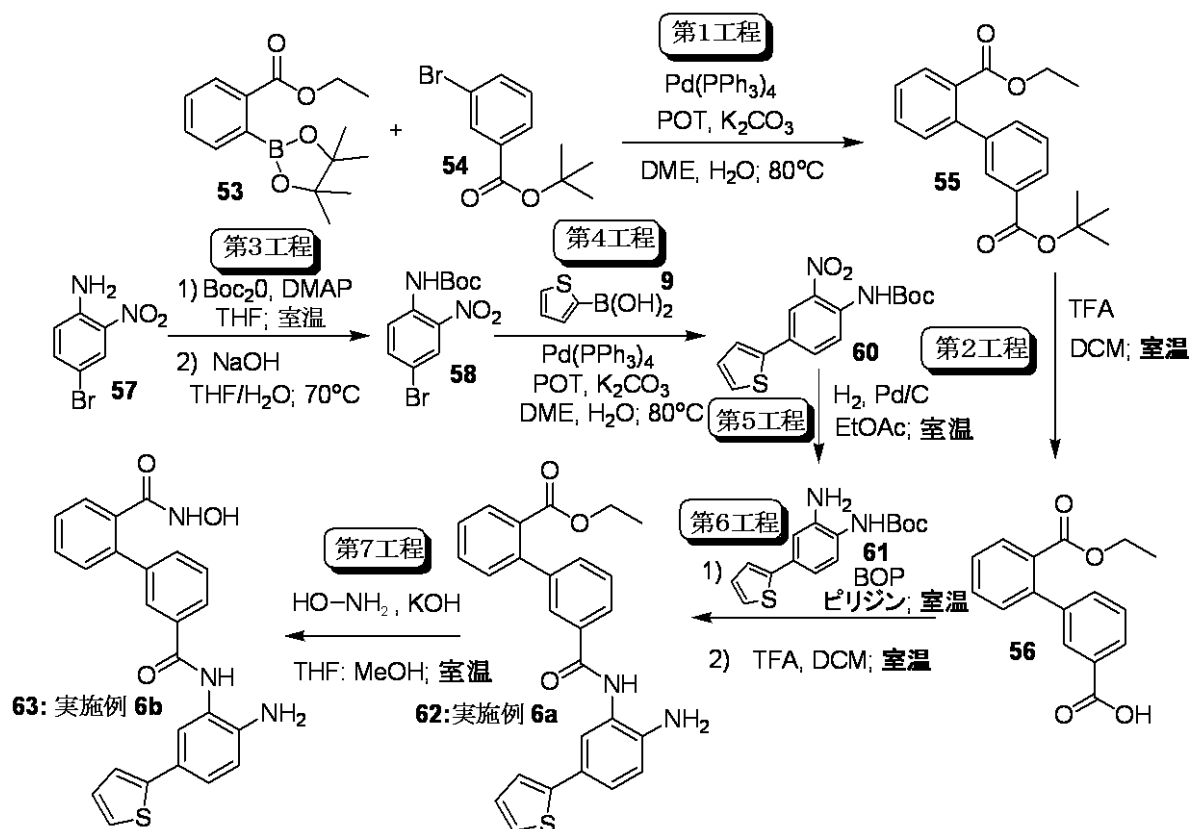
【0226】

実施例6a:エチル 3'-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)ビフェニル-2-カルボキシレート(62)

実施例6b:N 3'-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-N 2-ヒドロキシビフェニル-2,3'-ジカルボキサミド(63)

【化 1 0 3】

スキーム6



10

20

第1工程：3'-tert-ブチル 2-エチルビフェニル-2,3'-ジカルボキシレート(55)

スキーム2の第1工程において概説した手順に従い、化合物(8)および(9)の代わりに化合物(54)および(53)を用いて、3'-tert-ブチル 2-エチルビフェニル-2,3'-ジカルボキシレート(55)(0.2g, 63%収率)を淡黄色油として得た。

30

【0227】

工程2：2'-（エトキシカルボニル）ビフェニル-3-カルボン酸(56)

3'-tert-ブチル 2-エチルビフェニル-2,3'-ジカルボキシレート(55)(0.2g, 0.613mmol)のDCM溶液(2mL)に、トリフルオロ酢酸(0.472mL, 6.13mmol)を加え、室温で5時間撹拌した。次いで減圧濃縮し、DCMで取り出して、再び濃縮した(2回)。次いで粗化合物を真空ポンプで一晩乾燥させて、化合物(56)(0.166g, 100%収率)を白色固体として得た。

40

【0228】

工程3：tert-ブチル 4-プロモ-2-ニトロフェニルカルバメート(58)

4-プロモ-2-ニトロアニリン(57)(10.0g, 46.1mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(20.11g, 92.2mmol)をTHF(100mL)に撹拌溶解した溶液に触媒量のDMAPを加え、反応混合物を室温で18時間撹拌した。溶媒留去し、次いで粗生成物であるジ-Boc中間体(MS: 439/441(M+Na))を減圧し、次いでTHF(46mL)中に取り出した。これに2N NaOH溶液(46mL)を加え、反応混合物を70°Cで4時間加熱した。固体NaOH(1.8g)を加え、溶液をさらに18時間加熱し、次いで溶媒を蒸発させてTHFを留去し、生成した黄色固体を濾過し(水で洗浄)、tert-ブチル 4-プロモ-2-ニトロフェニル

50

カルバメート (58) (15.38 g, >100% 収率 (非乾燥)) を得た。LRMS(ESI): (理論値.)316.1(実測値)339.0/341.0(MNa)+

【0229】

第4工程: tert-ブチル 2-ニトロ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバメート (60)

スキーム2の第1工程において概説した手順に従い、化合物(8)の代わりに化合物(58)を用いて、tert-ブチル 2-ニトロ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバメート (60) (3.3 g, 77% 収率) を黄色固体として得た。LRMS(ESI): (理論値.)320.08(実測値)343.1(MNa)+

【0230】

第5工程: tert-ブチル 2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバメート (61)

スキーム3の第3工程において概説した手順に従い、化合物(37)の代わりに化合物(60)を用いて、tert-ブチル 2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバメート (61) (2.75 g, 92% 収率) を黄色固体として得た。LRMS(ESI): (理論値.)290.11(実測値)235.1(M(-tBu)Na)+

【0231】

第6工程: エチル 3'-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)ピフェニル-2-カルボキシレート (62)

2'-(エトキシカルボニル)ピフェニル-3-カルボン酸 (56) (0.166 g, 0.614 mmol) のピリジン溶液 (3 mL) に、tert-ブチル 2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバメート (61) (0.4 g, 1.378 mmol) および BOP 試薬 (0.815 g, 1.843 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2日攪拌し、濃縮してDCMで希釈し、次いでNaHCO₃水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。フラッシュ精製 (5% EtOAc / DCM) により tert-Boc 中間体 (0.333 g, 0.614 mmol) を生成し、これをDCM (1.75 mL) で取り出した。無希釈トリフルオロ酢酸 (0.946 mL, 12.28 mmol) を添加して反応混合物を室温で1時間攪拌させ、次いでpH > 9になるまでDCMおよびブライン中のKOH (0.672 g / 10 mL ブライン) で希釈し攪拌した。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させた。フラッシュ (15% EtOAc / DCM) により精製後に、標題化合物 (62) (0.195 g, 72% 収率) を淡茶褐色固体として得た。¹H NMR: (DMSO)d(ppm) 1H: 9.83(s, 1H)、8.02(d, 1H)、7.98(s, 1H)、7.80(dd, 1H)、7.66(t, 1H)、7.55(m, 4H)、7.45(d, 1H)、7.36(dd, 1H)、7.31(dd, 1H)、7.24(dd, 1H)、7.05(dd, 1H)、6.82(d, 1H)、5.15(s, 2H)、4.09(m, 2H)、1.02(t, 3H)。LRMS(ESI): (理論値.)442.53(実測値)443.2(MH)+

【0232】

第7工程: N3'-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル)-N2-ヒドロキシビフェニル-2,3'-ジカルボキサミド (63)

エチル 3'-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバモイル)ピフェニル-2-カルボキシレート (62) (0.195 g, 0.441 mmol) をメタノール (1.102 mL) および THF (1.102 mL) に溶解した溶液に水酸化カリウム溶液 (0.220 mL, 0.881 mmol)、50% ヒドロキシルアミン水溶液 (1.455 g, 22.03 mmol) を順に添加した。混合物を室温で18時間攪拌した。次いでNaHCO₃水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (15% MeOH / DCM) により精製後に、標題化合物 (63) (0.04 g, 21% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR: (DMSO)d(ppm) 1H: 10.80(s, 1H)、9.80(s, 1H)、9.01(s, 1H)、8.04(s, 1H)、7.98(d, 1H)、7.55(m, 5H)、7.44(m, 2H)、7.35(d, 1H)、7.30(dd, 1H)、7.25(d, 1H)、7.04(m, 1H)、6.82(d, 1H)、5.18(s, 2H)。LRMS(ESI): (理論値.)429.49(実測値)430.2(

10

20

30

40

50

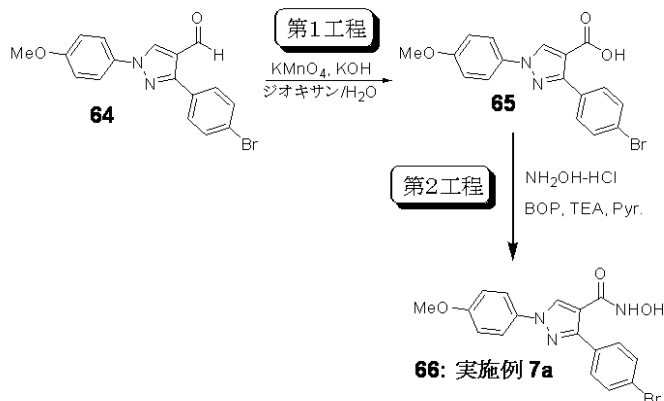
MH)+

【 0 2 3 3 】

実施例 7 a : 3 - (4 - ブロモフェニル) - N - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (6 6)

【 化 1 0 4 】

スキーム 7



10

第 1 工程 : 3 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (6 5)

アルデヒド (6 4) (0 . 7 5 0 g , 2 . 1 m m o l) をジオキサン水溶液 (ジオキサン / 水 = 8 . 5 / 2 . 1 m L) 中に懸濁した懸濁液に K O H (0 . 1 7 7 g , 3 . 1 5 m m o l) 、過マンガン酸カリウム (0 . 4 9 8 g , 3 . 1 5 m m o l) を順に添加した。生成溶液を室温で 1 時間攪拌後、p H が 1 になるまで H C l 水溶液で希釈し、次いで E t O A c で抽出した。併合有機抽出体を無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を E t O A c 中に取り出し、ヘキサン中で粉砕し、化合物 (6 5) (0 . 6 2 2 g , 7 9 % 収率) を白色固体で得て、これを濾過して回収した。LRMS(ESI):(理論値.)372.01(実測値)375.2(MH)+

20

【 0 2 3 4 】

第 2 工程 : 3 - (4 - ブロモフェニル) - N - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (6 6)

3 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (6 5) (0 . 3 0 g , 0 . 8 0 4 m m o l) 、塩酸ヒドロキシルアミン (0 . 1 1 2 g , 1 . 6 0 8 m m o l) 、B O P 試薬 (0 . 4 2 7 g , 0 . 9 6 5 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 3 3 6 m L , 2 . 4 1 2 m m o l) のピリジン溶液 (1 0 m L) を室温で 2 時間攪拌した。次いで全溶媒を減圧留去し、残渣を p H が 1 になるまでブラインおよび H C l 水溶液で希釈した。E t O A c で抽出後、併合有機抽出体を無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過して、濃縮した。溶離剤として 5 0 ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製後に、標題化合物 (6 6) (1 0 m g , 3 % 収率) を淡橙色固体として得た。¹H NMR:(MeOD-d₄)8.46(s, 1H)、7.84-7.73(m, 4H)、7.64-7.57(m, 2H)、7.13-7.06(m, 2H)、3.89(s, 3H)。LRMS(ESI):(理論値.)388.2(実測値)386.1/388.1(MH)-

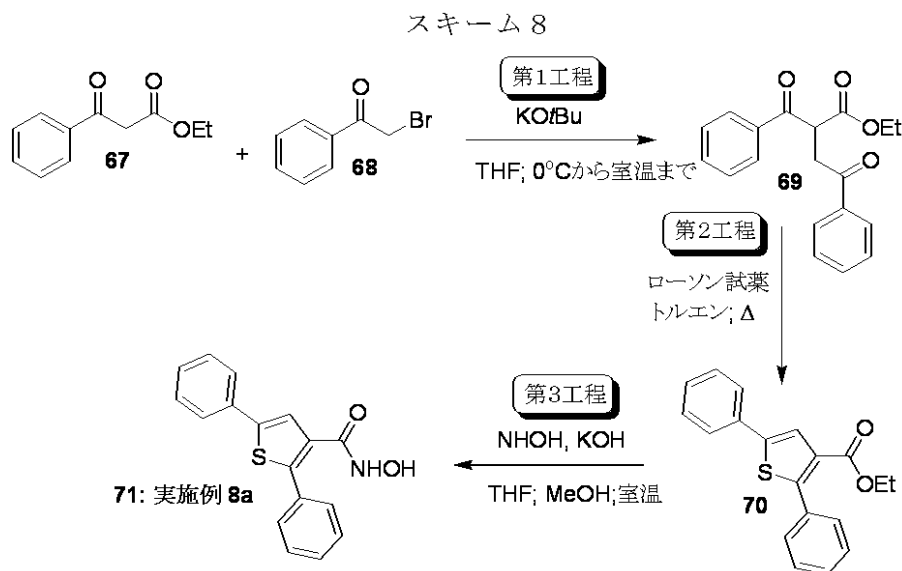
30

40

【 0 2 3 5 】

実施例 8 a : N - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジフェニルチオフェン - 3 - カルボキサミド (7 1)

【化 1 0 5】



10

第 1 工程：エチル 2 - ベンゾイル - 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノアート (6 9)
エチル 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパノアート (6 7) (0 . 7 5 4 g , 3 . 9 2 mmol) を THF に溶解して撹拌し 0 °C まで冷却した溶液にカリウム tert - ブトキシド (0 . 5 5 6 g , 4 . 7 1 mmol) を添加し、反応混合物を 1 0 分撹拌後、2 - プロモ - 1 - フェニルエタノン (6 8) (0 . 8 5 9 g , 4 . 3 2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 9 0 分撹拌後にエタノール (2 mL) で急冷し、酢酸エチルに注いで分層した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、次いでISCO (4 0 g カラム、0 ~ 3 5 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製後に、化合物 (6 9) (0 . 8 1 2 g , 6 7 % 収率) を黄色油として得た。LRMS(ESI):(理論値.)310.12(実測値)311.08(MH)+

20

【 0 2 3 6】

第 2 工程：エチル 2 , 5 - ジフェニルチオフエン - 3 - カルボキシレート (7 0)
エチル 2 - ベンゾイル - 4 - オキソ - 4 - フェニルブタノアート (6 9) (0 . 8 1 2 g , 2 . 6 2 mmol) をトルエン (2 0 mL) に撹拌溶解した溶液にローソン試薬 (1 . 2 7 0 g , 3 . 1 4 mmol) を加え、反応混合物を 4 時間還流し、次いで濃縮した。粗製残渣をISCO (4 0 g カラム、0 ~ 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製後に、エチル 2 , 5 - ジフェニルチオフエン - 3 - カルボキシレート (7 0) (0 . 4 4 g 5 5 % 収率) を黄色油として得た。LRMS(ESI):(理論値.)308.09(実測値)309.27(MH)+

30

【 0 2 3 7】

第 3 工程：N - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジフェニルチオフエン - 3 - カルボキサミド (7 1)

40

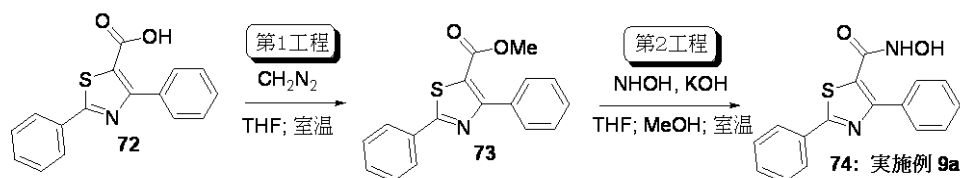
エチル 2 , 5 - ジフェニルチオフエン - 3 - カルボキシレート (7 0) (0 . 4 4 0 g , 1 . 4 2 7 mmol) をメタノール (7 mL) および THF (7 mL) に撹拌溶解した溶液に 5 0 % ヒドロキシルアミン水溶液 (1 . 4 mL , 2 3 . 3 1 mmol) を加え、生成した混合物を室温で 4 5 分撹拌後、3 分の 1 の分量に濃縮した。溶液の pH が 7 になるまで 3 N HCl で中和し、所望の生成物を濾過し、次いでギルソン (5 5 ~ 9 5 % MeOH 水溶液) により精製後に、標題化合物 (7 1) (8 7 mg , 2 1 % 収率) を白色固体として得た。¹H NMR:(DMSO-d₆)δ(ppm)1H:10.96(s, 1H)、9.14(s, 1H)、7.71-7.69(m, 2 H)、7.57-7.55(m, 3H)、7.48-7.34(m, 6H)。LRMS(ESI):(理論値)295.36(実測値)296.22(MH)+

【 0 2 3 8】

50

実施例 9 a : N - ヒドロキシ - 2 , 4 - ジフェニルチアゾール - 5 - カルボキサミド (7 4)
【化 1 0 6】

スキーム 9



10

第 1 工程：メチル 2 , 4 - ジフェニルチアゾール - 5 - カルボキシレート (7 3)
0 に予冷した 2 , 4 - ジフェニル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 (7 2) (4 0 0 m g , 1 . 4 2 2 m m o l) の E t O A c 溶液 (7 . 1 0 9 m L) に 0 . 5 M ジアゾメタン (5 . 6 9 m L , 2 . 8 4 m m o l) の E t ₂ O 溶液 (新規に用意) (約 5 m L) を添加して生成した白色懸濁液を 0 で 1 時間撹拌した。T L C によって反応終了を確認した。次いで、少量の白色固体の残渣を濾過し、濾液を減圧濃縮して、メチル 2 , 4 - ジフェニルチアゾール - 5 - カルボキシレート (7 3) (0 . 4 4 9 g , 1 0 7 % 収率) を得た。

20

【 0 2 3 9】

第 2 工程：N - ヒドロキシ - 2 , 4 - ジフェニルチアゾール - 5 - カルボキサミド (7 4)

1 0 0 m L の丸底フラスコ内で、メチル 2 , 4 - ジフェニルチアゾール - 5 - カルボキシレート (7 3) (4 2 0 m g , 1 . 4 2 2 m m o l) を M e O H (2 . 8 4 4 m L) および T H F (2 . 8 4 m L) に溶解し、該溶液を 0 まで冷却した。次いで 5 0 % ヒドロキシルアミン水溶液 (4 6 9 7 m g , 7 1 . 1 m m o l) および 4 M 水酸化カリウム溶液 (0 . 4 2 7 m L , 1 . 7 0 6 m m o l) を加え、反応混合物を 1 8 時間撹拌しながら室温まで昇温した。反応混合物を E t O A c / 水で溶剤分別した。水性層を新規の E t O A c で抽出し、併合有機層を 1 M H C l 、飽和 N a H C O ₃ 水溶液、およびブラインで洗淨し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過して、濃縮した。生成固体を E t ₂ O 中で粉碎し、標題化合物 (7 4) (0 . 3 0 3 g , 7 2 % 収率) を得た。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ (ppm) 1H : 11.29(s, 1H)、9.44(s, 1H)、8.03(dd, J=6.3, 2.7Hz, 2H)、7.84(d, J=7.0Hz, 2H)、7.56-7.55(m, 3H)、7.50-7.43(m, 3H)。LRMS(ESI): (理論値) 296.34 (実測値) 297.1(MH)⁺

30

【表 7】

表6:スキーム9による化合物

実施例	化合物	構造式	名称	特性決定
9b	75		N-ヒドロキシ -5-メチルー 3-フェニルイ ソオキサゾー ル-4-カル ボキサミド	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD) δ (ppm): 7.47-7.45(m, 2H), 7.34-7.29(m, 3H), 2.55(s, 3H) LRMS(ESI): (理論 値) 218.0 (実測値) 219.0(MH) ⁺

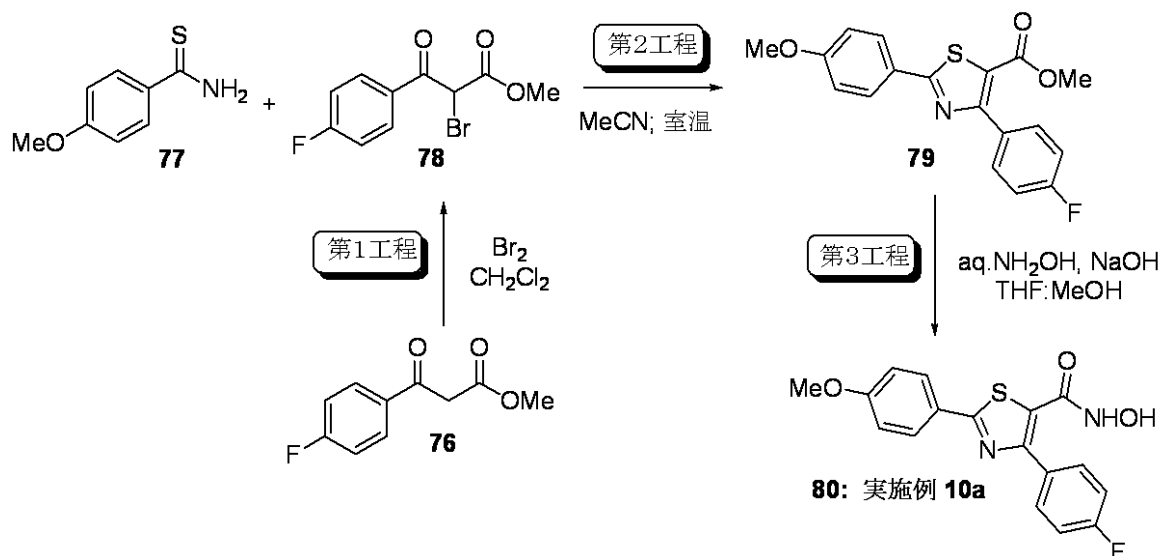
40

【 0 2 4 0】

実施例 1 0 a : 4 - (4 - フルオロフェニル) - N - ヒドロキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 5 - カルボキサミド (8 0)

【化 1 0 7】

スキーム 1 0



10

第 1 工程：メチル 2 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソプロパノ
アート (7 8)

20

メチル 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソプロパノアート (7 6) (1 当量 , 5 0 0 m g , 2 . 5 5 m m o l) の DCM 溶液 (1 7 m L) に臭素 (1 . 3 当量 , 5 3 0 m g , 3 . 3 1 m m o l) の DCM 溶液 (1 . 5 m L) を 0 で滴下した。反応混合物をさらに 1 時間攪拌し、次いで 1 0 % K_2CO_3 水溶液 (5 m L) で処理した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濾過、濃縮してメチル 2 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソプロパノアート (7 8) (7 0 0 m g , 1 0 0 % 収率) を得た。LRMS(ESI):(理論値)273.96(実測値)275.108(MH)+

【 0 2 4 1】

第 2 工程：メチル 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) チ
アゾール - 5 - カルボキシレート (7 9)

30

メチル 2 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソプロパノアート (7 8) (1 当量 , 1 . 1 5 g , 4 . 2 m m o l) を MeCN に溶解して室温で攪拌した溶液に 4 - メトキシベンゾ - チオアミド (7 7) (1 当量 , 7 0 0 m g , 4 . 2 m m o l) を加え、反応混合物を 1 8 時間攪拌した。溶媒蒸発後、残渣をジエチルエーテル中で粉碎精製後に、メチル 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 5 - カルボキシレート (7 9) (3 2 0 m g , 2 2 % 収率) を得た。LRMS(ESI):(理論値)343.37(実測値)344.235(MH)+

【 0 2 4 2】

第 3 工程：4 - (4 - フルオロフェニル) - N - ヒドロキシ - 2 - (4 - メトキシフェ
ニル) チアゾール - 5 - カルボキサミド (8 0)

40

スキーム 5 の第 3 工程において概説した手順に従い、化合物 (4 9) の代わりに化合物 (7 9) を用いて、一晚水中で粉碎後に、標題化合物 4 - (4 - フルオロフェニル) - N - ヒドロキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) チアゾール - 5 - カルボキサミド (8 0) (8 6 % 収率) を得た。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) (ppm):7.95(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H)、7.85(m, 2H)、7.18(t, $J=8.8$, Hz, 2H)、7.04(d, 8.8Hz, 2H)、3.87(s, 3H)。LRMS(ESI):(理論値)344.36(実測値)345.2(MH)+

【表 8】

表6:スキーム10による化合物

実施例	化合物	構造式	名称	特性決定
10b	81		2-(ベンゾ[d][1,3]-ジオキソール-5-イル)-N-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	(CD ₃ OD) δ (ppm) 1H:7.85(d, J=7.2Hz, 2H), 7.53(m, 2H), 7.44-7.34(m, 3H), 6.92(d, J=8.0Hz, 1H), 6.05(s, 2H) LRMS(ESI):(理論値.)340.0(実測値) 341.2(MH) ⁺

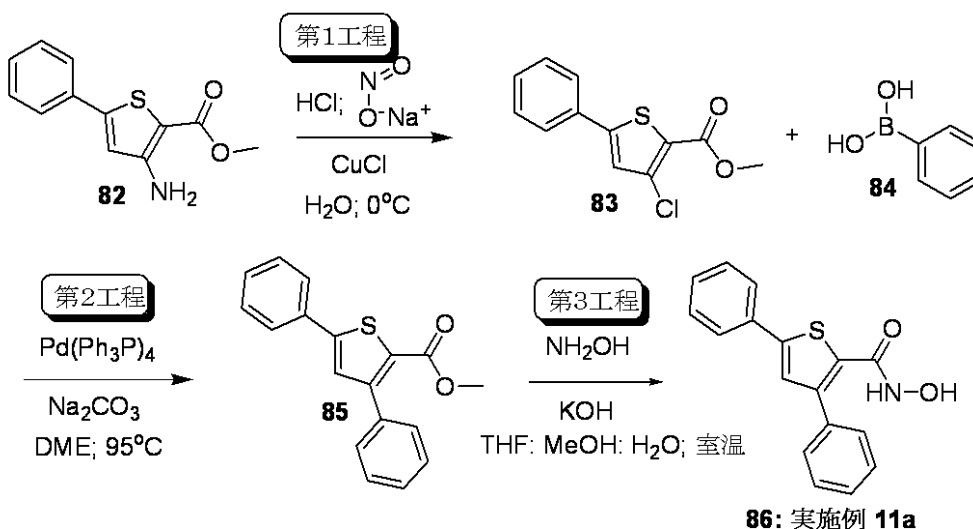
10

【0243】

実施例 11a : N - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジフェニルチオフエン - 2 - カルボキサミド (86)

【化108】

スキーム 11



20

30

第 1 工程 : メチル 3 - クロロ - 5 - フェニルチオフエン - 2 - カルボキシレート (83)

メチル 3 - アミノ - 5 - フェニルチオフエン - 2 - カルボキシレート (82) (1 . 166 g , 5 mmol) を水 (14 mL) および濃塩酸 (7 mL) に溶解して攪拌し 0 まで冷却した溶液に、水 (2 mL) に溶解した亜硝酸ナトリウム (0 . 431 g , 6 . 25 mmol) の水溶液を添加した。反応混合物を 30 分攪拌し、次いで生成溶液を CuCl (1 . 732 g , 17 . 50 mmol) の濃塩酸水溶液 20 mL に 0 で静かに注いだ。反応液を 4 時間かけて徐々に室温まで昇温し、次いで氷水に注いでエーテルで 3 回抽出した。併合有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濾過、濃縮して、ISCO (40 g カラム、5 ~ 40 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製後に、メチル 3 - クロロ - 5 - フェニルチオフエン - 2 - カルボキシレート (83) (0 . 850 mg , 67 % 収率) を白色固体として得た。LRMS(ESI):(理論値)252.72(実測値)253.06(MH)⁺

40

【0244】

第 2 工程 : メチル 3 , 5 - ジフェニルチオフエン - 2 - カルボキシレート (85)

スキーム 2 の第 1 工程において概説した手順に従い、化合物 (8) および (9) の代わりに化合物 (83) および (84) を用いて、ISCO (12 g カラム、0 ~ 30 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製後に、メチル 3 , 5 - ジフェニルチオフエン - 2 - カル

50

ボキシレート (85) (90% 収率) を白色固体として得た。LRMS(ESI): (理論値) 294.37 (実測値) 295.21(MH)+

【0245】

第3工程: N-ヒドロキシ-3,5-ジフェニルチオフェン-2-カルボキサミド (86)

スキーム5の第3工程において概説した手順に従い、化合物(49)の代わりに化合物(85)を用いて、ギルソン(60~95% MeOH水溶液)により精製後に、標題化合物N-ヒドロキシ-3,5-ジフェニルチオフェン-2-カルボキサミド(86) (21% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (ppm): 10.96(s, 1H)、9.22(s, 1H)、7.76-7.74(m, 2H)、7.70(s, 1H)、7.57-7.54(m, 2H)、7.48-7.34(m, 6H)。LRMS(ESI): (理論値) 295.36(実測値) 296.19(MH)+

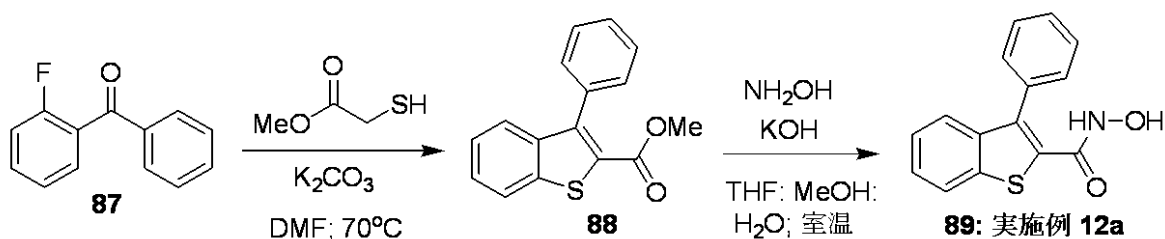
10

【0246】

実施例12a: N-ヒドロキシ-3,5-ジフェニルチオフェン-2-カルボキサミド (89)

【化109】

スキーム12



20

第1工程: メチル 3-フェニルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート (88)

(2-フルオロフェニル)(フェニル)メタノン(87) (2g, 9.99mmol) およびメチル 2-メルカプト酢酸をDMF (30mL) に攪拌溶解した溶液に炭酸カリウム (4.14g, 30.0mmol) を加え、反応混合物を70 で16時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、生成残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濾過、濃縮してISCO (0~40% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製後に、メチル 3-フェニルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(88)を白色油状固体 (0.62g, 23% 収率) として得た。LRMS(ESI): (理論値) 268.33(実測値) 269.156(MH)+

30

【0247】

第2工程: N-ヒドロキシ-3,5-ジフェニルチオフェン-2-カルボキサミド (89)

スキーム5の第3工程において概説した手順に従い、化合物(49)の代わりに化合物(88)を用いて、ISCO (0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製してMeCNおよび水から再結晶化後に、標題化合物N-ヒドロキシ-3,5-ジフェニルチオフェン-2-カルボキサミド(89) (10% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (ppm): 10.85(br s, 1H)、9.22(br s, 1H)、8.08(d, J=7.8Hz, 1H)、7.58-7.41(m, 8H)。LRMS(ESI): (理論値) 269.32(実測値) 270.1(MH)+

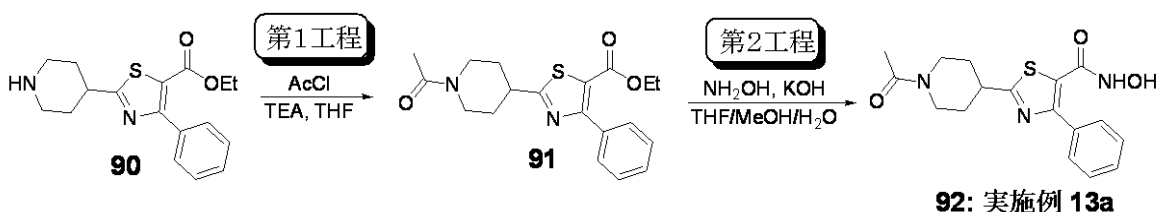
40

【0248】

実施例13a: N-ヒドロキシ-3,5-ジフェニルチオフェン-2-カルボキサミド (92)

【化 1 1 0】

スキーム 1 3



10

第 1 工程：エチル 2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 - フェニルチアゾール - 5 - カルボキシレート (9 1)

スキーム 1 0 の第 2 工程において概説した手順に従い、化合物 (7 7) および (7 8) の代わりに化合物 tert - ブチル 4 - カルバモチオイルピペリジン - 1 - カルボキシレートおよびエチル 2 - ブロモ - 3 - オキソ - 3 - フェニルプロパノートをを用いて、化合物 (9 0) (0 . 7 9 0 g , 2 1 % 収率) を白色固体として得た。エチル 4 - フェニル - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) チアゾール - 5 - カルボキシレート (9 0) (0 . 2 3 5 g , 0 . 7 4 3 m m o l) を T H F (8 m L) に攪拌溶解した溶液に塩化アセチル (1 . 1 1 m L , 0 . 8 9 1 m m o l) を加え、反応液を室温で 2 時間攪拌した。溶液をブラインで希釈し、酢酸エチルで抽出した。併合有機物質を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濾過、濃縮して、フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 % M e O H / 酢酸エチル) により精製後に、エチル 2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 - フェニルチアゾール - 5 - カルボキシレート (9 1) を淡黄色油 (0 . 1 9 6 g , 7 4 % 収率) として得た。LRMS(ESI): (理論値)358.45(実測値)359.3(MH)+

20

【 0 2 4 9】

第 2 工程：N - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジフェニルチオフェン - 2 - カルボキサミド (9 2)

スキーム 5 の第 3 工程において概説した手順に従い、化合物 (4 9) の代わりに化合物 (9 1) をを用いて、フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 3 0 % M e O H / 酢酸エチル) により精製後に、標題化合物 N - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジフェニルチオフェン - 2 - カルボキサミド (9 2) (2 0 % 収率) をベージュ色固体として得た。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) (ppm):7.82-7.73(m, 2H)、7.50-7.38(m, 3H)、4.60(d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H)、4.05(d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H)、3.44-3.29(m, 2H)、2.94-2.83(m, 1H)、2.28-2.14(m, 5H)、1.94-1.68(m, 2H)。LRMS(ESI): (理論値)345.42(実測値)346.3(MH)+

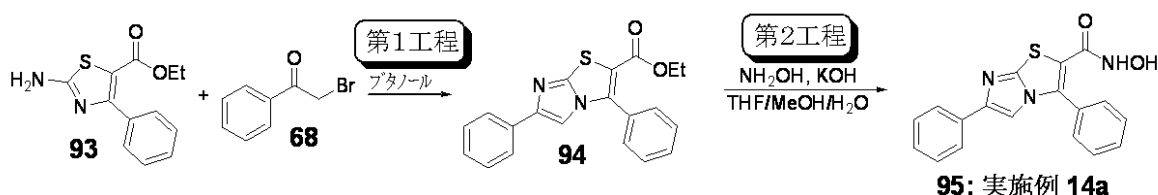
30

【 0 2 5 0】

実施例 1 4 a : N - ヒドロキシ - 3 , 6 - ジフェニルイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 2 - カルボキサミド (9 5)

【化 1 1 1】

スキーム 1 4



40

第 1 工程：エチル 3 , 6 - ジフェニルイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 2 - カルボキシレート (9 4)

エチル 2 - アミノ - 4 - フェニルチアゾール - 5 - カルボキシレート (9 3) (0 .

50

7 g, 2.82 mmol) および 3 - (2 - ブロモアセチル) ベンゼン - 1 - イリウム (68) (0.34 mL, 2.82 mmol) の溶液をブタノール (9 mL) 中、120 °C で 3 日 攪拌した。溶液を室温まで冷却し、ブラインで希釈し、酢酸エチルで抽出した。併合有機物質を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濾過、濃縮して、フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 30 % MeOH / 酢酸エチル) を用いてヘキサン中で粉碎精製後に、エチル 3, 6 - ジフェニルイミダゾ [2, 1 - b] チアゾール - 2 - カルボキシレート (94) (0.18 g, 18 % 収率) を黄褐色固体として得た。LRMS(ESI): (理論値) 348.42 (実測値) 349.2 (MH)+

【0251】

第2工程: N - ヒドロキシ - 3, 6 - ジフェニルイミダゾ [2, 1 - b] チアゾール - 2 - カルボキサミド (95)

10

スキーム 5 の第3工程において概説した手順に従い、化合物 (49) の代わりに化合物 (94) を用いて、酢酸エチルおよびヘキサン中で粉碎精製後に、標題化合物 N - ヒドロキシ - 3, 6 - ジフェニルイミダゾ [2, 1 - b] チアゾール - 2 - カルボキサミド (95) (83 % 収率) をベージュ色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (ppm): 8.20 (br s, 1H)、7.97-7.92 (m, 2H)、7.76-7.70 (m, 2H)、7.67-7.61 (m, 3H)、7.45-7.39 (m, 2H)、7.34-7.28 (m, 1H)。LRMS(ESI): (理論値) 335.4 (実測値) 336.3 (MH)+

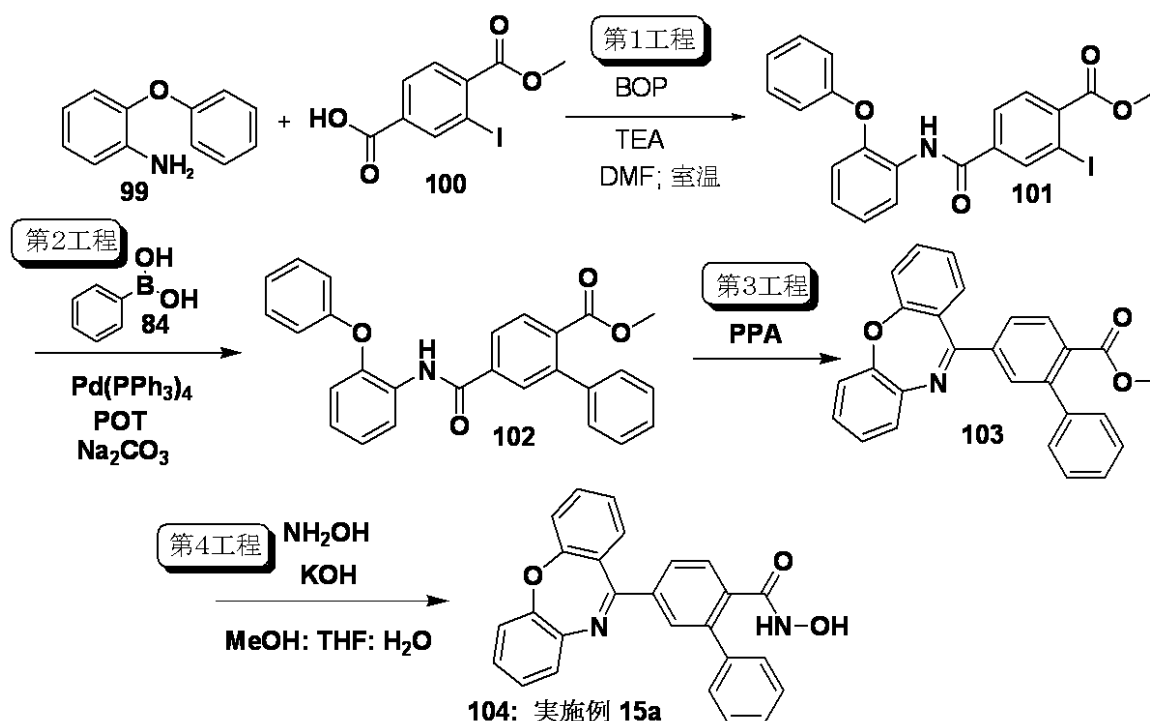
【0252】

実施例 15a: (Z) - 5 - (ジベンゾ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 11 - イル) - N - ヒドロキシビフェニル - 2 - カルボキサミド (104)

20

【化112】

スキーム 15



30

40

第1工程: メチル 2 - ヨード - 4 - (2 - フェノキシフェニルカルバモイル) ベンゾエート (101)

2 - フェノキシアニリン (99) (0.813 g, 4.39 mmol) および 3 - ヨード - 4 - (メトキシカルボニル) ベンゾエート (100) (1.28 g, 4.18 mmol) を DMF (15 mL) に 攪拌溶解した溶液に BOP 試薬 (1.942 g, 4.39 mmol) および TEA (1.166 mL, 8.36 mmol) を加え、反応混合物を室温

50

で1時間攪拌後に水に注いだ。所望の製剤を酢酸エチルで抽出し、併合有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過、溶媒蒸発後、フラッシュクロマトグラフィー(0~40%酢酸エチル/ヘキサン)により精製後に、メチル 2-ヨード-4-(2-フェノキシフェニルカルバモイル)ベンゾエート(101)(1.382g, 70%収率)を赤色発泡体として得た。LRMS(ESI):(理論値)473.26(実測値)474.21(MH)+
【0253】

第2工程:メチル 5-(2-フェノキシフェニルカルバモイル)ピフェニル-2-カルボキシレート(102)

スキーム2の第1工程において概説した手順に従い、化合物(8)および(9)の代わりに化合物(101)および(84)を用いて、ISCO(40gカラム、0~40%酢酸エチル/ヘキサン)により精製後に、5-(2-フェノキシフェニルカルバモイル)ピフェニル-2-カルボキシレート(102)(1.07g, 87%収率)を橙色発泡体として得た。LRMS(ESI):(理論値)423.46(実測値)424.16(MH)+

10

【0254】

第3工程:(Z)-メチル 5-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)ピフェニル-2-カルボキシレート(103)

メチル 5-(2-フェノキシフェニルカルバモイル)ピフェニル-2-カルボキシレート(102)(0.723g, 1.7mmol)をDCM(3mL)に攪拌溶解した溶液にPPA(40g, 1.7mmol)を添加した。反応液を徐々に加熱してDCMを蒸留除去後に110で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷水に注いだ後、DCMで抽出した。併合有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、溶媒蒸発後、ISCO(5~30%酢酸エチル/ヘキサン)により精製後に、(103)を黄色固体(0.537g, 78%収率)として得た。LRMS(ESI):(理論値)405.44(実測値)406.38(MH)+

20

【0255】

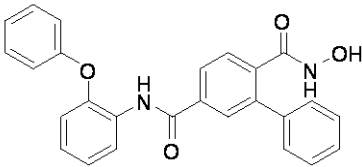
第4工程:(Z)-5-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシピフェニル-2-カルボキサミド(104)

スキーム5の第3工程において概説した手順に従い、化合物(49)の代わりに化合物(103)を用いて、ギルソン(55~95%MeOH水溶液)により精製後に、標題化合物(Z)-5-(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)-N-ヒドロキシピフェニル-2-カルボキサミド(104)(3%収率)を白色固体として得た。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) (ppm):7.84(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H)、7.78(d, $J=8.0$, 2.0Hz, 1H)、7.63-7.58(m, 2H)、7.52-7.49(m, 2H)、7.46-7.35(m, 5H)、7.30-7.20(m, 5H)。LRMS(ESI):(理論値)406.43(実測値)407.35(MH)+

30

【表 9】

表7:スキーム15による別の化合物

実施例	Cpd 番号	構造式	名称	特性決定
15b	105		N 2-ヒドロキシ -N 5-(2-フ エノキシフェニ ル)ビフェニル- 2, 5-ジカルボ キサミド	¹ H NMR(400MHz, MeOH-d ₄) δ (ppm):7.87(dd , J=7.2, 2.4Hz, 1H), 7.75(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.64(d, J=1.6Hz, 1H), 7.52(d, J=8.0Hz, 1H), 7.44-7.37(m, 5H), 7.30-7.22(m, 4H), 7.07(dd, J=1.8Hz, 1H), 7.02-6.99(m, 1H), 6.96-6.94(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値.) 424.45(実測値) 425.29(MH) ⁺

10

20

【 0 2 5 6 】

本明細書に記載の方法および / または当業者が利用可能な知識に基づき、以下の追加化合物を調製した。

【表 10 - 1】

表8

Cpd	構造式	名称	特性決定
106		1-ベンジル-N-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	^1H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.81(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.79-7.74(m, 2H), 7.44-7.32(m, 8H), 5.41(s, 2H) LRMS(ESI):(理論値.)293.3(実測値) 294.3(MH) ⁺
107		1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	^1H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.87(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.86-7.78(m, 4H), 7.50-7.32(m, 8H), 7.18(d, J=9.2Hz, 2H), 5.17(s, 2H). LRMS(ESI):(理論値.)385.4(実測値) 386.4(MH) ⁺
108		3-(4-フルオロフェニル)-N-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	^1H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.97(br s, 1H), 9.18(br s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.01-7.91(m, 4H), 7.63-7.56(m, 2H), 7.45-7.40(m, 1H), 7.36-7.28(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値.)297.3(実測値) 298.2(MH) ⁺
109		N-ヒドロキシ-2-(4-モルホリノフェニル)-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	^1H NMR(400MHz, CD ₃ OD) δ (ppm):7.90(d, J=8.8Hz, 2H), 7.80(d, J=8.0Hz, 2H), 7.47-7.40(m, 3H), 7.04(d, J=8.8Hz, 2H), 3.84(t, J=5.2Hz, 4H), 3.28(t, J=4.8Hz, 4H) LRMS(ESI):(理論値.)381.1(実測値) 382.3(MH) ⁺
110		2-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-N-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	^1H NMR(400MHz, CD ₃ OD) δ (ppm):8.81(d, J=8.0Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 7.99(d, J=8.0Hz, 1H), 7.91(d, J=6.8Hz, 2H), 7.56-7.41(m, 5H) LRMS(ESI):(理論値.) 352.0(実測値) 353.2(MH) ⁺

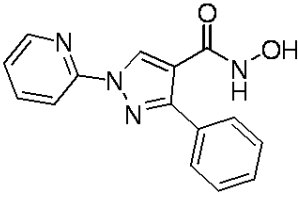
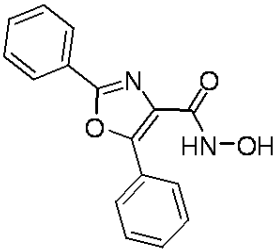
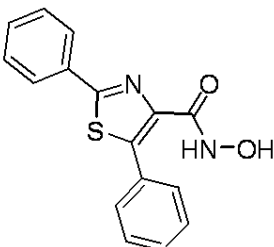
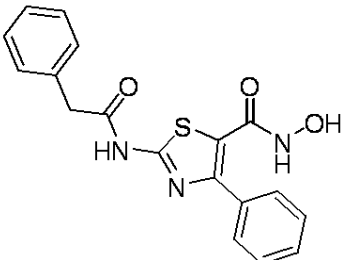
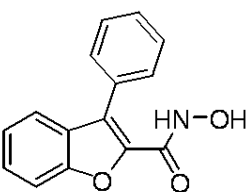
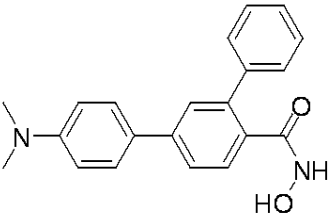
10

20

30

40

【表 10 - 2】

Cpd	構造式	名称	特性決定
111		N-ヒドロキシ 3-フェニル-1 -(ピリジン-2 -イル)-1H- ピラゾール-4 -カルボキサミ ド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):11.09(br s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.62-8.56(m, 1H), 8.13-8.04(m, 2H), 7.94-7.88(m, 2H), 7.52-7.44(m, 4H) LRMS(ESI):(理論値.)280.3(実 測値) 281.1(MH)+
112		N-ヒドロキシ 2, 5-ジフェニ ルオキサゾール -4-カルボキサ ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):11.24(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.28-8.25(m, 2H), 8.15-8.13(m, 2H), 7.62-7.58(m, 3H), 7.56-7.46(m, 3H) LRMS(ESI):(理論値)280.28(実 測値) 281.17(MH)+
113		N-ヒドロキシ 2, 5-ジフェニ ルチアゾール -4-カルボキサ ミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):11.24(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.05-8.03(m, 2H), 7.63-7.61(m, 2H), 7.55-7.54(m, 3H), 7.48-7.44(m, 3H) LRMS(ESI):(理論値)296.34(実 測値) 297.18(MH)+
114		N-ヒドロキシ 4-フェニル-2 -(2-フェニル アセトアミド)チ アゾール-5- カルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD) δ (ppm):7.80-7.75(m, 2H), 7.46-7.28(m, 9H), 3.84(s, 2H) LRMS(ESI):(理論値.) 353.4(実測値) 354.3(MH)+
115		N-ヒドロキシ 3-フェニルベ ンゾフラン-2- カルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):11.45(br s, 1H), 9.27(br s, 1H), 7.70-7.35(m, 9H) LRMS(ESI):(理論値.)253.3(実 測値) 254.1(MH)+
116		5-(4-ジメチ ルアミノフェニ ル)-N-ヒドロ キシビフェニル -2-カルボキサ ミド	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD) δ (ppm):7.74(s, 0.38H), 6.83-6.54(m, 10H), 6.04(d, J=9.0Hz, 2H), 2.18(s, 6H). LRMS(ESI):(理論値.) 332.4(実測値) 333.3(MH)+

10

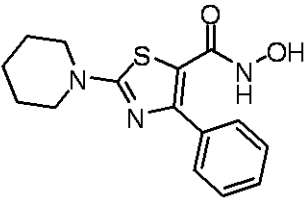
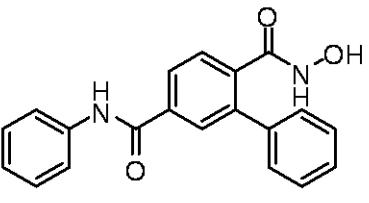
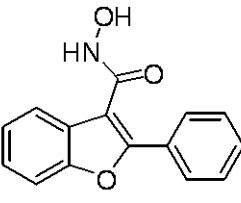
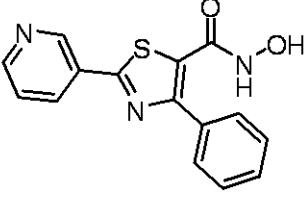
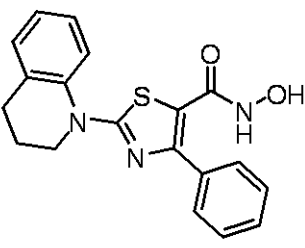
20

30

40

50

【表 10 - 3】

Cpd	構造式	名称	特性決定
117		N-ヒドロキシ-4-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.71(br s, 1H), 9.13(s, 1H), 7.72-7.67(m, 2H), 7.44-7.36(m, 3H), 3.54-3.47(m, 4H), 1.69-1.60(m, 6H) LRMS(ESI):(理論値.)303.4(実測値) 304.2(MH) ⁺
118		N ² -ヒドロキシ-N ⁵ -フェニルビフェニル-2,5-ジカルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.92(s, 1H), 10.38(s, 1H), 9.10(s, 1H), 7.98-7.96(m, 2H), 7.78(dd, J=8.8, 1.2Hz, 2H), 7.54-7.34(m, 8H), 7.14-7.10(m, 1H) LRMS(ESI):(理論値)332.35(実測値) 333.33(MH) ⁺
119		N-ヒドロキシ-2-フェニルベンゾフラン-3-カルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):11.17(s, 1H), 9.35(s, 1H), 7.92-7.89(m, 2H), 7.69(d, J=8.2Hz, 1H), 7.60-7.33(m, 6H). LRMS(ESI):(理論値.)253.3(実測値) 252.1(M-H) ⁻
120		N-ヒドロキシ-4-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):11.38(br s, 1H), 9.52(s, 1H), 9.25(d, J=2.2Hz, 1H), 8.81-8.76(m, 1H), 8.49-8.42(m, 1H), 7.96-7.86(m, 2H), 7.66-7.61(m, 1H), 7.59-7.45(m, 3H) LRMS(ESI):(理論値.)297.3(実測値) 298.1(MH) ⁺
121		2-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD) δ (ppm):7.94-7.88(m, 1H), 7.79-7.72(m, 2H), 7.48-7.38(m, 3H), 7.29-7.20(m, 2H), 7.14-7.07(m, 1H) 4.01(t, J=6.1Hz, 2H), 2.84(t, J=6.3Hz, 2H), 2.10-2.02(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値.)351.4(実測値) 352.3(MH) ⁺

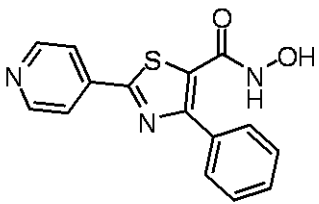
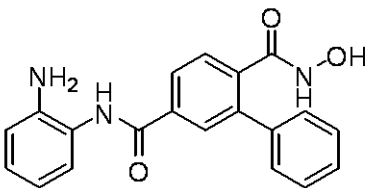
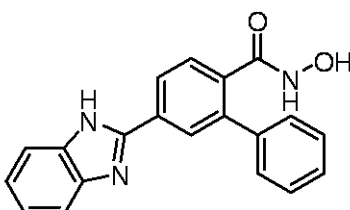
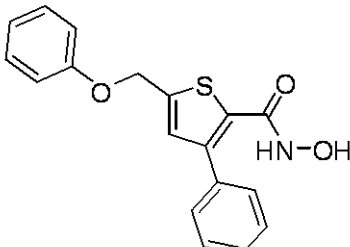
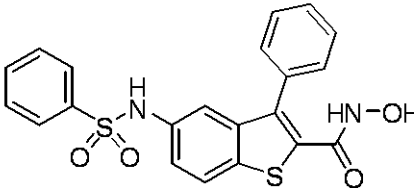
10

20

30

40

【表 10 - 4】

Cpd	構造式	名称	特性決定
122		N-ヒドロキシ-4-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):11.39(br s, 1H), 9.56(s, 1H), 8.89-8.76(m, 2H), 8.06-7.98(m, 2H), 7.94-7.85(m, 2H), 7.58-7.45(m, 3H) LRMS(ESI):(理論値)297.3(実測値) 298.2(MH) ⁺
123		N ⁵ -(2-アミノフェニル)-N ² -ヒドロキシビフェニル-2,5-ジカルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.91(s, 1H), 9.84(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.02-7.96(m, 2H), 7.51-7.39(m, 6H), 7.15(d, J=8.0Hz, 1H), 6.98(t, J=7.2Hz, 1H), 6.78(d, J=8.0Hz, 1H), 6.60(t, J=7.6Hz, 1H), 4.94(s, 2H) LRMS(ESI):(理論値) 347.37(実測値) 348.30(MH) ⁺
124		5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシビフェニル-2-カルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):13.06(s, 1H), 10.91(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.22-8.20(m, 2H), 7.68(d, J=7.6Hz, 1H), 7.57-7.39(m, 7H), 7.26-7.19(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値)329.35(実測値) 330.34(MH) ⁺
125		N-ヒドロキシ-5-(フェノキシメチル)-3-フェニルチオフェン-2-カルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.94(s, 1H), 9.19(s, 1H), 7.48-7.30(m, 8H), 7.06-7.04(m, 2H), 6.99-6.95(m, 1H), 5.33(s, 2H) LRMS(ESI):(理論値)325.38(実測値) 326.31(MH) ⁺
126		N-ヒドロキシ-3-フェニル-5-(フェニルスルホンアミド)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm):10.83(br s, 1H), 10.33(br s, 1H), 9.21(s, 1H), 7.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.69-7.44(m, 8H), 7.23-7.21(m, 4H). LRMS(ESI):(理論値)424.5(実測値) 425.4(MH) ⁺

10

20

30

40

【表 10 - 5】

Cpd	構造式	名称	特性決定
127		N-ヒドロキシ- 1-フェニル-5- (トリフルオロ メチル)-1H- ピラゾール-4- カルボキサミ ド	¹ H NMR(400MHz, CD3OD) δ (ppm):7.92(s, 1H), 7.58-7.55(m, 3H), 7.48-7.46(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値.)271.2(実 測値) 270.1(MH)-
128		3-クロロ-N- ヒドロキシ-5- フェニルチオフ ェン-2-カル ボキサミド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ (ppm):11.01(s, 1H), 9.35(s, 1H), 7.74-7.71(m, 2H), 7.62(s, 1H), 7.49-7.39(m, 3H) LRMS(ESI):(理論値) 253.70(実測値) 254.08(MH)+
129		N ² -ヒドロキシ -N ⁵ -(2-フ ェノキシフェニ ル)ビフェニル -2, 5-ジカル ボキサミド	¹ H NMR(400MHz, CD3OD) δ (ppm):7.87(dd, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 7.75(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.64(d, J=1.6Hz, 1H), 7.52(d, J=8.0Hz, 1H), 7.44-7.37(m, 5H), 7.30-7.22(m, 4H), 7.07(dd, J=1.8Hz, 1H), 7.02-6.99(m, 1H), 6.96-6.94(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値)424.45(実 測値) 425.29(MH)+
130		5-ベンジル- N-ヒドロキシ- 3-フェニルチ オフェン-2- カルボキサミ ド	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ (ppm):10.78(s, 1H), 9.09(s, 1H), 7.44-7.30(m, 9H), 7.27-7.22(m, 1H), 7.08(s, 1H), 4.16(s, 2H) LRMS(ESI):(理 論値)309.38(実測値) 310.26(MH)+
131		ベンジル2-(ヒ ドロキシカルバ モイル)-3-フ ェニルベンゾ [b]チオフェン -5-イルカル バメート	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ (ppm):10.83(br s, 1H), 9.90(br s, 1H), 9.20(br s, 1H), 7.98-7.89(m, 2H), 7.54-7.30(m, 11H), 5.12(s, 2H). LRMS(ESI):(理論値.) 418.5(実測値) 419.3(MH)+

10

20

30

40

【表 10 - 6】

Cpd	構造式	名称	特性決定
132		2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	^1H NMR(400MHz, CD ₃ OD) δ (ppm):7.80-7.76(m, 2H), 7.49-7.26(m, 8H), 3.54(s, 2H), 3.13-3.03(m, 1H), 2.96-2.89(m, 2H), 2.20-2.05(m, 4H), 1.84-1.72(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値.)393.5(実測値) 394.4(MH) ⁺
133		2-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-N-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	^1H NMR(400MHz, CD ₃ OD) δ (ppm):7.81-7.75(m, 2H), 7.54-7.41(m, 8H), 4.81-4.70(m, 1H), 3.96-3.82(m, 1H), 3.50-3.40(m, 3H), 2.38-2.27(m, 1H), 2.20-2.10(m, 1H), 2.00-1.80(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値.)407.5(実測値) 408.3(MH) ⁺
134		N-ヒドロキシ-4'-メトキシビフェニル-2-カルボキサミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H:10.73(s, 1H), 8.96(s, 1H), 7.50-7.46(m, 1H), 7.38-7.32(m, 3H), 7.34(d, J=8.8Hz, 2H), 6.95(d, J=8.8Hz, 2H), 3.78(s, 3H). LRMS(ESI):(理論値.)243.26(実測値) 244.2(MH) ⁺
135		2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-N-ヒドロキシベンズアミド	(DMSO) δ (ppm) 1H:10.85(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.21(d, 1H), 7.96(t, 1H), 7.55(m, 1H), 7.43(m, 3H), 7.24(dd, 1H). LRMS(ESI):(理論値.)232.21(実測値) 233.1(MH) ⁺
136		N-ヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル)ベンズアミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H:10.88(s, 1H), 9.04(d, J=1.2Hz, 1H), 8.57(dd, J=0.8, 2.3Hz, 1H), 8.54(dd, J=1.7, 4.9Hz, 1H), 7.77(dt, J=2.3, 7.6Hz, 1H), 7.55(dd, J=1.7, 7.6Hz, 1H), 7.47-7.42(m, 4H) LRMS(ESI):(理論値.)214.22(実測値) 215.1(MH) ⁺

10

20

30

40

【表 10 - 7】

Cpd	構造式	名称	特性決定
137		3'-アミノ-N- -ヒドロキシビフ ェニル-2-カ ルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm) 1H:10.66(s, 1H), 8.91(s, 1H), 7.45(dd, J=1.9, 7.6Hz, 1H), 7.37-7.29(m, 3H), 6.99(t, J=7.6Hz, 1H), 6.59(t, J=1.9Hz, 1H), 6.54-6.50(m, 2H), 5.07(bs, 2H) LRMS(ESI):(理論 値.)228.25(実測値) 229.1(MH)+
138		2-ベンズアミド -N-ヒドロキシ -4-フェニル チアゾール-5 -カルボキサミ ド	(DMSO-d6)d(ppm) 1H:13.03(br s, 1H), 8.21-8.16(m, 1H), 8.02-7.96(m, 2H), 7.83-7.76(m, 1H), 7.74-7.40(m, 6H) LRMS(ESI):(理論値.)339.4(実 測値) 340.3(MH)+
139		2-(2,3-ジヒ ドロベンゾフラン -5-イル)-N -ヒドロキシ-4 -フェニルチア ゾール-5-カ ルボキサミド	(DMSO-d6)d(ppm) 1H:11.20(s, 1H), 9.37(s, 1H), 7.89-7.74(m, 4H), 7.46-7.37(m, 3H), 6.89(d, J=8.4Hz, 1H), 4.61(t, J=8.8Hz, 2H), 3.26(t, J=8.8Hz, 2H). LRMS(ESI):(理論値.)338.4(実 測値) 339.3(MH)+
140		N-ヒドロキシ- 4-フェニル-2 -(チオフェン -2-イル)チア ゾール-5-カ ルボキサミド	(DMSO-d6)d(ppm) 1H:11.30(br s, 1H), 9.47(s, 1H), 7.90-7.77(m, 4H), 7.56-7.44(m, 3H), 7.29-7.24(m, 1H) LRMS(ESI):(理論値.)302.4(実 測値) 303.1(MH)+
141		N-ヒドロキシ- 2,4-ジフェニ ルピリミジン-5 -カルボキサミ ド	(DMSO-d6)d(ppm) 1H:11.26(br s, 1H), 9.45(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.57-8.51(m, 2H), 8.01-7.95(m, 2H), 7.65-7.56(m, 6H) LRMS(ESI):(理論値.)291.3(実 測値) 292.2(MH)+
142		N-ヒドロキシ- 2-(4-メトキ シフェニル)-4 -フェニルチア ゾール-5-カ ルボキサミド	(DMSO-d6)d(ppm) 1H:11.21(s, 1H), 9.38(s, 1H), 7.94(d, J=8.8Hz, 2H), 7.81(d, J=7.3Hz, 2H), 7.47-7.37(m, 3H), 7.08(d, J=8.8Hz, 2H), 3.83(s, 3H). LRMS(ESI):(理論値.)326.4(実 測値) 327.3(MH)+

10

20

30

40

50

【表 10 - 8】

Cpd	構造式	名称	特性決定
143		4-(3-フルオロフェニル)-N-ヒドロキシ-2-フェニルピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d ₆)δ(ppm) 1H:11.29(br s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.58-8.50(m, 2H), 7.81-7.72(m, 2H), 7.68-7.59(m, 4H), 7.51-7.44(m, 1H) LRMS(ESI):(理論値.)309.3(実測値) 310.3(MH) ⁺
144		N-ヒドロキシ-4-フェニル-2-(1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H:8.55(dd, J=4.5, 1.6Hz, 2H), 7.82-7.75(m, 2H), 7.50-7.37(m, 5H), 3.59(s, 2H), 3.15-3.05(m, 1H), 2.95-2.88(m, 2H), 2.24-2.06(m, 4H), 1.87-1.76(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値.)394.5(実測値) 395.4(MH) ⁺
145		N-ヒドロキシ-4-フェニル-2-(1-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	(MeOD-d ₄) δ (ppm) 1H:7.80-7.74(m, 2H), 7.49-7.40(m, 3H), 3.95-3.88(m, 2H), 3.46-3.40(m, 4H), 3.35-3.28(m, 1H), 3.05-2.92(m, 2H), 2.22-2.15(m, 2H), 1.94-1.80(m, 6H) LRMS(ESI):(理論値.)400.5(実測値) 401.4(MH) ⁺
146		N-ヒドロキシ-2-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H:11.23(br s, 1H), 9.40(br s, 1H), 7.94(d, J=8.8Hz, 2H), 7.82(d, J=7.0Hz, 2H), 7.49-7.39(m, 3H), 7.10(d, J=9.0Hz, 2H), 4.17(t, J=5.7Hz, 2H), 3.58(t, J=5.7Hz, 4H), 2.72(t, J=5.6Hz, 2H), 2.49-2.48(m, 4H). LRMS(ESI):(理論値.)425.5(実測値) 426.4(MH) ⁺

10

20

30

40

【表 10 - 9】

Cpd	構造式	名称	特性決定
147		エチル 4-(5-(ヒドロキシカルバモイル)-4-フェニルチアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	(DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H:7.86-7.79(m, 2H), 7.48-7.37(m, 3H), 4.14-4.04(m, 4H), 3.36-3.24(m, 1H), 3.10-2.90(m, 2H), 2.15-2.06(m, 2H), 1.70-1.58(m, 2H), 1.23(t, J=7.0Hz, 3H) LRMS(ESI):(理論値.)375.4(実測値) 376.4(MH)+
148		N-ヒドロキシ-2-(1-(メチルサルフォニル)ピペリジン-4-イル)-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	(MeOD-d ₄) δ (ppm) 1H:7.80-7.75(m, 2H), 7.50-7.40(m, 3H), 3.90-3.82(m, 2H), 3.32-3.22(m, 1H), 3.04-2.94(m, 2H), 2.90(s, 3H), 2.35-2.25(m, 2H), 2.03-1.90(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値.)381.5(実測値) 382.1(MH)+
149		N-ヒドロキシ-2-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H:11.33(br s, 1H), 9.52(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.82(dd, J=4.5, 1.8Hz, 2H), 8.56-8.51(m, 2H), 7.87(dd, J=4.3, 1.6Hz, 2H), 7.68-7.60(m, 3H) LRMS(ESI):(理論値.)292.3(実測値) 293.1(MH)+
150		2-ベンズヒドリル-N-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	(DMSO-d ₆)d(ppm) 1H:11.19(s, 1H), 9.38(s, 1H), 7.79-7.74(m, 3H), 7.59-7.51(m, 2H), 7.49-7.30(m, 10 H), 6.09(s, 1H) LRMS(ESI):(理論値.) 386.5(実測値) 387.3(MH)+
151		N-ヒドロキシ-4-フェニル-2-(1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	(DMSO-d ₆)d(ppm) 1H:7.85-7.67(m, 7H), 7.47-7.37(m, 3H), 3.79-3.71(m, 2H), 3.19-3.10(m, 1H), 2.55-2.50(m, 2H), 2.21-2.12(m, 2H), 1.84-1.69(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値.)443.5(実測値) 444.3(MH)+

10

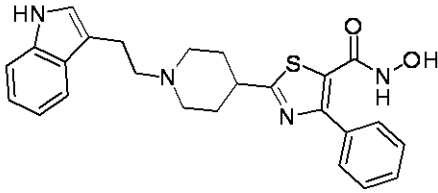
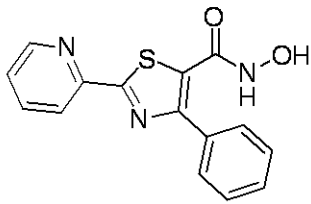
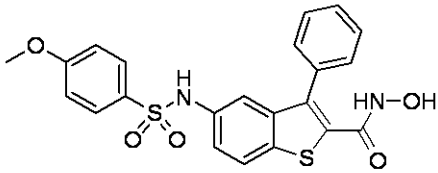
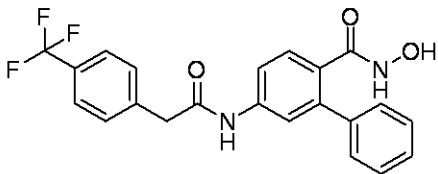
20

30

40

50

【表 10 - 10】

Cpd	構造式	名称	特性決定
152		2-(1-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)-N-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	(MeOD-d4)d(ppm) 1H:7.81-7.75(m, 2H), 7.63-7.59(m, 1H), 7.49-7.36(m, 4H), 7.17-7.11(m, 2H), 7.08-7.03(m, 1H), 3.50-3.42(m, 2H), 3.35-3.30(m, 1H), 3.19-3.02(m, 4H), 2.80-2.67(m, 2H), 2.38-2.29(m, 2H), 2.17-2.03(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値.)446.6(実測値) 447.3(MH)+
153		N-ヒドロキシ-4-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド	(MeOD-d4)d(ppm) 1H:8.63(d, J=4.3Hz, 1H), 8.31(d, J=7.8Hz, 1H), 8.02-7.95(m, 1H), 7.93-7.86(m, 2H), 7.55-7.42(m, 4H) LRMS(ESI):(理論値.)297.3(実測値) 298.1(MH)+
154		N-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニルスルホンアミド)-3-フェニルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	(DMSO-d6) δ (ppm) 1H:10.78(br s, 1H), 10.15(br s, 1H), 9.19(s, 1H), 7.91(d, J=9.2Hz, 1H), 7.58(d, J=9.0Hz, 2H), 7.52-7.42(m, 3H), 7.24-7.19(m, 4H), 7.03(d, J=8.8Hz, 2H) LRMS(ESI):(理論値.)454.5(実測値) 455.2(MH)+
155		N-ヒドロキシ-5-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	(DMSO-d6)d(ppm) 1H:10.71(d, J=1.6Hz, 1H), 10.45(s, 1H), 8.93(d, J=1.6Hz, 1H), 7.70(d, J=8.0Hz, 2H), 7.65(d, J=2.0Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.55(d, J=8.0Hz, 2H), 7.42-7.32(m, 6H), 3.80(s, 2H) LRMS(ESI):(理論値)414.38(実測値) 415.2(MH)+

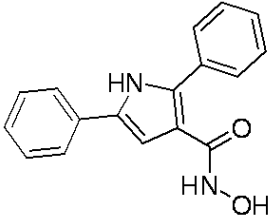
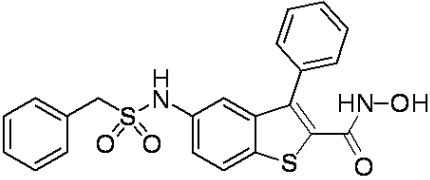
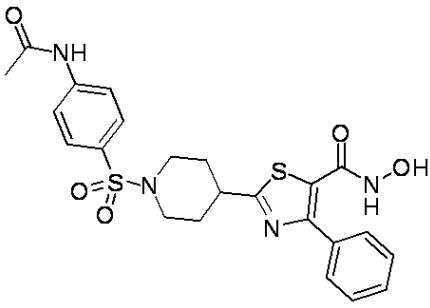
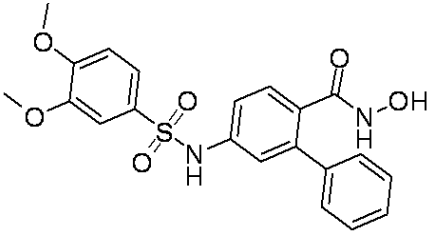
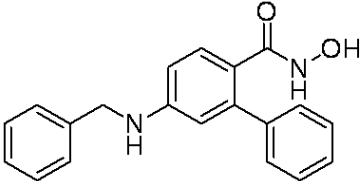
10

20

30

40

【表 10 - 11】

Cpd	構造式	名称	特性決定
156		N-ヒドロキシ-2,5-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド	(DMSO-d ₆)δ(ppm) 1H:11.56(s, 1H), 10.56(s, 1H), 8.75(d, J=1.6Hz, 1H), 7.74-7.72(m, 2H), 7.68-7.65(m, 2H), 7.42-7.37(m, 4H), 7.33-7.29(m, 1H), 7.24-7.20(m, 1H), 6.79(d, J=2.8Hz, 1H) LRMS(ESI):(理論値)278.11(実測値) 279.2(MH) ⁺
157		N-ヒドロキシ-3-フェニル-5-(フェニルメチルスルホンアミド)ベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-カルボキサミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H:10.86(br s, 1H), 9.89(br s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 7.54-7.42(m, 6H), 7.34-7.18(m, 6H), 4.39(s, 2H). LRMS(ESI):(理論値.) 438.5(実測値) 439.2(MH) ⁺
158		2-(1-(4-アセトアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-N-ヒドロキシ-4-フェニルチアゾール-5-カルボキサミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H:11.19(br s, 1H), 10.45(s, 1H), 9.36(br s, 1H), 7.91-7.85(m, 2H), 7.79-7.70(m, 4H), 7.49-7.38(m, 3H), 3.74-3.67(m, 2H), 3.20-3.09(m, 1H), 2.54-2.46(m, 2H), 2.21-2.13(m, 5H), 1.84-1.72(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値.)500.6(実測値) 501.5(MH) ⁺
158 a		5-(3,4-ジメトキシフェニルスルホンアミド)-N-ヒドロキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-カルボキサミド	(DMSO-d ₆)δ(ppm) 1H:10.68(d, J=1.8Hz, 1H), 10.46(s, 1H), 8.92(d, J=2.0Hz, 1H), 7.41-7.24(m, 8H), 7.14-7.09(m, 3H), 3.80(s, 3H), 3.75(s, 3H) LRMS(ESI):(理論値)428.10(実測値) 429.45(MH) ⁺
159		5-(ベンジルアミノ)-N-ヒドロキシベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-2-カルボキサミド	(DMSO-d ₆)δ(ppm) 1H:10.46(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.36-7.21(m, 10H), 7.09(d, J=8.8Hz, 1H), 6.70(t, J=6.0Hz, 1H), 6.53-6.51(m, 2H), 4.33(d, J=6.4Hz, 2H) LRMS(ESI):(理論値)318.14(実測値) 319.37(MH) ⁺

10

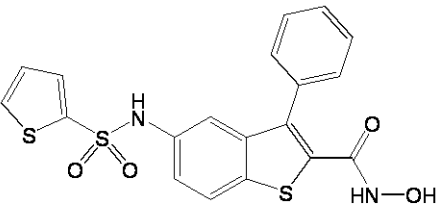
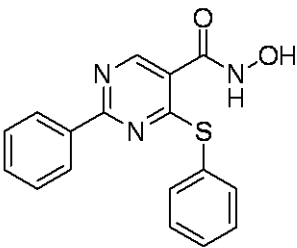
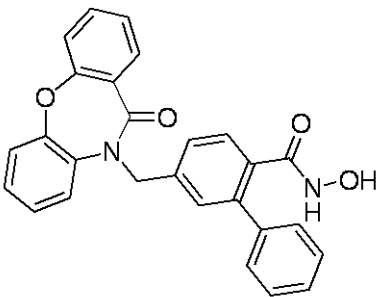
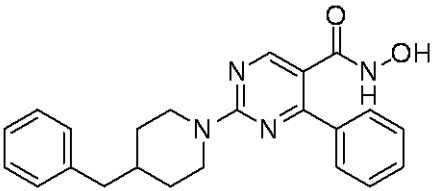
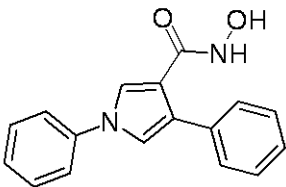
20

30

40

50

【表 10 - 12】

Cpd	構造式	名称	特性決定
160		N-ヒドロキシ-3-フェニル-5-(チオフェン-2-スルホンアミド)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	(DMSO-d ₆)δ(ppm) 1H:10.81(br s, 1H), 10.41(br s, 1H), 9.20(s, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 1H), 7.89(dd, J=4.9Hz, 1H), 7.52-7.41(m, 4H) 7.32-7.23(m, 4H), 7.11(dd, J=4.9, 3.7Hz, 1H). LRMS(ESI):(理論値)430.5(実測値) 431.4(MH) ⁺
161		N-ヒドロキシ-2-フェニル-4-(フェニルチオ)ピリミジン-5-カルボキサミド	(DMSO-d ₆)δ(ppm) 1H:8.79(s, 1H), 7.96(d, J=7.0Hz, 2H), 7.69-7.56(m, 5H), 7.53-7.47(m, 1H), 7.44-7.37(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値)323.4(実測値) 324.2(MH) ⁺
162		N-ヒドロキシ-5-((11-オキソジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-10(11H)-イル))メチル)ビフェニル-2-カルボキサミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H:10.77(s, 1H), 8.96(s, 1H), 7.76(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.63-7.58(m, 1H), 7.55-7.52(m, 1H), 7.41-7.28(m, 11H), 7.24-7.17(m, 2H), 5.46(s, 2H) LRMS(ESI):(理論値) 436.14(実測値) 437.49(MH) ⁺
163		2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-N-ヒドロキシ-4-フェニルピリミジン-5-カルボキサミド	(MeOD-d ₄)δ(ppm) 1H:8.37(s, 1H), 7.79-7.74(m, 2H), 7.50-7.43(m, 3H), 7.33-7.27(m, 2H), 7.24-7.18(m, 3H), 4.91(m, 2H), 3.00-2.90(m, 2H), 2.60(d, J=7.0Hz, 2H), 1.99-1.84(m, 1H), 1.82-1.72(m, 2H), 1.30-1.18(m, 2H) LRMS(ESI):(理論値)388.5(実測値) 389.4(MH) ⁺
164		N-ヒドロキシ-1,4-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド	(MeOD-d ₄) δ (ppm) 1H:7.60-7.46(m, 7H), 7.38(d, J=2.5Hz, 1H), 7.36-7.29(m, 3H), 7.22(t, J=7.3Hz, 1H). LRMS(ESI):(理論値)278.1(実測値) 279.2(MH) ⁺

10

20

30

40

【0257】

実施例 16 a、16 b、16 c、16 d

：(5-(ヒドロキシカルバモイル)-4-フェニルチオフェン-2-イル)メチルベ

50

ンジルカルバメート (1 8 0)

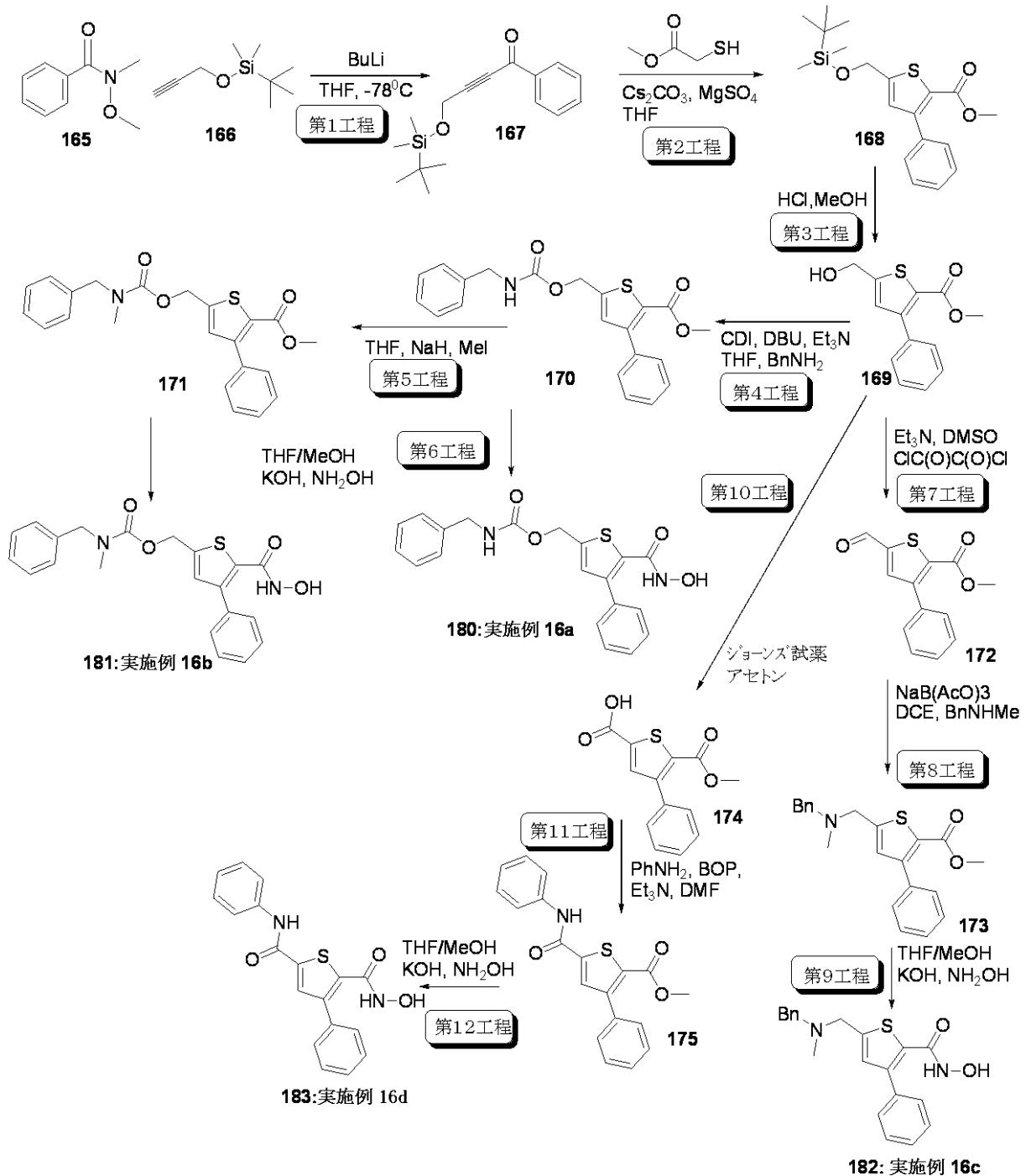
: (5 - (ヒドロキシカルバモイル) - 4 - フェニルチオフェン - 2 - イル) メチルベンジル (メチル) カルバメート (1 8 1)

: 5 - ((ベンジル (メチル) アミノ) メチル) - N - ヒドロキシ - 3 - フェニルチオフェン - 2 - カルボキサミド (1 8 2)

: N 2 - ヒドロキシ - N 5 , 3 - ジフェニルチオフェン - 2 , 5 - ジカルボキサミド (1 8 3)

【 化 1 1 3 】

スキーム 1 6



第 1 工程 : 4 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - フェニル - 2 - ブチ

10

20

30

40

50

ン - 1 - オン (1 6 7)

t e r t - ブチルジメチル (2 - プロピニルオキシ) シラン (1 6 6) (7 . 9 9 m L , 3 9 . 4 m m o l) の T H F 溶液 8 0 m L に、 - 7 8 で N - ブチルリチウム (1 5 . 7 6 m L , 3 9 . 4 m m o l) を滴下した。次いで生成混合物を徐々に - 3 0 まで昇温して 3 0 分撹拌した。N - メトキシ - N - メチルベンズアミド (1 6 5) (5 m L , 3 2 . 8 m m o l) の T H F 溶液 5 m L を滴下し、溶液を徐々に室温まで昇温して 2 時間撹拌した。5 % H C l 水溶液を添加して反応を停止し、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。併合有機層を飽和重炭酸塩水溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を I S C O (1 2 0 g カラム、0 ~ 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製後に、黄色油の (1 6 7) 9 9 % (8 . 9 2 4 g) を得た。LRMS(ESI):(理論値)274.14(実測値)275.05(MH)+

【 0 2 5 8 】

第 2 工程：メチル 5 - ((t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) メチル) - 3 - フェニルチオフェン - 2 - カルボキシレート (1 6 8)

(1 6 7) (8 . 9 2 4 g , 3 2 . 5 m m o l) の T H F 溶液にチオグリコール酸メチル (4 . 3 6 m L , 4 8 . 8 m m o l) を添加して、室温で 2 時間撹拌した。硫酸マグネシウム (3 . 9 1 g , 3 2 . 5 m m o l) を添加し、反応混合物を 1 時間撹拌した。次いで炭酸セシウム (1 0 . 6 0 g , 3 2 . 5 m m o l) の M e O H 溶液 3 0 m L を加え、室温でさらに 2 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濾過、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒蒸発後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 5 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製後に、(1 6 8) 5 4 % (6 . 3 8 9 g) を橙色固体として得た。LRMS(ESI):(理論値)362.14(実測値)363.38(MH)+

【 0 2 5 9 】

第 3 工程：メチル 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - フェニルチオフェン - 2 - カルボキシレート (1 6 9)

(1 6 8) (6 . 3 8 9 g , 1 7 . 6 2 m m o l) の M e O H 溶液 9 3 m L に濃 H C l (7 m L , 8 5 m m o l) を加え、室温で 4 5 分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、該油を酢酸エチルに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濾過、濃縮した。残渣を I S C O (1 0 ~ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製後に、(1 6 9) 9 9 % (4 . 3 5 g) を淡茶褐色油として得た。LRMS(ESI):(理論値)248.05(実測値)249.14(MH)+

【 0 2 6 0 】

第 4 工程：メチル 5 - ((ベンジルカルバモイルオキシ) メチル) - 3 - フェニルチオフェン - 2 - カルボキシレート (1 7 0)

(1 6 9) (0 . 9 0 0 g , 3 . 6 2 m m o l) の T H F 溶液に 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (0 . 5 8 8 g , 3 . 6 2 m m o l) を加え、室温で 9 0 分撹拌した。次いで B n N H ₂ (0 . 3 9 6 m L , 3 . 6 2 m m o l) 、 T E A (0 . 5 0 5 m L , 3 . 6 2 m m o l) および 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (0 . 5 4 6 m L , 3 . 6 2 m m o l) を加え、室温でさらに 2 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濾過、濃縮した。残渣を I S C O (4 0 g カラム、0 ~ 4 5 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製後に、化合物 (1 7 0) 8 2 % (1 . 1 3 g) を桃色固体として得た。

【 0 2 6 1 】

第 5 工程：メチル 5 - ((ベンジル (メチル) カルバモイルオキシ) メチル) - 3 - フェニルチオフェン - 2 - カルボキシレート (1 7 1)

(1 7 0) (0 . 6 2 0 g , 1 . 6 2 5 m m o l) の T H F 溶液 1 0 m L に N a H (0 . 0 9 8 g , 2 . 4 3 8 m m o l) を添加して室温で 2 0 分撹拌した。次いで M e I (0 . 5 m L , 8 . 0 0 m m o l) を添加して 5 0 でさらに 2 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、M e O H 2 m L で反応停止し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄

し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濾過、濃縮した。残渣をISCO(40 g カラム、5 ~ 30 % 酢酸エチル/ヘキサン)により精製後に、化合物(171)53%(342 mg)を無色油として得た。LRMS(ESI):(理論値)395.12(実測値)396.40(MH)+

【0262】

第6工程:(5-(ヒドロキシカルバモイル)-4-フェニルチオフェン-2-イル)メチルベンジルカルバメート(180)

スキーム5の第3工程において概説した手順に従い、化合物(49)の代わりに化合物(170)を用いて、ギルソン(45 ~ 95 % MeOH水溶液)により精製後に、標題化合物(180)(46%収率、110 mg)を白色固体として得た。LRMS(ESI):(理論値)382.10(実測値)383.11(MH)+

10

【0263】

(5-(ヒドロキシカルバモイル)-4-フェニルチオフェン-2-イル)メチルベンジル(メチル)カルバメート(181)

スキーム5の第3工程において概説した手順に従い、化合物(49)の代わりに化合物(171)を用いて、ギルソン(50 ~ 95 % MeOH水溶液)により精製後に、標題化合物(181)(37%収率、127 mg)を無色発泡体として得た。LRMS(ESI):(理論値)396.11(実測値)397.33(MH)+

【0264】

第7工程:メチル 5-ホルミル-3-フェニルチオフェン-2-カルボキシレート(172)

20

-78 の塩化オキサリル(0.529 mL, 6.04 mmol)のDCM溶液10 mLに-70 のDMSO(0.643 mL, 9.06 mmol)のDCM溶液4 mLを滴下し、10分撹拌した。次いで(169)(0.75 g, 3.02 mmol)のDCM溶液4 mLおよびTEAのDCM溶液4 mLを滴下し、さらに10分撹拌して0 まで徐々に昇温した。反応混合物を氷冷下のNaHCO₃飽和溶液中に注ぎ、生成物をDCMで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濾過、濃縮して、化合物(172)(706 mg, 95%収率)をベージュ色固体として得た。LRMS(ESI):(理論値)246.04(実測値)247.16(MH)+

【0265】

第8工程:メチル 5-((ベンジル(メチル)アミノ)メチル)-3-フェニルチオフェン-2-カルボキシレート(173)

30

(172)(0.706 g, 2.87 mmol)のDCE溶液(15 mL)にN-メチルベンジルアミン(0.388 mL, 3.01 mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.851 g, 4.01 mmol)を添加し、18時間撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗製残渣をISCO(40 g カラム、0 ~ 30 % 酢酸エチル/ヘキサン)により精製後に、化合物173(951 mg, 94%収率)を無色油として得た。LRMS(ESI):(理論値)351.13(実測値)352.33(MH)+

【0266】

第9工程:5-((ベンジル(メチル)アミノ)メチル)-N-ヒドロキシ-3-フェニルチオフェン-2-カルボキサミド(182)

40

スキーム5の第3工程において概説した手順に従い、化合物(49)の代わりに化合物(173)を用いて、ISCO(30 ~ 60 % 酢酸エチル/ヘキサン)により精製後に、標題化合物(182)(61%収率、580 mg)を無色発泡体として得た。LRMS(ESI):(理論値)352.12(実測値)353.39(MH)+

【0267】

第10工程:5-(メトキシカルボニル)-4-フェニルチオフェン-2-カルボン酸(174)

(169)(1.20 g, 4.83 mmol)のアセトン30 mL溶液にジョーンズ試薬(5 mL, 1.3 M, 6.5 mmol)を滴下し、室温で1時間撹拌した。反応混合物

50

をIPA 10 mLで反応停止し、10分攪拌し、セライト(Celite)(登録商標)のパッド上で濾過した。濾液を減圧濃縮し、エーテルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濾過、濃縮して、化合物(174)(1.156 g, 91%)を黄色固体として得た。LRMS(ESI):(理論値)262.03(実測値)261.16(M-1)

【0268】

第11工程:メチル 3-フェニル-5-(フェニルカルバモイル)チオフェン-2-カルボキシレート(175)

化合物(174)(0.334 g, 1.273 mmol)のDMF溶液6 mLにPhNH₂(0.128 mL, 1.401 mmol)、次いでBOP試薬(0.620 g, 1.401 mmol)およびTEA(0.355 mL, 2.55 mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで水に注いだ。生成物を酢酸エチルで2回抽出し、併合有機相を水およびブラインで洗浄した。溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させた。粗製残渣をISCO(24 gカラム、0~100%酢酸エチル/ヘキサン)により精製後に、化合物(175)(285 mg, 66%)をオフホワイト色固体として得た。LRMS(ESI):(理論値)337.08(実測値)338.33(MH)+

10

【0269】

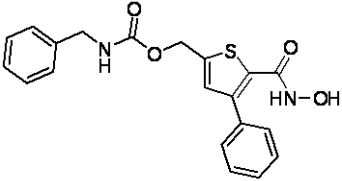
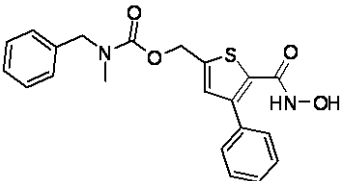
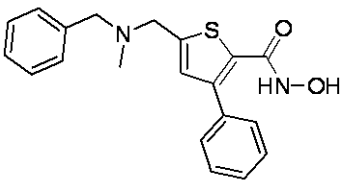
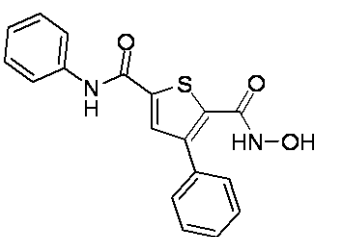
第12工程:N2-ヒドロキシ-N5,3-ジフェニルチオフェン-2,5-ジカルボキサミド(183)

スキーム5の第3工程において概説した手順に従い、化合物(49)の代わりに化合物(175)を用いて、ギルソン(55~95%メタノール水溶液)により精製後に、標題化合物(183)(64%収率、182 mg)を白色固体として得た。LRMS(ESI):(理論値)338.07(実測値)339.31(MH)+

20

【表 1 1 - 1】

表8:スキーム16およびスキーム15による化合物

実施例	C p d 番号	構造式	名称	特性決定
16	180		(5-(ヒドロキシカルバモイル)-4-フェニルチオフェン-2-イル)メチルベンジルカルバメート	(DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H:10.91(s, 1H), 9.18(s, 1H), 7.91(t, J=6.3Hz, 1H), 7.46-7.22(m, 11H), 5.22(s, 2H), 4.21(d, J=6.1Hz, 2H) LRMS(ESI):(理論値) 382.10(実測値) 383.11(MH) ⁺
	181		(5-(ヒドロキシカルバモイル)-4-フェニルチオフェン-2-イル)メチルベンジル(メチル)カルバメート	(MeOD-d ₄) δ (ppm) 1H:7.49-7.18(m, 11H), 3.53(d, J=3.6Hz, 2H), 4.50(s, 2H), 2.89 および 2.87(2S, CH ₃ , ロータマー) LRMS(ESI):(理論値) 396.11(実測値) 397.33(MH) ⁺
	182		5-((ベンジル(メチル)アミノ)メチル)-4-フェニルチオフェン-3-カルボキサミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H:10.85(s, 1H), 9.13(s, 1H), 7.47-7.45(m, 2H), 7.41-7.24(m, 8H), 7.14(s, 1H), 3.74(s, 2H), 3.57(s, 2H), 2.19(s, 3H) LRMS(ESI):(理論値) 352.12(実測値) 353.39(MH) ⁺
	183		N2-ヒドロキシ-N5, 3-ジフェニルチオフェン-2, 5-ジカルボキサミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H:11.15(s, 1H), 10.35(s, 1H), 9.33(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.75-7.72(m, 2H), 7.55-7.53(m, 2H), 7.48-7.45(m, 2H), 7.42-7.36(m, 3H), 7.15-7.11(m, 1H) LRMS(ESI):(理論値) 338.07(実測値) 339.31(MH) ⁺

10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

実施例	C p d 番号	構造式	名称	特性決定
	184		(E)-5-(ジ ベンゾ[b, f] [1, 4]オキサ ゼピン-11- イル)-N-ヒ ドロキシ-3- フェニルチオ フェン-2-カル ボキサミド	(DMSO-d ₆) δ (ppm) 1H:11.18(s, 1H), 9.34(s, 1H), 7.73-7.67(m, 2H), 7.54-7.52(m, 2H), 7.45-7.25(m, 10H) LRMS(ESI):(理論値) 412.09(実測値) 413.30(MH) ⁺

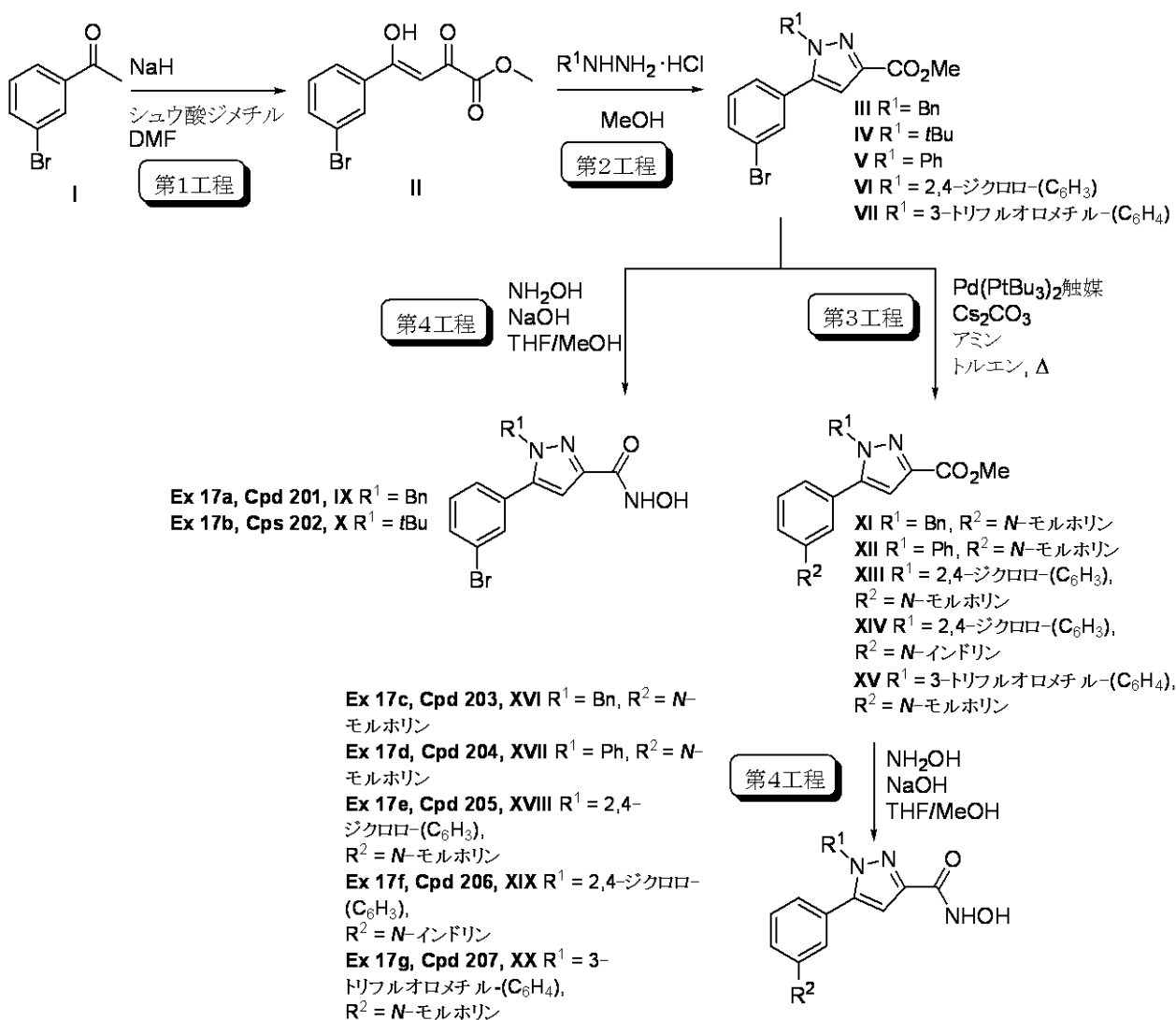
10

【 0 2 7 0 】

実施例 17 a ~ g : 化合物 (2 0 1) ~ (2 0 7)

【 化 1 1 4 】

スキーム 1 7



20

30

40

50

第1工程：(Z) - メチル 4 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソプト - 3 - エノエート (II)

100 mL の丸底フラスコ内で、3' - ブロモアセトフェノン (I) (10.03 mL, 75 mmol) およびシュウ酸ジメチル (8.90 g, 75 mmol) を DMF 溶液 (25 mL) に溶解し、淡橙色懸濁液を得た。水素化ナトリウム (3.62 g, 90 mmol) を 0 で1時間かけて分割添加した (活発な発泡に注意!)。混合物を室温で一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水 (2回)、ブラインで順に洗浄後に NaSO₄ 上で乾燥させ、溶媒を減圧蒸発させた。残渣を 3 M HCl 水溶液で処理して茶褐色懸濁液を得て、これを一晩粉碎して、濾過し、生成物 (II) を黄色固体 (18.4 g, 64.5 mmol, 86%) として得た。

10

【0271】

第2工程：(III) ~ (VII) の調製

15 mL 圧力容器内で、(II) (1 g, 3.51 mmol) および官能化ヒドラジン (HCl 塩、3.51 mmol) をメタノール (25 mL) (ヒドラジンをその遊離塩基として使用した場合は、濃 HCl 水溶液 4 滴を加えた) に溶解した。フラスコを 100 で16時間加熱した。冷却後、溶媒蒸発させて所望の生成物を得た。

【0272】

メチル 1 - ベンジル - 5 - (3 - ブロモフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (III)

(II) (4.08 g, 14.3 mmol) およびベンジルヒドラジドジヒドロクロリド (2.79 g, 14.3 mmol) を使用。(III) 1.7 g (4.58 mmol, 32%) を濃厚な黄色油として単離した。

20

【0273】

メチル 5 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - tert - ブチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (IV)

(II) (1 g, 3.51 mmol) および tert - ブチルヒドラジン塩酸塩 (0.437 g, 3.51 mmol) を使用。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 25% EtOAc / Hex、シリカカラム 40 g) により精製し、(IV) 742 mg (2.2 mmol, 63%) を黄色固体として得た。

30

【0274】

メチル 5 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (V)

(II) (1 g, 3.51 mmol) およびフェニルヒドラジン (0.348 mL, 3.51 mmol) を使用。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 20% EtOAc / Hex、シリカカラム 40 g) により精製し、(V) 816 mg (2.2 mmol, 63%) を黄色発泡体として得た。

【0275】

メチル 5 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (VI)

(II) (1 g, 3.51 mmol) および 2, 4 - ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩 (0.749 g, 3.51 mmol) を使用。粗製物質をエーテル中で粉碎し、(VI) 920 mg (2.16 mmol, 62%) を淡黄色粉末として得た。

40

【0276】

メチル 5 - (3 - ブロモフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (VII)

(II) (1 g, 3.51 mmol) および 3 - (トリフルオロメチル)フェニルヒドラジン (0.512 mL, 3.51 mmol) を使用。粗製物質をヘキサン中で粉碎し、化合物 (VII) 1.19 g (2.8 mmol, 80%) を淡黄色粉末として得た。

【0277】

第3工程：(XI) ~ (XV) の調製

50

窒素雰囲気下で、15 mL の圧力フラスコ内で、臭化アリール (I I I) ~ (V I I) およびビス (トリ - t - ブチルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 4 4 当量) をトルエン (5 mL) に溶解し、橙色溶液を得た。次いでアミン (1 . 3 当量) および炭酸セシウム (2 . 2 当量) を加え、混合物を 110 で一晩撹拌した。冷却後、懸濁液をセライト (C e l i t e) (登録商標) で濾過し、固体を酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 5 0 % E t O A c / H e x) により精製後に、所望の生成物 (X I) ~ (X V) を得た。

【 0 2 7 8 】

メチル 1 - ベンジル - 5 - (3 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (X I)

(I I I) (5 0 0 m g , 1 . 3 4 m m o l) およびモルホリンを使用して化合物 (X I) 3 6 9 m g (0 . 9 8 m m o l , 7 3 %) を黄色発泡体として得た。

【 0 2 7 9 】

メチル 5 - (3 - モルホリノフェニル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (X I I)

(V) (3 3 0 m g , 0 . 9 2 m m o l) およびモルホリンを使用して化合物 (X I I) 4 8 m g (0 . 1 3 m m o l , 1 4 %) を黄色発泡体として得た。

【 0 2 8 0 】

メチル 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (X I I I)

(V I) (2 0 0 m g , 0 . 4 6 m m o l) およびモルホリンを使用して化合物 (X I I I) 1 0 7 m g (0 . 2 4 m m o l , 5 3 %) を無色発泡体として得た。

【 0 2 8 1 】

メチル 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 - (インドリン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (X I V)

(V I) (2 0 0 m g , 0 . 4 6 m m o l) およびインドリンを使用して化合物 (X I V) 5 5 m g (0 . 1 2 m m o l , 2 5 %) を無色発泡体として得た。

【 0 2 8 2 】

メチル 5 - (3 - モルホリノフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (X V)

(V I I) (2 5 0 m g , 0 . 5 8 m m o l) およびモルホリンを使用して化合物 (X V) 1 2 3 m g (0 . 2 8 m m o l , 4 9 % 収率) を無色発泡体として得た。

【 0 2 8 3 】

第 4 工程 : (I X) 、 (X) および (X V I) ~ (X X) の調製

スキーム 5 の第 3 工程において概説した手順に従い、化合物 (4 9) の代わりに化合物 (I I I) 、 (I V) 、 (X I) ~ (X V) を用いて、標題化合物 (I X) 、 (X) および (X V I) ~ (X X) を白色粉末として得た。

1 - ベンジル - 5 - (3 - プロモフェニル) - N - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (I X) (c p d 2 0 1)

(I I I) 2 0 0 m g より (I X) 1 6 4 m g を白色固体 (0 . 4 4 m m o l , 8 5 %) として得た。

5 - (3 - プロモフェニル) - 1 - t e r t - ブチル - N - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (X) (c p d 2 0 2)

(I V) 2 0 0 m g より (X) 1 3 7 m g を白色固体 (0 . 4 0 5 m m o l , 6 8 %) として得た。

【 0 2 8 4 】

1 - ベンジル - N - ヒドロキシ - 5 - (3 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (X V I) (c p d 2 0 3)

(X I) (1 0 0 m g , 0 . 2 6 m m o l) を使用して化合物 (X V I) 6 8 m g (0 . 1 8 m m o l , 6 8 %) を白色粉末として得た。

N - ヒドロキシ - 5 - (3 - モルホリノフェニル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (X V I I) (c p d 204)
(X I I) (48 mg , 0.13 mmol) を使用して化合物 (X V I I) 40 mg (0.11 mmol , 83 %) を白色粉末として得た。

【 0285 】

1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - ヒドロキシ - 5 - (3 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (X V I I I) (c p d 205)
(X I I I) (107 mg , 0.24 mmol) を使用して化合物 (X V I I I) 62 mg (0.143 mmol , 58 %) を白色粉末として得た。

【 0286 】

1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - ヒドロキシ - 5 - (3 - (インドリン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (X I X) (c p d 206)
(X I V) (55 mg , 0.12 mmol) を使用して化合物 (X I X) 45 mg (0.09 mmol , 82 %) を白色粉末として得た。

【 0287 】

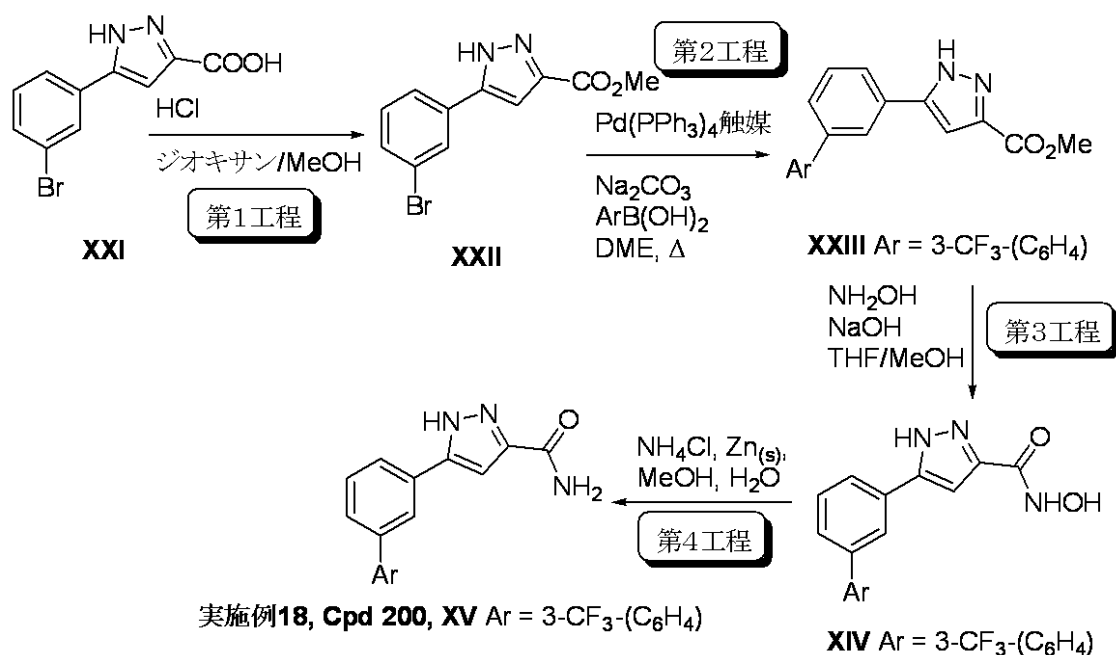
N - ヒドロキシ - 5 - (3 - モルホリノフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (X X) (c p d 207)
(X V) (123 mg , 0.28 mmol) を使用して化合物 (X X) 105 mg (0.24 mmol , 85 %) を白色粉末として得た。

【 0288 】

実施例 18 : 5 - (3' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (c p d 200、XV)

【 化 115 - 1 】

スキーム 18



第 1 工程 : メチル 5 - (3 - プロモフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (X X I I)

カルボン酸 (X X I) (950 mg , 3.56 mmol) の MeOH 溶液 (15 mL) に HCl のジオキサン溶液 (4 M , 3.56 mL , 14.23 mmol) を加え、反応液を室温で 16 時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルで希釈して飽和重炭酸

ナトリウム水溶液で1回、水で2回、ブラインで1回洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させて、溶媒を減圧留去し、(XXII)を黄色がかった白色粉末(810mg, 2.88mmol, 81%)として得た。

【0289】

第2工程：メチル 5 - (3' - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート(XXIII)

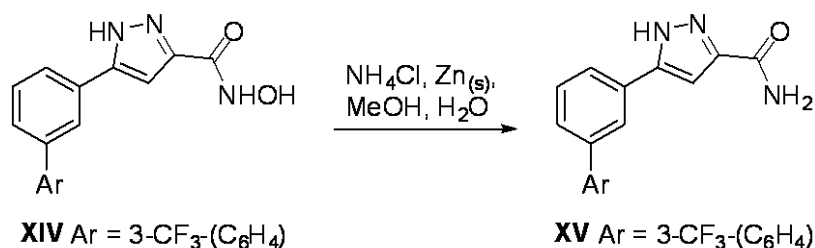
75mLの圧力フラスコ内で、(XXII)(150mg, 0.534mmol)をDME(5mL)に溶解し、次いで、3 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸(111mg, 0.587mmol)およびPd(PPh₃)₄(30.8mg, 0.027mmol)を添加して、橙色溶液を得た。次いで炭酸ナトリウム(2M溶液、0.320mL, 0.640mmol)を添加して一晩還流した。混合物を室温まで冷却し、シリカおよびセライト(Celite)(登録商標)で濾過し、固体を酢酸エチルで洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣をジクロロメタンエーテルで懸濁し、粉碎、濾過して(XXIII)を白色固体(98mg, 0.283mmol, 53%)として得た。

【0290】

第3工程：N - ヒドロキシ - 5 - (3' - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド(XXIV)

スキーム5の第3工程において概説した手順に従い、化合物(49)の代わりに化合物(XXIII)(98mg, 0.283mmol)を用いて、標題化合物(XIV)を白色固体(75mg, 0.216mmol, 76%)として得た。

【化115 - 2】



【0291】

第4工程：5 - (3' - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド(XXV)(cpd 200)

(XIV)(50mg, 0.144mmol)をMeOH(10mL)および水(1mL)に溶解した溶液に塩化アンモニウム(15.40mg, 0.288mmol)および亜鉛粉(85mg, 1.296mmol)を添加して、反応混合物を加熱し4時間還流した。反応混合物を冷却して、懸濁物をセライト(Celite)(登録商標)で濾過し、濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(40~80%MeOH水溶液)により精製し、化合物(XXV)(5.8mg, 0.018mmol, 12%)を白色固体として得た。

【0292】

本明細書に記載した方法および/または当業者が利用可能な知識に基づき、以下の追加化合物を調製した。

【表 12 - 1】

表 9

Cpd 番号	構造式	名称	特性決定
200		5-(3'-(トリフル オロメチル)ピフェニ ル-4-イル)-1H- -ピラゾール-3- カルボキサミド	(MeOD-d ₄) δ (ppm) 1H:7.66-7.95(m, 8H), 7.13(s, 1H). LRMS(ESI):(理論値.) 331.09(実測値) 332.37(MH) ⁺
201		1-ベンジル-5- (3-ブロモフェニ ル)-N-ヒドロキシ -1H-ピラゾール -3-カルボキサミ ド	(MeOD-d ₄)d(ppm) 1H:7.59(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.24-7.34(m, 5H), 7.03(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.83(s, 1H), 5.41(s, 2H). LRMS(ESI):(理論値.) 371.3(実測値) 372.17(MH) ⁺
202		5-(3-ブロモフェ ニル)-1-tert- ブチル-N-ヒドロ キシ-1H-ピラゾ ール-3-カルボキ サミド	(MeOD-d ₄)d(ppm) 1H:7.64(m, 1H), 7.57(s, 1H), 7.37(m, 2H), 6.58(s, 1H), 1.48(s, 9H). LRMS(ESI):(理論値.) 337.04(実測値) 336.2(M) ⁻
203		1-ベンジル-N- ヒドロキシ-5-(3 -モルホリノフェ ニル)-1H-ピラゾ ール-3-カルボキ サミド	(MeOD-d ₄)d(ppm) 1H:7.29(m, 4H), 7.03(m, 3H), 6.75-6.85(m, 3H), 5.41(s, 2H), 3.74(m, 4H), 2.97(m, 4H). LRMS(ESI):(理論値.) 378.17(実測値) 379.36(MH) ⁺
204		N-ヒドロキシ-5 -(3-モルホリノフ ェニル)-1-フェニ ル-1H-ピラゾー ル-3-カルボキサ ミド	(DMSO-d ₆)d(ppm) 1H:11.1(s, 1H), 9.0(s, 1H), 7.43(m, 3H), 7.32(m, 2H), 7.17(t, J=8Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 6.93(dd, J=1.6Hz, 8.4Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 6.62(d, J=7.6Hz, 1H), 3.66(t, J=4.8Hz, 4H), 2.97(t, J=4.8Hz, 4H). LRMS(ESI):(理論値.) 364.15(実測値) 365.38(MH) ⁺

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

Cpd 番号	構造式	名称	特性決定
205		1-(2,4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-5-(3-モルホリノフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	(MeOD-d4)d(ppm) 1H:7.17-7.63(m, 4H), 6.91-6.99(m, 2H), 6.71-6.76(m, 2H), 3.76(t, J=4.8Hz, 4H), 2.97(t, J=4.4Hz, 4H). LRMS(ESI):(理論値.) 432.08(実測値) 431.13(M)-
206		1-(2,4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-5-(1-(インドリン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	(MeOD-d4)d(ppm) 1H:7.68(m, 1H), 7.59(m, 2H), 7.33(t, J=8Hz, 1H), 7.12(d, J=7.6Hz, 2H), 6.96(m, 4H), 6.71(t, J=7.6Hz, 1H), 6.44(d, J=8Hz, 1H), 3.78(t, J=8Hz, 2H), 3.04(t, J=8.4Hz, 2H). LRMS(ESI):(理論値.) 464.08(実測値) 465.37(MH)+
207		N-ヒドロキシ-5-(3-モルホリノフェニル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	(MeOD-d4)d(ppm) 1H:7.69(s, 2H), 7.59(m, 2H), 7.25(t, J=8Hz, 1H), 6.99(m, 2H), 6.77(m, 2H), 3.75(t, J=4.8Hz, 4H), 2.99(t, J=4.8Hz, 4H). LRMS(ESI):(理論値.)432.14(実測値) 431.35(M)-
208		2-(2,4-ジフェニルチアゾール-5-イル)-N-ヒドロキシアセトアミド	(MeOD-d4)d(ppm) 1H:8.02-7.96(m, 2H), 7.75-7.71(m, 2H), 7.56-7.44(m, 6H), 3.79(s, 2H) LRMS(ESI):(理論値.) 310.4(実測値) 311.2(MH)+

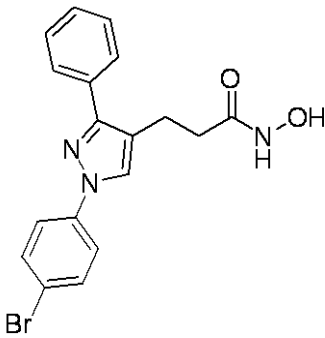
10

20

30

40

【表 1 2 - 3】

Cpd 番号	構造式	名称	特性決定
209		3-(1-(4-ブロ モフェニル)-3- フェニル-1H-ピ ラゾール-4-イ ル)-N-ヒドロキシ プロパンアミド	(DMSO-d ₆)d(ppm) 1H:10.49(br s, 1H), 8.79(br s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.90-7.84(m, 2H), 7.77-7.71(m, 4H), 7.56-7.49(m, 2H), 7.47-7.42(m, 1H), 2.93(t, J=7.4Hz, 2H), 2.37(t, J=7.2Hz, 2H) LRMS(ESI):(理論値.) 386.2(実測値) 386.3(MH) ⁺

10

【0293】

本出願に記載の化合物は、可能な限り、ケンブリッジソフト・コーポレーション (CambridgeSoft Corporation、02140、マサチューセッツ州ケンブリッジ・ケンブリッジパーク・ドライブ・100 (100, Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140)) で入手可能な ChemDraw Ultra 9 または 10 版を用いて命名した。

20

【0294】

メタおよびパラ置換アリールまたはヘテロアリールヒドロキサメートは HDAC 阻害剤として非常によく知られている。オルト置換は HDAC 阻害剤の効能にとっては有害だが、ハロなどの低級アルキル基からなる置換基は耐容され得る。

【0295】

非常に大型であるがしかし平面的な芳香族またはヘテロ芳香族置換基、例えばフェニルまたはチエニルを有する o 配布置換アリールまたはヘテロアリールヒドロキサメートは、良好に耐容されるだけでなく、HDAC 阻害活性を増大して、ヒストンデアセチラーゼ - 4、- 5、- 6、- 7、- 8、- 9 および / または - 11 に関する選択性も付与する、ということを我々は期せずして見出した。

30

【0296】

組成物

第二の態様では、本発明は、本発明による化合物またはその N - 酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、錯体もしくはプロドラッグ、またはそのラセミ混合物もしくはスケールミック混合物、ジアステレオマー、エナンチオマーもしくは互変異性体、および製薬上許容可能な担体、賦形剤、もしくは希釈剤を含む組成物を提供する。本発明化合物は当該技術分野においてよく知られている任意の方法によって製造され得るし、任意の投与経路用に調製し得る。投与経路例として非経口、経口、舌下、経皮、局所、鼻内、気管内、静脈内または直腸内が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態において、本発明化合物は病院施設で静注される。他のある実施形態では、経口投与し得る。本組成物は溶液または懸濁液の剤形をとってもよく、経口投与用に錠剤またはカプセル剤、経鼻用に粉剤、点鼻薬またはエアロゾルの剤形をとってもよい。本発明組成物は、全身または局所的に投与し得る。

40

【0297】

本担体の特性は、投与経路に依って決まる。本明細書において用いられる場合、「製薬上許容可能な」という用語は、細胞、細胞培養、組織、または生物体などの生物学的系に

50

適合し、本活性成分（単数または複数）の生物学的活性の有効性を妨げない非有害物質を意味する。したがって、本発明による組成物は、阻害剤の他に、希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定剤、可溶化剤およびその他の当該技術分野においてよく知られた物質を含有し得る。製薬上許容可能な処方物の調製は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990に記載されている。

【0298】

第二の態様の一実施形態では、組成物は本明細書に記載された本発明による化合物、そのN-酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、錯体またはプロドラッグを含み、少なくとも約30%のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率で存在する。本発明のいくつかの実施形態では、該化合物、N-酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、錯体またはプロドラッグは少なくとも約50%、少なくとも約80%、さらには少なくとも約90%のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率で存在する。本発明の他のある実施形態では、該化合物、N-酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、錯体またはプロドラッグは、少なくとも約95%、あるいは少なくとも約98%、あるいは少なくとも約99%のエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率で存在する。本発明の他の実施形態では、化合物、N-酸化物、水和物、溶媒和物、製薬上許容可能な塩、錯体またはプロドラッグは、実質的にラセミ酸の混合物として存在する。ある実施形態では、組成物はさらに追加の治療剤または阻害剤を含む。

10

【0299】

本明細書において用いられる場合、「製薬上許容可能な塩」という用語は上で特定された化合物の所望の生物学的活性を保有し、かつ好ましくない毒性作用を最小限しか示さないまたはまったく示さない塩を意味するよう意図される。そのような塩の例としては、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）から形成される酸付加塩、および有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、およびポリガラクトロン酸など）から形成される酸付加塩が挙げられるが、これらに限定されない。本化合物は当業者に知られた製薬上許容可能な第四級塩、具体的には式-NR⁺+Z⁻の第四級アンモニウム塩（式中、Rは水素、アルキルまたはベンジルを表し、Zは塩化物、臭化物、ヨウ化物、-O-アルキル、トルエンスルホナート、メチルスルホナート、スルホナート、リン酸、またはカルボン酸塩（例えば、安息香酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデロ酸塩、ベンジロン酸塩、およびジフェニル酢酸塩など）を含む対イオンを表す）などとして投与することもできる。本明細書において用いられる「塩」という用語は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属などの錯体を含むことも意味する。

20

30

【0300】

本活性化合物は、望ましくない毒性作用を惹起せずに抑制または治療的有效量を送達するのに十分な量で製薬上許容可能な担体または希釈剤中に含まれる。ある実施形態では、上記の全症状に関する活性化合物の用量は、約0.01~300mg/kg、例えば0.1~100mg/kg/日、あるいは、0.5~約25mg/レシピエントの体重1kg/日の範囲である。典型的な局所投与量は、適切な担体中に0.01~3%（wt/wt）の範囲である。製薬上許容可能な誘導体の有効な投与量範囲は、送達されるべき親化合物の重量に基づいて算出され得る。本誘導体自体が活性を示す場合、有効投与量は、誘導体重量を用いて、または当業者に既知の他の手段によって、上記と同様に概算され得る。

40

【0301】

本発明の第二の態様のある実施形態では、本組成物はさらに、HDAC遺伝子の発現を抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチドのような作用物質を含む。核酸レベルの阻害剤（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド）および蛋白質レベルの阻害剤（すなわち、HDAC酵素活性の阻害剤）を併用すると阻害効果が改善され、それにより、これらの阻

50

害剤を個々に用いるときに必要な量と比較して、所定の阻害効果を得るのに要する阻害剤の量が減少する。本発明のこの態様によるアンチセンスオリゴヌクレオチドは、H D A C 遺伝子をコードするR N Aまたは二本鎖D N Aの領域と相補的である。第二の態様の他の実施形態では、組成物はさらに、H D A C 酵素活性を阻害する付加的作用物質を含む。

【0302】

その組合せが許容不可能な副作用を引き起こさない付加的阻害剤も、本発明の組成物中に存在し得る。

【0303】

H D A C 活性の抑制

第三の態様では、本発明は、H D A C 活性の抑制方法であって、H D A C を、本発明による抑制有効量の化合物と、または本発明による抑制有効量の組成物と接触させることを包含する方法を提供する。H D A C 活性の抑制は、細胞または多細胞生物体において行ない得る。細胞における場合、この態様による方法は、本発明による抑制有効量の化合物または本発明による抑制有効量の組成物を細胞と接触させることを包含する。多細胞生物体の場合、本発明のこの態様による方法は、本発明による抑制有効量の化合物または本発明による抑制有効量の組成物を生物体に投与することを包含する。ある実施形態では、生物体は、哺乳類、例えばヒトである。ある実施形態では、本方法はさらに、有効量の付加的阻害剤をH D A C または細胞と接触させることを包含し、あるいは多細胞生物体の場合、抑制有効量の付加的阻害剤を、同時的にまたは逐次的に投与することを包含する。

【0304】

ある実施形態では、本方法は、H D A C 活性の阻害剤に応答する疾患の治療法であって、それを必要とする個体に、本発明による有効量の化合物またはその組成物を投与することを包含する。ある実施形態では、本治療法はさらに、有効量の付加的治療剤を投与することを包含し、この場合、付加的治療剤は本疾患の治療に適した治療剤である。

【0305】

本発明の化合物はH D A C 活性を抑制するため、H D A C および生物学的過程におけるそれらの役割についてのin vitro研究のための有用な研究ツールである。

【0306】

H D A C の酵素活性の測定は、既知の方法を用いて達成され得る。

【0307】

いくつかの実施形態では、H D A C 阻害剤は、細胞中のすべてより少数のH D A C と相互作用し且つこの活性を減少させる。ある実施形態では、本阻害剤はH D A C 4、H D A C 5、H D A C 6、H D A C 7、H D A C 8 および / またはH D A C 9、あるいはH D A C 4、H D A C 5、H D A C 6、H D A C 7 および / またはH D A C 8 と相互作用し且つこの活性を減少させる。他のある実施形態では、本阻害剤は、H D A C 4、H D A C 5、H D A C 6 および / またはH D A C 7 に関するI C₅₀ よりも低いH D A C 8 に関するI C₅₀ を有する。

【0308】

本発明のある実施形態では、本発明のH D A C 阻害剤は、当該技術分野において既知の、または発見されるであろう別のH D A C 阻害剤と一緒に投与され得る。そのようなH D A C 阻害剤の投与は逐次的にまたは同時に実行され得る。本発明のある実施形態では、組成物は、本発明のH D A C 阻害剤および / またはアンチセンスオリゴヌクレオチドおよび / または当該技術分野において既知であるかまたは将来見出されるであろう別のH D A C 阻害剤を含む。そのような組成物の本活性成分は、例えば治療効果を生じるよう相乗的に作用する。

【0309】

第三の態様の別の実施形態では、本方法は、式(I) ~ (I a a) および式(I I) の任意の一つの化合物でH D A C を抑制することを包含する。

【0310】

第三の態様の別の実施形態では、本方法は、以下からなる群から選択される化合物でH

10

20

30

40

50

D A C を抑制することを包含する。

【表 1 2 - 4】

N-ヒドロキシビフェニル-2-カルボキサミド、
N-ヒドロキシ-2-フェノキシベンズアミド、
N-ヒドロキシ-2-(フェニルアミノ)ベンズアミド、および
2-ベンジル-N-ヒドロキシベンズアミド。

10

【0 3 1 1】

第三の態様の別の実施形態では、H D A C 活性の阻害剤に応答する疾患の治療方法は、それを必要とする個体に、有効量の式 (I) ~ (I a a) のいずれかの化合物を投与することを包含する。

【0 3 1 2】

第三の態様の別の実施形態では、H D A C 活性の阻害剤に応答する疾患の治療法は、それを必要とする個体に、以下の群から選択される有効量の化合物またはその組成物を投与することを包含する。

【表 1 2 - 5】

N-ヒドロキシビフェニル-2-カルボキサミド、
N-ヒドロキシ-2-フェノキシベンズアミド、
N-ヒドロキシ-2-(フェニルアミノ)ベンズアミド、および
2-ベンジル-N-ヒドロキシベンズアミド

20

【0 3 1 3】

以下の実施例は、本発明のある実施形態をさらに説明することを意図しているが、本発明の範囲を限定する意図はない。

【0 3 1 4】

検定実施例

検定実施例 1 : ヒストンデアセチラーゼ酵素活性の抑制

H D A C - 1、2、3、6 および 8 の抑制

以下のプロトコルを用いて、本発明の化合物を検定する。本検定において、用いられる緩衝液は 2 5 m M H E P E S、p H 8 . 0、1 3 7 m M N a C l、2 . 7 m M K C l、1 m M M g C l₂ であり、基質は D M S O 中の 5 0 m M ストック溶液中の B o c - L y s (A c) - A M C である。酵素ストック溶液は、緩衝液 1 m L 当たり 4 . 0 8 μ g

40

【0 3 1 5】

本化合物を、酵素 (4 . 0 8 μ g / m L , 2 0 μ L) とともに室温で 1 0 分予備インキュベートする (検定プレートに移すため、2 μ L / D M S O を 1 3 μ L / 緩衝剤に希釈) (3 5 μ L 予備インキュベーション容積)。混合物を室温で 5 分予備インキュベートする。反応は、温度を 3 7 ° にし、1 5 μ L の基質を加えることによって開始する。総反応容積は 5 0 μ L である。2 0 分後にバイオモルによって指示された方法で調製した 5 0 μ L の顕色剤 (F L U O R D E L Y S (商標) 顕色剤、カタログ番号 K I - 1 0 5) を加えることによって、反応を停止する。プレートを暗所で、室温で 1 0 分インキュベーション後に、読み取りを行う ($E_{x} = 3 6 0 \text{ nm}$ 、 $E_{m} = 4 7 0 \text{ nm}$ 、カットオフフィル

50

ター 435 nm)。

【0316】

クラス I I の HDAC および HDAC - 11 の抑制

Boc-Lys (トリフルオロアセチル) - AMC 基質の 30 mM ストックを、DMSO 中に調製する。DMSO 中の試験化合物 2 μ L を、緩衝液 (HEPES 25 mM、pH 8.0、NaCl 137 mM、KCl 2.7 mM、MgCl₂ 1 mM、0.1% BSA) 中 50 μ L に希釈し、HDAC 酵素 (最終濃度 0.1 ~ 0.2 nM の 30 μ L) と共に室温で 10 分予備インキュベートする。Boc-Lys (トリフルオロアセチル) - AMC 基質 18 μ L を添加して反応を開始し、37 で 20 ~ 30 分インキュベーションする。トリプシン 50 μ L (1 mg/mL) および既知の HDAC 阻害剤を添加して反応液を停止する。次いでプレートを暗所で、室温で 20 分インキュベーションし、Ex = 360 nm、Em = 470 nm、カットオフフィルター 435 nm で読み取りを行う。

【0317】

例示した化合物の IC₅₀ 値は HDAC 4、HDAC 5、HDAC 6、HDAC 7、HDAC 8、HDAC 9 および HDAC 11 のうちの 1 つ以上に対して 12 μ M 以下である。本発明によるいくつかの化合物の IC₅₀ 値を表 10 に示す。本表において、HDAC 4、HDAC 5、HDAC 6、HDAC 7、HDAC 8、HDAC 9 および HDAC 11 の 1 以上に対する IC₅₀ 値は、「a」 < 250 nM、250 nM 「b」 < 500 nM、500 nM 「c」 < 750 nM、750 「d」 < 5000 nM である。

【表 13】

表 10

C p d 番号	IC ₅₀ コード	C p d 番号	IC ₅₀ コード	C p d 番号	IC ₅₀ コード	C p d 番号	IC ₅₀ コード
13	d	108	d	125	a	147	a
19	d	109	a	130	a	181	a
21	d	110	a	131	c	148	a
24	d	80	a	126	c	162	a
26	d	81	a	132	a	150	a
27	d	86	a	133	a	151	a
50	d	89	b	139	d	152	a
33	c	92	a	140	c	153	b
98	c	116	a	141	b	154	c
29	c	117	a	143	b	155	a
32	c	120	a	144	a	157	a
74	a	121	a	145	a	158	a
51	a	122	a	180	a	160	b
52	a	105	c	146	a		
106	b	104	a	182	a		

【0318】

本発明をその具体的な実施形態に関連して説明してきたが、本発明のさらなる修正も可能であること、ならびに本出願は、概して本発明の原理に従って、且つ本発明が関連する技術分野において公知のまたは従来の実施の中に含まれるような、本明細書中に前記したような本質的特徴に適用され得るような、ならびに添付の特許請求の範囲に従うような本発明の開示からの逸脱を含めて、本発明の任意の変更、仕様または適合を網羅するよう意図される、と理解される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2008/001911
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C07D 333/38</i> (2006.01), <i>A61K 31/16</i> (2006.01), <i>A61K 31/381</i> (2006.01), <i>A61K 31/415</i> (2006.01), <i>C07C 259/10</i> (2006.01), <i>C07C 311/16</i> (2006.01) (more IPCs on the last page) 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) C07C 311, C07C 259, A61K 31, C07D 333, C07D 231, C07D 267, C07D 277, C07D 413, C07D 513		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) STN Structure Search (Based on formula I with M=C(O)NHOH); Canadian Patent Database; Delphion Keywords used (for CPD, Delphion, STN) - "HDAC" or "histone deacetylase" and "inhibit*"		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GLOVER, SA; GOOSEN, A; MCCLELAND, CW; SCHOONRAAD, JL N-alkoxy-N-acylnitrenium ions as possible intermediates in intramolecular aromatic substitution: novel formation of N-acyl-3,4-dihydro-1H-2,1-benzoxazines and N-acyl-4,5-dihydro-1H,3H-2,1-benzoxazepine Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1984), (10), 2255-60 ISSN: 0300-922X Compound 10	1, 6, 7, 11-14, 17
X	BOLDT, GE; KENNEDY, JP; JANDA, KD Identification of a Potent Botulinum Neurotoxin A Protease Inhibitor Using in Situ Lead Identification Chemistry Organic Letters (2006), 8(8), 1729-1732 ISSN: 1523-7060 Compounds 3, 4	1, 4-12, 14, 16, 21-30
[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "C" 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 principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search January 16th 2009		Date of mailing of the international search report March 4th, 2009
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476		Authorized officer Marcel Beaudoin 819- 994-1735

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/CA2008/001911
--

C07D 231/14 (2006.01), *C07D 267/18* (2006.01), *C07D 277/56* (2006.01), *C07D 333/20* (2006.01),
C07D 333/70 (2006.01), *C07D 413/04* (2006.01), *C07D 513/04* (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2008/001911

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO2004073599 (DUGGAL, R et al) 2 September 2004 Page 4, line 9; Claims 6, 7	1, 4-12, 14, 16, 21-30, 39
X	WO89/03818 (CONNER, DT et al), 5 May 1989 Formula I, claims 1, 14	1, 4-12, 14, 16, 21-30, 39
X	WO2004/013130 (ARCHER, JA et al) 12 February 2004 Whole document Claims 1, 27-34 Formula I, page 3	1, 6-15, 18-26, 39, 40, 42
X	WO2005/014588 (DYKE, HJ et al) 17 February, 2005 Formula I, page 4 lines 11-13, page 5 lines 16-24	1-3, 6-14, 18-26, 39-43
X	WO2005/034880 (MILLER, TA et al) 21 April 2005 Claim 1, 30-43, Formula I page 4	1, 6, 8-12, 39, 40, 42
X	WO2006/101454 (DENG, W et al) 28 September 2006 Claim 1, 30-43, Formula I, page 2	1-3, 6-15, 39-43
X	CA2633100 (ANGIBAUD, PR et al), 26 July 2007 Whole document Claims 1, 5, 8	1, 6-12, 14, 39, 40, 42
X	US2005/0197336 (ANANDAN, SK et al) 8 September 2005 Whole document Claims 1, 25, 29	1, 6-14, 39-43
X	WO2006/010749 (VAN BRANDT, SFA et al) 2 February, 2006 Whole document Claims 1, 5, 8	1, 6-12, 14, 39, 40, 42
X	WO2006/017214 (CHAKRAVARTY, PK et al) 16 February 2006 Whole document Claims 1, 4-10	1, 6-11, 13, 14, 21-26, 39, 40, 42
X	WO2006/123121 (MOFFAT, DFC et al) 23 November 2006 Whole document Claims 1, 14-20	1, 4-32, 39, 40, 42
X	WO2005/040161 (STUNKEL, W et al) 5 May 2005 Whole document Claims 1, 35-46, 48-51, 53-58, 64-75	1-3, 5-15, 18-26, 33-35, 39-43
X	US2005/0250784 (ANANDAN, SK et al), 10 November 2005 Whole document Abstract, Claims 1, 28, 31, 32	1, 2, 6-26, 33-35, 39, 40, 42
X	WO2007/109178 (BUGGY, JJ et al) 27 September 2007 Whole document Claims 1, 45-50	1, 6-14, 21-26, 39-43
X	WO2006/101455 (LEE, KC et al) 28 September 2006 Page 25 lines 1-8 Claims 1, 41, 48-51	1, 6-14, 21, 22, 39-43
P, X	WO2008/15263 (CAI, X et al) 25 September 2008 Claims 1, 8, 12, 13	1, 4-14, 16, 18-26, 39, 40, 42
P, X	WO2008/115262 (QIAN, C et al) 25 September 2008 Claims 1, 9, 12	1-16, 21, 22, 27, 28, 31-35, 37-39, 40, 42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2008/001911**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the 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. ☒ Claim Nos. : 40-43
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

Claims 40-43 are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. However, this Authority has carried out a search based on the alleged effects or purposes/uses of the product defined in claims 40-43.
2. ☒ Claim Nos. : 1-26, 39 (in part)
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 :

Claims 1-26, as written, encompasses an extremely wide range of compounds that rendered a meaningful search impossible. The search was therefore limited to the compounds which are fully supported by the examples with M = C(O)NHOH, pharmaceutical compositions of said compounds and the inhibition of HDAC by said compounds and compositions.
3. ☐ Claim Nos. :
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :

From formula I, no significant structural element can be readily ascertained and thus no special technical feature can be determined. Lack of unity exists between all of the various combinations. Therefore, the first claimed invention would be considered to encompass the first mentioned structure for each variable, that is W(X) is aryl, W is N, M is C(O)NHOH, R is H, L is aryl and Y is H.

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 claim 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 claim Nos. :

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2008/001911

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO 2004073599A2	02-09-2004	BR PI0407587A	14-02-2006
		CA 2516328A1	02-09-2004
		EP 1596846A2	23-11-2005
		JP 2006517960T	03-08-2006
		MX PA05008106A	21-09-2005
		US 2004229817A1	18-11-2004
		WO 2004073599A3	23-12-2004
WO 8903818A1	05-05-1989	AU 2909289A	23-05-1989
		EP 0316630A1	24-05-1989
		US 5155110A	13-10-1992
		ZA 8807696A	27-06-1990
WO 2004013130A1	12-02-2004	AU 2003255724A1	23-02-2004
		BR 0313371A	05-07-2005
		CA 2494114A1	12-02-2004
		CN 1684957A	19-10-2005
		EC SP055636A	30-05-2005
		EP 1525199A1	27-04-2005
		GB 0218040D0	11-09-2002
		GB 0310462D0	11-06-2003
		IL 166603D0	15-01-2006
		JP 2005539001T	22-12-2005
		KR 20050034732A	14-04-2005
		MX PA05001334A	08-09-2005
		NO 20051107A	20-04-2005
		PL 374970A1	14-11-2005
		RU 2005105696A	10-11-2005
		US 2006122234A1	08-06-2006
		UY 27921A1	27-02-2004
WO 2005014588A1	17-02-2005	GB 0318117D0	03-09-2003
		GB 0327843D0	07-01-2004
WO 2005034880A2	21-04-2005	AU 2004280264A1	21-04-2005
		AU 2004280264A2	21-04-2005
		CA 2542096A1	21-04-2005
		CN 1901902A	24-01-2007
		EP 1677731A2	12-07-2006
		JP 2007508318T	05-04-2007
		US 2007213392A1	13-09-2007
		WO 2005034880A3	01-09-2005
WO 2006101454A1	28-09-2006	None	
CA 2633100A1	26-07-2007	AU 2007206948A1	26-07-2007
		EP 1979328A1	15-10-2008
		US 2009036463A1	05-02-2009
		WO 2007082880A1	26-07-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2008/001911

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US 2005197336A1	08-09-2005	AU 2005221134A1	22-09-2005
		CA 2558243A1	22-09-2005
		EP 1755601A2	28-02-2007
		JP 2007527914T	04-10-2007
		US 2005250784A1	10-11-2005
		WO 2005086898A2	22-09-2005
		WO 2005086898A3	09-02-2006
WO 2006010749A2	02-02-2006	AR 050189A1	04-10-2006
		AU 2005266311A1	02-02-2006
		BR PI0513891A	20-05-2008
		CA 2572971A1	02-02-2006
		CN 1993356A	04-07-2007
		EP 1776358A2	25-04-2007
		JP 2008508234T	21-03-2008
		KR 20070043978A	26-04-2007
		MX 2007001119A	15-03-2007
		NO 20071117B	27-02-2007
		US 2007135424A1	14-06-2007
		WO 2006010749A3	08-06-2006
WO 2006017214A2	16-02-2006	AU 2005271841A1	16-02-2006
		CA 2573369A1	16-02-2006
		CN 1997626A	11-07-2007
		EP 1789381A2	30-05-2007
		JP 2008505969T	28-02-2008
		US 2008015190A1	17-01-2008
		WO 2006017214A3	01-06-2006
WO 2006123121A1	23-11-2006	AU 2006248788A1	23-11-2006
		CA 2605050A1	23-11-2006
		CN 101163696A	16-04-2008
		EP 1881977A1	30-01-2008
		GB 0510204D0	22-06-2005
		GB 0618717D0	01-11-2006
		GB 2429707A	07-03-2007
		GB 2429707B	13-06-2007
		JP 2008540623T	20-11-2008
		KR 20080016539A	21-02-2008
		MX 2007013066A	11-01-2008
WO 2005040161A1	06-05-2005	EP 1682538A1	26-07-2006
		US 2007167499A1	19-07-2007
US 2005250784A1	10-11-2005	AU 2005221134A1	22-09-2005
		CA 2558243A1	22-09-2005
		EP 1755601A2	28-02-2007
		JP 2007527914T	04-10-2007
		US 2005197336A1	08-09-2005
		WO 2005086898A2	22-09-2005
		WO 2005086898A3	09-02-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2008/001911

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO 2007109178A2	27-09-2007	US 2007281934A1 WO 2007109178A3 WO 2007109178A9	06-12-2007 31-07-2008 16-10-2008
WO 2006101455A1	28-09-2006	AR 056187A1 AU 2006225355A1 CA 2602328A1 CN 101218238A EP 1863811A1 EP 1863811A4 JP 2008533198T KR 20080005207A MX 2007011710A US 2008085896A1	26-09-2007 28-09-2006 28-09-2006 09-07-2008 12-12-2007 12-11-2008 21-08-2008 10-01-2008 20-11-2007 10-04-2008
WO 2008015263A2	07-02-2008	AR 082193A1 CL 22592007A1 WO 2008015263A3	22-10-2008 18-04-2008 15-05-2008
WO 2008115262A2	25-09-2008	US 2008234297A1 WO 2008115262A3	25-09-2008 24-12-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 0 7 D 333/24	(2006.01)	A 6 1 K 31/343		4 C 0 5 6
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	C 0 7 D 333/24		4 C 0 6 3
C 0 7 D 317/60	(2006.01)	A 6 1 K 31/381		4 C 0 6 9
A 6 1 K 31/36	(2006.01)	C 0 7 D 317/60		4 C 0 7 2
C 0 7 D 207/327	(2006.01)	A 6 1 K 31/36		4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	C 0 7 D 207/327		4 C 2 0 6
C 0 7 D 277/62	(2006.01)	A 6 1 K 31/40		4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	C 0 7 D 277/62		
C 0 7 D 213/64	(2006.01)	A 6 1 K 31/428		
A 6 1 K 31/4418	(2006.01)	C 0 7 D 213/64		
C 0 7 D 231/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/4418		
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	C 0 7 D 231/12	B	
C 0 7 D 261/18	(2006.01)	A 6 1 K 31/415		
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	C 0 7 D 261/18		
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/42		
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	C 0 7 D 417/04		
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/427		
C 0 7 D 513/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/454		
A 6 1 K 31/429	(2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 3 1	
C 0 7 D 267/20	(2006.01)	A 6 1 K 31/429		
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	C 0 7 D 267/20		
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/553		
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377		
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	C 0 7 D 401/04		
C 0 7 D 277/20	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439		
C 0 7 D 277/56	(2006.01)	C 0 7 D 277/56		
C 0 7 D 277/44	(2006.01)	C 0 7 D 277/44		
C 0 7 D 307/85	(2006.01)	C 0 7 D 307/85		
C 0 7 D 307/84	(2006.01)	C 0 7 D 307/84		
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709		
C 0 7 D 213/61	(2006.01)	C 0 7 D 213/61		
C 0 7 D 213/56	(2006.01)	C 0 7 D 213/56		
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505		
C 0 7 D 239/28	(2006.01)	C 0 7 D 239/28		
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14		
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506		
C 0 7 C 311/29	(2006.01)	C 0 7 C 311/29		
C 0 7 C 311/16	(2006.01)	C 0 7 C 311/16		

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

(74)代理人 100097870

- 弁理士 梶原 斎子
(74)代理人 100140556
弁理士 新村 守男
(74)代理人 100114719
弁理士 金森 久司
(74)代理人 100143258
弁理士 長瀬 裕子
(74)代理人 100124969
弁理士 井上 洋一
(74)代理人 100132492
弁理士 弓削 麻理
(74)代理人 100163485
弁理士 渡邊 義敬
(72)発明者 マライス、タミー
カナダ国、ケベック、カークランド、デス ヒロンデレス 6 6
(72)発明者 モラデイ、オスカー
カナダ国、ケベック、カークランド、ローランド - ラニエル 2 7
(72)発明者 アジャミアン、アラン
カナダ国、ケベック、モントリオール、ジャスパー アベニュー 1 5 2
(72)発明者 テッシアー、ピエール
カナダ国、オンタリオ、ホークスベリー、ウルフ ストリート 4 9 1
(72)発明者 スミル、デイビッド
カナダ国、ケベック、モントリオール、リブ ボワゼ ナンバー 9 0 7 - 3 8 0
(72)発明者 フレシェット、シルヴィー
カナダ国、ケベック、ヴェルダン、リュ エテル 3 6 9 3
(72)発明者 マシャラーニー、ロジャー
カナダ国、ケベック、ラバル、アベニュー ジョーダン 1 6 5 5
(72)発明者 レイト、シルヴァーナ
カナダ国、ケベック、カークランド、ローランド - ラニエル 2 7
(72)発明者 ボリユー、パトリック
カナダ国、ケベック、ラバル、ブレース ドゥ モナコ 7 2 4、アパートメント 8 7
(72)発明者 デジール、ロバート
カナダ国、ケベック、モン - ロワイヤル、チェスター アベニュー 5 4 6
(72)発明者 マンキューソ、ジョン
カナダ国、ケベック、ヴォードルイス - ドリオン、ヴァルワ ストリート 5 0 0、ユニット
4

F ターム(参考) 4C022 DA06

4C023 EA15

4C033 AD03

4C037 QA13 SA02

4C055 AA01 BA01 BA02 BA39 BA42 BB02 CA02 CA08 CA58 CB15
DA01

4C056 AA01 AA03 AB01 AC01 AC03 AD01 AD06 AE03 AE04 FA07
FA11 FA16 FB19

4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 CC22 CC29 CC62 CC76 CC81 CC92
CC94 DD10 DD12 DD14 DD62 EE01

4C069 AC05 BB08 BD08

4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 DD05 EE13 FF05 GG09 HH02 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA05 BA06 BA13 BB02 BC05 BC17 BC36
BC42 BC66 BC82 BC84 CB27 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09

	GA12	MA01	MA04	NA14	NA15	ZC20			
4C206	AA01	AA02	AA03	HA16	MA01	MA04	NA14	NA15	ZC20
4H006	AA01	AA03	AB20						