

(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2015-504056

(P2015-504056A)

(43) 公表日 平成27年2月5日(2015.2.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 259/06 (2006.01)	C O 7 C 259/06	4 C O 5 4
A61K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C O 5 5
A61K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	4 C O 6 3
A61K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C O 7 6
A61K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	4 C O 8 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 133 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-550354 (P2014-550354)	(71) 出願人	509181220
(86) (22) 出願日	平成24年12月19日 (2012.12.19)		ファーマサイクリックス, インク.
(85) 翻訳文提出日	平成26年8月27日 (2014.8.27)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/070671		085, サニーベイル, イースト アーク
(87) 国際公開番号	W02013/101600		エス アベニュー 995
(87) 国際公開日	平成25年7月4日 (2013.7.4)	(74) 代理人	100082072
(31) 優先権主張番号	61/581, 459		弁理士 清原 義博
(32) 優先日	平成23年12月29日 (2011.12.29)	(72) 発明者	ヴァーナー, エリック
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 94002 カリフォル
			ニア州 ベルモント ノートル・ダム・ア
			ベニュー 1521
		(72) 発明者	チェン, ウェイ
			アメリカ合衆国 94539 カリフォル
			ニア州 フリーモント ウォルデン・コー
			ト 1668
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒストンデアセチラーゼ8の阻害剤としての珪皮酸ヒドロキシアミド

(57) 【要約】

本明細書には、ヒストンデアセチラーゼ8 (H D A C 8) の活性を阻害する、化合物およびそのような化合物を含む医薬組成物が記載される。本明細書にはまた、H D A C 8 活性の阻害から恩恵を受けるであろう疾患または疾病の処置のために、そのようなH D A C 8 阻害剤を、単独で又は他の化合物と組み合わせて使用する方法が記載される。

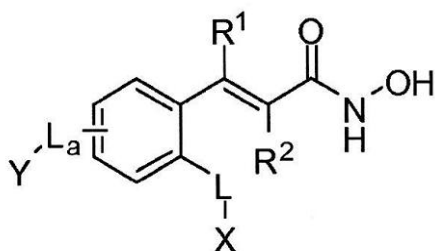
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 I の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な N - オキシド、または薬学的に許容可能なプロドラッグであって：

【化 1】



式 I

式中：

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、OH、ハロゲン、または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

L および L_a は、各々独立して、単結合、O、S、 NR^3 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $NHS(=O)_2$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキレン -、 $-C_2 - C_6$ アルケニレン -、 $-C_2 - C_6$ アルキニレン -、 $-C_1 - C_6$ ヘテロアルキレン -、 $-C_1 - C_6$ アルキレン - O -、 $-C_1 - C_3$ アルキレン - O - $C_1 - C_3$ アルキレン -、 $-C_1 - C_6$ アルキレン - NR^3 -、 $-C_1 - C_3$ アルキレン - NR^3 - $C_1 - C_3$ アルキレン -、 $-C_1 - C_6$ アルキレン - $C(=O)NR^3$ -、 $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C(=O)NR^3$ - $C_1 - C_3$ アルキレン -、 $-C_1 - C_6$ アルキレン - $NR^3C(=O)-$ 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン - $NR^3C(=O)-C_1 - C_3$ アルキレン -、 $-C_1 - C_6$ アルキレン - S -、 $-C_1 - C_3$ アルキレン - S - $C_1 - C_3$ アルキレン -、 $-C - C_1 - C_6$ アルキレン - $S(=O)-$ 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン - $S(=O)-C_1 - C_3$ アルキレン、 $-C_1 - C_6$ アルキレン - $S(=O)_2-$ 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン - $S(=O)_2-C_1 - C_3$ アルキレン、 $-C(=O)-$ 、または $-C(=O)-C_1 - C_6$ アルキレンであり；

X は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、および $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、 X は、置換されると、 X は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NH-C(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

Y は、H、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、および $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、 Y は、置換されると、 Y は、ハロゲン、 $C_1 -$

10

20

30

40

50

C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ フルオロアルコキシ、アミノ C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₃ アルキルアミノ C₁ - C₃ アルコキシ、ヒドロキシ C₁ - C₃ アルキルアミノ C₁ - C₃ アルコキシ、C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル C₁ - C₃ アルコキシ、C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル C₁ - C₂ アルキル、-CN、-NO₂、-CO₂R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-S-R¹¹、-S(=O)-R¹¹、-S(=O)₂-R¹¹、-NR¹⁰C(=O)-R¹¹、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂-R¹¹、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)O-R¹¹、-OC(=O)O-R¹¹、-NHC(=O)NH-R¹¹、-OC(=O)-R¹¹、-N(R¹⁰)₂、-C₁-C₂ アルキル N(R¹⁰)₂、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ フルオロアルキル、C₂-C₆ アルケニル、C₂-C₆ アルキニル、C₁-C₆ ヘテロアルキル、C₃-C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₂-C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

R¹⁰ は、水素、または C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R¹¹ は、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R³ は、H、C₁ - C₆ アルキル、フェニルまたはベンジルである、ことを特徴とする化合物。

【請求項 2】

R¹ および R² は、各々独立して、Hであることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

L は、O または S であることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X は、置換または非置換のアリールであることを特徴とする、請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

アリールは、フェニルであることを特徴とする、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

フェニルは、少なくとも 1 つの Cl、Br、I、または F によって置換されることを特徴とする、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

フェニルは、Cl、Br、I、または F の少なくとも 2 つによって置換されることを特徴とする、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

フェニルは、少なくとも 1 つの C₁ - C₆ アルキルによって置換されることを特徴とする、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 9】

C₁ - C₆ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、または tert-ブチルであることを特徴とする、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

C₁ - C₆ アルキルは、メチルであることを特徴とする、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

フェニルは、少なくとも 1 つの C₁ - C₆ アルコキシによって置換されることを特徴とする、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

C₁ - C₆ アルコキシは、メトキシまたはエトキシから選択されることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

X は、置換または非置換のヘテロアリールであることを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

ヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、4 - アザインドリル、5 - アザインドリル、6 - アザインドリル、7 - アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル、チオフェノピリジニル、およびフロピリジニルであることを特徴とする、請求項 1 3 に記載の化合物。

10

【請求項 1 5】

ヘテロアリールは、ピリジニルであることを特徴とする、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

X は、置換または非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキルであることを特徴とする、請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 1 7】

C₃ - C₁₀ シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルであることを特徴とする、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

X は、置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキルであることを特徴とする、請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキルは、キノリジニル、ジオキシニル、ペリリジニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、チアジニル、テトラヒドロピリジニル、ペラジニル、オキサジナノニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロオキサゾリル、オキシラニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ジヒドロチエニル、イミダゾリジノニル、ピロリジノニル、ジヒドロフランニル、ジオキサラノニル、チアゾリジニル、ペリリジノニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびテトラヒドロチエニルであることを特徴とする、請求項 1 8 に記載の化合物。

30

【請求項 2 0】

C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキルは、ペリリジニルであることを特徴とする、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

ペリリジニルは、-CO₂R¹⁰、-C(=O)R¹¹または-C(=O)N(R¹⁰)₂によって置換されることを特徴とする、請求項 2 0 に記載の化合物。

40

【請求項 2 2】

ペリリジニルは、-C(=O)R¹¹によって置換されることを特徴とする、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R¹¹ は、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキルであることを特徴とする、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

C₁ - C₆ アルキルは、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、

50

イソブチルまたは *tert*-ブチルであることを特徴とする、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

C₁ - C₆ アルキルは、メチルまたはイソ-プロピルであることを特徴とする、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

R¹¹ は、置換または非置換のアリールであることを特徴とする、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 27】

アリールは、フェニル基であることを特徴とする、請求項 26 に記載の化合物。

10

【請求項 28】

R¹¹ は、置換または非置換のヘテロアリールであることを特徴とする、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 29】

ヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、4-アザインドリル、5-アザインドリル、6-アザインドリル、7-アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、チオフエノピリジニル、およびフロピリジニルであることを特徴とする、請求項 28 に記載の化合物。

20

【請求項 30】

ヘテロアリールは、ピリジニルまたはフラニルであることを特徴とする、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

(E)-N-ヒドロキシ-3-(2-(3-メトキシフェノキシ)フェニル)アクリルアミド；(E)-3-(2-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド；(E)-N-ヒドロキシ-3-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(E)-N-ヒドロキシ-3-(2-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(E)-N-ヒドロキシ-3-(2-(4-メトキシフェノキシ)フェニル)アクリルアミド；(E)-3-(2-(3-クロロフェノキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド；(E)-3-(2-(3,4-ジクロロフェノキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド；(E)-N-ヒドロキシ-3-(2-(*m*-トリルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(E)-N-ヒドロキシ-3-(2-(フェノキシフェニル)アクリルアミド；(E)-N-ヒドロキシ-3-(2-(*p*-トリルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(E)-3-(2-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド；(E)-3-(2-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド；(S,E)-3-(2-(1-ベンゾイルピペリジン-3-イルオキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド；(S,E)-3-(2-(1-アセチルピペリジン-3-イルオキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド；(S,E)-N-ヒドロキシ-3-(2-(1-イソブチリルピペリジン-3-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(E)-3-(2-(1-(フラン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド；(E)-3-(2-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド；(E)-N-ヒドロキシ-3-(2-(1-イソブチリルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(E)-3-(2-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルア

30

40

50

ミド；(E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - ニコチノイルピペリジン - 4 - イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(R, E) - 3 - (2 - (1 - アセチルピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(S, E) - 3 - (2 - (1 - (フラン - 2 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(R, E) - 3 - (2 - (1 - (フラン - 2 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(R, E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - イソブチリルピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(R, E) - 3 - (2 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(R, E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - ニコチノイルピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(S, E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - ニコチノイルピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(E) - N - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 3 - (3 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - オキソプロブ - 1 - エニル)フェニル)ニコチンアミド；(E) - 3 - (5 - アセトアミド - 2 - (4 - フルオロフェノキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (5 - アセトアミド - 2 - (3 - クロロフェノキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - N - (4 - (3 - クロロフェノキシ) - 3 - (3 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - オキソプロブ - 1 - エニル)フェニル)ニコチンアミド；(E) - N - (4 - (3 - フルオロフェノキシ) - 3 - (3 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - オキソプロブ - 1 - エニル)フェニル)ニコチンアミド；(E) - N - (4 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 3 - (3 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - オキソプロブ - 1 - エニル)フェニル)ニコチンアミド；(E) - 3 - (5 - アセトアミド - 2 - (3 - フルオロフェノキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 5 - (メチルスルホンアミド)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 5 - (メチルスルホンアミド)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (2 - モルフォリノエトキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (2 - メトキシエトキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - メトキシエトキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (4 - (2 - アセトアミドエトキシ) - 2 - (3 - クロロフェノキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - フルオ

10

20

30

40

50

ロフェノキシ) - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド; (E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド; (E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド; (E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド; (E) - 3 - (4 - (2 - アセトアミドエトキシ) - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド; (E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド; (E) - 3 - (2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド; (E) - 3 - (4 - (2 - アセトアミドエトキシ) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド; (E) - 3 - (2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 4 - (2 - モルフォリノエトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド; (E) - 3 - (2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド; から選択される化合物、その活性な代謝物質、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な N - オキシド、または薬学的に許容可能なプロドラッグ。

10

【請求項 3 2】

(a) 請求項 1 乃至 3 1 のいずれかの化合物、またはその活性な代謝物質、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な N - オキシド、または薬学的に許容可能なプロドラッグ、および (b) 薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、または担体、を含む医薬組成物。

20

【請求項 3 3】

医薬組成物は、静脈注射、皮下注射、経口投与、吸入、経鼻投与、局所投与、経眼投与または経耳投与のために製剤されることを特徴とする、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

医薬組成物は、錠剤、丸薬、カプセル剤、液体、吸入剤、鼻スプレー溶液、坐薬、懸濁液、ゲル剤、コロイド剤、分散剤、懸濁液、溶液、エマルジョン、軟膏、ローション剤、点眼剤または点鼻剤であることを特徴とする、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 3 5】

必要としている哺乳動物において T 細胞性リンパ腫または白血病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の請求項 1 乃至 3 1 の化合物を含有している医薬組成物を、哺乳動物に投与する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項 3 6】

アバレリクス; アルデスロイキン; アルデスロイキン; アレムツズマブ; アリトレチノイン; アロプリノール; アルトレタミン; アミホスチン; アナストロゾール; 三酸化ヒ素; アスパラギナーゼ; アザシチジン; ベバシズマブ; ベキサロテン; プレオマイシン; ボルテゾミブ; ブスルファン; ブスルファン; カルステロン; カペシタビン; カルボプラチン; カルマスチン; カルマスチン; セレコキシブ; セツキシマブ; クロラムブシル; シスプラチン; クラドリビン; クロファラビン; シクロホスファミド; シタラビン; シタラビン リポソーマル; ダカルバジン; ダクチノマイシン; ダーベポエチンアルファ; ダサチニブ; ダウノルビシン リポソーマル; ダウノルビシン; ダウノルビシン; デシタビン; デニロイキン; デクスラゾキサソ; ドセタキセル; ドキソルビシン; ドキソルビシン リポソーマル; プロピオン酸ドロモスタノロン; エビルビシン; エビルビシン; エポエチンアルファ; エルロチニブ; エストラムスチン; リン酸エトボシド; エトボシド; エキセメスタン; フィルグラスチム; フロクスウリジン; フルダラビン; フルオロウラシル; フルベストラント; ゲフィチニブ; ゲムシタビン; ゲムツズマブオゾガマイシン; 酢酸ゴセレリン; 酢酸ヒストレリン; ヒドロキシ尿素; イブリットモマブチウクセタン; イダルビシン; イホスファミド; メシル酸イマチニブ; インターフェロニンアルファ 2 a; インターフ

40

50

エロンアルファ - 2 b ; イリノテカン ; レナリドミド ; レトロゾール ; ロイコボリン ; 酢酸ロイプロリド ; レバミソール ; ロムスチン ; メクロレタミン、ナイトロジェンマスタード ; 酢酸メゲストロール ; メルファラン ; メルカプトプリン ; メトトレキサート ; メトキサレン ; マイトマイシン C ; マイトマイシン C ; ミトタン ; ミトキサントロン ; ナンドロロンフェンプロピオネート ; ネララビン ; ノフェツモマブ ; オブレルベキン ; オキサリプラチン ; パクリタキセル ; パクリタキセル ; パクリタキセルタンパク質結合粒子 ; パリフェルミン ; パミドロネート ; パニツムマブ ; ペガデマーズ ; ペガスバルガーゼ ; ペグフィグラスチム ; ペメトレキセドナトリウム ; ペントスタチン ; ビボプロマン ; プリカマイシン、ミトラマイシン ; ポルフィマーナトリウム ; プロカルバジン ; キナクリン ; ラスプリカーゼ ; リツキシマブ ; サルグラモスチム ; サルグラモスチム ; ソラフェニブ ; ストレプトゾシン ; リンゴ酸スニチニブ ; タモキシフェン ; テモゾロミド ; テニボシド ; テストラクトン ; サリドマイド ; チオグアニン ; チオテバ ; トボテカン ; トレミフェン ; トシツモマブ ; トシツモマブ / I - 131 トシツモマブ ; トラスツズマブ ; トレチノイン ; ウラシルマスタード ; バルルピシン ; ビンブラスチン ; ピンクリスチン ; ビノレルビン ; ポリノスタット ; ゾレドロネート ; およびゾレドロネ酸、の中から選択される第 2 治療薬を、哺乳動物に投与する工程をさらに含むことを特徴とする、請求項 35 に記載の方法、

10

【請求項 37】

哺乳動物において T 細胞性リンパ腫または白血病を処置するための、請求項 1 乃至 31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 38】

哺乳動物において T 細胞性リンパ腫または白血病を処置するための薬剤の製造における請求項 1 乃至 31 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 39】

哺乳動物においてインターロイキン - 1 ベータ (IL - 1 b) または IL - 18 によって媒介された疾患または疾病を処置する方法であって、該方法は、治療上有効な量の請求項 1 乃至 31 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な N - オキシド、薬学的に活性な代謝物質、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を、哺乳動物に投与する工程を含むことを特徴とする方法。

30

【請求項 40】

疾患または疾病は、変形性関節症、関節リウマチ、化膿性関節炎、痛風、偽痛風、若年性関節炎、スティル病、強直性脊椎症、全身性紅斑性狼瘡 (SLE)、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病、乾癬性関節炎、反応性関節炎 (ライター症候群)、ヘモクロマトーシス、肝炎、ヴェーゲナー肉芽腫症、家族性地中海熱 (FMF)、HIDS (高免疫グロブリン血症 D および自己炎症症候群)、TRAPS (TNF - アルファ受容体関連の自己炎症症候群)、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、回帰熱、貧血症、白血球増加症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、および筋痛、の中から選択されることを特徴とする、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

タクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノール酸、または FTY720、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルオロビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、

40

50

トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、CS-502、JTE-522、L745, 337およびNS398、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、オーロフィン、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、ミノサイクリン、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターロイキン-2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン、抗ロイコトリエン、ベータ-アゴニスト、テオフィリン、および抗コリン薬、から選択される第2治療薬を、哺乳動物に投与する工程をさらに含むことを特徴とする、請求項40に記載の方法。

10

【請求項42】

哺乳動物においてインターロイキン-1ベータ(IL-1 β)またはIL-18によって媒介された疾患または疾病を処置するための請求項1乃至31のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項43】

哺乳動物においてインターロイキン-1ベータ(IL-1 β)またはIL-18によって媒介された疾患または疾病を処置するための薬剤の製造における請求項1乃至31のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

< 関連出願 >

本出願は、2011年12月29日に出願の、米国仮特許出願第61/581,459号(発明の名称「ヒストンデアセチラーゼ8の阻害剤としての珪皮酸ヒドロキシアミド」)の利益を主張し、その全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書には、ヒストンデアセチラーゼ8の活性を阻害するための、化合物、そのような化合物を作る方法、そのような化合物を含む医薬組成物および薬剤、およびそのような化合物を使用する方法が記載される。

【背景技術】

30

【0003】

ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)は、ヌクレオソーム内でクロマチンの構造を構成し調整するタンパク質であるヒストンからのアセチル基の除去を触媒する。クロマチン結合ヒストンのHDAC媒介性の脱アセチル化は、ゲノムの全体にわたって様々な遺伝子の発現を調節する。重要なことに、HDACは、他の健康状態と同様に、癌にも関連している。現在まで、11の主要なHDACアイソフォームが記載されている(HDAC1-11)。HDACは、2つのクラスへと分類される。クラスIのHDACは、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8およびHDAC11を含む。クラスIIのHDACは、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9およびHDAC10を含む。アイソフォーム選択的である小分子HDAC阻害剤は、毒性が減少した治療薬、およびHDACアイソフォームの生態を調査するためのツールとして有用である。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

1つの態様において、本明細書には、置換された珪皮酸ヒドロキシアミド化合物および他のHDAC8阻害剤、それらの薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、薬学的に活性な代謝物質、薬学的に許容可能なプロドラッグ、および薬学的に許容可能な溶媒和物が提供される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、HDAC8活性を阻害する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、哺乳動物を処置するために使用され、ここでHDAC8活性の阻害は、利益をもたらす。

50

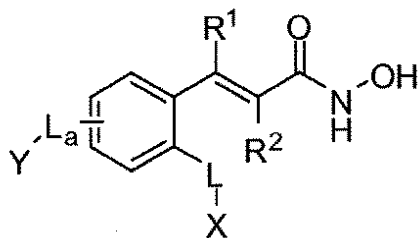
本明細書に記載される化合物は、H D A C 8 阻害剤である。

【 0 0 0 5 】

1つの態様において、本明細書には、式 (I) の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な塩 N - オキシド、または薬学的に許容可能な塩プロドラッグが記載され：

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】



式 (I);

式中：

R¹ および R² は、各々独立して、H、OH、ハロゲン、または C₁ - C₆ アルキルであり；

L および L_a は、各々独立して、単結合、O、S、NR³、-NR¹⁰C(=O)-R¹¹、S(=O)、S(=O)₂、NHS(=O)₂、-C₁-C₆ アルキレン-、-C₂-C₆ アルケニレン-、-C₂-C₆ アルキニレン-、-C₁-C₆ ヘテロアルキレン-、-C₁-C₆ アルキレン-O-、-C₁-C₃ アルキレン-O-C₁-C₃ アルキレン-、-C₁-C₆ アルキレン-NR³-、-C₁-C₃ アルキレン-NR³-C₁-C₃ アルキレン-、-C₁-C₆ アルキレン-C(=O)NR³-、-C₁-C₃ アルキレン-C(=O)NR³-C₁-C₃ アルキレン-、-C₁-C₆ アルキレン-NR³C(=O)-、-C₁-C₃ アルキレン-NR³C(=O)-C₁-C₃ アルキレン-、-C₁-C₆ アルキレン-S-、-C₁-C₃ アルキレン-S-C₁-C₃ アルキレン-、-C₁-C₆ アルキレン-S(=O)-、-C₁-C₃ アルキレン-S(=O)-C₁-C₃ アルキレン-、-C₁-C₆ アルキレン-S(=O)₂-、-C₁-C₃ アルキレン-S(=O)₂-C₁-C₃ アルキレン-、-C(=O)-、または -C(=O)-C₁-C₆ アルキレンであり；

X は、アリール、ヘテロアリール、C₃-C₁₀ シクロアルキル、および C₂-C₁₀ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、X は、置換されると、X は、ハロゲン、C₁-C₆ アルコキシ、C₁-C₆ フルオロアルコキシ、アミノ C₁-C₆ アルコキシ、C₁-C₃ アルキルアミノ C₁-C₃ アルコキシ、ヒドロキシ C₁-C₃ アルキルアミノ C₁-C₃ アルコキシ、C₂-C₈ ヘテロシクロアルキル C₁-C₃ アルコキシ、C₂-C₈ ヘテロシクロアルキル C₁-C₂ アルキル、-CN、-NO₂、-CO₂R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-S-R¹¹、-S(=O)-R¹¹、-S(=O)₂-R¹¹、-NR¹⁰C(=O)-R¹¹、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂-R¹¹、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)O-R¹¹、-OC(=O)O-R¹¹、-NHC(=O)NH-R¹¹、-OC(=O)-R¹¹、-N(R¹⁰)₂、-C₁-C₂ アルキル N(R¹⁰)₂、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ フルオロアルキル、C₂-C₆ アルケニル、C₂-C₆ アルキニル、C₁-C₆ ヘテロアルキル、C₃-C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₂-C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

Y は、H、または C₁-C₆ アルキル、-CO₂R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-NR¹⁰C(=O)-R¹¹、-C(=O)N(R¹⁰)₂、アリール、ヘテロアリール、C

10

20

30

40

50

$C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、および $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、Y は、置換されると、Y は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

R^{10} は、水素、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R^{11} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R^3 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニルまたはベンジルである。

【0007】

任意のおよびすべての実施形態に関して、置換基は、挙げられる代替物のサブセットの中から選択される。例えば、幾つかの実施形態では、 R^1 は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである。幾つかの他の実施形態では、 R^2 は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである。他の実施形態では、 R^1 および R^2 は、各々水素である。

【0008】

1つの実施形態では、L は、O または S である。

【0009】

別の実施形態では、X は、置換または非置換のアリールである。また別の実施形態では、アリールは、フェニルである。

【0010】

さらなる実施形態では、フェニルは、少なくとも1つのCl、Br、I、またはFによって置換される。またさらなる実施形態では、フェニルは、Cl、Br、I、またはFの少なくとも2つによって置換される。

【0011】

1つの実施形態では、フェニルは、少なくとも1つの $C_1 - C_6$ アルキルによって置換される。別の実施形態において、 $C_1 - C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、またはtert-ブチルである。

【0012】

さらに別の実施形態では、 $C_1 - C_6$ アルキルは、メチルである。

【0013】

さらなる実施形態では、フェニルは、少なくとも1つの $C_1 - C_6$ アルコキシによって置換される。またさらなる実施形態では、 $C_1 - C_6$ アルコキシは、メトキシまたはエトキシから選択される。

【0014】

1つの実施形態では、X は、置換または非置換のヘテロアリールである。別の実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル

10

20

30

40

50

、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、4 - アザインドリル (a z a i n d o l y l)、5 - アザインドリル、6 - アザインドリル、7 - アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イミダゾ (i m i d a z o) [1 , 2 - a] ピリジニル、チオフェノピリジニル (t h i o p h e n o p y r i d i n y l)、およびフロピリジニルである。

【 0 0 1 5 】

また別の実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジニルである。

10

【 0 0 1 6 】

さらなる実施形態では、X は、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。またさらなる実施形態では、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。

【 0 0 1 7 】

1 つの実施形態では、X は、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルである。

【 0 0 1 8 】

別の実施形態では、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルは、キノリジニル、ジオキシニル、ピペリジニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、チアジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、オキサジナノニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロオキサゾリル、オキシラニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ジヒドロチエニル、イミダゾリジノニル、ピロリジノニル、ジヒドロフラノニル、ジオキサラノニル、チアゾリジニル、ピペリジノニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびテトラヒドロチエニルである。また別の実施形態では、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルは、ピペリジニルである。さらなる実施形態では、ピペリジニルは、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ または $-C(=O)N(R^{10})_2$ によって置換される。またさらなる実施形態では、ピペリジニルは、 $-C(=O)R^{11}$ によって置換される。

20

【 0 0 1 9 】

1 つの実施形態では、 R^{11} は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルである。別の実施形態では、 $C_1 - C_6$ アルキルは、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチルまたは tert - ブチルである。

30

【 0 0 2 0 】

また別の実施形態では、 $C_1 - C_6$ アルキルは、メチルまたはイソ - プロピルである。

【 0 0 2 1 】

さらなる実施形態では、 R^{11} は、置換または非置換のアリールである。またさらなる実施形態では、アリールは、フェニル基である。

【 0 0 2 2 】

1 つの実施形態では、 R^{11} は、置換または非置換のヘテロアリールである。別の実施形態は、ヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、4 - アザインドリル、5 - アザインドリル、6 - アザインドリル、7 - アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル、チオフェノピリジニル、およびフロピリジニルである。また別の実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジニルまたはフラニルである。

40

50

【 0 0 2 3 】

1つの態様では、化合物は、(E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (3 - メトキシフェノキシ)フェニル)アクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - フルオロフェノキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (4 - メトキシフェノキシ)フェニル)アクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (m - トリルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - フェノキシフェニル)アクリルアミド；(E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (p - トリルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(S, E) - 3 - (2 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(S, E) - 3 - (2 - (1 - アセチルピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(S, E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - イソブチルピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (1 - (フラン - 2 - カルボニル)ピペリジン - 4 - イルオキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - イソブチルピペリジン - 4 - イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イルオキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - ニコチノイルピペリジン - 4 - イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(R, E) - 3 - (2 - (1 - アセチルピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(S, E) - 3 - (2 - (1 - (フラン - 2 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(R, E) - 3 - (2 - (1 - (フラン - 2 - カルボニル)ピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(R, E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - イソブチルピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(R, E) - 3 - (2 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(R, E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - ニコチノイルピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(S, E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - ニコチノイルピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル)アクリルアミド；(E) - N - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 3 - (3 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - オキソプロブ(oxoprop) - 1 - エニル)フェニル)ニコチンアミド；(E) - 3 - (5 - アセトアミド - 2 - (4 - フルオロフェノキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (5 - アセトアミド - 2 - (3 - クロロフェノキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - N - (4 - (3 - クロロフェノキシ) - 3 - (3 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - オキソプロブ - 1 - エニル)フェニル)ニコチンアミド；(E) - N - (4 - (3 - フルオロフェノキシ) - 3 - (3 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - オキソプロブ - 1 - エニル)フェニル)ニコチンアミド；(E) - N - (4 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 3 - (3 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - オキソプロブ - 1 - エニル)フェニル)ニコチンアミド；(E) - 3 - (5 - アセトアミド - 2 - (3 - フルオロフェノキシ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 5 - (メチルスルホンアミド)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 5 - (メチルスルホンアミド)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノ)フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド；(E) -

3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (2 - モルフォリノエトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (4 - (2 - アセトアミドエトキシ) - 2 - (3 - クロロフェノキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (4 - (2 - アセトアミドエトキシ) - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (4 - (2 - アセトアミドエトキシ) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 4 - (2 - モルフォリノエトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; (E) - 3 - (2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド ; から選択され、それらの活性な代謝物質、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な N - オキシド、または薬学的に許容可能なプロドラッグである。

【 0 0 2 4 】

さらに本明細書には、式 (I)、(I I)、(I I I)、(I I I a)、(I V)、(I V a)、(I V b)、または (I V c) の化合物、あるいはその活性な代謝物質、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な N - オキシド、または薬学的に許容可能なプロドラッグおよび薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、または担体を含む、医薬組成物が開示される。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、静脈注射、皮下注射、経口投与、吸入、経鼻投与、局所投与、経眼投与または経耳投与のために製剤される。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸薬、カプセル剤、液体、吸入剤、鼻スプレー溶液、坐薬、懸濁液、ゲル剤、コロイド剤、分散剤、懸濁液、溶液、エマ

10

20

30

40

50

ルジョン、軟膏、ローション剤、点眼剤、または点鼻剤として製剤される。

【0025】

さらに、本明細書には、本明細書に記載されるH D A C 8 阻害化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN - オキシド、または薬学的に許容可能なプロドラッグおよび薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、または担体を含む医薬組成物が開示される。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、静脈注射、皮下注射、経口投与、吸入、経鼻投与、局所投与、経眼投与または経耳投与のために製剤される。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸薬、カプセル剤、液体、吸入剤、鼻スプレー溶液、坐薬、懸濁液、ゲル剤、コロイド剤、分散剤、懸濁液、溶液、エマルジョン、軟膏、ローション剤、点眼剤、または点鼻剤として製剤される。

10

【0026】

本明細書には、特定の実施形態において、哺乳動物においてT細胞性リンパ腫または白血病を処置する方法が開示され、該方法は、本明細書に記載されるH D A C 8 阻害化合物を投与する工程を含む。1つの態様では、哺乳動物は、ヒトである。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、経口で投与される。

【0027】

1つの態様では、哺乳動物においてT細胞性リンパ腫または白血病を処置するための本明細書に記載されるH D A C 8 阻害化合物の使用がある。1つの態様では、哺乳動物は、ヒトである。幾つかの実施形態では、本明細書で記載される化合物は、経口で投与される。

20

【0028】

1つの態様では、哺乳動物においてT細胞性リンパ腫または白血病を処置するための薬剤の製造における本明細書に記載されるH D A C 8 阻害化合物の使用がある。1つの態様では、哺乳動物は、ヒトである。幾つかの実施形態では、本明細書で記載される化合物は、経口で投与される。

【0029】

本明細書にはまた、必要としている哺乳動物においてインターロイキン - 1 ベータ (I L - 1 b) または I L - 1 8 によって媒介された疾患または疾病を処置する方法が記載され、該方法は、本明細書に記載される治療上有効な量のH D A C 8 阻害化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN - オキシド、薬学的に活性な代謝物質、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を哺乳動物に投与する工程を含む。1つの態様では、疾患または疾病は、変形性関節症、関節リウマチ、化膿性関節炎、痛風、偽痛風、若年性関節炎、スティル病、強直性脊椎症、全身性紅斑性狼瘡 (S L E) 、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病、乾癬性関節炎、反応性関節炎 (ライター症候群) 、ヘモクロマトーシス、肝炎、ヴェーゲナー肉芽腫症、家族性地中海熱 (F M F) 、 H I D S (高免疫グロブリン血症Dおよび自己炎症症候群) 、 T R A P S (T N F - アルファ受容体関連の自己炎症症候群) 、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、回帰熱、貧血症、白血球増加症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、および筋痛、の中から選択される。1つの態様では、方法は、タクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノール酸、またはF T Y 7 2 0 、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルオロピプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキ

30

40

50

シブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、CS-502、JTE-522、L745、337およびNS398、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、オーロフィン(aurofin)、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン(hydroxychloroquine)、ミノサイクリン、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン-、インターフェロン-、インターロイキン-2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン、抗ロイコトリエン、ベータ-アゴニスト、テオフィリン、および抗コリン薬、から選択される第2治療薬を、哺乳動物に投与する工程をさらに含む。1つの態様では、哺乳動物は、ヒトである。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、経口で投与される。

10

【0030】

1つの態様では、本明細書に記載されるHDAC8阻害化合物は、哺乳動物においてインターロイキン-1ベータ(IL-1b)またはIL-18によって媒介された疾患または疾病の処置に使用される。1つの態様では、疾患または疾病は、変形性関節症、関節リウマチ、化膿性関節炎、痛風、偽痛風、若年性関節炎、スティル病、強直性脊椎症、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病、乾癬性関節炎、反応性関節炎(ライター症候群)、ヘモクロマトーシス、肝炎、ヴェーゲナー肉芽腫症、家族性地中海熱(FMF)、HIDS(高免疫グロブリン血症Dおよび自己炎症症候群)、TRAPS(TNF-アルファ受容体関連の自己炎症症候群)、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、回帰熱、貧血症、白血球増加症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、および筋痛、の中から選択される。さらなる態様では、本明細書に記載されるHDAC8阻害化合物は、タクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノール酸、またはFTY720、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルオロビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、CS-502、JTE-522、L745、337およびNS398、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、オーロフィン、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、ミノサイクリン、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン-、インターフェロン-、インターロイキン-2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン、抗ロイコトリエン、ベータ-アゴニスト、テオフィリン、および抗コリン薬、から選択される第2治療薬と組み合わせて使用される。1つの態様では、哺乳動物は、ヒトである。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、経口で投与される。

20

30

40

【0031】

1つの態様では、哺乳動物においてインターロイキン-1ベータ(IL-1b)またはIL-18によって媒介された疾患または疾病を処置するための薬剤の製造における本明細書に記載されるHDAC8阻害化合物の使用がある。1つの態様では、哺乳動物は、ヒトである。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、経口で投与される。

【0032】

HDAC8阻害化合物による処置を含む前述の実施形態のいずれかにおいて、HDAC8阻害化合物の投与に加えて、少なくとも1つの追加の薬剤を投与する工程を含む、さら

50

なる実施形態がある。各薬剤は、同時投与を含む、任意の順序で投与される。

【0033】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、H D A C 8の活性の阻害に、またはH D A C 8の活性の阻害から恩恵を受ける疾患または疾病の処置に使用される。

【0034】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、H D A C 8活性の阻害のための薬剤の製剤に使用される。

【0035】

パッケージング材、パッケージング材内の、本明細書に記載されるH D A C 8阻害化合物、および化合物または組成物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN - オキシド、プロドラッグ、あるいは薬学的に許容可能な溶媒和物が、H D A C 8の活性の阻害に、またはH D A C 8の活性の阻害から利益を得る疾患または疾病の1つ以上の症状の処置、予防または改善に使用されることを示すラベルを含む、製品が提供される。

10

【0036】

本明細書に記載される、方法、化合物、および組成物の他の目的、特徴および利点は、後述する詳細な説明から明らかとなる。しかし、詳細な記載と特定の例は、特定の実施形態を示しているが、本開示の精神および範囲内での様々な変化および変更がこの詳細な記載から明白となるため、例示目的としてのみ与えられることを理解されたい。

【発明を実施するための形態】

【0037】

アセチル化と脱アセチル化によるヒストンタンパク質の共有結合修飾は、クロマチン構造の重要な決定因子および遺伝子発現の制御因子である。ヒストンタンパク質のアセチル化は、これらのタンパク質のN末端近くのリジン残基上で生じる。ヒストンタンパク質およびDNAの他の修飾と組み合わせさせて、ヒストンのアセチル化状態は、クロマチンが、凝縮した、転写が抑制された状態にあるか又は細胞の転写機構によりアクセス可能であるかを決定する。一般に、ヒストンタンパク質の高アセチル化は、遺伝子の転写活性化に関係する。定常状態のヒストンアセチル化レベルは、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)およびヒストンデアセチラーゼ(HDAC)の酵素の対抗する作用から生じる。

20

【0038】

ヒストンヒストンデアセチラーゼ(HDAC)は、ヒストンのN末端近くのリジン - アミノ基からのアセチル基の除去を触媒する。この反応は、クロマチンの凝縮を促進し、転写の抑制につながる。

30

【0039】

HDAC阻害剤(HDI)は、細胞特異的および遺伝子特異的な方法で、遺伝子発現を陽性または陰性に組み換える。HDIは、アセチル化したヒストンの蓄積を増加させ、クロマチン構造に直接影響を与え、それによって、遺伝子プロモーター要素とのヌクレオソームの関連性に影響を及ぼす。

【0040】

ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)酵素は、ヒストンタンパク質上のアセチル化したリジン残基の脱アセチル化によって遺伝子発現を調整する。それらは、多タンパク質抑制複合体の部分として生体系で作動する。ヒストンヒストンデアセチラーゼは、3つのクラスに分類されている。クラスIおよびクラスIIのヒストンヒストンデアセチラーゼ(HDAC)は、ヒドロラーゼ酵素を含有している亜鉛である。クラスIおよびIIへのタンパク質の分裂は、タンパク質の大きさ、配列の類似性、およびタンパク質ドメインの組織化に基づいている。

40

【0041】

クラスIのメンバーは、酵母RPD3遺伝子産物に関連している。クラスIのHDACは：HDAC1；HDAC2；HDAC3；HDAC8；HDAC11を含む。

【0042】

50

H D A C 8 は、幾つかのヒト腫瘍細胞株と同様に、多様な組織の核に局所化された 42 k D a のタンパク質である、377 の残基である。全長 H D A C 8 の野生型は、GenBank Accession Number NP 060956 ; Buggy, J. J. et al., Biochem. J., 350 (Pt 1), 199 - 205 (2000) に記載されている。H D A C 8 構造は、結合される 4 つの異なるヒドロキサマート阻害剤によって解かれる (Somoza et al., Structure, 2004, 12, 1325)。

【0043】

クラス I I は、酵母 H D A 1 タンパク質のホモログであり：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 ; H D A C 10 を含む。

10

【0044】

クラス I I の H D A C は、クラス I I a (H D A C 4、5、7、および 9) および I I b (H D A C 6 および 10) へとさらに細分されている。

【0045】

デアセチラーゼの第 3 のクラスは、酵素の S i r 2 ファミリーのメンバーから成る。これらの酵素は、ヒストンデアセチラーゼ活性を有しているが、クラス I およびクラス I I のタンパク質とは構造的および進化的に無関係である。それらは、(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド) N A D 依存性であり、クラス I の H D A C およびクラス I I の H D A C のようではなく、触媒性の亜鉛部位を含有していない。

【0046】

20

細胞において、H D A C タンパク質は、複数構成の抑制複合体の部分として動員される。複合体を含有している幾つかの H D A C は、N - C o R / S M R T、S i n 3、N u R D、および C o R E S T の複合体を含むことを特徴としている。これらの複体内では、H D A C 1 および 2 は、典型的に、m S i n 3、m i - 2、または C o R E S T のタンパク質と相互作用する。H D A C 3 およびクラス I I a の H D A C は、S M R T および関連する N - C o R のタンパク質と相互作用すると示された。かなり多くの転写因子が、転写を調節する手段として抑制複合体の 1 つに結合すると示された。D N A 結合タンパク質による H D A C の動員は、標的とした転写抑制を促進するために、ヒストン脱アセチル化がクロマチンの特定領域に向けられることを可能にする。

【0047】

30

H D A C タンパク質は、細胞周期の進行および制御に関係する遺伝子の調節に関与するために、有望な治療上の標的である。H D A C の阻害は、p 2 1 W A F / C I P 1、p 2 7、p 5 3、およびサイクリン E を含む遺伝子をアップレギュレートすること、およびサイクリン A およびサイクリン D などの遺伝子をダウンレギュレートすることが示された。癌細胞の幾つかの株の成長阻害が、H D A C 阻害剤での処置後に観察され、インビボの研究は、これらの阻害剤の幾つかが、腫瘍成長の遅延に効果的であることを示した。H D A C アイソザイムの各々の生物学的活性は、酵素の固有活性と、反応性および基質認識に対する補助因子結合の効果との組み合わせによって決定される (S c h u l t z e t a l., Biochemistry, 2004, 43, 11083 - 11091)。

【0048】

40

非選択的な H D A C 阻害剤は、等しい効能を有する、すべてではないにしても、ほとんどの H D A C のデアセチラーゼ活性を阻害する。非選択的な H D A C 阻害剤である、S A H A の抗癌性効果の機構は、完全には理解されておらず、恐らく、変更された遺伝子発現および細胞増殖と細胞死の経路を調節するタンパク質の変更された機能の両方に起因する。S A H A などの、非選択的な H D A C 阻害剤は、アセチル化したヒストンタンパク質および非ヒストンタンパク質の蓄積を誘発する。アセチル化されていない非ヒストンタンパク質は、限定されないが、B c l - 6 (オンコプロテイン) ; L E F / T C F (リンパ系エンハンサー因子) ; P 5 3 (腫瘍抑制因子) ; K u 7 0 (D N A 修復を含む、複数の機能を有する自己抗原) ; H 1 F - 1 (血管新生) ; G A T A - 1 (転写因子) ; W R N (ウェルナーヘリカーゼ) ; E 2 F - 1 (転写因子) ; S m a d 7 (転写因子) ; R b (

50

腫瘍抑制因子) ; T F I I F (転写機構) ; c - J u n (転写因子) ; - チューブリン (構造タンパク質) ; H M G I (Y) (クロマチン構造) ; A C T R (核内受容体コアクチベーター) ; アンドロゲン受容体 (シグナル伝達) ; E K L F (赤血球クルッペル様因子) ; Y Y - 1 (転写因子) ; N F - B (R e l A) (転写因子) ; M y o D (転写因子) ; インポーチン a 7 (核膜孔タンパク質) ; H s p 9 0 (シャペロンタンパク質) ; T F I I E (転写機構) ; b - カテニン (シグナル変換) ; T F J B (転写因子) 、を含む。

【 0 0 4 9 】

その転写がヒストンデアセチラーゼ阻害剤によって変更される遺伝子は、以下を含む：

1) H D A C 阻害剤によって誘発される遺伝子：細胞周期 (p 1 およびサイクリン E) ; アポトーシス促進性 ; (B a k 、 B A X 、 C D 9 5 、 およびそのリガンドゲルゾリン、 G A D D 4 5 、 p 5 3 、 A p a f - 1 D F F 4 5 a 、 B i m 、 B A D 、 T R A I L 、 D R 5 、 F a s およびそのリガンド、およびカスパーゼ 9 、 - 8 および - 3) ; 酸化還元成分 (チオレドキシン結合タンパク質 - 1 、 チオレドキシン、 グルタレドキシンおよびメタロチオネイン 1 L) ; クロマチン構造 (ヒストン H 2 B) ; レチノイン酸経路 (R A R) ;

2) H D A C 阻害剤によって抑制される遺伝子：細胞周期 (サイクリン D 1 および A 、 およびチミジル酸シンターゼ) ; 抗アポトーシス性 (B c l - 2 、 B c l - X L 、 c - F L I P 、 サバイビン、 X I A P) ; 血管新生因子 (血管内皮細胞増殖因子および H I F - L o c) ; リポ多糖類誘導性の炎症性サイトカイン (T N F - a 、 I F N - g および I L - 1 b および - 6) ; 転写 5 - 制御された遺伝子のシグナル伝達物質および活性化因子 (S T A T 5) 。

【 0 0 5 0 】

H D A C 酵素またはアイソフォームは、様々なタイプの癌に関係するようである。 H D A C 阻害剤による H D A C の阻害は、結果的に、限定されないが、 (i) 癌細胞増殖の阻害、 (i i) 癌細胞のアポトーシス (細胞死) の誘発、 (i i i) 細胞周期の調節、 (i v) 腫瘍抑制遺伝子の誘発、および (v) 腫瘍血管新生 (新しい腫瘍血管の発達) の阻止などの、多重および所望の抗癌効果をもたらす。 H D A C 阻害剤によって提供されるこれらの多重効果は、癌を処置する方法を提供する。

【 0 0 5 1 】

医薬開発の標的としてのヒストンデアセチラーゼ酵素 (H D A C) に対する関心は、細胞周期の進行および癌の発達および進行に関係する遺伝子の調節における H D A C の役割に焦点を当てている (K r a m e r e t . a l . T r e n d s E n d o c r i n o l . M e t a b . 1 2 , 2 9 4 - 3 0 0 , (2 0 0 1)) 。 幾つかの研究は、 H D A C 阻害剤による様々な細胞株の処置が、後半の G₁ 期中に又は G₂ / M 移行時に、ヒストンタンパク質の高アセチル化および細胞周期停止につながることを示した。 H D A C 阻害剤によってアップレギュレートされることが示されている、細胞周期に関係する遺伝子は、 p 2 1 、 p 2 7 、 p 5 3 およびサイクリン E を含む。 サイクリン A およびサイクリン D は、 H D A C 阻害剤によってダウンレギュレートされることが報告されている。 腫瘍細胞株において、幾つかの研究は、 H D A C 阻害剤による処置が、成長阻害、成長停止、最終分化及び / 又はアポトーシスにつながることを示している。 インビボの研究は、 H D A C 阻害剤による処置の結果として、腫瘍の成長阻および腫瘍転移の減少を実証した。

【 0 0 5 2 】

異常な H D A C 活性と癌との間の最も明らかなつながりは、急性前骨髄球性白血病において生じる。 この疾病では、染色体転座は、レチノイン酸受容体 R A R と、前骨髄性白血病 (P M L) または前骨髄性白血病ジンクフィンガー (P L Z F) のタンパク質との融合につながる。 P M L - R A R および P L Z F - R A R の両方は、 S M R T - m S i n 3 - H D A C 複合体の異常な動員を介してレチノイン酸の調節遺伝子を抑制することによって、白血病の進行を促進する (L i n e t . a l . N a t u r e 3 9 1 , 8 1 1 - 8 1 4 (1 9 9 8)) ; G r i g n a n i e t a l . N a t u r e 3 9 1 ,

10

20

30

40

50

815 - 818 (1998))。その疾患のPML - RAR 形態は、レチノイン酸によって処置可能であるが、一方でPLZF - RAR 形態は、この処置に対して抵抗性がある。その疾患のレチノイン酸抵抗性の形態を有する患者に対して、投薬レジメンへのHDAC阻害剤の酪酸ナトリウムの付加は、完全な臨床的および細胞発生の寛解につながった(Warrell et al., J. Natl. Cancer. Inst., 90, 1621 - 1625, (1998))。HDACはまた、ハンチントン病に関係している(Steffan, et al., Nature 413:739 - 744, ' 'Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in Drosophila' ')。

10

【0053】

一般に、HDACを標的とする阻害剤のほぼすべては、広域スペクトル化合物であり、等しい効能でHDACアイソフォームのすべてを阻害する。これらの広域スペクトルのHDAC阻害剤は、インビトロでの数多くの腫瘍細胞株において、分化、成長停止及び/又はアポトーシスの誘発の原因となる。

【0054】

広域スペクトルのHDAC阻害剤(汎(pan)HDAC阻害剤)の臨床的な投与は、多くの用量制限毒性に関係している。これらは、血小板減少、および他の血液毒性、QTc延長および他の心臓毒性、吐き気、熱、疲労、および食欲不振を含む(例えば、Clinical Cancer Research 2003, 9(10), 3578 - 3588; Clinical Cancer Research 2002, 8(7), 2142 - 2148; およびProceedings of the American Association of Cancer Research 2005, 46, Abs 3978を参照)。汎選択的阻害剤とは対照的に、1つのHDACアイソフォームのみを選択的に阻害する選択的なHDAC阻害剤は、改善された毒性プロファイルを有する薬物を生成すると予測される。

20

【0055】

ヒトにおける副作用は、汎HDAC阻害剤を使用する幾つかの臨床試験で報告されている。腫瘍学的適用のために本来計画されたが、そのような毒性は、その治療効果および癌の高い死亡率を考慮すると、重要ではないかもしれない。

30

【0056】

本明細書には、HDAC8阻害化合物が記載される。本明細書に記載される化合物は、他のHDACアイソフォーム(例えば、HDAC1、2、3、6、10、および11)よりもHDAC8を選択的に阻害する。

【0057】

本明細書に記載されるように、HDAC8は、主として、膵臓におけるランゲルハンス島のデルタ細胞において;小腸の上皮細胞において;および神経内分泌細胞において発現される。デルタ細胞が、インスリンの分泌を阻害するペプチドホルモンおよび成長ホルモンである、ソマトスタチンを発現し分泌することを留意されたい。理論に縛られることなく、HDAC8活性が、デルタ細胞においてソマトスタチンの発現を促進すると考えられる。したがって、HDAC8活性の阻害が、デルタ細胞からのソマトスタチンの発現および分泌を減少させ、結果的に、全身性のインスリンおよび成長ホルモンのレベルを増加せると予測される。

40

【0058】

本明細書には、選択的なHDAC8阻害組成物を被験体に投与することによって、被験体においてソマトスタチン発現を阻害するための方法が記載される。さらに、本明細書には、選択的なHDAC8阻害剤を被験体に投与することによって、インスリン欠乏または成長ホルモン欠損症に苦しむ被験を処置するための方法が記載される。

【0059】

< T細胞性リンパ腫または白血病 >

50

H D A C 8 は、腫瘍細胞株、例えば、J u r k a t、H u T 7 8、K 5 6 2、P C 3、および O V C R - 3 において異常に高いレベルで発現される。実際に、本明細書に記載されるように、H D A C 8 活性は、阻害は、アポトーシスによって T 細胞由来の腫瘍細胞（例えば、J u r k a t 細胞）の増殖を減少させる。対照的に、H D A C 8 阻害は、T 細胞由来の株以外の非癌性細胞（例えば、末梢血単核細胞）または腫瘍細胞株のいずれの増殖にも影響を与えない。したがって、選択的な H D A C 8 阻害剤は、非癌性細胞に対する毒性が減少した又はない T 細胞由来の癌の進行を遅らせる又は阻止することに有用である。

【 0 0 6 0 】

本明細書には、選択的な H D A C 8 阻害組成物を被験体に投与することによって、T 細胞性リンパ腫に苦しむ被験体を処置するための方法が記載される。本明細書にはまた、エキソピボで選択的な H D A C 8 阻害組成物に曝露された自己 T 細胞の個体群を被験体に投与することによって、T 細胞性リンパ腫に苦しむ被験体を処置するための方法が記載される。

10

【 0 0 6 1 】

幾つかの実施形態では、選択的な H D A C 8 阻害の化合物およびその組成物は、T 細胞性リンパ腫、例えば、末梢 T 細胞性リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、悪性皮膚 T 細胞リンパ腫、成人 T 細胞リンパ腫に苦しむ被験体を処置するために使用される。

【 0 0 6 2 】

幾つかの実施形態では、T 細胞性リンパ腫の処置方法は、治療上有効な量の選択的な H D A C 8 阻害医薬組成物を被験体に投与する工程を含む。

20

【 0 0 6 3 】

他の実施形態では、T 細胞性リンパ腫の処置は、選択的な H D A C 8 阻害医薬組成物に加えて、任意の組み合わせで本明細書に記載される 1 以上の追加の抗癌剤を投与する工程を含む。

【 0 0 6 4 】

本明細書に記載される方法は、治療上有効な量によってインピボで H D A C 8 デアセチラーゼ活性を減少させるのに十分な量で、選択的な H D A C 8 阻害剤を含有している医薬組成物を投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、処置される被験体に由来する細胞（すなわち、自己細胞）は、インピトロで H D A C 8 デアセチラーゼ活性を減少させるのに十分な量で、選択的な H D A C 8 阻害組成物を含有している医薬組成物に、エキソピボで曝露される。

30

【 0 0 6 5 】

1 つの実施形態では、T 細胞性リンパ腫に苦しむドナー被験体からの T 細胞は、形質転換 T 細胞を選択的に死滅させるのに有効な濃度で、選択的な H D A C 8 阻害剤の存在下において、エキソピボで培養され増殖される。その後、形質転換された T 細胞のない、増殖した T 細胞の個体群は、ドナー被験体へと導入される。T 細胞の培養、インピトロでの増殖、およびインピボでの移入は、例えば、P o r t e r e t a l . (2 0 0 6) , B l o o d , 1 0 7 (4) : 1 3 2 5 - 1 3 3 1 ; R a p o p o r t e t a l . (2 0 0 5) , N a t . M e d . , 1 2 3 0 - 1 2 3 7 ; L a p o r t e t a l . (2 0 0 3) , B l o o d , 1 0 2 (6) : 2 0 0 4 - 2 0 1 3 に記載される。

40

【 0 0 6 6 】

< サイトカイン調整された健康状態 >

幾つかの実施形態では、被験体は、1 つ以上の炎症性サイトカイン（例えば、I L - 1 ）の分泌を減少させるために、治療上有効な量の選択的な H D A C 8 阻害剤を投与される。

【 0 0 6 7 】

幾つかの実施形態では、選択的な H D A C 8 阻害化合物は、例えば、I L - 1 、I L - 6、I L - 1 8、T N F - 、M C P - 1、または M I P - 1 を含む、1 つ以上の炎症性サイトカインの全身性のレベルを減少させるために、被験体に投与される。

【 0 0 6 8 】

50

本明細書に記載されるように、本明細書に記載される選択的なHDAC8阻害化合物は、限定されないが、インターロイキン-1ベータ(IL-1)を含む、炎症誘発性サイトカインの分泌を減少させる。したがって、HDAC8は、サイトカイン分泌に係るHDAC酵素である。選択的なHDAC8阻害化合物の使用は、(HDACアイソフォームのすべてを阻害する汎HDAC阻害剤の使用に対する)1つのHDACアイソフォームの選択的抑制により、毒性が減少したサイトカイン分泌を減少させる方法を提供する。

【0069】

本明細書に記載される選択的なHDAC8阻害化合物は、用量依存的な方法で、精製されたヒトの末梢血単核細胞(PBMC)からの、および単球細胞株THP-1からの、IL-1のリポ多糖類(LPS)及び/又はATPに刺激された分泌を阻害する。幾つかの実施形態では、阻害のためのEC₅₀は、約0.5マイクロモルから約5マイクロモルの範囲に及ぶ。

10

【0070】

IL-1の産生および分泌は、カリウム流出、プロカスパーゼ-1の自己触媒的プロセッシング、IL-1前駆体の活性なカスパーゼ-1による開裂、カルシウムイオンの流入、およびPLA-2を含む特異的なホスホリパーゼの活性化を含む、タンパク質分泌の非古典的経路を介したものである。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される選択的なHDAC8阻害化合物は、この分泌経路において1つ以上の工程を阻害する。

【0071】

本明細書に記載されるように、選択的なHDAC8阻害剤は、媒介するか、IL-1の分泌および活性に媒介される又は関連する疾患または疾病を処置するために使用される。特定の自己免疫性の疾患または疾病では、IL-1は、疾患または疾病の徴候および症状の原因であり(例えば、Burger et al., Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Vol. 20, No. 5, pp. 879-896, 2006; Dayer et al., Current Opinions in Rheum., 2001, 13:170-176; Abramson et al., Rheumatology, 2002; 41; 972-980など);選択的なHDAC8阻害化合物は、そのような疾患または疾病を処置するために使用される。本明細書に記載される選択的なHDAC8阻害化合物は、IL-1

20

分泌を阻害するために、およびそれ故、IL-1の分泌および活性に関連する疾患または疾病の処置における有用性を見出すために使用され、該疾患または疾病は、限定されないが、変形性関節症、関節リウマチ、化膿性関節炎、痛風、偽痛風、若年性関節炎、スティル病、強直性脊椎症、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病、乾癬性関節炎、反応性関節炎(ライター症候群)、ヘモクロマトーシス、肝炎、ヴェーゲナー肉芽腫症、家族性地中海熱(FMF)、HIDS(高免疫グロブリン血症Dおよび自己炎症症候群)、TRAPS(TNF-アルファ受容体関連の自己炎症症候群)、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、回帰熱、貧血症、白血球増加症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、筋痛;成人のスティル病、全身型若年性特発性関節炎、狼瘡関節炎、強直性脊椎症、家族性地中海熱(FMF)、TNF受容体関連周期熱症候群(TRAPS)、自己炎症症候群(HIDS)を有する高免疫グロブリン血症D、ブラウ症候群、家族性感冒自己炎症性症候群、MWS、新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID)およびクリオピリン関連周期性症候群(CAPS)、家族性感冒自己炎症性症候群(FCAS);マックル-ウェルズ症候群(MWS);新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID);慢性乳児神経皮膚関節炎症候群(CINCA);クリオピリン関連周期性症候群(CAPS);化膿性無菌性関節炎・壊死性膿皮症・アクネ症候群(PAPA)、を含む。

30

40

【0072】

さらなる実施形態では、本明細書に記載される方法は、炎症性疾患を処置するために使用され、該炎症性疾患は、限定されないが、喘息、炎症性腸疾患、虫垂炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、小腸炎、腸炎、上顎炎、副鼻

50

丸炎、筋膜炎、結合織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、脾臓炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、間質性肺炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、および外陰部炎、を含む。

【 0 0 7 3 】

また他の実施形態では、本明細書に記載される方法は、炎症性の皮膚疾患を処置するために使用される。炎症性の皮膚疾患は、炎症細胞（例えば、多形核好中球およびリンパ球）が、明らかな又は既知の感染性の病因なしで、皮膚に浸潤する、皮膚の疾患である。炎症性の皮膚疾患の症状は、一般に、紅斑（発赤）、浮腫（腫張）、疼痛、そう痒、上昇した表面温度および機能欠損を含む。本明細書で使用されるように、炎症性の皮膚疾患は、限定されないが、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹の皮膚炎、乾癬、湿疹および関連する疾患、虫刺症、紅皮症、菌状息肉症および関連する疾患、壊疽性膿皮症、多形性紅斑、酒さ、爪真菌症、および座瘡および関連する疾患を含むが、乾癬およびその関連する疾患を除外する。

10

【 0 0 7 4 】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、自己免疫性疾患を処置するために使用され、該自己免疫性疾患は、限定されないが、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、スティル病、若年性関節炎、狼瘡、糖尿病、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、オード甲状腺炎、グレーブス病、シェーグレン症候群、多発性硬化症、ギラン バレー症候群、急性散在性脳脊髄膜炎、アジソン病、眼球クローヌスミオクローヌス症候群、強直性脊椎炎（*ankylosing spondylitis*）、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、小児脂肪便症、グッドパスチャー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ヴェーゲナー肉芽腫症、乾癬、全身性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、自律神経異常症、子宮内膜症、間質性膀胱炎、神経ミオトニー、強皮症、および外陰部痛、を含む。

20

【 0 0 7 5 】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、異種免疫の疾病または疾患を処置するために使用され、該異種免疫の疾病または疾患は、限定されないが、移植片対宿主病、移植、輸血、過敏症、アレルギー症（例えば、植物花粉、乳液、薬物、食物、昆虫毒、獣毛、動物の鱗屑、チリダニまたはゴキブリ腎杯に対するアレルギー）、1型過敏症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、およびアトピー性皮膚炎、を含む。

30

【 0 0 7 6 】

患者における慢性炎症は、癌の発達に関連している（*Coussens et al., Nature, 420, 860-867, 2002*）。慢性炎症に係する癌は、限定されないが、食道、肺、胃、脾臓、頸部、膀胱、前立腺および結腸直腸の癌を含む。癌の病因における病原体としての炎症性の微小環境の役割も、非ステロイド性抗炎症薬（エヌセイド）の常用が、結腸直腸、胸部および胃の癌の発病の減少に係するという発見によって支持されている。炎症促進性サイトカインは、慢性炎症反応の媒介物質であり、悪性経過に効果がある。

40

【 0 0 7 7 】

炎症促進性サイトカインは、発癌および悪性変換、腫瘍の成長、浸潤および転移に係する。炎症促進性サイトカインの持続発現は、腫瘍内またはその近くで、限定されないが、悪性細胞の増加する成長および侵襲性、転移、腫瘍形成、免疫媒介性の機構の活性化までを含む、様々な効果を発揮し、これは、腫瘍細胞の破壊および腫瘍成長の阻害につながる。IL-1 をトランスフェクトした腫瘍細胞は、有効な抗腫瘍免疫反応を誘発しないと報告されてきた。幾つかのヒト癌では、悪性細胞または微小環境による局所のIL-1発現は、積極的な腫瘍成長および予後不良に係している。

【 0 0 7 8 】

50

0

20

30

40

50

、H D A C 1 0、またはH D A C 1 1に対するI C₅₀よりも少なくとも約10倍低い、H D A C 8に対するI C₅₀を有する。本明細書に記載される方法のいずれかの幾つかの実施形態では、選択的なH D A C 8阻害剤は、約50 n M未満である、およびH D A C 1、H D A C 2、H D A C 3、H D A C 6、H D A C 1 0、またはH D A C 1 1に対する選択的阻害剤のI C₅₀よりも少なくとも約10倍低い、H D A C 8に対するI C₅₀を有する。

【0085】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される選択的なH D A C 8阻害剤は、H D A C 1、H D A C 2、H D A C 3、H D A C 6、およびH D A C 1 0に対するI C₅₀よりも少なくとも約15倍低い、H D A C 8に対するI C₅₀を有する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される選択的なH D A C 8阻害剤は、H D A C 1、H D A C 2、H D A C 3、H D A C 6、およびH D A C 1 0に対するI C₅₀よりも少なくとも約20倍低い、H D A C 8に対するI C₅₀を有する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される選択的なH D A C 8阻害剤は、H D A C 1、H D A C 2、H D A C 3、H D A C 6、およびH D A C 1 0に対するI C₅₀よりも少なくとも約100倍低い、H D A C 8に対するI C₅₀を有する。さらに、本明細書に記載される選択的なH D A C 8阻害剤は、約100 n M未満であるH D A C 8に対するI C₅₀を有し、一方で、H D A C 1、H D A C 2、H D A C 3、H D A C 6、およびH D A C 1 0に対するI C₅₀は、約100 n Mより高い。

【0086】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される選択的なH D A C 8阻害剤は、H D A C 1に対するI C₅₀よりも少なくとも約10倍低い、H D A C 8に対するI C₅₀を有する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される選択的なH D A C 8阻害剤は、H D A C 1に対するI C₅₀よりも少なくとも約20倍低い、H D A C 8に対するI C₅₀を有する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される選択的なH D A C 8阻害剤は、H D A C 1に対するI C₅₀よりも少なくとも約40倍低い、H D A C 8に対するI C₅₀を有する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される選択的なH D A C 8阻害剤は、H D A C 1に対するI C₅₀よりも少なくとも約100倍低い、H D A C 8に対するI C₅₀を有する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される選択的なH D A C 8阻害剤は、H D A C 1に対するI C₅₀よりも少なくとも約150倍低い、H D A C 8に対するI C₅₀を有する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される選択的なH D A C 8阻害剤は、H D A C 1に対するI C₅₀よりも少なくとも約200倍低い、H D A C 8に対するI C₅₀を有する。

【0087】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される選択的なH D A C 8阻害剤は、約100 n M未満である、および他のH D A C アイソフォーム（H D A C 1、H D A C 2、H D A C 3、H D A C 6、H D A C 1 0）に対するI C₅₀よりも少なくとも約20倍低い、H D A C 8に対するI C₅₀を有し、ここで、他のH D A C アイソフォームに対するI C₅₀は、約100 n Mより高い。

【0088】

1つの実施形態において、本明細書には、選択的なヒストンデアセチラーゼ8（H D A C 8）阻害剤が記載される。1つの実施形態では、選択的なH D A C 8阻害剤は、ヒストンデアセチラーゼ1、ヒストンデアセチラーゼ2、ヒストンデアセチラーゼ3、ヒストンデアセチラーゼ6、ヒストンデアセチラーゼ10、またはヒストンデアセチラーゼ11の活性に対する選択的なH D A C 8阻害剤のI C₅₀よりも少なくとも約10倍低い、ヒストンデアセチラーゼ8活性に対するI C₅₀を有する。

【0089】

1つの態様では、式（I）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な塩N - オキシド、または薬学的に許容可能な塩プロドラッグが記載され：

10

20

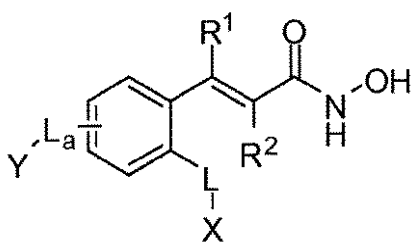
30

40

50

【 0 0 9 0 】

【 化 2 】



式 (I);

10

式中：

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、OH、ハロゲン、または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

L および L_a は、各々独立して、単結合、O、S、 NR^3 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $NHS(=O)_2$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキレン、 $-C_2 - C_6$ アルケニレン、 $-C_2 - C_6$ アルキニレン、 $-C_1 - C_6$ ヘテロアルキレン、 $-C_1 - C_6$ アルキレン-O、 $-C_1 - C_3$ アルキレン-O- $C_1 - C_3$ アルキレン、 $-C_1 - C_6$ アルキレン- NR^3 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- NR^3 - $C_1 - C_3$ アルキレン、 $-C_1 - C_6$ アルキレン- $C(=O)NR^3$ 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C(=O)NR^3$ - $C_1 - C_3$ アルキレン、 $-C_1 - C_6$ アルキレン- $NR^3C(=O)-$ 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- $NR^3C(=O)-C_1 - C_3$ アルキレン、 $-C_1 - C_6$ アルキレン-S、 $-C_1 - C_3$ アルキレン-S- $C_1 - C_3$ アルキレン、 $-C_1 - C_6$ アルキレン-S(=O)、 $-C_1 - C_3$ アルキレン-S(=O)- $C_1 - C_3$ アルキレン、 $-C_1 - C_6$ アルキレン-S(=O)₂、 $-C_1 - C_3$ アルキレン-S(=O)₂- $C_1 - C_3$ アルキレン、 $-C(=O)-$ 、または $-C(=O)-C_1 - C_6$ アルキレンであり；

20

X は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、および $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、 X は、置換されると、 X は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

30

40

Y は、H、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、および $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、 Y は、置換されると、 Y は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘ

50

テロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1-C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

R^{10} は、水素、または C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R^{11} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R^3 は、H、 C_1-C_6 アルキル、フェニルまたはベンジルである。

【0091】

1つの実施形態では、置換された桂皮酸ヒドロキシアミド化合物、またはその活性な代謝物質、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、または薬学的に許容可能なプロドラッグが記載され、ここで、2-位置での置換基は、L-Xであり、ここで：

Lは、単結合、O、S、 NR^3 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $-C_1-C_6$ アルキレン-、 $-C_2-C_6$ アルケニレン-、 $-C_2-C_6$ アルキニレン-、 $-C_1-C_6$ ヘテロアルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン-O-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-O- C_1-C_3 アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン- NR^3 -、 $-C_1-C_3$ アルキレン- NR^3 - C_1-C_3 アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン- $C(=O)NR^3$ -、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $C(=O)NR^3$ - C_1-C_3 アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン- $NR^3C(=O)$ -、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $NR^3C(=O)$ - C_1-C_3 アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン-S-、 $-C_1-C_3$ アルキレン-S- C_1-C_3 アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン- $S(=O)$ -、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $S(=O)$ - C_1-C_3 アルキレン-、 $-C_1-C_6$ アルキレン- $S(=O)_2$ -、 $-C_1-C_3$ アルキレン- $S(=O)_2$ - C_1-C_3 アルキレン-、 $-C(=O)$ -、または $-C(=O)-C_1-C_6$ アルキレンであり；

Xは、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_{10} シクロアルキル、および C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、Xは、置換されると、Xは、ハロゲン、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルコキシ、アミノ C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキルアミノ C_1-C_3 アルコキシ、ヒドロキシ C_1-C_3 アルキルアミノ C_1-C_3 アルコキシ、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル C_1-C_3 アルコキシ、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル C_1-C_2 アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1-C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換される。

10

20

30

40

50

【0092】

任意のおよびすべての実施形態に関して、置換基は、挙げられる代替物のサブセットの中から選択される。例えば、幾つかの実施形態では、Lは、O、S、または NR^3 である。他の実施形態では、Lは、Oである。幾つかの実施形態では、Lは、Sである。幾つかの実施形態では、Lは、 R^3 が水素である、 NR^3 である。1つの実施形態では、Lは、 R^3 が $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである、 NR^3 である。別の実施形態では、Lは、 R^3 が、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソブチル、または*tert*-ブチルである、 NR^3 である。別の実施形態では、Lは、 R^3 がメチルである、 NR^3 である。また別の実施形態では、Lは、単結合である。また別の実施形態では、Lは、 $\text{S}(=\text{O})$ または $\text{S}(=\text{O})_2$ である。別の実施形態では、Lは、 $-\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキレン-、 $-\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニレン-、または $-\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニレン-である。また別の実施形態では、Lは、メチレン、エチレンまたはプロピレンから選択される、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキレンである。別の実施形態では、Lは、 $-\text{C}_1 - \text{C}_6$ ヘテロアルキレン-、 $-\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキレン-O-、 $-\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキレン-O- $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキレン-、 $-\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキレン- NR^3 -、 $-\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキレン-S-、 $-\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキレン-S- $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキレン-、または $-\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキレン- NR^3 - $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキレン-である。1つの実施形態では、Lは、 $-\text{CH}_2 - \text{S}-$ である。別の実施形態では、Lは、 $-\text{CH}_2 \text{NR}^3 -$ である。またさらなる実施形態では、Lは、 R^3 がHである、 $-\text{CH}_2 \text{NR}^3 -$ である。1つの実施形態では、Lは、 $-\text{CH}_2 - \text{O}-$ である。また別の実施形態では、Lは、 $-\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキレン-C(=O) NR^3 -、 $-\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキレン-C(=O) NR^3 - $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキレン-、 $-\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキレン- $\text{NR}^3 \text{C}(=\text{O}) -$ 、または $-\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキレン- $\text{NR}^3 \text{C}(=\text{O}) - \text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキレン-である。また別の実施形態では、Lは、 $-\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキレン-S(=O)-、 $-\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキレン-S(=O)- $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキレン-、 $-\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキレン-S(=O) $_2 -$ 、 $-\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキレン-S(=O) $_2 - \text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキレン-である。またさらなる実施形態では、Lは、 $-\text{C}(=\text{O}) -$ 、または $-\text{C}(=\text{O}) - \text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキレンである。

10

20

【0093】

本明細書にはまた、式Iの化合物が記載され、ここで、 R^1 および R^2 は、各々独立して、Hまたは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである。別の実施形態では、 R^1 は、Hである。また別の実施形態では、 R^2 は、Hである。さらなる実施形態では、 R^1 および R^2 の両方は、Hである。またさらなる実施形態では、 R^1 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、または*n*-ヘキシルから選択される、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである。他の実施形態では、 R^2 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、または*n*-ヘキシルから選択される、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである。

30

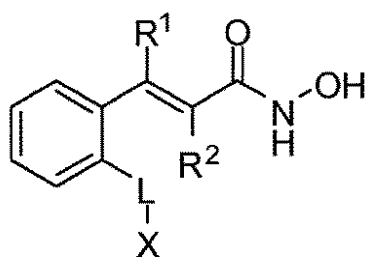
【0094】

別の実施形態では、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な塩N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩プロドラッグが記載され：

【0095】

40

【化3】



式(II);

50

式中：

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、OH、ハロゲン、または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

L は、単結合、O、S、 NR^3 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキレン -、 $-C_2 - C_6$ アルケニレン -、 $-C_2 - C_6$ アルキニレン -、 $-C_1 - C_6$ ヘテロアルキレン -、 $-C_1 - C_6$ アルキレン - O -、 $-C_1 - C_3$ アルキレン - O - $C_1 - C_3$ アルキレン -、 $-C_1 - C_6$ アルキレン - NR^3 -、 $-C_1 - C_3$ アルキレン - NR^3 - $C_1 - C_3$ アルキレン -、 $-C_1 - C_6$ アルキレン - $C(=O)NR^3$ -、 $-C_1 - C_3$ アルキレン - $C(=O)NR^3$ - $C_1 - C_3$ アルキレン -、 $-C_1 - C_6$ アルキレン - $NR^3C(=O)-$ 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン - $NR^3C(=O)-C_1 - C_3$ アルキレン -、 $-C_1 - C_6$ アルキレン - S -、 $-C_1 - C_3$ アルキレン - S - $C_1 - C_3$ アルキレン -、 $-C_1 - C_6$ アルキレン - $S(=O)-$ 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン - $S(=O)-C_1 - C_3$ アルキレン -、 $-C_1 - C_6$ アルキレン - $S(=O)_2-$ 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン - $S(=O)_2-C_1 - C_3$ アルキレン -、 $-C(=O)-$ 、または $-C(=O)-C_1 - C_6$ アルキレンであり；

X は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、および $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、X は、置換されると、X は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

R^{10} は、水素、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R^{11} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R^3 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニルまたはベンジルである。

【0096】

別の実施形態では、式 (IIA) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な塩 N - オキシド、または薬学的に許容可能な塩プロドラッグが記載され；

【0097】

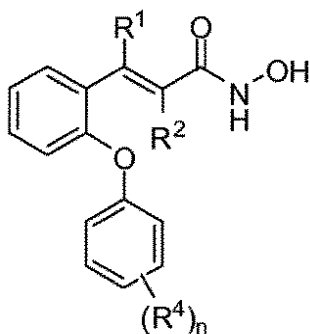
10

20

30

40

【化 4】



式 (IIA);

10

式中：

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、OH、ハロゲン、または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリール、の中から選択され；

20

n は、0 から 5 の整数であり；

R^{10} は、水素、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

30

R^{11} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基である。

【0098】

1つの実施形態では、式 (IIA) の化合物が記載され、ここで、 R^1 および R^2 は、各々独立して、Hである。別の実施形態では、式 IIA の化合物が記載され、ここで R^4 は、ハロゲンである。別の実施形態では、 R^4 は、Cl である。さらなる実施形態では、 R^4 は、F である。別の実施形態では、 R^4 は、Br である。別の実施形態では、 R^4 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。またさらなる実施形態では、 R^4 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、イソ-ブチル、および tert-ブチルである。さらなる実施形態では、 R^4 は、メチルである。1つの実施形態では、 R^4 は、 $C_1 - C_6$ アルコキシである。別の実施形態では、 R^4 は、メトキシである。さらなる実施形態では、 R^4 は、エトキシである。別の実施形態では、式 IIA の化合物が記載され、ここで n は、1 である。さらなる実施形態では、 n は、2 である。またさらなる実施形態では、 R^4 は、エーテルリンカーに対する置換されたパラ (para) である。別の実施形態では、 R^4 は、エーテルリンカーに対する置換されたメタである。また別の実施形態では、 R^4 は、エーテルリンカーに対する置換されたオルトである。

40

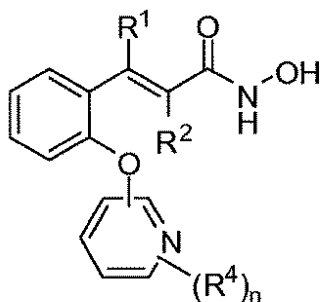
【0099】

50

別の実施形態では、式 (I I B) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な塩 N - オキシド、または薬学的に許容可能な塩プロドラッグが記載され：

【 0 1 0 0 】

【 化 5 】



式 (IIB);

10

式中：

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、OH、ハロゲン、または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリール、の中から選択され；

20

30

n は、0 から 4 の整数であり；

R^{10} は、水素、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R^{11} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基である。

【 0 1 0 1 】

1 つの実施形態では、式 I I B の化合物が記載され、ここで、 R^1 および R^2 は、各々独立して、H である。1 つの実施形態では、式 I I B の化合物が記載され、ここで R^4 は、水素である。別の実施形態では、式 I I B の化合物が記載され、ここで R^4 は、ハロゲンである。別の実施形態では、 R^4 は、Cl である。さらなる実施形態では、 R^4 は、F である。別の実施形態では、 R^4 は、Br である。別の実施形態では、 R^4 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。またさらなる実施形態では、 R^4 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、イソ-ブチル、および $tert$ -ブチルである。さらなる実施形態では、 R^4 は、メチルである。1 つの実施形態では、 R^4 は、 $C_1 - C_6$ アルコキシである。別の実施形態では、 R^4 は、メトキシある。さらなる実施形態では、 R^4 は、エトキシである。別の実施形態では、式 I I A の化合物が記載され、ここで n は、1 である。さらなる実施形態では、 n は 2 である。またさらなる実施形態では、 R^4 は、エーテルリンカーに対する置換されたパラである。別の実施形態では、 R^4 は、エーテルリンカーに対す

40

50

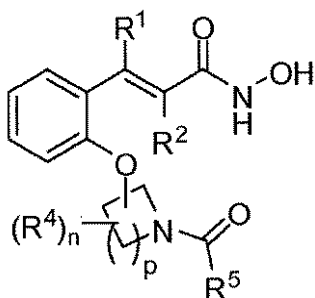
る置換されたメタである。また別の実施形態では、 R^4 は、エーテルリンカーに対する置換されたオルトである。

【0102】

別の実施形態では、式 (IIC) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な塩 N - オキシド、または薬学的に許容可能な塩プロドラッグが記載され：

【0103】

【化6】



式 (IIC);

式中：

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、OH、ハロゲン、または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 および R^5 は、各々、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリール、から独立して選択され、

p は、0 から 4 の整数であり；

n は、0 から 5 の整数であり；

R^{10} は、水素、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R^{11} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基である。

【0104】

1 つの実施形態では、式 (IIC) の化合物が記載され、ここで、 R^1 および R^2 は、各々独立して、H である。別の実施形態では、式 (IIC) の化合物が記載され、ここで p は、2 である。別の実施形態では、式 (IIC) の化合物が記載され、ここで p は、3 である。さらなる実施形態では、式 (IIC) の化合物が記載され、ここで p は、4 である。

【0105】

1 つの実施形態では、式 (IID) から選択される化合物、またはその薬学的に許容可

10

20

30

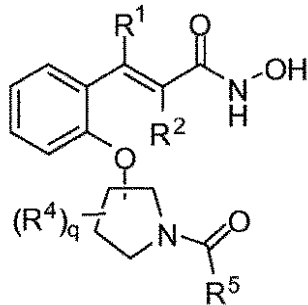
40

50

能な塩、薬学的に許容可能な塩 N - オキシド、または薬学的に許容可能な塩プロドラッグが記載され：

【 0 1 0 6 】

【 化 7 】



式 (IID);

式中：

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、OH、ハロゲン、または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 および R^5 は、各々、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリール、から独立して選択され、

q は、0 から 3 の整数であり；

R^{10} は、水素、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R^{11} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基である。

【 0 1 0 7 】

1つの実施形態では、式 (IID) の化合物が記載され、ここで q は、0 である。別の実施形態では、式 (IID) の化合物が記載され、ここで R^1 および R^2 は、各々独立して、H である。さらなる実施形態では、式 (IID) の化合物が記載され、ここで R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。別の実施形態では、 R^5 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、 n -ブチル、イソ-ブチル、または $tert$ -ブチルである。さらなる実施形態では、 R^5 は、メチルである。またさらなる実施形態では、 R^5 は、イソ-プロピルである。またさらなる実施形態では、 R^5 は、アリールである。別の実施形態では、 R^5 は、フェニルである。また別の実施形態では、 R^5 は、ヘテロアリールである。1つの実施形態では、 R^5 は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インド

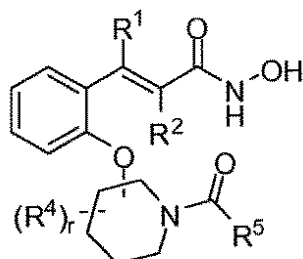
リル、4 - アザインドリル、5 - アザインドリル、6 - アザインドリル、7 - アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、ブリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、チオフエノピリジニル、およびフロピリジニルから選択される。別の実施形態では、 R^5 は、ピリジニルである。さらなる実施形態では、 R^5 は、フリルである。さらなる実施形態では、 R^5 は、チエニルである。

【0108】

別の実施形態では、式 (IIE) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な塩 N - オキシド、または薬学的に許容可能な塩プロドラッグが記載され：

【0109】

【化8】



式 (IIE);

式中：

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、OH、ハロゲン、または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 および R^5 は、各々、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリール、から独立して選択され、

r は、0 から 4 の整数であり；

R^{10} は、水素、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R^{11} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基である。

【0110】

1 つの実施形態では、式 (IIE) の化合物が記載され、ここで r は、0 である。別の実施形態では、式 (IIE) の化合物が記載され、ここで R^1 および R^2 は、各々独立して、H である。さらなる実施形態では、式 (IIE) の化合物が記載され、ここで R^5 は

、 $C_1 - C_6$ アルキルである。別の実施形態において、 R^5 は、メチル、エチル、 n - プロピル、イソ - プロピル、 n - ブチル、イソ - ブチル、または *tert* - ブチルである。さらなる実施形態では、 R^5 は、メチルである。またさらなる実施形態では、 R^5 は、アリールである。別の実施形態では、 R^5 は、フェニルである。また別の実施形態では、 R^5 は、ヘテロアリールである。1つの実施形態では、 R^5 は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、4 - アザインドリル、5 - アザインドリル、6 - アザインドリル、7 - アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル、チオフェノピリジニル、およびフロピリジニルから選択される。別の実施形態では、 R^5 は、ピリジニルである。さらなる実施形態では、 R^5 は、フリルである。さらなる実施形態では、 R^5 は、チエニルである。

10

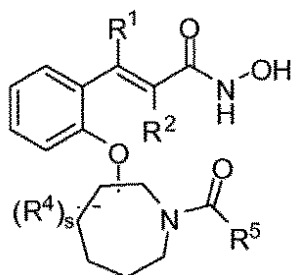
【 0 1 1 1 】

また別の実施形態では、式 (I I F) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な塩 N - オキシド、または薬学的に許容可能な塩プロドラッグが記載され

20

【 0 1 1 2 】

【 化 9 】



式 (IIF);

30

式中：

R^1 および R^2 は、各々独立して、 H 、 OH 、ハロゲン、または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 および R^5 は、各々、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリール、から独立して選択され、

40

s は、0 から 5 の整数であり；

R^{10} は、水素、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 -$

50

C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R¹は、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基である。

【0113】

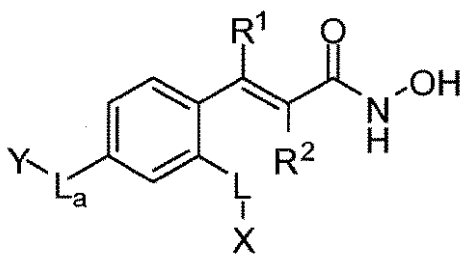
1つの実施形態では、式(II F)の化合物が記載され、ここでsは、0である。別の実施形態では、式(II F)の化合物が記載され、ここでR¹およびR²は、各々独立して、Hである。さらなる実施形態では、式(II F)の化合物が記載され、ここでR⁵は、C₁-C₆アルキルである。別の実施形態では、R⁵は、メチル、エチル、n-プロピル、10 イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、またはtert-ブチルである。さらなる実施形態では、R⁵は、メチルである。またさらなる実施形態では、R⁵はメチルである。別の実施形態において、R⁵はフェニルである。また別の実施形態では、R⁵は、ヘテロアリールである。1つの実施形態では、R⁵は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、4-アザインドリル、5-アザインドリル、6-アザインドリル、7-アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、チオフェノピリジニル、およびフロピリジニルから選択される。別の実施形態では、R⁵は、ピリジニルである。さらなる実施形態では、R⁵は、フリルである。さらなる実施形態では、R⁵は、チエニルである。

【0114】

また別の実施形態では、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な塩N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩プロドラッグが記載され；

【0115】

【化10】



式(III);

式中：

R¹およびR²は、各々独立して、H、OH、ハロゲン、またはC₁-C₆アルキルであり；

LおよびL_aは、各々独立して、単結合、O、S、NR³、-NR¹⁰C(=O)-R¹¹、S(=O)、S(=O)₂、NHS(=O)₂、-C₁-C₆アルキレン-、-C₂-C₆アルケニレン-、-C₂-C₆アルキニレン-、-C₁-C₆ヘテロアルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-O-、-C₁-C₃アルキレン-O-C₁-C₃アルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-NR³-、-C₁-C₃アルキレン-NR³-C₁-C₃アルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-C(=O)NR³-、-C₁-C₃アルキレン-C(=O)NR³-C₁-C₃アルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-NR³C(

= O) -、- C₁ - C₃ アルキレン - NR³ C (= O) - C₁ - C₃ アルキレン -、- C₁ - C₆ アルキレン - S -、- C₁ - C₃ アルキレン - S - C₁ - C₃ アルキレン -、- C - C₁ - C₆ アルキレン - S (= O) -、- C₁ - C₃ アルキレン - S (= O) - C₁ - C₃ アルキレン、- C₁ - C₆ アルキレン - S (= O)₂ -、- C₁ - C₃ アルキレン - S (= O)₂ - C₁ - C₃ アルキレン、- C (= O) -、または - C (= O) - C₁ - C₆ アルキレンであり；

X は、アリール、ヘテロアリール、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、および C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、X は、置換されると、X は、ハロゲン、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ フルオロアルコキシ、アミノ C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₃ アルキルアミノ C₁ - C₃ アルコキシ、ヒドロキシ C₁ - C₃ アルキルアミノ C₁ - C₃ アルコキシ、C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル C₁ - C₃ アルコキシ、C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル C₁ - C₂ アルキル、- CN、- NO₂、- CO₂ R¹⁰、- C (= O) R¹¹、- S - R¹¹、- S (= O) - R¹¹、- S (= O)₂ - R¹¹、- NR¹⁰ C (= O) - R¹¹、- C (= O) N (R¹⁰)₂、- S (= O)₂ N (R¹⁰)₂、- NR¹⁰ S (= O)₂ - R¹¹、- OC (= O) N (R¹⁰)₂、- NR¹⁰ C (= O) O - R¹¹、- OC (= O) O - R¹¹、- NHC (= O) NH - R¹¹、- OC (= O) - R¹¹、- N (R¹⁰)₂、- C₁ - C₂ アルキル N (R¹⁰)₂、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

Y は、H、または C₁ - C₆ アルキル、- CO₂ R¹⁰、- C (= O) R¹¹、- NR¹⁰ C (= O) - R¹¹、- C (= O) N (R¹⁰)₂、アリール、ヘテロアリール、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、および C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、Y は、置換されると、Y は、ハロゲン、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ フルオロアルコキシ、アミノ C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₃ アルキルアミノ C₁ - C₃ アルコキシ、ヒドロキシ C₁ - C₃ アルキルアミノ C₁ - C₃ アルコキシ、C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル C₁ - C₃ アルコキシ、C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル C₁ - C₂ アルキル、- CN、- NO₂、- CO₂ R¹⁰、- C (= O) R¹¹、- S - R¹¹、- S (= O) - R¹¹、- S (= O)₂ - R¹¹、- NR¹⁰ C (= O) - R¹¹、- C (= O) N (R¹⁰)₂、- S (= O)₂ N (R¹⁰)₂、- NR¹⁰ S (= O)₂ - R¹¹、- OC (= O) N (R¹⁰)₂、- NR¹⁰ C (= O) O - R¹¹、- OC (= O) O - R¹¹、- NHC (= O) NH - R¹¹、- OC (= O) - R¹¹、- N (R¹⁰)₂、- C₁ - C₂ アルキル N (R¹⁰)₂、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

R¹⁰ は、水素、または C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R¹¹ は、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R³ は、H、C₁ - C₆ アルキル、フェニルまたはベンジルである。

【0116】

また別の実施形態では、式 (IV) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な塩 N - オキシド、または薬学的に許容可能な塩プロドラッグが記載され；

【0117】

10

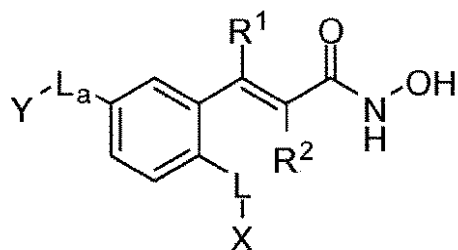
20

30

40

50

【化 1 1】



式 (IV);

10

式中：

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、OH、ハロゲン、または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

L および L_a は、各々独立して、単結合、O、S、 NR^3 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $NHS(=O)_2$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキレン-、 $-C_2 - C_6$ アルケニレン-、 $-C_2 - C_6$ アルキニレン-、 $-C_1 - C_6$ ヘテロアルキレン-、 $-C_1 - C_6$ アルキレン-O-、 $-C_1 - C_3$ アルキレン-O- $-C_1 - C_3$ アルキレン-、 $-C_1 - C_6$ アルキレン- NR^3 -、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- NR^3 - $-C_1 - C_3$ アルキレン-、 $-C_1 - C_6$ アルキレン- $C(=O)NR^3$ -、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C(=O)NR^3$ - $-C_1 - C_3$ アルキレン-、 $-C_1 - C_6$ アルキレン- $NR^3C(=O)-$ 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- $NR^3C(=O)-C_1 - C_3$ アルキレン-、 $-C_1 - C_6$ アルキレン-S-、 $-C_1 - C_3$ アルキレン-S- $-C_1 - C_3$ アルキレン-、 $-C - C_1 - C_6$ アルキレン-S(=O)-、 $-C_1 - C_3$ アルキレン-S(=O)- $-C_1 - C_3$ アルキレン-、 $-C_1 - C_6$ アルキレン-S(=O)₂-、 $-C_1 - C_3$ アルキレン-S(=O)₂- $-C_1 - C_3$ アルキレン-、 $-C(=O)-$ 、または $-C(=O)-C_1 - C_6$ アルキレンであり；

20

X は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、および $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、X は、置換されると、X は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

30

40

Y は、H、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $S(=O)_2-R^{11}$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、および $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、Y は、置換されると、Y は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、-

50

CO₂R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-S-R¹¹、-S(=O)-R¹¹、-S(=O)₂-R¹¹、-NR¹⁰C(=O)-R¹¹、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂-R¹¹、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)O-R¹¹、-OC(=O)O-R¹¹、-NHC(=O)NH-R¹¹、-OC(=O)-R¹¹、-N(R¹⁰)₂、-C₁-C₂アルキルN(R¹⁰)₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

10

R¹⁰は、水素、またはC₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R¹¹は、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R³は、H、C₁-C₆アルキル、フェニルまたはベンジルである。

【0118】

別の実施形態では、式(III)の化合物が記載され、ここでL_aは、単結合である。1つの実施形態では、L_aは、Oである。さらなる実施形態では、L_aは、NHである。

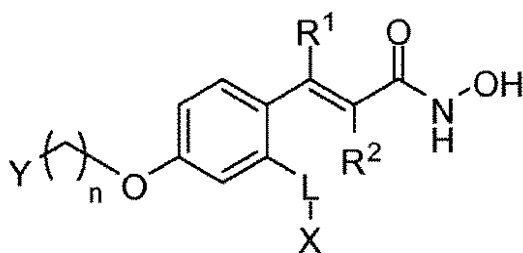
20

【0119】

別の実施形態では、以下の構造を有する式(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な塩N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩プロドラッグが記載され；

【0120】

【化12】



30

式(IIIa);

式中：

R¹およびR²は、各々独立して、H、OH、ハロゲン、またはC₁-C₆アルキルであり；

Lは、単結合、O、S、NR³、-NR¹⁰C(=O)-R¹¹、S(=O)、S(=O)₂、-C₁-C₆アルキレン-、-C₂-C₆アルケニレン-、-C₂-C₆アルキニレン-、-C₁-C₆ヘテロアルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-O-、-C₁-C₃アルキレン-O-C₁-C₃アルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-NR³-、-C₁-C₃アルキレン-NR³-C₁-C₃アルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-C(=O)NR³-、-C₁-C₃アルキレン-C(=O)NR³-C₁-C₃アルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-NR³C(=O)-、-C₁-C₃アルキレン-NR³C(=O)-C₁-C₃アルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-S-、-C₁-C₃アルキレン-S-C₁-C₃アルキレン-、-C₁-C₆アルキレン-S(=O)-、-C₁-C₃アルキレン-S(=O)-C₁-C₃アルキレン、-C₁-C₆アルキレン-S(=O)₂-、-C₁-C₃アルキレン-S(=O)₂-C₁-C₃アルキレン、-C(=O)-、または-C(=O)-C₁-C₆アルキレンであり；

40

50

Xは、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、および $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、Xは、置換されると、Xは、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NH$
 $C(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

Yは、H、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、および $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、Yは、置換されると、Yは、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NH$
 $C(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

R^{10} は、水素、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R^{11} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

nは、0から4の整数であり；

R^3 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニルまたはベンジルである。

【0121】

別の実施形態では、以下の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な塩N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩プロドラッグが記載され；

【0122】

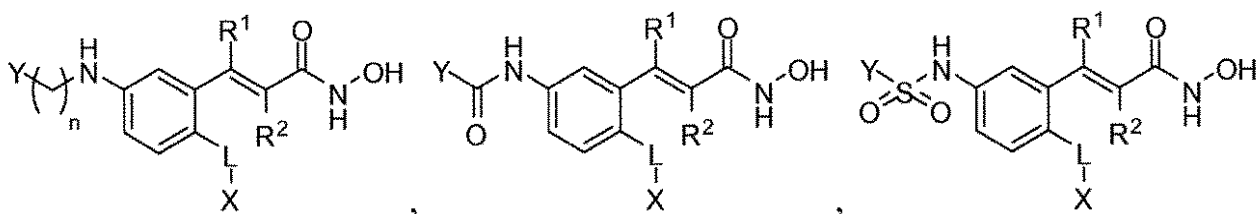
10

20

30

40

【化 1 3】



式 (IVa);

式 (IVb);

式 (IVc);

式中：

10

R^1 および R^2 は、各々独立して、H、OH、ハロゲン、または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

L は、単結合、O、S、 NR^3 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキレン、 $-C_2 - C_6$ アルケニレン、 $-C_2 - C_6$ アルキニレン、 $-C_1 - C_6$ ヘテロアルキレン、 $-C_1 - C_6$ アルキレン-O、 $-C_1 - C_3$ アルキレン-O- $C_1 - C_3$ アルキレン、 $-C_1 - C_6$ アルキレン- NR^3 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- NR^3 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C(=O)NR^3$ 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- $C(=O)NR^3$ 、 $-C_1 - C_6$ アルキレン- $NR^3C(=O)-$ 、 $-C_1 - C_3$ アルキレン- $NR^3C(=O)-C_1 - C_3$ アルキレン、 $-C_1 - C_6$ アルキレン-S、 $-C_1 - C_3$ アルキレン-S- $C_1 - C_3$ アルキレン、 $-C_1 - C_6$ アルキレン-S(=O)、 $-C_1 - C_3$ アルキレン-S(=O)- $C_1 - C_3$ アルキレン、 $-C_1 - C_6$ アルキレン-S(=O)₂、 $-C_1 - C_3$ アルキレン-S(=O)₂- $C_1 - C_3$ アルキレン、 $-C(=O)-$ 、または $-C(=O)-C_1 - C_6$ アルキレンであり；

20

X は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、および $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、X は、置換されると、X は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-OC(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)O-R^{11}$ 、 $-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{11}$ 、 $-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{10})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

30

40

Y は、H、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、および $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、Y は、置換されると、Y は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(=O)-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{10})_2$ 、

50

- NR^{1 0} S (= O)₂ - R^{1 1}、 - OC (= O) N (R^{1 0})₂、 - NR^{1 0} C (= O) O - R^{1 1}、 - OC (= O) O - R^{1 1}、 - NHC (= O) NH - R^{1 1}、 - OC (= O) - R^{1 1}、 - N (R^{1 0})₂、 - C₁ - C₂ アルキル N (R^{1 0})₂、 C₁ - C₆ アルキル、 C₁ - C₆ フルオロアルキル、 C₂ - C₆ アルケニル、 C₂ - C₆ アルキニル、 C₁ - C₆ ヘテロアルキル、 C₃ - C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換され；

R^{1 0} は、水素、または C₁ - C₆ アルキル、 C₁ - C₆ フルオロアルキル、 C₁ - C₆ ヘテロアルキル、 C₃ - C₈ シクロアルキル、 C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

R^{1 1} は、 C₁ - C₆ アルキル、 C₁ - C₆ フルオロアルキル、 C₃ - C₈ シクロアルキル、 C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールの中から選択される置換または非置換の基であり；

n は、0 から 4 の整数であり；

R³ は、H、 C₁ - C₆ アルキル、フェニルまたはベンジルである。

【0123】

1つの実施形態では、式 (I)、 (I I)、 (I I I)、 (I I I a)、 (I V)、 (I V a)、 (I V b)、または (I V c) の化合物が記載され、ここで、X は、アリール、ヘテロアリール、 C₃ - C₁₀ シクロアルキル、および C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキルの中から選択される置換または非置換の基であり；ここで、X は、置換されると、X は、ハロゲン、 C₁ - C₆ アルコキシ、 C₁ - C₆ フルオロアルコキシ、アミノ C₁ - C₆ アルコキシ、 C₁ - C₃ アルキルアミノ C₁ - C₃ アルコキシ、ヒドロキシ C₁ - C₃ アルキルアミノ C₁ - C₃ アルコキシ、 C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル C₁ - C₃ アルコキシ、 C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル C₁ - C₂ アルキル、 - CN、 - NO₂、 - CO₂ R^{1 0}、 - C (= O) R^{1 1}、 - S - R^{1 1}、 - S (= O) - R^{1 1}、 - S (= O)₂ - R^{1 1}、 - NR^{1 0} C (= O) - R^{1 1}、 - C (= O) N (R^{1 0})₂、 - S (= O)₂ N (R^{1 0})₂、 - NR^{1 0} S (= O)₂ - R^{1 1}、 - OC (= O) N (R^{1 0})₂、 - NR^{1 0} C (= O) O - R^{1 1}、 - OC (= O) O - R^{1 1}、 - NHC (= O) NH - R^{1 1}、 - OC (= O) - R^{1 1}、 - N (R^{1 0})₂、 - C₁ - C₂ アルキル N (R^{1 0})₂、 C₁ - C₆ アルキル、 C₁ - C₆ フルオロアルキル、 C₂ - C₆ アルケニル、 C₂ - C₆ アルキニル、 C₁ - C₆ ヘテロアルキル、 C₃ - C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換される。

【0124】

幾つかの実施形態では、式 (I)、 (I I)、 (I I I)、 (I I I a)、 (I V)、 (I V a)、 (I V b)、または (I V c) の化合物が記載され、ここでX は、置換または非置換のアリール基である。別の実施形態では、X は、置換または非置換のフェニル基である。また他の実施形態では、X は、置換または非置換のナフタレン基である。またさらなる実施形態では、X は、置換されたフェニル基である。

【0125】

幾つかの実施形態では、X は、フェニル、2 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、4 - メチルフェニル、3, 4 - ジメチルフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、3, 5 - ジメトキシフェニル、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル、2 - (トリフルオロメチル) - フェニル、3 - (トリフルオロメチル) - フェニル、4 - (トリフルオロメチル) - フェニル、2 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル、3 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル、4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 4

- フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、2 , 3 - ジクロロフェニル、3 - メトキシ - 4 - フルオロフェニル、3 - メトキシ - 5 - フルオロフェニル、3 - メトキシ - 4 - クロロフェニル、3 - (メチルスルホニル)フェニル、4 - (メチルスルホニル)フェニル、2 - チオフェニル、3 - チオフェニル、2 , 3 - ジフルオロフェニル、2 , 4 - ジフルオロフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル、2 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル、3 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル、4 - (ジフルオロメトキシ) - フェニル、N - メチルスルホニル - 2 - アミノフェニル、N - メチルスルホニル - 3 - アミノフェニル、N - メチルスルホニル - 4 - アミノフェニル、N - フェニルスルホニル - 2 - アミノフェニル、N - フェニルスルホニル - 3 - アミノフェニル、N - フェニルスルホニル - 4 - アミノフェニル、2 - ニトロフェニル、3 - ニトロフェニル、4 - ニトロフェニル、2 - アミノフェニル、3 - アミノフェニル、4 - アミノフェニル、2 - ジメチルアミノフェニル、3 - ジメチルアミノフェニル、4 - ジメチルアミノフェニル、N - アセチル - 2 - アミノフェニル、N - アセチル - 3 - アミノフェニル、N - アセチル - 4 - アミノフェニル、N - ベンゾイル - 2 - アミノフェニル、N - ベンゾイル - 3 - アミノフェニル、および N - ベンゾイル - 4 - アミノフェニル、の中から選択される。

10

【0126】

他の実施形態では、X は、フェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、2 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、4 - メチルフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、4 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル、3 , 4 - ジクロロフェニル、2 , 4 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、2 , 3 - ジクロロフェニル、3 - メトキシ - 4 - フルオロフェニル、3 - メトキシ - 5 - フルオロフェニル、3 - メトキシ - 4 - クロロフェニル、3 - (メチルスルホニル)フェニル、4 - (メチルスルホニル)フェニル、2 - チオフェニル、3 - チオフェニル、2 , 3 - ジフルオロフェニル、2 , 4 - ジフルオロフェニル、および 3 , 4 - ジフルオロフェニル、の中から選択される。

20

【0127】

別の実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(IVb)、または (IVc) の化合物が記載され、ここで X は、置換または非置換のヘテロアリールである。1つの実施形態では、X は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、4 - アザインドリル、5 - アザインドリル、6 - アザインドリル、7 - アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピラダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジニル、チオフェノピリジニル、およびフロピリジニル、から選択されるヘテロアリールである。1つの実施形態では、X は、置換または非置換の 2 - ピリジル、3 - ピリジル、または 4 - ピリジルである。別の実施形態では、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジルは、各々独立して、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、- CN、- NO₂、- CO₂R¹⁰、- C(=O)R¹¹、- S - R¹¹、- S(=O) - R¹¹、- S(=O)₂ - R¹¹、- NR¹⁰C(=O) - R¹¹、- C(=O)N(R¹⁰)₂、- S(=O)₂N(R¹⁰)₂、

30

40

50

)_2 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_2$ アルキル $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換される。さらなる実施形態では、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジルは、各々独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、および $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、の中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換される。1つの実施形態では、ハロゲンは、 Cl である。別の実施形態では、ハロゲンは、 Br である。さらなる実施形態では、ハロゲンは、 F である。またさらなる実施形態では、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジルは、各々独立して、 CN によって置換される。また別の実施形態では2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジルは、各々独立して、 OH によって置換される。またさらなる実施形態では、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジルは、各々独立して、少なくとも2つの置換基によって置換される。さらなる実施形態では2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジルは、各々独立して、少なくとも3つの置換基によって置換される。

10

【0128】

本明細書にはまた、式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(IVb)、または(IVc)の化合物が記載され、ここでXは、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキルである。1つの実施形態では、 C_3-C_8 シクロアルキルは、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルから選択される。1つの実施形態では、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルは、各々独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルコキシ、アミノ C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキルアミノ C_1-C_3 アルコキシ、ヒドロキシ C_1-C_3 アルキルアミノ C_1-C_3 アルコキシ、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル C_1-C_3 アルコキシ、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル C_1-C_2 アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_2$ アルキル $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換される。さらなる実施形態では、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルは、各々独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、および $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、の中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって置換される。1つの実施形態では、ハロゲンは、 Cl である。別の実施形態では、ハロゲンは、 Br である。さらなる実施形態では、ハロゲンは、 F である。またさらなる実施形態では、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルは、各々独立して、 CN によって置換される。また別の実施形態では、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルは、各々独立して、 OH によって置換される。またさらなる実施形態では、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルは、各々独立して、少なくとも2つの置換基によって置換される。さらなる実施形態では、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルは、各々独立して、少なくとも3つの置換基によって置換される。

20

30

40

【0129】

50

1つの実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(IVb)、または(IVc)の化合物が記載され、ここでXは、キノリジニル、ジオキシニル、ペリリジニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、チアジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、オキサジナノニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロオキサゾリル、オキシラニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ジヒドロチエニル、イミダゾリジノニル、ピロリジノニル、ジヒドロフラノニル、ジオキソラノニル、チアゾリジニル、ペリリジノニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびテトラヒドロチエニル、から選択される置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキルである。幾つかの実施形態では、Xは、置換または非置換のペリリジニルまたはピロリジンである。1つの実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(IIIIa)、(IV)、(IVa)、(IVb)、または(IVc)の化合物が記載され、ここでL-Xは、O-ペリリジニルまたはO-ピロリジンであり、ペリリジニルまたはピロリジンは、ハロゲン、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆フルオロアルコキシ、アミノC₁-C₆アルコキシ、C₁-C₃アルキルアミノC₁-C₃アルコキシ、ヒドロキシC₁-C₃アルキルアミノC₁-C₃アルコキシ、C₂-C₈ヘテロシクロアルキルC₁-C₃アルコキシ、C₂-C₈ヘテロシクロアルキルC₁-C₂アルキル、-CN、-NO₂、-CO₂R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-S-R¹¹、-S(=O)-R¹¹、-S(=O)₂-R¹¹、-NR¹⁰C(=O)-R¹¹、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-S(=O)₂N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰S(=O)₂-R¹¹、-OC(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)O-R¹¹、-OC(=O)O-R¹¹、-NHC(=O)NH-R¹¹、-OC(=O)-R¹¹、-N(R¹⁰)₂、-C₁-C₂アルキルN(R¹⁰)₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、1、2、3、4、または5の基によって随意に置換される。1つの実施形態では、L-Xは、以下である：

10

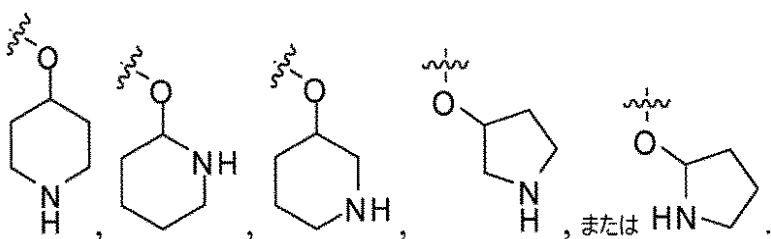
20

30

40

【0130】

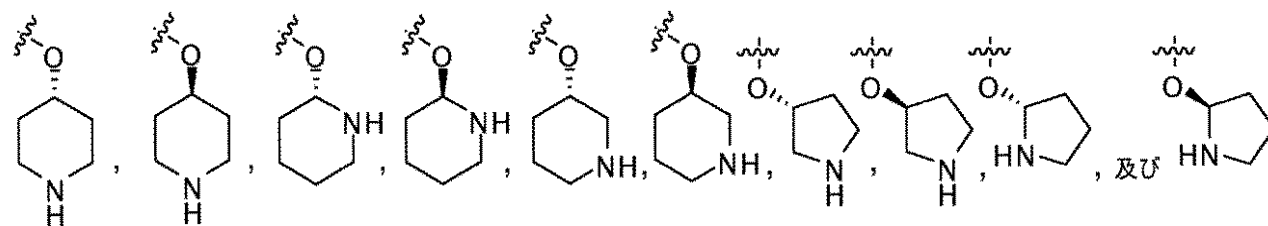
【化14】



別の実施形態では、L-Xは、以下から選択され：

【0131】

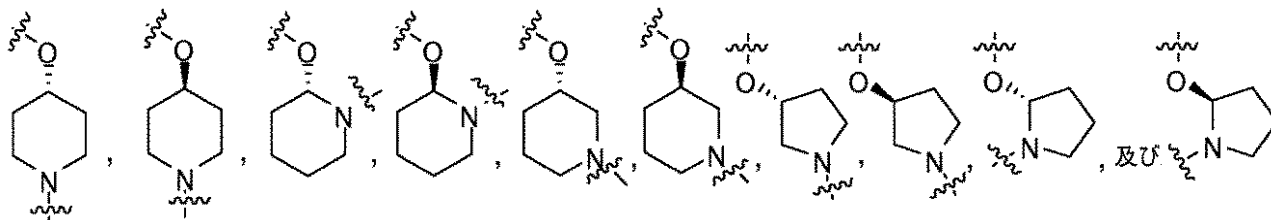
【化15】



式中、Xは、非置換のペリリジンまたはピロリジンである。別の実施形態では、L-Xは、以下から選択され：

【0132】

【化 16】



式中、Xは、置換されたピペリジンまたはピロリジンの部分であり、その置換は、窒素原子で行われる。

【0133】

さらなる実施形態では、ピペリジンまたはピロリジンは、 $-C(=O)R^{11}$ によって窒素原子で置換され、ここで R^{11} は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリール、の中から選択される置換または非置換の基である。別の実施形態では、ピペリジンまたはピロリジンは、 $-C(=O)R^{11}$ によって窒素原子で置換され、ここで R^{11} は、置換または非置換の C_1-C_6 アルキルである。1つの実施形態では、 R^{11} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、または*tert*-ブチルである。別の実施形態では、 R^{11} は、メチルである。また別の実施形態では、 R^{11} は、イソ-プロピルである。

【0134】

別の実施形態では、ピペリジンまたはピロリジンは、 $-C(=O)R^{11}$ によって窒素原子で置換され、ここで R^{11} は、置換または非置換のアリールである。1つの実施形態では、置換または非置換のアリールは、フェニル基である。別の実施形態では、置換または非置換のアリール基は、ナフタレン基である。また別の実施形態では、ピペリジンまたはピロリジンは、 $-C(=O)R^{11}$ によって窒素原子で置換され、ここで R^{11} は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 フルオロアルコキシ、アミノ C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキルアミノ C_1-C_3 アルコキシ、ヒドロキシ C_1-C_3 アルキルアミノ C_1-C_3 アルコキシ、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル C_1-C_3 アルコキシ、 C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル C_1-C_2 アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-S-R^{13}$ 、 $-S(=O)-R^{13}$ 、 $-S(=O)_2-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)-R^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}S(=O)_2-R^{13}$ 、 $-OC(=O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(=O)O-R^{13}$ 、 $-OC(=O)O-R^{13}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{13}$ 、 $-OC(=O)-R^{13}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C_1-C_2$ アルキル $N(R^{12})_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールの中から選択される、少なくとも1つの基によって置換された、フェニルであり、ここで R^{12} は、水素、 C_1-C_6 アルキル、フェニルまたはベンジルであり、 R^{13} は、 C_1-C_6 アルキル、フェニルまたはベンジルである。別の実施形態では、 R^{11} は、ハロゲンによって置換されたフェニルである。別の実施形態では、 R^{11} は、 $-CN$ 、 $-NO_2$ またはSHから選択される置換基によって置換されたフェニルである。

【0135】

別の実施形態では、ピペリジンまたはピロリジンは、 $-C(=O)R^{11}$ によって窒素原子で置換され、ここで R^{11} は、置換または非置換のヘテロアリールである。1つの実施形態では、置換または非置換のヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、4-アザインドリル、5-アザインドリル、6-アザインド

リル、7 - アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル、チオフェノピリジニル、およびフロピリジニルである。別の実施形態では、置換または非置換の基は、ピリジニルである。また別の実施形態では、ピペリジンまたはピロリジンは、 $-C(=O)R^{11}$ によって窒素原子で置換され、ここで R^{11} は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ フルオロアルコキシ、アミノ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルアミノ $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル $C_1 - C_2$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-S-R^{13}$ 、 $-S(=O)-R^{13}$ 、 $-S(=O)_2-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)-R^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}S(=O)_2-R^{13}$ 、 $-OC(=O)N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}C(=O)O-R^{13}$ 、 $-OC(=O)O-R^{13}$ 、 $-NHC(=O)NH-R^{13}$ 、 $-OC(=O)-R^{13}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C_1 - C_2$ アルキル $N(R^{12})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリール、の中から選択される、少なくとも1つの基によって置換された、ピリジンであり、ここで R^{12} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニルまたはベンジルであり、 R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニルまたはベンジルである。別の実施形態では、 R^{11} は、2 - ピリジン、3 - ピリジンまたは4 - ピリジンである。またさらなる実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲンによって置換される。別の実施形態では、 R^{11} は、 $-CN$ 、 $-NO_2$ または SH から選択される置換基によって置換された、2 - ピリジン、3 - ピリジン、または4 - ピリジンある。さらなる実施形態では、ヘテロアリールは、フラン、チオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール、オキサジアゾール、またはオキサゾールから選択される。またさらなる実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは OH によって随意に置換された、フランである。

10

20

30

【0136】

さらなる実施形態では、式 (I)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(IVb)、または (IVc) の化合物が記載され、ここで Y は、置換または非置換のアリールである。1つの実施形態では、Y は、置換されたフェニルである。またさらなる実施形態では、Y は、フェニル基である。1つの実施形態では、フェニルは、少なくとも1つのハロゲンによって置換される。別の実施形態では、フェニルは、少なくとも2つのハロゲン基によって置換される。さらなる実施形態では、フェニル基は、F 基によって置換される。別の実施形態では、フェニル基は、少なくとも1つの Cl によって置換される。別の実施形態では、フェニル基は、2つの Cl 基によって置換される。

40

【0137】

また別の実施形態では、式 (I)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(IVb)、または (IVc) の化合物が記載され、ここで Y は、置換または非置換のヘテロアリールである。1つの実施形態では、置換または非置換のヘテロアリールは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、4 - アザインドリル、5 - アザインドリル、6 - アザインドリル、7 - アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベン

50

ズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、チオフェノピリジニル、およびフロピリジニルから選択される。

【0138】

1つの実施形態では、式(I)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(IVb)、または(IVc)の化合物が記載され、ここでYは、ピリジンである。別の実施形態では、Yは、ピリミジンである。さらなる実施形態では、Yは、フランである。別の実施形態では、Yは、チオフェンである。さらなる実施形態では、Yは、インドールである。

【0139】

別の実施形態では、式(I)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(IVb)、または(IVc)の化合物が記載され、ここでYは、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、C₂-C₁₀ヘテロシクロアルキルは、キノリジニル、ジオキシニル、ペリリジニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、チアジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、オキサジナノニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロオキサゾリル、オキシラニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ジヒドロチエニル、イミダゾリジノニル、ピロリジノニル、ジヒドロフラノニル、ジオキサラノニル、チアゾリジニル、ペリリジノニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびテトラヒドロチエニルから選択される。

10

【0140】

1つの実施形態では、式(I)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(IVb)、または(IVc)の化合物が記載され、ここでYは、置換または非置換のピペラジンである。別の実施形態では、ピペラジンは、C₁-C₆アルキルによって置換される。さらなる実施形態では、C₁-C₆アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピ、n-ブチル、イソ-ブチル、またはtert-ブチルから選択される。別の実施形態では、ピペラジンは、メチルによって置換される。

20

【0141】

様々な変更に対する上に記載される基の任意の組み合わせは、本明細書で考慮される。本明細書で提供される化合物上の置換基および置換パターンが、化学的に安定している及び本明細書で明示される技術によって合成される化合物を提供するように選択されることが理解される。

30

【0142】

本明細書を通じて、基およびその置換基は、安定した部分および化合物を提供するために選択される。

【0143】

<化合物のさらなる形態>

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、1つ以上の立体中心を有し、各中心は、RまたはSの配置で存在する。本明細書に示される化合物は、全てのジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマーの形態の他に、それらの適切な混合物も含む。幾つかの実施形態では、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって行われる。他の実施形態では、個々の立体異性体は、一对のジアステレオマー化合物を形成するために、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分割剤と反応させることによって得られ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収する。1つの実施形態では、エナンチオマーの分割は、本明細書に記載される化合物の共有結合のジアステレオマーの誘導体を使用して行われ、分離できる複合体も可能である(例えば、結晶のジアステレオマー塩)。ジアステレオマーは、異なる物理的特性(例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など)を有し、これらの相違点を利用することによって容易に分離される。幾つかの実施形態では、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーによって、または溶解度の相違に基づく分離/分解技術によって分離される。その後、ラセミ化の結果にならない任意の実用的な手段によって、分割剤とともに、光学的に純粋なエナンチオマーが回収

40

50

される。それらのラセミ混合物からの化合物の立体異性体の分割に適用可能な当該技術のより詳細な記載は、Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981において見られ、このような開示のための引用によって本明細書に組み込まれる。さらなる実施形態では、立体異性体は、立体選択的合成によって得られる。

【0144】

幾つかの状況では、化合物は、互変異性体として存在する。全ての互変異性体は、本明細書に記載される式内に含まれる。

【0145】

10

本明細書に記載される方法および製剤は、N - オキシド、(多形体としても知られる)結晶形態、または本明細書に記載される化合物の薬学的に許容可能な塩の他に、同じタイプの活性を有するこれら化合物の活性な代謝物質の使用も含む。幾つかの状況では、化合物は、互変異性体として存在する。全ての互変異性体は、本明細書に示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載される化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた溶媒和形態並びに非溶媒和形態で存在する。本明細書に示される化合物の溶媒和形態はまた、本明細書に開示されるべきと考えられる。

【0146】

幾つかの実施形態では、酸化されていない形態での本明細書に記載される化合物は、限定されないが、アセトニトリル、エタノール、水溶性のジオキサンなどの適切な不活性有機溶媒において、限定されないが、硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、水素化硼素リチウム、水素化硼素ナトリウム、三塩化リン、三臭化リンなどの還元剤によって、0乃至80 で処置することによって、対応するN - オキシド化合物から調製される。

20

【0147】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物へと転換される薬剤を指す。プロドラッグは、幾つかの状況において、親薬物よりも投与することが簡単であるため、しばしば有用である。幾つかの実施形態では、プロドラッグは、経口投与によって生物学的に利用可能である一方で、親薬物はそうではない。他の実施形態では、プロドラッグは、親薬物以上に改善された医薬組成物の溶解度を有する。制限のない、プロドラッグの例は、本明細書に記載される化合物であり、該化合物は、エステル(「プロドラッグ」)として投与されることで、溶解度が移動に悪影響を与える細胞膜にわたる伝達を促進するが、その後、該化合物は、水溶性が有益な細胞内にあると、活性実体であるカルボン酸に代謝的に加水分解される。プロドラッグのさらなる例は、酸基に結合された短鎖ペプチド(ポリアミノ酸)であり、酸基では、ペプチドが代謝されて、活性部分が明らかとなる。特定の実施形態では、インビボでの投与後に、プロドラッグは、化合物の、生物学的、薬学的または治療的に活性な形態へと化学的に転換される。特定の実施形態では、プロドラッグは、1つ以上の工程またはプロセスによって、化合物の、生物学的、薬学的または治療的に活性な形態へと酵素的に代謝される。

30

【0148】

40

プロドラッグを生成するために、薬学的に活性な化合物は、インビボで投与されると再生されるように調節される。幾つかの実施形態では、プロドラッグは、薬物の代謝的安定性または輸送特性を変更するように、副作用または毒性を遮蔽するように、薬物の香味を改善するように、あるいは薬物の他の特徴または特性を変更するように設計される。幾つかの実施形態では、薬学的に活性な化合物が公知となれば、薬理学的プロセスおよびインビボでの薬物代謝についての知識は、化合物のプロドラッグの設計の助けとなる。(例えば、Nogrody (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388 - 392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and D

50

rug Action, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352 - 401, Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985; Rooseboom et al., Pharmacological Reviews, 56:53 - 102, 2004; Miller et al., J. Med. Chem. Vol. 46, no. 24, 5097 - 5116, 2003; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 41, 395 - 407, 2006を参照)。

10

【0149】

プロドラッグがインビボで代謝されて、本明細書に明示されるような誘導体を生成する、本明細書に記載される化合物のプロドラッグの形態は、請求の範囲内に含まれる。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の幾つかは、別の誘導体または活性化化合物のためのプロドラッグである。

【0150】

幾つかの実施形態では、プロドラッグは、親薬物より投与するのがより簡単である。幾つかの実施形態では、プロドラッグは、経口投与によって生物学的に利用可能である一方で、親薬物はそうではない。他の実施形態では、プロドラッグは、親薬物以上に改善された医薬組成物の溶解度を有する。さらなる実施形態では、プロドラッグは、部位特異的組織への薬物送達を増強する修飾因子として使用するために、可逆的な薬物誘導体として設計される。幾つかの実施形態では、プロドラッグの設計は、有効な溶解度を増加させる。例えば、Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269:G210 - 218 (1995); McLoed et al., Gastroenterology, 106:405 - 413 (1994); Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6:283 - 286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181 - 210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; および Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987を参照し、それらすべては、前記開示のために本明細書に組み込まれる。

20

30

【0151】

本明細書に記載される化合物の芳香環部分上の部位は、様々な代謝反応を起こしやすく、それ故、ほんの一例として、ハロゲンのような、芳香環構造上の適切な置換基の取り込みは、この代謝経路を、減少させるか、最小にするか、または除去する。

40

【0152】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、同位体的に（例えば放射性同位体を用いて）、あるいは限定されないが、発色団または蛍光部分、生物発光ラベル、または化学発光ラベルの使用を含む、他の手段によって標識化される。

【0153】

本明細書に記載される化合物は、同位体的に標識化された化合物を含み、これは、1以上の原子が、通常自然に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子と置き換えられるという事実を除けば、本明細書に示される様々な式および構造において列挙されるものと同一である。本明細書の化合物内に組み込まれる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素および塩素の同位元素、例えば、それぞれ、²

50

H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Clを含む。本明細書に記載される特定の同位体的に標識化された化合物、例えば、³H及び¹⁴Cなどの放射性同位体が組み込まれる化合物は、薬物及び/又は基質の組織分布アッセイに有用である。さらに、重水素、即ち、²Hなどの同位体による置換は、より大きな代謝安定性から結果的に生じる特定の治療上の利点、例えば、増加したインビボの半減期または減少した必要用量をもたらす。

【0154】

追加の又はさらなる実施形態では、本明細書に記載される化合物は、必要としている有機体への投与によって代謝されることで、その後、所望の治療効果を含む、所望の効果を生みだすために使用される、代謝物質を生成する。

10

【0155】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩として、形成及び/又は使用される。薬学的に許容可能な塩の種類は、限定されないが、(1)化合物の遊離塩基形態を、薬学的に許容可能な：例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸などの無機酸と；または、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンチルプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、珪皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタリンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコペプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸などの有機酸と反応させることによって形成される、酸付加塩；(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン(例えばリチウム、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類イオン(例えば、マグネシウム、またはカルシウム)、またはアルミニウムイオンのいずれかによって置き換えられる時に形成される、塩を含む。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの、有機塩基と協調して形成される(form a coordinate with)。他の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、アルギニン、リジンなどの、アミノ酸で塩を形成する。酸性プロトンを含む化合物で塩を形成するために使用される、許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどを含む。

20

30

【0156】

薬学的に許容可能な塩に対する言及が、溶媒付加形態またはその結晶性形態、特に溶媒和物または多形体を含むことを理解されたい。幾つかの実施形態では、溶媒和物は、定比量または不定比量の溶媒のいずれかを含有し、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒での結晶化のプロセスの間に形成される。水和物は、溶媒が水である時に形成され、あるいはアルコールは、溶媒がアルコールである時に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に、好適に調製または形成される。さらに、本明細書に提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態でも存在する。一般的に、溶媒和形態は、本明細書に提供される化合物および方法の目的のために、非溶媒和形態と同等であると考えられる。

40

【0157】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、非晶質の形態、製粉された形態およびナノ微粒子の形態を含む、様々な形態である。さらに、本明細書に記載される化合物は、多形体としても知られる、結晶形態を含む。多形体は、化合物

50

の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を含む。多形体は、通常、異なる X 線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形、光学及び電気学上の特性、安定性、および溶解度を有する。幾つかの実施形態では、再結晶溶媒、結晶化の速度、および保管温度などの、様々な要因は、優占的な (to dominate) 単結晶形態を引き起こし得る。

【0158】

幾つかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩、多形体、及び / 又は溶媒和物のスクリーニングおよび特徴付けは、限定されないが、熱分析、X 線回折、分光法、蒸気収着、および顕微鏡検査を含む、様々な技術を使用することによって達成される。熱分析方法は、限定されないが、多形転移を含む熱化学分解または熱物理過程を扱い、このような方法は、多形形態間の関係性を分析し、減量を測定して、ガラス転移温度を見出すために、または賦形剤の適合性研究のために使用される。このような方法は、限定されないが、示差走査熱量測定 (DSC)、変調示差走査熱量測定 (MDSC)、熱重量分析 (TGA)、および熱重量並びに赤外分析 (TG / IR) を含む。X 線回折法は、限定されないが、単結晶および粉末回折計およびシンクロトロン放射源を含む。使用される様々な分光技術は、限定されないが、Raman、FTIR、UV-VIS、および NMR を含む (液体および固体の状態)。様々な顕微鏡検査技術は、限定されないが、偏光顕微鏡法、エネルギー分散 X 線分析 (EDX) での走査型電子顕微鏡法 (SEM)、(ガスまたは水蒸気の雰囲気における) EDX での走査型電子顕微鏡法、IR 顕微鏡検査法、および Raman 顕微鏡検査法を含む。

10

20

【0159】

本明細書を通じて、基およびその置換基は、安定した部分および化合物を提供するため選択される。

【0160】

< 化合物の合成 >

本明細書に記載される化合物の合成は、化学文献に記載される手段を使用して、本明細書に記載される方法を利用して、またはそれらの組み合わせによって達成される。

【0161】

さらに、本明細書に示される、溶媒、温度、および他の反応の条件は、化学文献に記載される手段によって、本明細書に記載される方法を使用して、またはその組み合わせによって変わる。本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質および試薬は、限定されないが、Sigma-Aldrich、Fluka、Acros Organics、Alfa Aesar、Bachemなどの、商業的供給源から合成されるか、また得られる。

30

【0162】

本明細書に記載される化合物、および異なる置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載される技術および物質を使用して、および例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1 - 17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1 - 5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1 - 40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), および Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS

40

50

S 3rd Ed., (Wiley 1999)、に記載されるように合成される（これら全ては、このような開示のための引用によって組み込まれる）。本明細書に開示されるような化合物の調製のための一般的な方法は、本明細書で提供されるような式に見られる様々な成分を導入するための、適切な試薬および条件を用いて修正される。参考として、以下の合成方法が利用される。

【0163】

本明細書に記載される化合物は、商業的供給源から入手可能であるか、または本明細書に概説される手順を使用して調製される、化合物から始めて、合成される。

【0164】

本明細書に記載される反応条件を使用して、本明細書に開示されるような珪皮酸ヒドロキサマート組成物が、高収率および高純度で得られる。本明細書に開示される方法によって調製された化合物は、ろ過、再結晶、クロマトグラフィー、蒸留、およびその組み合わせなどの、従来の手段によって精製される。

10

【0165】

本明細書に示される模式図は、幾つかの方法の例示にすぎず、該方法によって、本明細書に記載される化合物は合成され、これらの模式図に対する様々な変更が本開示に基づいて行われる。

【0166】

< 求核試薬との求電子試薬の反応による共有結合の形成 >

本明細書に記載される化合物は、様々な求電子試薬及び/又は求核試薬を使用して修飾されることで、新たな官能基または置換基を形成する。「共有結合およびその前駆体の例 (Examples of Covalent Linkages and Precursors Thereof)」という題の表Aには、共有結合および共有結合をもたらす前駆体の官能基の選択された限定しない例が挙げられる。表Aは、共有結合を提供する、利用可能な様々な求電子試薬と求核試薬との組み合わせに対する指針として使用される。前駆体の官能基は、求電子試薬基および求核試薬基として示される。

20

【0167】

【表 1 - 1】

表A. 共有結合およびその前駆体の例

共有結合生成物	求電子試薬	求核試薬
カルボキサミド	活性化したエステル	アミン／アニリン
カルボキサミド	アシルアジド	アミン／アニリン
カルボキサミド	ハロゲン化アシル	アミン／アニリン
エステル	ハロゲン化アシル	アルコール／フェノール
エステル	アシルニトリル	アルコール／フェノール
カルボキサミド	アシルニトリル	アミン／アニリン
イミン	アルデヒド	アミン／アニリン
ヒドラゾン	アルデヒドまたはケトン	ヒドラジン
オキシム	アルデヒドまたはケトン	ヒドロキシルアミン
アルキルアミン	ハロゲン化アルキル	アミン／アニリン
エステル	ハロゲン化アルキル	カルボン酸
チオエーテル	ハロゲン化アルキル	チオール
エーテル	ハロゲン化アルキル	アルコール／フェノール
チオエーテル	スルホン酸アルキル	チオール
エステル	スルホン酸アルキル	カルボン酸
エーテル	スルホン酸アルキル	アルコール／フェノール
エステル	無水物	アルコール／フェノール
カルボキサミド	無水物	アミン／アニリン
チオフェノール	ハロゲン化アリール	チオール
アリールアミン	ハロゲン化アリール	アミン
チオエーテル	アジリジン(Azindines)	チオール
ボロン酸エステル	ボロン酸	グリコール
カルボキサミド	カルボン酸	アミン／アニリン
エステル	カルボン酸	アルコール
ヒドラジン	ヒドラジド	カルボン酸
N-アシル尿素または無水物	カルボジイミド	カルボン酸
エステル	ジアゾアルカン	カルボン酸
チオエーテル	エボキシド	チオール
チオエーテル	ハロアセトアミド	チオール
アミノトリアジン(Ammotriazines)	ハロトリアジン	アミン／アニリン
トリアジニルエーテル	ハロトリアジン	アルコール／フェノール

10

20

30

40

【表 1 - 2】

アミジン	イミドエステル	アミン／アニリン
尿素	イソシアネート	アミン／アニリン
ウレタン	イソシアネート	アルコール／フェノール
チオ尿素	イソチオシアネート	アミン／アニリン
チオエーテル	マレイミド	チオール
亜リン酸エステル	ホスホラミダイト	アルコール
シリルエーテル	ハロゲン化シリル	アルコール
アルキルアミン	スルホン酸エステル	アミン／アニリン
チオエーテル	スルホン酸エステル	チオール
エステル	スルホン酸エステル	カルボン酸
エーテル	スルホン酸エステル	アルコール
スルホンアミド	ハロゲン化スルフォニル	アミン／アニリン
スルホン酸エステル	ハロゲン化スルフォニル	フェノール／アルコール

10

20

【0169】

記載される反応において、例えば、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオまたはカルボキシ基などの反応性官能基を、特定の場合において保護する必要があり、反応の不必要な関与を避けるために、これらは、最終生成物において所望される。保護基は、幾つかの又はすべての反応部分を遮断するために、および保護基が除去されるまでこのような基が化学反応に関与することを防ぐために使用される。1つの実施形態では、各保護基は、別々の手段によって除去可能である。保護基は、保護基の作成またはそれらの除去に適応可能な技術の詳細な記載に加え、「Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999」、および「Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994」に記載されており、これらは、そのような開示のための引用によって本明細書に組み込まれる。

30

【0170】

< 一般的な合成 >

桂皮酸ヒドロキシアミド化合物：

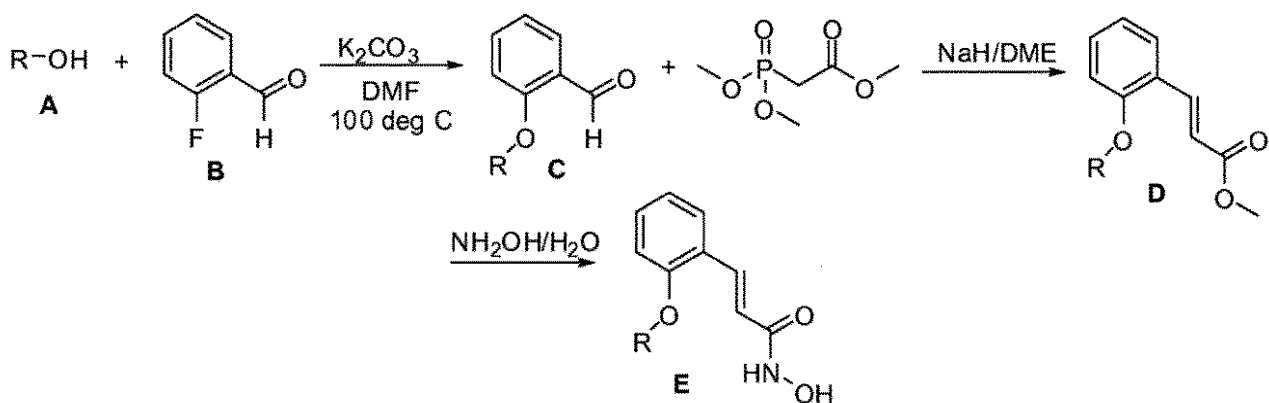
本明細書に記載される桂皮酸ヒドロキシアミド化合物は、市販の材料から準備される。

【0171】

40

【化 1 7】

合成経路I:



【 0 1 7 2】

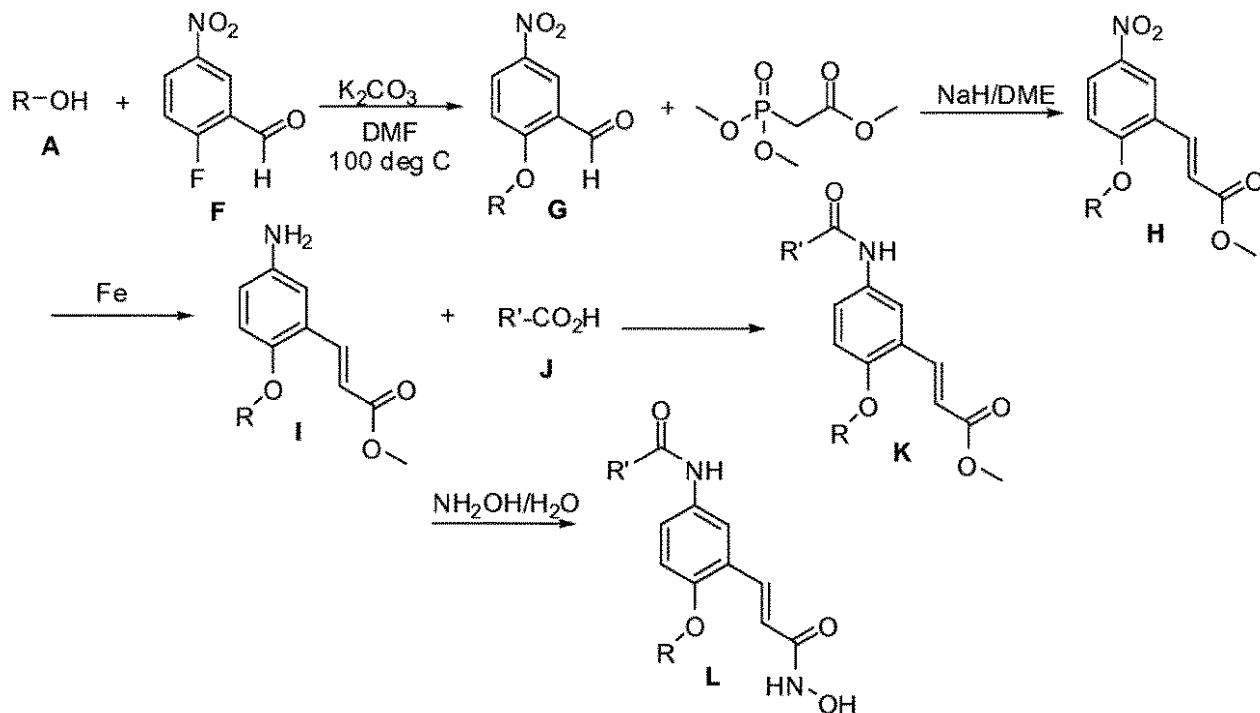
化合物 E の構造を有する桂皮酸ヒドロキシアミド化合物は、上に示される合成経路 I を使用して、通常は合成され得る。一般に、化合物 A のアルコール（ここで R は、例えば、限定されないが、アリール基、ヘテロアリール基または $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル基である）は、化合物 B の置換されたベンズアルデヒドによって反応させられ、構造 C を有する化合物を形成する。化合物 C とホスホノ酢酸トリメチルとの反応は、結果的に、構造 D を有する化合物をもたらす。化合物 D とヒドロキシルアミンの 50 % の溶液との反応は、結果的に、構造 E の化合物をもたらす。

20

【 0 1 7 3】

【化 1 8】

合成経路II:



【 0 1 7 4】

化合物 L の構造を有する桂皮酸ヒドロキシアミド化合物は、上に示される合成経路 I I を使用して、一般に合成され得る。一般に、化合物 A のアルコール（ここで R は、例えば、限定されないが、アリール基、ヘテロアリール基または $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル基である）は、化合物 F のニトロ置換されたベンズアルデヒドによって反応させられ

50

、構造 G を有する化合物を形成する。化合物 G とホスホノ酢酸トリメチルとの反応は、結果的に、構造 H を有する化合物をもたらす。ニトロ基と Fe との反応は、構造 I の化合物を提供する。カルボン酸化合物 J と構造 I の化合物との反応は、構造 K の化合物を提供する。化合物 K と 50 % のヒドロキシルアミンの溶液との反応は、結果的に、構造 L の化合物をもたらす。

【0175】

本明細書を通じて、基およびその置換基は、安定した部分および化合物を提供するため選択される。

【0176】

< 特定の専門用語 >

前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明が、例示的及び説明的なだけであり、請求される任意の主題を限定するものではないことを理解されたい。本出願では、単数形の使用は、特に別記されない限り、複数形を含む。明細書および添付の請求項に使用されるように、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈がはっきりと特に指示していない限り、複数の指示対象を含む。本出願では、「または」の使用は、特に別記されない限り、「及び/又は」を意味する。さらに、用語「含むこと (including)」と同様に、「含む (include)」、「含む (includes)」、「および」含まれる (included)」などの他の形態の使用は、限定されない。

【0177】

標準化学用語の定義は、Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York を含む、参考資料に見られる。特に指示がない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換え DNA 技術、および薬理学の従来の方法が利用される。さらに、HDAC8 に対する核酸およびアミノ酸配列は、例えば、米国特許第 6,875,598 号に開示されている。具体的な定義が提供されない限り、本明細書に記載される、分析化学、有機合成化学、および医薬品化学及び薬化学に関連して用いられる専門語、およびそれらの検査法並びに技術は、当該技術分野に公知のものである。標準的な技術は、化学合成、化学分析、薬剤の調製、製剤、および送達、および患者の処置に使用される。標準的な技術は、組換え DNA、オリゴヌクレオチド合成、および組織の培養及び形質転換 (例えば、電気穿孔、リポフェクション) に使用される。反応および精製技術は、例えば、製造者の仕様書のキットを使用して、または本明細書に記載されるように実行される。前述の技術及び手順は、従来の方法によって、および本明細書にわたって引用され議論される様々な一般的でより具体的な参考文献に記載されるように、一般に実行され得る。

【0178】

本明細書に記載される方法および組成物が、特定の方法論、プロトコル、細胞株、構成物、および試薬に限定されず、このようなものは変更し得ることを理解されたい。また、本明細書で使用される用語が、特定の実施形態を記載する目的のためだけあり、本明細書で記載される方法、化合物、組成物の範囲を限定するように意図されないことも理解されたい。

【0179】

本明細書で使用されるように、 $C_1 - C_x$ は、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$. . . $C_1 - C_x$ を含んでいる。 $C_1 - C_x$ は、(随意の置換基以外の) それぞれが指定する部分を構築する炭素原子の数を指す。

【0180】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。幾つかの実施形態では、アルキル部分は、「飽和アルキル」基であり、これは、アルキル部分が、任意のアルケンまたはアルキンの部分を包含していないことを意味する。他の実施形態では、アルキル部分は、「不飽和アルキル」部分であり、これは、アルキル部分が、少なくとも 1 つのアルケンまたはアルキンの部分を含有していることを意味する。「アルケン」部分は、少なくとも 2 つの炭素

10

20

30

40

50

原子および少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合からなる基を指し、「アルキン」部分は、少なくとも2つの炭素原子および少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合からなる基を指す。アルキル部分は、飽和または不飽和であっても、分枝鎖、直鎖、または環状である。

【0181】

「アルキル」部分は、1乃至10の炭素原子を有する（本明細書に現れる場合はいつも、「1乃至10」などの数字の範囲は、所定の範囲内の各整数を指し；例えば、「1乃至10の炭素原子」は、アルキル基が、10つの炭素原子までの、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子などから成ることを意味するが、本定義はまた、数字の範囲が指定されない用語「アルキル」の出現も含む）。本明細書に記載される化合物のアルキル基は、「C₁ - C₆アルキル」または同様の名称として指定される。ほんの一例として、「C₁ - C₆アルキル」は、アルキル鎖において1乃至6の炭素原子があることを示し、即ち、アルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、t - ブチル、ペンチル、イソ - ペンチル、ネオ - ペンチル、およびヘキシルからなる群から選択される。典型的なアルキル基は、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、三級ブチル、ペンチル、ヘキシル、エテニル、プロペニル、ブテニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含む。幾つかの実施形態では、アルキル基は、置換されるか又は置換されない。構造によって、アルキル基は、モノラジカルまたはジラジカル（即ち、アルキレン基）のいずれかである。

10

20

【0182】

「アルコキシ」基は、（アルキル）O - 基を指し、ここでアルキルは、本明細書に定義される通りである。アルコキシ基の例は、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブチルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどを含む。

【0183】

「ヒドロキシアルキル」は、水酸基によって置換されたアルキル基を指す。

【0184】

「ヒドロキシアルコキシ」は、水酸基によって置換されたアルコキシを指す。

【0185】

「ヒドロキシアルキルアミノアルコキシ」は、本明細書に定義されるように、ヒドロキシアルキル基によって置換されたアミノ基によりアミノ基によって置換されたアルコキシを指す。

30

【0186】

「アルコキシアルキル」は、アルコキシ基によって置換されたアルキル基を指す。

【0187】

「アルコキシアルキルオキシ」は、本明細書に定義されるようなアルコキシ基によって置換された、本明細書に定義されるようなアルコキシ基を指す。

【0188】

「アルコキシカルボニル」は、- C(=O)O - （アルキル）基を指し、ここでアルキルは本明細書に定義される通りである。アルコキシカルボニル基の限定しない例は、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基などを含む。

40

【0189】

「アルコキシカルボニルアミノ」は、- NR(C=O) - O - （アルキル）を指し、ここでアルキルは、本明細書に定義された通りであり、Rは、H、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキルなどである。

【0190】

用語「アルケニル」は、一種のアルキル基を指し、ここで、アルキル基の最初の2つの原子は、芳香族基の一部でない二重結合を形成する。つまり、アルケニル基は、原子 - C(R) = CR₂で始まり、ここでRは、アルケニル基の残りの部分を指し、これは、同じであるか又は異なる。アルケニル基の限定しない例は、- CH = CH₂、- C(CH₃)

50

$=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ および $-C(CH_3)=CHCH_3$ を含む。アルケニル部分は、分枝鎖、直鎖、または環状である（この場合、これは、「シクロアルケニル」基としても知られるであろう）。アルケニル基は、2乃至6の炭素有している。幾つかの実施形態では、アルケニル基は、置換されるか又は置換されない。構造によって、アルケニル基は、モノラジカルまたはジラジカル（即ち、アルケニレン基）のいずれかである。

【0191】

「アルケニルカルボニル (Alkenyl carbonyl)」は、 $-C(O)-$ (アルケニル) 基を指し、ここでアルケニルは、本明細書に定義される通りである。

【0192】

「アルケニルカルボニルオキシ (Alkenyl carbonyloxy)」は、 $-O-C(O)-$ (アルケニル) 基を指し、ここでアルケニルは、本明細書に定義される通りである。

10

【0193】

「アルケニルオキシ」は、 $-O-$ (アルケニル) 基を指し、ここでアルケニルは、本明細書で定義される通りである。

【0194】

用語「アルキニル」は、一種のアルキル基を指し、ここで、アルキル基の最初の2つの原子は、三重結合を形成する。つまり、アルキニル基は、原子 $-C \equiv C-R$ で始まり、ここで R は、アルキニル基の残りの部分を指す。アルキニル基の限定しない例は、 $-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv CCH_3$ 、 $-C \equiv CCH_2CH_3$ および $-C \equiv CCH_2CH_2CH_3$ を含む。アルキニル部分の「R」部分は、分枝鎖、直鎖、または環式である。幾つかの実施形態では、アルキニル基は、2乃至6の炭素有している。他の実施形態では、アルキニル基は、置換されるか又は置換されない。構造によって、アルキニル基は、モノラジカルまたはジラジカル（即ち、アルキニレン基）のいずれかである。

20

【0195】

「アミノ」または「アミン」は、 $-NH_2$ 基、N-オキシド誘導体、脂肪族アミンまたは芳香族アミンを指す。脂肪族アミンは、以下を含む：水素原子の1つが有機置換基と置き換えられる、第一級アミン；水素原子の2つが2つの有機置換基と置き換えられる、第二級アミン；およびN原子上のすべての3つの置換基が有機置換基である、第三級アミン。

30

【0196】

用語「アルキルアミン」または「アルキルアミノ」は、 $-N(アルキル)_xH_y$ 基を指し、ここでアルキルは、本明細書で定義される通りであり、xおよびyは、 $x=1$ 、 $y=1$ および $x=2$ 、 $y=0$ の群から選択される。 $x=2$ のときに、アルキル基は、それらが付けられている窒素と一緒に取り込まれ、随意に、環式の環系を形成する。用語「アルキルアミン」はまた、アルキル基によって置換されたアミノ基を指す。「ジアルキルアミノ」は、 $-N(アルキル)_2$ 基を指し、ここでアルキルは、本明細書で定義される通りである。

【0197】

「アミノアルキル」は、アミノ基によって置換される本明細書に定義されたようなアルキル基を指す。

40

【0198】

「アミノアルコキシ」は、アミノ基によって置換されたアルコキシ基を指す。

【0199】

「アミノカルボニル」は、 $-NH_2$ 基を指す。

【0200】

「アミノスルホニル」は、 $-S(O)_2NH_2$ ラジカルを意味する。

【0201】

用語「アルキルアミノアルキル」は、本明細書で定義されるようなアルキルアミンによって置換された、本明細書で定義されるようなアルキル基を指す。「ジアルキルアミノア

50

ルキル」は、ジアルキルアミノ基によって置換されるアルキル基を指す。

【0202】

「アルキルアミノアルコキシ」は、アルキルアミンによって置換されたアルコキシを指す。

【0203】

「アルキルアミノカルボニル」は、 $-C(O)R$ ラジカルを意味し、ここでRは、本明細書に定義されるようなアルキルアミノである。

【0204】

「アルキルアミノカルボニルアミノ」は、 $-NHC(=O)-$ アルキルアミノを指す。

【0205】

「アルキルアミノカルボニルオキシ」は、 $-OC(=O)-(アルキルアミノ)$ を指す。

【0206】

「アルキルアミノスルホニル」は、 $-S(=O)_2NHR$ ラジカルを指し、ここでRは、本明細書に定義されるように、アルキルである。

【0207】

「アルキルカルボニル」は、 $-C(=O)R$ ラジカルを意味し、ここでRは、本明細書に定義されるようなアルキルである。

【0208】

「アルキルカルボニルアミノ」は、 $-NR'C(=O)-(アルキル)$ を意味し、ここでR'は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキルである。

【0209】

「アルキルカルボニルオキシ」は、 $-OC(=O)R$ ラジカルを意味し、ここでRは、本明細書に定義されるようなアルキルである。

【0210】

「ジアルキルアミノアルキルオキシ」は、ジアルキルアミノによって置換されたアルコキシを指す。

【0211】

「ジアルキルアミノカルボニル」は、 $-C(=O)R$ を指し、ここでRは、ジアルキルアミノである。

【0212】

「ジアルキルアミノカルボニルアミノ」は、 $-NR'-C(=O)-(ジアルキルアミノ)$ を指し、ここでR'は、本明細書に定義されるような、水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、およびジアルキルアミノカルボニルである。

【0213】

「ジアルキルアミノカルボニルオキシ」は、本明細書に定義されるような、 $-O(C=O)-(ジアルキルアミノ)$ 、ジアルキルアミノカルボニルを意味する。

【0214】

「ジアルキルアミノスルホニル」は、 $-S(O)_2NR_2$ を指し、ここでRは、本明細書に定義されるようなアルキルである。

【0215】

本明細書で使用されるように、用語「環」は、任意の共有結合した構造を指す。環は、例えば、炭素環（例えば、アリールおよびシクロアルキル）、複素環（例えば、ヘテロアリールおよび非芳香族複素環）、芳香族（例えば、アリールおよびヘテロアリール）、および非芳香族（例えば、シクロアルキルおよび非芳香族複素環）を含む。幾つかの実施形態では、環は、随意に置換される。他の実施形態では、環は、単環式または多環式である。

【0216】

用語「員環」は、任意の環式構造を指す。用語「員」は、環を構築する骨格原子の数を示すように意図される。したがって、例えば、シクロヘキシル、フェニル、ピリジン、ピ

10

20

30

40

50

ペリジン、モルホリン、ピペラジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピランおよびチオピランは、6員環であり；シクロペンチル、ピロリジン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピロール、フラン、およびチオフエンは、5員環である。

【0217】

用語「炭素環式」又は「炭素環」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である、環を表す。炭素環は、アリールおよびシクロアルキルを含む。該用語は、それ故、環バックボーン (ring backbone) が、炭素とは異なる少なくとも1つの原子 (即ちヘテロ原子) を包含する、複素環 (「複素環式」) と、炭素環を区別する。複素環は、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルを含む。幾つかの実施形態には、炭素環および複素環は、随意に置換される。

10

【0218】

用語「芳香族」は、 $4n + 2$ 電子を含有する非局在化された電子系を有する平面環を指し、ここで n は、整数である。幾つかの実施形態では、芳香環は、5、6、7、8、9、または9より多い原子から形成される。他の実施形態では、芳香族は、随意に置換される。用語「芳香族」は、炭素環式アリール (「アリール」、例えば、フェニル) および複素環式アリール (あるいは「ヘテロアリール」または「芳香族複素環」) 基 (例えば、ピリジン) の両方を含む。該用語は、単環式、または縮合環の多環式 (即ち、近接する対の炭素原子を共有する環) の基を含む。

【0219】

本明細書で使用されるように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である、芳香環を指す。幾つかの実施形態では、アリール環は、5、6、7、8、9、10または10より多い炭素原子によって形成される。幾つかの実施形態では、アリール基は、随意に置換される。幾つかの実施形態では、アリールは、 $C_6 - C_{10}$ アリールである。アリール基の例は、限定されないが、フェニル、およびナフタレニルを含む。1つの態様では、アリールはフェニルである。構造によって、アリール基は、モノラジカルまたはジラジカル (即ち、アリーレン基) のいずれかである。

20

【0220】

「アラルキル」または「アリールアルキル」は、本明細書に定義されるようなアリール基によって置換された本明細書に定義されるようなアルキル基を指す。

【0221】

「フェニルアルキル」は、フェニルによって置換されたアルキルを指す。

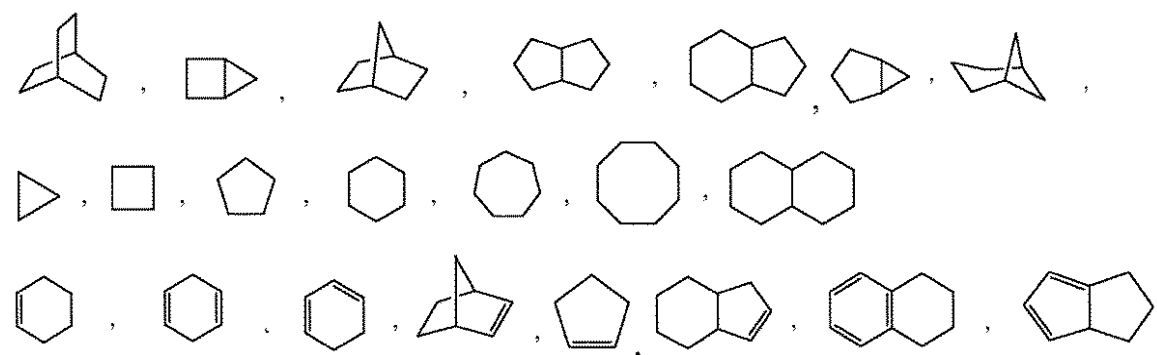
30

【0222】

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式 of 非芳香族ラジカルを指し、ここで、環を形成する原子の各々 (即ち骨格原子) は、炭素原子である。シクロアルキルは、飽和または部分的に不飽和である。幾つかの実施形態では、シクロアルキルは、芳香環と融合される。シクロアルキル基は、3乃至10の環状原子を有する基を含む。シクロアルキル基の実例は、限定されないが、以下などを含む：

【0223】

【化19】



40

シクロアルキルは、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、

50

シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含む。1つの態様では、シクロアルキルは、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。

【0224】

「シクロアルキルアルキル」は、本明細書に定義されるような、シクロアルキルによって置換された、本明細書に定義されるような、アルキルを指す。

【0225】

「シクロアルキルカルボニル」は、 $-C(=O)-$ シクロアルキルを意味する。

【0226】

用語「複素環」は、各々がO、S、およびNから選択される、1乃至4の環状原子を包含するヘテロ芳香族基およびヘテロ脂環式基を指し、ここで、各複素環基は、その環系において、4乃至10の原子を有するが、前記複素環基の環が2つの隣接したOまたはS原子を包含しないという条件が付く。非芳香族複素環基は、その環系において、3つの原子を有する基を含むが、芳香族複素環基は、その環系において、少なくとも5つの原子を有さなければならない。複素環基は、ベンゾ縮合した環系を含む。3員複素環基の例は、(アジリジンに由来する)アジリジニルである。4員複素環基の例は、(アゼチジンに由来する)アゼチジニルである。5員複素環基の例は、チアゾリルである。6員複素環基の例は、ピリジニルであり、10員複素環基の例は、キノリニルである。非芳香族複素環基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ペペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモペペリジニル、キセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル基、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリルおよびキノリジニルである。芳香族複素環基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基は、可能な場合に、Cが付加されるか又はNが付加される。例えば、ピロール由来の基は、ピロール-1-イル(N-付加)またはピロール-3-イル(C-付加)と称される。さらに、イミダゾール由来の基は、イミダゾール-1-イルまたはイミダゾール-3-イル(両方ともN-付加)、あるいはイミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルまたはイミダゾール-5-イル(全てC-付加)と称される。複素環基は、ベンゾ縮合環系およびピロリジン-2-オンなどの1つ又は2つのオキソ(=O)部分によって置換される環系を含む。

【0227】

用語「ヘテロアリアル」、または代替的に「ヘテロ芳香族」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される1つ以上の環ヘテロ原子を含むアリアル基を指す。Nを含有する「ヘテロ芳香族」または「ヘテロアリアル」の部分は、環の骨格原子の少なくとも1つが窒素原子である、芳香族基を指す。多環式ヘテロアリアル基は、縮合されるか又は縮合されない。ヘテロアリアル基の実例は、以下の部分などを含む：

【0228】

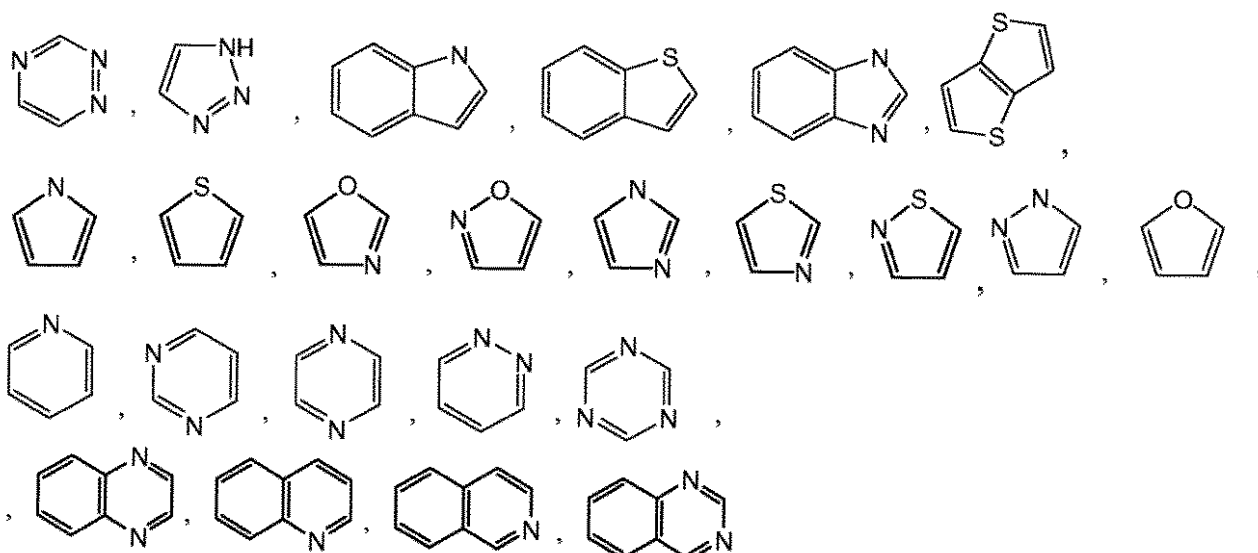
10

20

30

40

【化 2 0】



10

20

30

40

50

1つの態様では、ヘテロアリールは、0乃至3のN原子を含む。1つの態様では、ヘテロアリールは、1乃至3のN原子を含む。1つの態様では、ヘテロアリールは、0乃至3のN原子、0乃至1のO原子、および0乃至1のS原子を含む。1つの態様では、ヘテロアリールは、単環式または二環式のヘテロアリールである。1つの態様では、ヘテロアリールは、単環式または二環式のヘテロアリールである。1つの態様では、ヘテロアリールは、C₁ - C₁₀ヘテロアリールである。別の態様では、ヘテロアリールは、C₂ - C₉ヘテロアリールである。1つの態様では、ヘテロアリールは、C₁ - C₅ヘテロアリールである。1つの態様では、二環式ヘテロアリールは、C₅ - C₁₀ヘテロアリールである。構造によって、ヘテロアリール基は、モノラジカルまたはジラジカル（即ち、ヘテロアレーレン基）であることができる。

【0 2 2 9】

幾つかの実施形態では、置換または非置換のヘテロアリール基は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、4 - アザインドリル、5 - アザインドリル、6 - アザインドリル、7 - アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、チオフェノピリジニル、およびフロピリジニル、の中から選択される。他の実施形態では、置換または非置換のヘテロアリール基は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、チオフェノピリジニル、およびフロピリジニル、の中から選択される。また他の実施形態では、置換または非置換のヘテロアリール基は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、の中から選択される。さらに他の実施形態では、置換または非置換のヘテロアリール基は、ピリジニル、およびキノリニルの中から選択される。

【0 2 3 0】

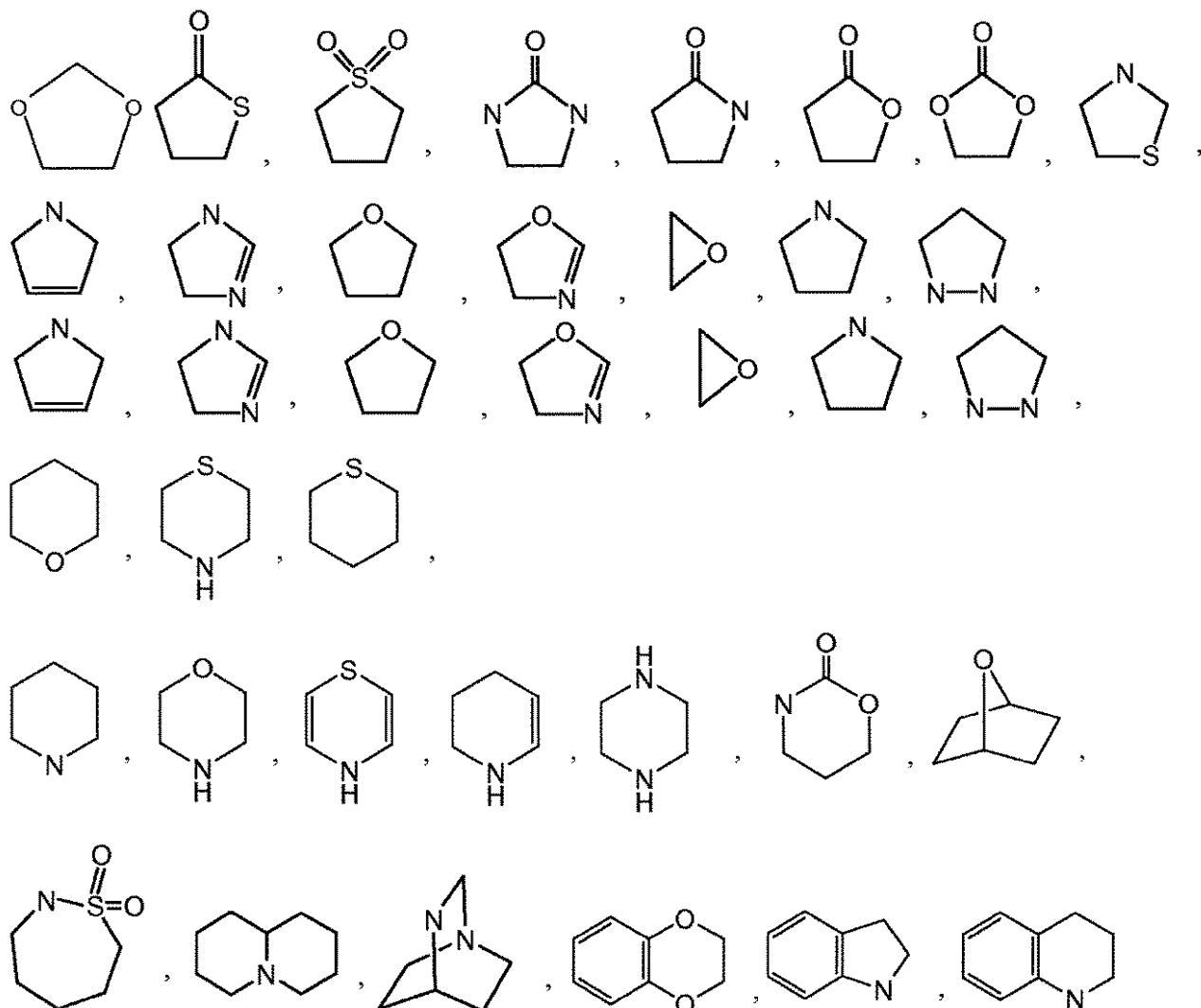
「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルキル」は、本明細書に定義されるようなヘテロアリールによって置換された、本明細書に定義されるようなアルキルを指す。

【 0 2 3 1 】

「ヘテロ脂環式」の基または「ヘテロシクロアルキル」基は、シクロアルキル基を指し、ここで、少なくとも1つの骨格環原子は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である。ラジカルは、アリールまたはヘテロアリールと縮合される。非芳香族複素環としても呼ばれる、ヘテロシクロアルキル基の実例は、以下などを含む：

【 0 2 3 2 】

【 化 2 1 】



10

20

30

40

50

用語「ヘテロ脂環式」はまた、限定されないが、単糖類、二糖類およびオリゴ糖類を含む、炭水化物のすべての環形状を含む。他に留意のない限り、ヘテロシクロアルキルは、環内に2乃至10の炭素を有する。ヘテロシクロアルキルにおける炭素原子の数に言及するときに、ヘテロシクロアルキルにおける炭素原子の数が、ヘテロシクロアルキルを作り上げる（ヘテロ原子を含む）原子（即ちヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じではないことが理解される。1つの態様では、ヘテロシクロアルキルは、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルである。別の態様では、ヘテロシクロアルキルは、 $C_4 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルである。

【 0 2 3 3 】

幾つかの実施形態では、置換または非置換のヘテロシクロアルキル基は、キノリジニル、ジオキシニル、ピペリジニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、チアジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、オキサジナノニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロオキサゾリル、オキシラニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ジヒドロチエニル、イミダゾリジノニル、ピロリジノニル、ジヒドロフラノニル、ジオキサラノニル、チアゾリジニル、ピペリジ

ノニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびテトラヒドロチエニル、の中から選択される。他の実施形態では、置換または非置換のヘテロシクロアルキル基は、ピペリジニル、モルフォリニル、ピペラジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロオキサゾリル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ジヒドロチエニル、イミダゾリジノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、インドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、およびテトラヒドロチエニル、の中から選択される。また他の実施形態では、置換または非置換のヘテロシクロアルキル基は、ピペリジニル、モルフォリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、およびテトラヒドロチエニル、の中から選択される。幾つかの実施形態では、置換または非置換のヘテロシクロアルキル基は、ピペリジニル、モルフォリニル、チオモルフォリニル、ピペラジニル、およびピロリジニル、の中から選択される。

10

【0234】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、本明細書に定義されるような、ヘテロシクロアルキルによって置換された、本明細書に定義されるような、アルキルを指す。

【0235】

「ヘテロシクロアルキルアルコキシ」は、本明細書に定義されるような、ヘテロシクロアルキルによって置換された、本明細書に定義されるような、アルコキシを指し、ここで、ヘテロシクロアルキルは、アルキル置換基を含む。

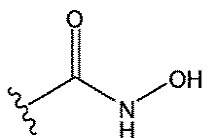
20

【0236】

用語「ヒドロキサマート」、「ヒドロキサム酸」、「N-ヒドロキシカルボキサミド」または「カルボン酸ヒドロキシアミド」は、以下を指す：

【0237】

【化22】



用語「ハロ」、「または代替的に「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

30

【0238】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」および「ハロアルコキシ」は、1つ以上のハロゲンで置換される、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびアルコキシの構造を含む。幾つかの実施形態では、ハロゲンは、同じであるか又は異なる。用語「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」は、それぞれ、ハロアルキル基およびハロアルコキシ基を含み、ここでハロは、フッ素である。ハロアルキルの限定しない例は、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF(CH_3)_3$ などを含む。フルオロアルキルの限定しない例は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF(CH_3)_3$ などを含む。ハロアルコキシの限定しない例は、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCF_2CF_2CF_3$ 、 $-OCF(CH_3)_3$ などを含む。

40

【0239】

用語「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」および「ヘテロアルキニル」は、随意に置換されたアルキル、アルケニルおよびアルキニルのラジカル、および炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リン、珪素、またはそれらの組み合わせから選択される1つ以上の骨格鎖原子を有するものを含む。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の位置に置かれる。幾つかの実施形態では、2つまでのヘテロ原子は、一例として、 $-CH_2-NH-OCH_3$ および $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ のように、連続的である。ヘテロ

50

原子の数を除いて、「ヘテロアルキル」は、1乃至6の炭素原子を含み、「ヘテロアルケニル」は、2乃至6の炭素原子を含み、および「ヘテロアルキニル」は、2乃至6の炭素原子を含む。

【0240】

用語「部分 (moiety)」は、分子の具体的なセグメントまたは官能基を指す。化学部分は、しばしば、分子に埋め込まれた又は付加された化学成分と認識される。

【0241】

「シアノアルキルアミノカルボニル」は、 $-C(=O)NR'$ (シアノアルキル) 基を指し、ここで R' は、本明細書に定義されるように、水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキルであり、シアノアルキルは、本明細書に定義される通りである。

10

【0242】

「イソチオシアナート」基は、 $-NCS$ 基を指す。

【0243】

「アルキルチオ」は、 $-SR$ ラジカルを意味し、ここで R は、本明細書に定義されるようなアルキルである。

【0244】

「アシルアミノ」は、 $RC(=O)N(R')$ - 基を指し、ここで R' は、水素、ヒドロキシ、アルキル、またはアルコキシである。幾つかの実施形態では、 R' は、 H または R である。

【0245】

20

「アルキルスルフィニル」は、 $-S(O)R$ ラジカルを意味し、ここで R は、本明細書に定義されるようなアルキルである。

【0246】

「アルキルスルホニル」は、 $-SO_2R$ ラジカルを意味し、ここで R は、本明細書に定義されるようなアルキルである。

【0247】

「アルキルスルホニルアミノ」は、 $-N(R')SO_2R$ 基を意味し、ここで R' は、本明細書に定義されるように、水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキルであり、 R は、本明細書に定義されるようなアルキルである。

【0248】

30

「フェニルスルホニル」は、 $-S(=O)_2$ - フェニル部分を意味するように言及される。

【0249】

「フェニルスルホニルアミノ」は、 $-NR'SO_2$ - (フェニル) を指し、ここで R' は、本明細書に定義されるように、水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキルである。

【0250】

「ヘテロアリールアミノカルボニル」は、 $-C(=O)NR'$ (ヘテロアリール) 基を指し、ここで R' は、本明細書に定義されるように、水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキルであり、ヘテロアリールは、本明細書に定義される通りである。

40

【0251】

「アリールアミノカルボニル」は、 $-C(=O)NR'$ (アリール) 基を指し、ここで R' は、本明細書に定義されるように、水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキルであり、アリールは、本明細書に定義される通りである。

【0252】

「アリールカルボニルアミノ」は、 $-NR'C(=O)$ - (アリール) 基を指し、ここで R' は、本明細書に定義されるように、水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキルであり、アリールは、本明細書に定義される通りである。

【0253】

本明細書で使用されるように、単独で出現し、数の指定がない置換基「 R 」は、アルキ

50

ル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、（環炭素を介して結合される）ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキル、の中から選択される置換基を指す。

【0254】

用語「随意に置換された」または「置換された」は、参照される基が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、アシル、アシルオキシ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、および一置換または二置換のアミノ基（例えば、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$ ）を含む、アミノ、並びにそれらの保護された誘導体、から個々に及び独立して選択された、1つ以上の追加の基によって置換されることを意味する。例として、随意の置換基は、 $L^s R^s$ であり、ここで、各 L^s は、単結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})-$ 、または $-(C_2-C_6 \text{ アルケニル})-$ から独立して選択され、各 R^s は、 H 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $(C_3-C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキル、の中から独立して選択される。1つの態様では、置換された基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OC_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_4 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_4 \text{ ヘテロアルキル}$ 、 $C_1-C_4 \text{ フルオロアルキル}$ および $-OC_1-C_4 \text{ フルオロアルキル}$ から選択される1つ以上の置換基によって置換される。また他の態様では、置換された基は、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、および $-CF_3$ から選択される1つ以上の置換基によって置換される。また他の実施形態では、置換された基は、 F 、 Cl 、および Br から選択される1つ以上の置換基によって置換される。1つの態様では、置換された基は、前述の基の1つによって置換される。上記の置換基の保護誘導体を形成する保護基は、上記のGreen and Wutsなどの参考文献に見られる。

10

20

30

40

50

【0255】

本明細書に示される化合物は、1つ以上の立体中心を備え、各中心は、 R または S の配置において存在する。本明細書に示される化合物は、すべてのジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマーの形態の他に、それらの適切な混合物も含む。立体異性体は、望まれるのであれば、キラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性の分離などによって得られる。

【0256】

本明細書に記載される方法および製剤は、 N -オキシド、（多形体としても知られる）結晶形態、式Iの構造を有する化合物の薬学的に許容可能な塩の他に、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性な代謝物質の使用も含む。幾つかの状況では、化合物は、互変異性体として存在する。すべての互変異性体は、本明細書に示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載される化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた溶媒和形態並びに非溶媒和形態で存在する。本明細書に示される化合物の溶媒和形態はまた、本明細書に開示されるべきと考えられる。

【0257】

用語「キット」および「製品」は、同義語として使用される。

【0258】

用語「被験体」または「患者」は、哺乳動物および非哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、限定されないが、哺乳動物のクラスの任意のメンバー：ヒト、チンパンジーなどのヒト以外の霊長類、および他の類人猿およびサル類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物；ラット、マウスおよびモルモットなどの、げっ歯類を含む実験動物を含む。非哺乳動物の例は、限定されないが、鳥類、魚

類などを含む。本明細書に提供される方法および組成物の1つの実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【0259】

用語「処置する (treat)」、「処置すること (treating)」または「処置 (treatment)」は、本明細書に使用されるように、予防的及び/又は治療的にいずれかで、疾患または疾病の症状を軽減、緩和、または改善すること、さらなる症状を予防すること、症状の根底にある原因を改善または予防すること、疾患または疾病を阻害する、例えば疾患または疾病の進行を阻止すること、疾患または疾病を和らげること、疾患または疾病を退行させること、疾患または疾病により生じる状態を和らげること、あるいは疾患または疾病の症状を止めることを含む。

10

【0260】

「選択的なHDAC8阻害剤」は、本明細書に使用されるように、別のHDACのデアセチラーゼ活性の阻害に対するIC₅₀よりも、少なくとも約5倍から約500倍以上低い、HDAC8デアセチラーゼ活性の阻害に対するIC₅₀を有する化合物を指す。幾つかの実施形態では、選択的なHDAC8阻害剤は、別のHDACのデアセチラーゼ活性の阻害に対するIC₅₀よりも、約5、約10、約50、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、または約500倍以上低い、HDAC8デアセチラーゼ活性の阻害に対するIC₅₀を有する。1つの実施形態では、選択的なHDAC8阻害剤は、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、およびHDAC11の少なくとも1つ；別の実施形態では、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、およびHDAC11の少なくとも2つ；別の実施形態では、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、およびHDAC11のすべて、のデアセチラーゼ活性の阻害に対するIC₅₀よりも、少なくとも約10倍低いHDAC8デアセチラーゼ活性の阻害に対するIC₅₀を有する。別の実施形態では、選択的なHDAC8阻害剤は、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、およびHDAC11の少なくとも1つ；別の実施形態では、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、およびHDAC11の少なくとも2つ；別の実施形態では、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC10、およびHDAC11のすべて、のデアセチラーゼ活性の阻害に対するIC₅₀よりも、少なくとも約20倍低いHDAC8デアセチラーゼ活性の阻害に対するIC₅₀を有する。

20

30

【0261】

本明細書で使用されるように、特定の化合物または医薬組成物の投与による、特定の疾患、障害または疾病の症状の改善は、永続的または一時的であろうと、持続的または一過的であろうと、任意の重症度の軽減、発症の遅延、進行の遅れ、または持続期間の短縮を指し、これは、化合物または組成物の投与に起因または関連する。

【0262】

用語、HDACの、「阻害する」、「阻害すること」、または「阻害」は、本明細書で使用されるように、ヒストンデアセチラーゼ活性の阻害を指す。

【0263】

製剤、組成物または成分に関連する用語「許容可能な」は、本明細書で使用されるように、処置されている被験体の一般的な健康に対して持続的な悪影響がないことを意味する。

40

【0264】

「薬学的に許容可能な」は、本明細書に使用されるように、化合物の生物学的な活性または特性を抑止せず、比較的無毒である、担体または希釈剤などの物質に言及され、即ち、該物質は、所望されない生物学的効果を引き起こさず、または該物質が含まれる組成物のいかなる成分とも有害な方法で相互作用せずに、個体に投与される。

【0265】

用語「医薬組成物」は、本明細書に記載される化合物と、担体、安定化剤、希釈剤、分

50

散剤、懸濁化剤、増粘剤、及び／又は賦形剤などの、他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、有機体への化合物の投与を促進する。化合物を投与する多重技術は、限定されないが、静脈内、経口、エアロゾル、非経口、経眼、肺内、および局所の投与を含む。

【0266】

用語「有効な量」または「治療上有効な量」は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の症状の1つ以上をある程度和らげる、投与されている十分な量の薬剤または化合物を指す。その結果、疾患の徴候、症状、または原因が、減少及び／又は軽減されるか、あるいは生物系の任意の他の所望の変化がもたらされる。例えば、治療上の使用のための「有効な量」は、疾患の症状を臨床的に有意に減少させるために必要とされる、本明細書に開示されるような、H D A C 8 阻害化合物を含む組成物の量である。任意の個々の場合における適切な「有効な」量は、用量漸増試験などの技術を使用して決定される。

10

【0267】

用語「増強する (e n h a n n c e) 」または「増強すること (e n h a n c i n g) 」は、本明細書で使用されるように、効力または持続時間のいずれかにおいて、所望の効果を増加させるか又は延長することを意味する。したがって、治療薬の効果を増強することに関して、用語「増強すること」は、効力または持続時間のいずれかにおいて、系に対する他の治療薬の効果を増加させるか又は延長する能力を指す。「増強する有効な量 (e n h a n c i n g - e f f e c t i v e a m o u n t) 」は、本明細書で使用されるように、所望の系において別の治療薬の効果を増強するのに十分な量を指す。

20

【0268】

用語「同時投与」などは、本明細書で使用されるように、1人の患者に対する選択された治療薬の投与を包含することを意味し、治療薬が同じ又は異なる投与の経路によって、あるいは同じ又は異なる時間に投与される、処置レジメンを含むように意図される。

【0269】

用語「担体」は、本明細書で使用されるように、細胞または組織への化合物の組み込みを促進する、相対的に無毒な化学化合物または薬剤を指す。

【0270】

用語「希釈剤」は、送達前に対象の化合物を希釈するために使用される化学化合物を指す。希釈剤はまた、より安定した環境を提供するため、化合物を安定させるためにも使用され得る。(pHの制御または維持も提供する)緩衝剤中に溶解された塩が利用され、これは、限定されないが、リン酸緩衝生理食塩水を含む。

30

【0271】

本明細書に開示される化合物の「代謝物質」は、化合物が代謝されるときに形成される、その化合物の誘導体である。用語「活性な代謝物質」は、化合物が代謝されるときに形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。用語「代謝された (m e t a b o l i z e d) 」は、本明細書で使用されるように、特定の物質が有機体によって変化させられることによる、(限定されないが、加水分解反応および酵素によって触媒される反応を含む)プロセスの全体を指す。したがって、酵素は、化合物に特定の構造上の変化をもたらす。例えば、シトクローム P 4 5 0 は、様々な酸化反応および還元反応を触媒する一方で、ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、および遊離スルフィヒドリル基への活性化グルクロン酸分子の転移を触媒する。代謝についてのさらなる情報は、The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, M c G r a w - H i l l (1 9 9 6) から得られる。本明細書に開示される化合物の代謝物質は、宿主への化合物の投与および宿主からの組織サンプルの解析によって、またはインビトロでの肝細胞による化合物のインキュベーションおよび結果として得た化合物の分析のいずれかによって確認される。

40

【0272】

「バイオアベイラビリティ」は、本明細書に開示される化合物の重量のパーセンテージ

50

ジを指し、該化合物は、試験されている動物またはヒトの体循環へと送達される。静脈内に投与されるときは、薬物の総曝露（AUC（0 - ））は、100%生物学的に利用可能（F%）であると通常定義される。「経口バイオアベイラビリティ」は、医薬組成物が静脈内注射と比較して経口で摂取されるときに、本明細書で開示される化合物が体循環へと吸収される程度を指す。

【0273】

「血漿濃度」は、被験体の血液の血漿成分における、本明細書で開示される化合物の濃度を指す。本明細書に記載される化合物の血漿濃度が、代謝及び/又は他の治療薬との起こり得る相互作用に関連する多様性が原因で、被験体間でかなり変化することが理解される。本明細書で開示される1つの実施形態によると、本明細書で開示される化合物の血漿濃度は、被験体間で様々である。同様に、最大血漿濃度（C_{max}）または最大血漿濃度に達する時間（T_{max}）などの値、または血漿濃度時間曲線（AUC（0 - ））下の合計領域は、被験体間で様々である。この多様性が原因で、化合物の「治療上有効な量」を確立するのに必要な量は、被験体間で様々である。

10

【0274】

「薬物動態学」は、作用部位で薬物の適切な濃度の達成と維持を決定する因子を指す。

【0275】

< 医薬組成物及び投与方法の例 >

適切な投与経路は、限定されないが、経口、静脈内、直腸、エアロゾル、非経口、経眼、肺内、経粘膜、経皮、腔内、経耳、経鼻、筋肉内の注入、皮下注射、および局所投与を含む。加えて、ほんの一例として、非経口送達は、筋肉内、皮下、静脈内、髄内の注入の他に、くも膜下腔内、直接的な脳室内、腹腔内、リンパ内、および鼻腔内の注入も含む。

20

【0276】

本明細書に記載される医薬製剤は、限定されないが、水性液体分散剤、自己乳化分散剤、固溶体、リポソーム分散剤、エアロゾル剤、固体剤形、粉末剤、即時放出製剤、制御放出製剤、速溶製剤、錠剤、カプセル剤、丸薬、遅延放出製剤、徐放製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、および即時放出製剤と制御放出製剤の組み合わせを含む。

【0277】

特定の実施形態では、本明細書に記載されるような化合物は、全身での方法ではなく、むしろ局所での方法で投与される。他の実施形態では、本明細書に記載されるような化合物は、急速放出製剤の形態、徐放製剤の形態、または中間放出製剤の形態で提供される。また他の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、局所に投与される。

30

【0278】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、医薬組成物へと製剤される。具体的な実施形態では、医薬組成物は、1つ以上の生理学的に許容可能な担体を使用して、従来の方法で処方され、該担体は、活性化合物を薬学的に使用可能な調剤へと処理するのを促進する賦形剤および助剤を含む。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。任意の薬学的に許容可能な技術、担体、および賦形剤は、本明細書に記載される医薬組成物を製剤するのに適したものとして使用される：Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

40

【0279】

50

医薬組成物は、本明細書に記載されるH D A C 8 阻害化合物と、担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、及び / 又は賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。特定の実施形態では、医薬組成物は、哺乳動物への化合物の投与を促進する。

【 0 2 8 0 】

1 つの実施形態では、本明細書に記載されるH D A C 8 阻害化合物は、水溶液中で製剤される。具体的な実施形態では、水溶液は、ほんの一例として、ハanks溶液、リンガー溶液、または生理食塩水緩衝液などの、生理的に適合可能な緩衝液から選択される。他の実施形態では、本明細書に記載されるH D A C 8 阻害化合物は、経粘膜投与のために製剤される。具体的な実施形態では、経粘膜製剤は、浸透されるバリアに適切な浸透剤を含む。本明細書に記載される化合物が他の非経口注入のために製剤されるさらに他の実施形態では、適切な製剤は、水溶性または非水溶性の溶液を含む。

10

【 0 2 8 1 】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、経口投与のために製剤される。本明細書に記載される化合物は、ほんの一例として、錠剤、粉末剤、丸薬、糖衣錠、カプセル剤、液体、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー剤、懸濁液などを含む、経口剤形で製剤される。

【 0 2 8 2 】

具体的な実施形態では、経口使用のための医薬調剤は、1 つ以上の固体の賦形剤を、本明細書中に記載される化合物の1 つ以上と混合することによって、随意に結果として得た混合物を粉砕することによって、および必要に応じて、錠剤または丸薬を得るために、適切な助剤を加えた後に、顆粒の混合物を処理することによって、得られる。適切な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む砂糖などの、充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、じゃがいもデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの、セルロース調剤；あるいはポリビニルピロリドン（PVPまたはポビドン）またはリン酸カルシウムなどの、他のものである。具体的な実施形態では、崩壊剤が随意に加えられる。崩壊剤は、ほんの一例として、架橋したクロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸、あるいはそれらの塩を含む。

20

【 0 2 8 3 】

経口剤形はまた、ゼラチン製の押し込み型のカプセル剤の他に、ゼラチン製の柔らかい密封されたカプセル剤、およびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤を含む。具体的な実施形態では、押し込み型のカプセル剤は、1 つ以上の充填剤と混合した活性成分を含む。充填剤は、ほんの一例として、ラクトース、デンプンなどの結合剤、及び / 又はタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および任意に、安定剤を含む。他の実施形態では、軟カプセル剤は、適切な液体中で溶解または懸濁される1 つ以上の活性化合物を含む。適切な液体は、ほんの一例として、1 つ以上の脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールを含む。加えて、安定化剤が随意に加えられる。

30

【 0 2 8 4 】

また他の実施形態では、本明細書に記載されるH D A C 8 阻害化合物は、局所に投与される。局所に投与可能な組成物は、溶液、懸濁液、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、薬用スティック、鎮痛剤、クリーム剤または軟膏を含む。

40

【 0 2 8 5 】

他の実施形態では、本明細書に記載されるH D A C 8 阻害化合物は、吸引による投与のために製剤される。吸入による投与に適した様々な形態は、限定されないが、エアロゾル、ミスト、または粉末を含む。

【 0 2 8 6 】

医薬組成物中の活性成分は、遊離酸形態または遊離塩基形態、または薬学的に許容可能な塩の形態である。さらに、本明細書に記載される方法および医薬組成物は、N - オキシド、（多形体としても知られる）結晶性形態に加え、同じ種類の活性を有するこれらの化

50

化合物の活性な代謝物質の使用も含む。本明細書に記載される化合物のすべての互変異性体は、本明細書に示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態の他に、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を有する溶媒和形態も包含する。本明細書に示される化合物の溶媒和形態はまた、本明細書に開示されるべきと考えられる。さらに、医薬組成物は、随意に、保存剤、安定化剤、湿潤剤、または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調整する塩、緩衝液、及び/又は他の治療上有益な物質などの、他の医薬または医薬品、担体、アジュバントを含む。

【0287】

特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、予防的および/または治療的な処置のために投与される。特定の治療用途において、組成物は、既に疾患または疾病で苦しむ患者に、その疾患または疾病の症状を治すか又は少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で投与される。この使用に有効な量は、疾患または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物への反応、並びに処置を行う医師の判断に左右される。治療上有効な量は、随意に、限定されないが、用量漸増臨床試験を含む方法によって決定される。

10

【0288】

予防上の適用において、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害、または疾病の影響を受け易い、またはその危険のある患者に投与される。この使用では、正確な量は、患者の健康状態、体重などにも左右される。

【0289】

20

幾つかの実施形態では、医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用される調剤へと処理するのを促進する賦形剤および助剤を含む、1つ以上の生理学的に許容可能な担体を使用する従来の方法で製剤される。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。

【0290】

<投与方法および処置レジメンの例>

本明細書に記載される化合物は、H D A C 8の阻害のための、または少なくとも部分的に、H D A C 8の阻害から恩恵を得るであろう疾患または疾病の処置のための、薬剤の調製に使用される。さらに、本明細書に記載される疾患または疾病を、そのような処置を必要とする被験体において処置するための方法は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN - オキシド、薬学的に活性な代謝物質、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を含む医薬組成物を、治療上有効な量で前記被験体に投与する工程を含む。

30

【0291】

本明細書に記載される化合物を含む組成物は、予防的及び/又は治療的な処置のために投与される。治療用途において、組成物は、疾患または疾病の症状を治すか又は少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、すでに疾患または疾病に苦しむ患者に投与される。この使用に有効な量は、疾患または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物への反応、並びに処置を行う医師の判断に左右される。例えば、用量漸増臨床試験によって、このような治療上有効な量が決定される。

【0292】

40

予防用途において、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害、または疾病の影響を受け易い又はその危険のある患者に投与される。このような量は、「予防上有効な量または用量」とであると定義される。この使用では、正確な量は、患者の健康状態、体重などにも左右される。例えば、用量漸増臨床試験によって、このような治療上有効な量が決定される。患者に使用されるときに、この使用に有効な量は、疾患、障害、または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態および薬物への反応、並びに処置を行う医師の判断に左右される。

【0293】

患者の疾病が改善しない場合、医師の判断で、化合物の投与は、患者の疾患または疾病の症状を改善するか、さもなければ抑制または制限するために、慢性的に、即ち、患者の

50

生涯にわたる期間を含む、長期間、投与される。

【0294】

患者の状態が改善する場合、医師の判断で、化合物の投与は、継続的に行われる。代替的に、投与されている薬物の投与量は、特定の期間、一時的に減らされるか、または一時的に中止される（すなわち、「休薬期間」）。休薬期間の長さは、2日から1年の間で様々であり、これは、ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、または365日を含む。幾つかの実施形態では、休薬期間中の投与量の減少は、約10%から約100%までの間であり、これは、ほんの一例として、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%を含む。

10

【0295】

一旦患者の症状が改善すると、必要に応じて維持量が投与される。続いて、投与量または投与頻度、あるいはこれら両方は、症状に応じて、改善された疾患、障害または疾病が維持される水準にまで減少される。症状の再発後に長期的な間欠的処置を必要とする患者もいる。

【0296】

そのような量に相当する予め与えられた薬剤の量は、特定の化合物、疾患または疾病、およびその重篤度、処置を必要とする被験体または宿主の個性（identity）（例えば、体重）などの因子によって様々であるが、例えば、投与されている特定の薬剤、投与経路、処置されている疾病、処置されている被験体または宿主を含む、その事例を取り囲む特定の環境によって決定される。しかしながら、一般的に、成人の処置に用いられる投与量は、典型的には、1日当たり約0.02乃至約5000mgの範囲であり、他の実施形態では、1日当たり約1乃至1500mgの範囲である。幾つかの実施形態では、所望の投与量は、単一用量で提供されるか、あるいは同時に（または短時間で）投与されるか、または適切な間隔で、例えば、1日に2回、3回、4回、またはそれ以上のサブ用量で投与される分割投与で提供される。

20

【0297】

本明細書に記載される医薬組成物は、正確な投与量の単回投与に適した単位剤形である。単位剤形では、製剤は、1つ以上の化合物の適量を含む単位用量に分割される。単位用量は、製剤の異なる量を含むパッケージの形態である。限定しない例は、包装された錠剤またはカプセル剤、およびバイアルまたはアンプル中の粉末剤である。水溶性懸濁液組成物は、単回投与の再密閉が不可能な容器に包装される。代替的に、複数回投与の再密閉可能な容器が使用され、この場合、組成物中に保存剤を含むことが一般的である。ほんの一例として、非経口の注入のための製剤は、単位剤形で提供され、これは、限定されないが、保存剤が加えられた、アンプルまたは複数回投与用の容器を含む。

30

【0298】

本明細書に記載される化合物に適した1日の投与量は、体重あたり約0.01から約2.5mg/kgまでである。限定されないが、ヒトを含む、大型哺乳動物において示される1日の投与量は、約0.5mgから約100mgの範囲であり、便宜上、限定されないが、1日に4回までを含む、分割投与で、または徐放形態で投与される。経口投与に適切な単位剤形は、約1mg乃至約50mgの活性成分を含む。個体の処置レジメンに関する変数の数が大きいため、前述の範囲は示唆的なものにすぎず、このような推奨値からの大きな逸脱は珍しくはない。このような投与量は、限定されないが、使用される化合物の活性、処置される疾患または疾病、投与の様式、個々の被験体の要件、処置されている疾患または疾病の重症度、および開業医の判断などの、多くの変数によって変化し得る。

40

【0299】

このような治療レジメンの毒性および治療効果は、限定されないが、LD50（個体群

50

の50%までの致死量)およびED50(個体群の50%において治療上有効な用量)の決定を含む、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定される。毒性と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、LD50とED50との間の比率として表わされる。高い治療指数を示す化合物が本明細書で熟慮される。細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトに使用するための様々な投与量を製剤するのに使用される。幾つかの実施形態では、このような化合物の投与量は、最小限の毒性を持つED50を含む血中濃度の範囲内にある。投与量は、利用される投与形態および利用される投与経路によって、この範囲内で様々である。

【0300】

<併用処置>

本明細書に記載される化合物および組成物はまた、処置される疾病に対する治療上の値のために選択される、他の治療薬と組み合わせて使用される。一般に、本明細書に記載される組成物、および併用治療が利用される実施形態における、他の薬剤は、同じ医薬組成物においては投与されず、異なる物理的および化学的な特性のために、異なる経路によって投与される。最初の投与は、確立されたプロトコルに従って、および観察された効果、投与量、投与の様式および投与の時間に基づいて行われる。

【0301】

特定の例では、別の治療薬と組み合わせて、明細書に記載される少なくとも1つの化合物を投与することが好適である。ほんの一例ではあるが、本明細書に記載されるヒドロキサム酸化合物などの、本明細書の化合物の1つを受けた後に患者が経験する副作用の1つが、吐き気である場合、最初の治療薬と組み合わせて制吐剤を投与することが適切である。あるいは、ほんの一例として、本明細書に記載される化合物の1つの治療効果が、アジュバントの投与によって増強される(即ち、アジュバント自体は、最小の治療的有用性しか有さないが、別の治療薬と組み合わせると、患者に対する全体的な治療的有用性が増強される)。あるいは、ほんの一例として、患者が受ける有用性は、本明細書に記載される化合物の1つを、同様に治療的有用性を有する別の治療薬(同様に治療レジメンを含む)とともに投与することによって増大される。あらゆる場合において、処置されている疾患、障害または疾病にかかわらず、患者が受ける全体的有用性は、2つの治療薬を加えたものであるか、または患者は相乗的な有用性を受ける。

【0302】

使用される化合物の特定の選択は、主治医の診断、および患者の状態と適切な処置プロトコルの判断に依存する。疾病、障害、または疾病の性質、患者の状態、および使用される化合物の実際の選択によっては、化合物は、同時に(例えば、同時に、ほぼ同時に、または同じ処置プロトコル内で)または連続して投与される。処置プロトコルの間の、各治療薬を投与する順序および投与を繰り返す回数の決定は、治療されている疾患および患者の状態の評価後に決定される。

【0303】

本明細書に記載される併用療法に関して、同時投与された化合物の投与量は、用いられる同時投与の薬物の種類、用いられる特定の薬物、処置されている疾患または疾病などによって様々である。さらに、1つ以上の生物学的に活性な薬剤で同時投与されるときに、本明細書で提供される化合物は、生物学的に活性な薬剤と同時に又は連続してのいずれかで投与される。連続して投与される場合、主治医は、生物学的に活性な薬剤と組み合わせてタンパク質を投与する適切な順序を決定する。

【0304】

あらゆる場合において、複数の治療薬(本明細書に記載されるHDA C8選択的な化合物である治療薬)は、任意の順番で又は同時でも投与される。もし同時であれば、複数の治療薬は、単一の、統一された形態で、または複数回の形態で(ほんの一例として、単一の丸薬または2つの別々の丸薬のどちらかとして)提供される。幾つかの実施形態では、治療薬は、複数回投与で与えられ、または、その両方が複数回投与として与えられる。もし同時でなければ、複数回投与の間の期間は、1週間以上4週間未満の間で様々である。

10

20

30

40

50

さらに、併用方法、組成物および製剤は、2つ薬剤のみの使用に限定されない。複数回の治療薬の併用の使用もまた、想定される。

【0305】

緩和が求められる疾病を処置、予防、または改善するための投与レジメンが、様々な因子によって変更されることが理解される。このような因子は、被験体が苦しむ疾患または疾病の他に、被験体の年齢、体重、性別、食事、および健康状態も含む。したがって、実際に用いられる投与レジメンは、広範囲に変わり、それ故、本明細書に明記される投与レジメンから逸脱する。

【0306】

本明細書に記載される併用療法を構成する医薬品は、組み合わせた剤形またはほぼ同時の投与を意図した別々の剤形である。この併用療法を構成する医薬品は、2段階投与を必要とするレジメンによって投与されている治療上の化合物とともに、連続して投与される。この2段階投与のレジメンは、活性薬剤の連続投与または別々の活性薬剤の間隔を開けた投与を必要とする。複数回投与の段階の間の期間は、医薬品の効能、可溶性、バイオアベイラビリティ、血漿半減期および速動性の特性などの、各医薬品の特性に依存して、数分から数時間までの範囲に及ぶ。標的分子濃度の日内変動もまた、最適な投与間隔を決定する。

10

【0307】

さらに、本明細書に記載される化合物は、患者に付加的または相乗的な効果を与える手順と組み合わせて使用される。ほんの一例ではあるが、患者は、本明細書に記載される方法において、治療的及び/又は予防的な効果を得ると予測され、ここで、本明細書に開示される化合物の医薬組成物、及び/又は他の治療剤との混合物は、個体が特定の疾患または疾病と相互関連すると知られている突然変異遺伝子の担体であるか否かを決定するための遺伝子検査と組み合わせられる。

20

【0308】

本明細書に記載される化合物および併用薬剤は、疾患または疾病の発症の前、その間または後に投与され、化合物を含む組成物を投与する時期は様々である。したがって、例えば、疾患または疾病の発症を予防するために、化合物は、予防薬として使用され、疾患または疾病を進行させる傾向のある被験体に連続的に投与される。化合物および組成物は、症状の発症の間に又は発症の後できるだけすぐに、被験体に投与される。化合物の投与は、症状の発症後の最初の48時間以内に、他の実施形態では、症状の発症後の最初の48時間以内に、さらなる実施形態では、症状の発症後の最初の6時間以内に、およびまたさらなる実施形態では、症状の発症後の3時間以内に開始される。最初の投与は、例えば、静脈注射、ボラス注入、5分間から約5時間にわたる点滴、錠剤、カプセル、経皮パッチ、口腔送達など、またはそれらの組み合わせなどの、任意の実用的な経路を介して行われる。幾つかの実施形態では、化合物は、疾患または疾病の発症が検出または疑われた後、実施可能な限り早急に、および疾患の処置が必要とされる期間、例えば約1ヶ月から約3ヶ月の間投与される。処置の期間は、各被験体ごとに様々であり、公知の基準を用いて決定される。例えば、化合物または化合物を含む製剤は、少なくとも2週間、幾つかの実施形態では、約1ヶ月から約5年間、および他の実施形態では、約1ヶ月から約3年間投与される。

30

40

【0309】

< 抗癌剤 >

本明細書に記載される選択的なHDAC8阻害剤と他の抗癌剤または化学療法剤との組み合わせが、本明細書に記載されている。そのような抗癌剤または化学療法剤の例は、Cancer Principles and Practice of Oncology by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見られる。薬剤の組み合わせは、薬物および関係する癌の特定の特性に基づいて、決定される。

50

【0310】

本明細書で使用されるような用語「組み合わせ (combination)」は、1つを超える活性成分の混合または組み合わせから生じる生成物を意味し、活性成分の固定されたおよび固定されない組み合わせの両方を含む。幾つかの実施形態では、組み合わせは、固定された組み合わせである。用語「固定された組み合わせ」は、活性成分、例えば本明細書に記載される珪皮酸ヒドロキシアミド化合物、および助剤の両方が、単一の実体または用量の形態で患者に同時投与されることを意味する。幾つかの実施形態では、組み合わせは、固定されない組み合わせである。用語「固定されない組み合わせ」は、活性成分、例えば本明細書に記載される化合物、および助剤が、具体的な時間制限の介入なく、同時に、平行して、または連続して別々の実体として患者に投与されることを意味し、このような投与は、患者の身体に有効なレベルの2つの化合物を提供する。後者は、カクテル療法、例えば、3以上の活性成分の投与にも当てはまる。

10

【0311】

1つの態様では、本明細書に開示されるHDAC阻害剤は、アントラサイクリン (anthracyclins)、フルダラビン、フラボピリドール、イマチニブ、ボルテゾミブ、抗血管新生薬剤、およびオールトランス型レチノイン酸および腫瘍壊死因子関連のアポトーシス誘発性のリガンドなどの、核受容体リガンドから選択される薬剤と組み合わせで投与される。

【0312】

化学療法に使用される抗癌剤及び/又は薬剤は、限定されないが、以下を含む：エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞毒性薬/細胞静止薬、抗増殖剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、ナイトロジェンマスタード、ニトロソ尿素、血管形成阻害剤、細胞増殖および生存シグナル経路の阻害剤、アポトーシス誘発剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤、受容体チロシンキナーゼ (RTK) を妨害する薬剤、インテグリン遮断薬、NSAID、固有の多剤耐性 (MDR) の阻害剤、制吐薬、貧血症の処置に有用な薬剤、好中球減少症の処置に有用な薬剤、免疫学的増強剤、ビスホスホネート (biphosphonates)、アロマターゼ阻害薬、薬剤、腫瘍細胞の最終分化を含む薬剤、セクレターゼ阻害剤、癌ワクチン、およびそれらの任意の組み合わせ。

20

【0313】

被験体が癌 (例えば、T細胞性リンパ腫) を患う場合、選択的なHDAC8阻害剤、1つ以上の他の抗癌剤との任意の組み合わせで使用される。抗癌剤の例は、限定されないが、以下のいずれかを含む：5-アザ-2'-デオキシシチジン、全トランス型レチノイン酸、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、ゲムシタビン、イマチニブ、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン (17-AG)、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY 11-7082、PKC412、またはPD184352。

30

【0314】

微小管形成の増強および安定化によって作用する周知の抗癌剤である、「パクリタキセル」とも呼ばれる、タキソール (商標)、およびタキソテル (商標) などのタキソール (商標) のアナログ。共通の構造特徴として基礎的なタキサン骨格を有している化合物も、安定した微小管によりG2-M期の細胞を停止する能力を有すると示され、本明細書に記載される化合物と組み合わせた癌の治療に有用である。

40

【0315】

選択的なHDAC8阻害剤と組み合わせで利用される他の抗癌剤は、次のものを含む：アドリアマイシン、ダクチノマイシン、プレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシピシン；アクリルピシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アムボマイシン；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペリリン；アザシチジン；アゼテーバ；アズトマイシン；パチマスタット；ベンゾデバ；ピカ

50

ルタミド；塩酸ビスアントレン；ビスナフィドジメシラート；ピセレシン；硫酸ブレオマイシン；プレキナルナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベティマー；カルボプラチン；カルマスチン；塩酸カルピシン；カルゼルシン；セデフィンガル；クロラムブシル；シロレマイシン；クラドリピン；メシル酸クリスナートール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；塩酸ダウノルピシン；デシタビン；デクソロマブラチン；デザグアミン；メシル酸デザグアミン；ジアジコン；塩酸ドキソルピシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；ドゥアゾマイシン；エダトレキセート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメイト；エピプロピジン；塩酸エピルピシン；エルプロゾール；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；リン酸エトポシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルオシタビン；フォスキタン；フォストリエシンナトリウム；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イイモフォスチン；インターロイキン I 1（組換えインターロイキン I I、または r 1 L 2 を含む）、インターフェロンアルファ - 2 a）；インターフェロンアルファ - 2 b；インターフェロンアルファ - n 1；インターフェロンアルファ - n 3；インターフェロンベータ - 1 a；インターフェロンガンマ - 1 b；イプロプラチン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール；ロメテレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；メイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデバ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；マイトジリン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスベル；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾイ；ノガラマイシン；オルマブラチン；オクシスラン；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタマスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルフォスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニマスチン；塩酸プロカルバジン；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンガル；塩酸サフィンガル；セムスチン；シムトラゼーネ；スパルフォスエートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロマスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェナール；タリソマイシン；テコガラナトリウム；テガフル；塩酸トレクサントロン；テモボルフィン；テニボシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテバ；チアゾフリン；チラバザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシビリン；トリメトトレキサート；グルクロン酸トリメトトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデバ；バブレオチド；ベルテボルフィン；硫酸ビンブラスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシネート；硫酸ビンレウロジン；酒石酸ビノレルピン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾキジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルピシン。

【 0 3 1 6 】

選択的な H D A C 8 阻害剤と組み合わせて利用される他の抗癌剤は、次のものを含む：2 0 - e p i - 1，2 5 ジヒドロキシビタミン D 3；5 エチニルウラシル；アピラテロン；アクラルピシン；アキルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；A L L - T K アントゴニスト；アルトレタミン；アムバマスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレプリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラフォライド；血管形成阻害剤；アントゴニスト D；アントゴニスト G；アンタレリックス；抗背側化形態形成性タンパク質-1；抗アンドロゲン、前立腺癌；抗エストロゲン；アンチネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシナート；アポトーシス遺伝子モジュレーター；アポトーシス調節物質；ア

プリン酸； a r a - C D P - D L - P T B A ； アルギニンデアミナーゼ； アスラクリン；
 アタメスタン； アトリマスチン； アキシナスタチン 1 ； アキシナスタチン 2 ； アキシナス
 タチン 3 ； アザセトロン； アザトキシン； アザチロシン； バッカチン I I I 誘導体； バラ
 ノール； パチマスタット； B C R / A B L アンタゴニスト； ベンゾチロリン； ベンゾイル
 スタウロスポリン； ベータラクタム誘導体； ベータ - アレチン； ベタクラマイシン B ； ベ
 ツリン酸； b F G F 阻害剤； ビカルタミド； ビスアントレン； ビサジリジンイルスペルミ
 ン； ビアンサフィド； ビストラテン A ； ビセレシン； プレフレート； プロピリミン； ブド
 チタン； ブチオニンスルホキシイミン； カルシボトリオール； カルホスチン C ； カンプト
 テシン誘導体； カナリア痘 I L - 2 ； カペシタピン； カルボキサミド - アミノ - トリアゾ
 ール； カルボキシアミドトリアゾール； C a R e s t M 3 ； C A R N 7 0 0 ； 軟骨由来
 の阻害剤； カルゼルシン； カゼインキナーゼ阻害剤（ I C O S ）； カスタノスペルミン；
 セクロピン B ； セトロレリックス； クロリン； クロロキノキサリンスルホンアミド； シカ
 プロスト； c i s ポルフィリン； クラドリピン； クロミフェンアナログ； クロトリマゾ
 ール； コリスマイシン A ； コリスマイシン B ； コンプレタスタチン A 4 ； コンプレタスタ
 チンアナログ； コナゲニン； クラムベシジン 8 1 6 ； クリスナトール； クリプトファイシ
 ン 8 ； クリプトファイシン A 誘導体； クラシン A ； シクロペンタンチラキノーズ； シクロ
 プラタム； シペマイシン； シタラビンオクホスファート； 細胞傷害性因子； シトスタチン
 ； ダクリズマブ； デシタピン； デヒドロジデミン B ； デスロレリン； デキサメタゾン； デ
 キフォスダミド； デクスラゾキササン； デクスベラバミル； ジアジコン； ジデミン B ； ジド
 ックス； ジエチルノルスペルミン； ジヒドロ - 5 - アザシチジン； 9 - ジオクサマイシン
 ； ジフェニルスピロマスチン； ドコサノール； ドラセトロン； ドキシフルリジン； ドロロ
 キシフェン； ドロナビノール； ズオカルマイシン S A ； エブセレン； エコムスチン； エデ
 ルフォスチン； エドレコロマブ； エフロルニチン； エレメン； エミテフル； エピルピシ
 ン； エブリステリド； エストラムスチンアナログ； エストロゲンアゴニスト、 エストロゲ
 ンアンタゴニスト； エタニダゾール； リン酸エトボシド； エキセメスタン； ファドロゾ
 ール； ファザラビン； フェンレチニド； フィルグラスチム； フィナステリド； フレツッエラ
 スチン； スラステロン； フルダラビン； 塩酸フルオロダウノルニシン； フォルフェニメッ
 クス； ホルメスタン； フォストリエシン； ホテムスチン； ガドリニウムテクサピリン； 硝
 酸ガリウム； ガロシタピン； ガニレリックス； ゼラチナーゼ阻害剤； ゲムシタピン； グル
 タチオン阻害剤； ハブスルファム； ヘレグリン； ヘキサメチレンビスアセトアミド； ヒペ
 リシン； イバンドロン酸； イダルビシン； イドキシフェン； イドラマントーネ； イルモフ
 オシン； イルモスタット； イミダゾアクリドーネ； イミキモド； 免疫賦活ペプチド； イン
 スリン様成長因子 - 1 受容体阻害剤； インターフェロンアゴニスト、 インターフェロン；
 インターロイキン； イオベンゲアン； ヨードドキソルピシン； イボメアノール， 4 - ； イ
 ロプラクト； イルソグラジン； イソベンガゾール； イソホモハリコンドリノ B ； イタセト
 ロン； ジャスブラキノリド； カハラライド F ； ラメラリン - N トリアセテート； ランレオ
 チド； レイナマイシン； レノグラスチム； 硫酸レンティナン； レプトルスタチン； レトロ
 ザール； 白血病抑制因子； 白血球アルファインターフェロン； ロイプロリド + エストロゲ
 ン + プロゲステロン； リュープロレリン； レバミソール； リアロゾール； 線形ポリアミン
 アナログ； 親油性ジサッカライドペプチド； 親油性プラチナ化合物； リッソクリナミド
 7 ； ロバプラチン； ロンブリシン； ロメテレキソール； ロニダミン； ロソキサントロン；
 ロバスタチン； ロクソリピン； ラルトテカン； ルテチウムテクサピリン； リソフィリン；
 細胞溶解性ペプチド； マイタンシン； マンノスタチン A ； マリマスタット； マソプロコー
 ル； マスピン； マトリリシン阻害剤； マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤； メノガリ
 ル； メルパロン； メタレリン； メチオニナーゼ； メトクロブラミド； M I F 阻害剤； ミフ
 ェプリストン； ミルテホシン； ミリモスチム； ミスマッチ（ m i s m a t c h e d ） 二本
 鎖 R N A ； ミトグアゾン； ミトラクトール； マイトマイシンアナログ； ミトナファイド；
 マイトトキシ線維芽細胞成長因子 - サボリン； ミトキサントロン； モファロテン； モル
 グラモスチム； モノクローナル抗体、 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン； モノホスホリルリピ
 ド A + ミオバクテリア細胞壁 s k ； モビダモール； 多剤耐性遺伝子阻害剤； 外発性腫瘍抑

10

20

30

40

50

制因子 1 ベースの治療；マスタード抗癌剤；ミカペロキサイド B；ミコバクテリウム細胞
 壁抽出物；ミラポロン；N - アセチルジナリン；N 置換したベンズアミド；ナファレリン
 ；ナグレスティップ；ナロキソン + ペンタゾシン；ナバピン；ナフターピン；ナルトグラ
 スチム；ネダプラチン；ネモルピシン；ネリドロロン酸；中性エンドペプチダーゼ；ニルタ
 ミド；ニサマイシン；一酸化窒素モジュレーター；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；
 O 6 - ベンジルグアミン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリ
 ストン；オンドанセトロン；オンドанセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘発因子；
 オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オグサウノマイシン；パラウアミン；
 パルミトイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバク
 チン；パゼリブチン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサンボリサルフェートナト
 リウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルフォスファミド；ペリ
 ルアルコール；フェナジノマイシン；フェニルアセテート；ホスファターゼ阻害剤；ピシ
 バニール；塩酸ピロカルピン；ピラルピシン；ピリトレキシム；プラセチン A；プラセチ
 ン B；プラスミノーゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金化合物；白金 - トリアミン複
 合体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；ブレドニゾン；プロビル ビス -
 アクリドン；プロスタグランジン J 2、プロテアソーム阻害剤；プロテイン A ベースの免
 疫モジュレーター；プロテインキナーゼ C 阻害剤；プロテインキナーゼ C 阻害剤、微細藻
 類；チロシンホスファターゼタンパク質阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害
 剤；ブルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化したヘモグロビンボロキシエチル
 エリエ抱合体；r a f アンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；r a s ファ
 ルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；r a s 阻害剤；r a s - G A P 阻害剤；
 脱メチル化レテルリブチン；レニウム R e 1 8 6 エチドロネート；リゾキシシン；リボ
 ザイム；R I I レチンアミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス
 ；ラビジノン B 1；ラボキシル；サフィンガル；セイントピン；S a r C N U；サルコフ
 イトール A；サルグラモスチム；S d i 1 ミメティック；セムスチン；セネッセンズ由
 来の阻害剤 1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達モジュ
 レーター；一本鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキサシン；ナトリウムロカプテ
 ート；フェニル酢酸ナトリウム；サルパロル；ソマトメジン結合タンパク質；ソナーミン
 ；スパルホス酸；スピカマイシン D；スピロマスチン；スプレノペンチン；スポンギスタ
 チン 1；スクワラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分裂阻害剤；ステイピアミド；ストロメリ
 シン阻害剤；サルフィノジン；過度活動性血管作用性小腸ペプチドアンタゴニスト；サラ
 ディスタ；スラミン；スウェインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タ
 モキシフェンメチオジド；タウロマスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフ
 ール；テルラピリウム；テロメラゼ阻害剤；テモボルフィン；テモゾロミド；テニボシ
 ド；テトラクロロデカオキシド；テラゾミン；サリブラスチン；チオコラリン；トロンボ
 ポイエチン；トロンボポイエチンミメティック；チマルファジン；チモポイエチン受容体
 アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；エチルエチオブルプリンすず；チラバ
 ザミン；二塩化チタノセン；トブセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害
 剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシビリン；トリメトレキサート；トリブ
 トレリン；トロピセトロン；テュロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；
 U B C 阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来の成長抑制因子；ウロキナーゼ受容体アンタ
 ゴニスト；パブレオチド；パリオリン B；ベクトル系、赤血球遺伝子療法；ベラレゾール
 ；ベラミン；ヴェルディン (v e r d i n s)；ベルテボルフィン；ビノレルピン；ピン
 ザルチン；ピタキシシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；および
 ジノスタチンスチマラー。

【 0 3 1 7 】

選択的な H D A C 8 阻害と組み合わせて利用される、また別の抗癌剤は、アルキル化剤
 、代謝拮抗薬、天然物、またはホルモン、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレ
 タミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、スルホン酸アルキル（例えば、ブ
 ルスファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチンなど）、あるいはトリ

10

20

30

40

50

アゼン（デカルバジンなど）を含む。代謝拮抗薬の例は、限定されないが、葉酸アナログ（例えば、メトトレキサート）、またはピリミジンアナログ（例えば、シタラビン）、プリンアナログ（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）を含む。

【0318】

選択的なH D A C 8 阻害と組み合わせると有用である、天然物の例は、限定されないが、ピンカルカロイド（例えば、ピンブラスチン、ピンクリスチン）、エピポドフィロトキシシン（例えば、エトボシド）、抗生物質（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン）、酵素（例えば、L - アスパラギナーゼ）、あるいは生体応答修飾物質（例えば、インターフェロンアルファ）を含む。

【0319】

選択的なH D A C 8 阻害と組み合わせる利用される、アルキル化剤の例は、限定されないが、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファランなど）、エチレンイミンおよびメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ）、スルホン酸アルキル（例えば、ブルスファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど）、あるいはトリアゼン（デカルバジンなど）を含む。代謝拮抗薬の例は、限定されないが、葉酸アナログ（例えば、メトトレキサート）、またはピリミジンアナログ（例えば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン）、プリンアナログ（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）を含む。

【0320】

選択的なH D A C 8 阻害と組み合わせると有用である、ホルモンおよびアンタゴニストの例は、限定されないが、副腎皮質ステロイド（例えば、プレドニゾン）、プロゲステロン（例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン）、エストロゲン（例えば、ジエチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール）、エストロゲン（例えば、タモキシフェン）、アンドロゲン（例えば、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン）、抗アンドロゲン物質（例えば、フルタミド）、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ（例えば、ロイプロリド、S P D - 4 2 4）を含む。

【0321】

別の実施形態では、D y n e p o 遺伝子活性化エリスロポエチン（抗貧血性；ヒトエリスロポエチン）は、選択的なH D A C 8 阻害化合物と組み合わせる投与される。

【0322】

「エストロゲン受容体モジュレーター」は、機構にかかわらず、受容体に対するエストロゲンの結合を妨害または阻害する化合物を指す。エストロゲン受容体モジュレーターの例は、限定されないが、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、L Y 3 5 3 3 8 1、L Y 1 1 7 0 8 1、トレミフェン、フルベストラント、4 - [7 - (2 , 2 - ジメチル - 1 - オキソプロボキシ - 4 - メチル - 2 - [4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル] - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - イル] - フェニル - 2 , 2 - ジメチルプロパノアート (d i m e t h y l p r - o p a n o a t e) 、 4 , 4 ' - ジヒドロキシベンゾフェノン - 2 , 4 - ジニトロフェニル - ヒドラゾン、およびS H 6 4 6を含む。幾つかの実施形態では、エストロゲン受容体モジュレーターは、タモキシフェンおよびラロキシフェンである。

【0323】

「アンドロゲン受容体モジュレーター」は、機構にかかわらず、受容体に対するアンドロゲンの結合を妨害または阻害する化合物を指す。アンドロゲン受容体モジュレーターの例は、フィナステリドおよび他の5 - リダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、リアロゾール、および酢酸アピラテロンを含む。

【0324】

「レチノイド受容体モジュレーター」は、機構にかかわらず、受容体に対するレチノイドの結合を妨害または阻害する化合物を指す。そのようなレチノイド受容体モジュレータ

10

20

30

40

50

ーの例は、ベキサロテン、トレチノイン、13 - シス - レチノイン酸、9 - シス - レチノイン酸、 - ジフルオロメチルオルニチン、ILX23 - 7553、トランス - N - (4' - ヒドロキシフェニル)レチンアミド、およびN - 4 - カルボキシフェニルレチンアミドを含む。

【0325】

癌の処置または予防のために本明細書に記載される方法および組成物に使用される他の薬剤は、白金配位化合物（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）、アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン）、置換された尿素（例えば、ヒドロキシ尿素）、メチルヒドラジン誘導体（例えば、プロカルバジン）、副腎皮質抑制剤（例えば、ミトタン、アミノグルテチミド）を含む。

10

【0326】

安定した微小管によりG2M期の細胞を停止させることによって作用し、選択的なHDAC8阻害剤と組み合わせて使用される抗癌剤の例は、限定されることなく、以下の市場に出された薬物および開発中の薬物を含む：エルプロゾール（R - 55104としても知られる）、ドラスチン10（DLS - 10およびNSC - 376128としても知られる）、イセチオン酸ミボプリン（CI - 980としても知られる）、ピンクリスチン、NSC - 639829、ディスコデルモリド（NVP - XX - A - 296としても知られる）、ABT - 751（アボット（Abbott）、E - 7010としても知られている）、アルトリルチン（Altorthyrins）（アルトリルチンAおよびアルトリルチンCなど）、スポンジスタイン（スポンジスタイン1、スポンジスタイン2、スポンジスタイン3、スポンジスタイン4、スポンジスタイン5、スポンジスタイン6、スポンジスタイン7、スポンジスタイン8、およびスポンジスタイン9など）、塩酸セマドチン（LU - 103793およびNSC - D - 669356としても知られる）、エポチロン（エポチロンA、エポチロンB、エポチロンCなど）（デソキシエポチロン（desoxyepothilone）AまたはdepoAとしても知られる）、エポチロンD（KOS - 862、depoB、およびデソキシエポチロンBとも呼ばれる）、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンB - N - オキシド、エポチロンA - N - オキシド、16 - アザ - エポチロンB、21 - アミノエポチロンB（BMS - 310705としても知られる）、21 - ヒドロキシエポチロンD（デソキシエポチロンFおよびdepoFとしても知られる）、26 - フルオロエポチロン、オーリスタチンPE（NSC - 654663としても知られる）、ソブリドチン（TZT - 1027としても知られる）、LS - 4559 - P（ファルマシア（Pharmacia）、LS - 4577としても知られる）、LS - 4578（ファルマシア、LS - 477 - Pとしても知られる）、LS - 4477（ファルマシア）、LS - 4559（ファルマシア）、RPR - 112378（アベンティス（Aventis））、硫酸ピンクリスチン、DZ - 3358（ダイイチ（Daiichi））、FR - 182877（Fujisawa、WS - 9885Bとしても知られる）、GS - 164（Takeda）、GS - 198（Takeda）、KAR - 2（Hungarian Academy of Sciences）、BSF - 223651（BASF、ILX - 651およびLU - 223651としても知られる）、SAH - 49960（Lilly/Novartis）、SDZ - 268970（Lilly/Novartis）、AM - 97（Armada/Kyowa Hakko）、AM - 132（Armada）、AM - 138（Armada/Kyowa Hakko）、IDN - 5005（Indena）、クリプトファイシン52（LY - 355703としても知られる）、AC - 7739（味の素（Ajinomoto）、AVE - 8063AおよびCS - 39・HClとしても知られる）、AC - 7700（味の素、AVE - 8062、AVE - 8062A、CS - 39 - L - Ser・HCl、およびRPR - 258062Aとしても知られる）、Vitlevuamide、Tubulysin A、Canadensol、センタウレイジン（Centauroidin）（NSC - 106969としても知られる）、T - 138067（Tularik、T - 67、TL - 138067およびTI - 138067としても知られる）、COBRA - 1（Parker Hughes Insti

20

30

40

50

tute、DDE - 261およびWHI - 261としても知られる)、H10 (カンザス州立大学 (Kansas State University))、H16 (カンザス州立大学)、Oncocidin A1 (BTO - 956およびDIMEとしても知られる)、DDE - 313 (Parker Hughes Institute)、Fijianolide B、ラウリマライド、SPA - 2 (Parker Hughes Institute)、SPA - 1 (Parker Hughes Institute、SPIKET - Pとしても知られる)、3 - IAABU (細胞骨格 (Cytoskeleton) / Mt. Sinai School of Medicine、MF - 569としても知られる)、ナルコシン (NSC - 5366としても知られる)、ナスカピン (Nascapine)、D - 24851 (Asta Medica)、A - 105972 (アボット)、ヘミ
 10
 ミアステリン、3 - BAABU (細胞骨格 / Mt. Sinai School of Medicine、MF - 191としても知られる)、TMPN (アリゾナ州立大学 (Arizona State University))、バナドセンアセチルアセトナト (Vanadocene acetylacetonate)、T - 138026 (Tularik)、モナストロール (Monsatrol)、イナノシン (Inanocine) (NSC - 698666としても知られる)、3 - lAABE (細胞骨格 / Mt. Sinai School of Medicine)、A - 204197 (アボット)、T - 607 (Tularik、T - 900607としても知られる)、RPR - 115781 (アベンティス)、エロイテロビン (Eleutherobin) (デスメチルエロイテロ
 20
 ビン (Desmethyleleutherobin)、デスアセチルエロイテロビン (Desaetylleleutherobin)、イソエロイテロビン (Isoeleutherobin) A、およびZ - エロイテロビンなど)、カリベオシド (Caribaeoside)、カリベオリン (Caribaeolin)、ハリコンドリン (Halichondrin) B、D - 64131 (Asta Medica)、D - 68144 (Asta Medica)、ジアゾナミド A、A - 293620 (アボット)、NPI - 2350 (ネーレウス (Nereus)) タッカロノリド (Taccalonolide) A、TUB - 245 (アベンティス)、A - 259754 (アボット)、ジオゾスタチン (Diozostatin)、(-) - フェニラヒスチン (Phenylahistin) (NSCL - 96F037としても知られる)、D - 68838 (Asta Medica)、D - 68836 (Asta Medica)、マイオシベリン (Myoseve
 30
 rin) B、D - 43411 (Zentaris、D - 81862としても知られる)、A - 289099 (アボット)、A - 318315 (アボット)、HTI - 286 (SPA - 110としても知られる、トリフルオロ酢酸塩) (ワイエス (Wyeth))、D - 82317 (Zentaris)、D - 82318 (Zentaris)、SC - 12983 (NCI)、リン酸レスベラスタチンナトリウム (Resverastatin phosphate sodium)、BPR - OY - 007 (National Health Research Institutes)、およびSSR - 250411 (サノフィ (Sanofi))。

【0327】

「細胞毒性薬 / 細胞静止薬」は、細胞死をもたらす、または主として細胞の機能化を直接妨害することによって細胞増殖を阻害する、あるいは細胞有糸分裂 (cell mitosis) を阻害または妨害する化合物を指し、これは、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターカレタ、低酸素活性化可能な化合物、微小管阻害剤 / 微小管を安定させる薬剤、有糸分裂キネシンの阻害剤、ヒストンデアセチラーゼの阻害剤、有糸分裂進行に関係するキナーゼの阻害剤、代謝拮抗薬；生体応答修飾物質；ホルモン / 抗ホルモンの治療剤、造血成長因子 (haematopoietic growth factors)、モノクローナル抗体を標的とする治療剤、トポイソメラーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤およびユビキチンリガーゼ阻害剤を含む。

【0328】

細胞毒性薬の例は、限定されないが、チラパザミン (tirapazimine)、セ

10

20

30

40

50

ルテネフ (sertenef)、カケクチン、イホスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、プレドニマスチン、ジブロモズルシトール (dibromodulcitol)、ラニムスチン、ホテムスチン、ネダブラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘパプラスチン (heptaplatin)、エストラムスチン、トシル酸インブrosulfan、トロホスファミド、ニムスチン、塩化ジブロスビジウム (dibrospidium chloride)、プミテパ (pumitepa)、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン (profirromycin)、シスプラチン、イロフルベン、デキフォスダミド、シス - アミンジクロロ (2 - メチル - ピリジン) 白金、ベンジルグアミン、グルホスファミド、GPX100、(トランス, トランス, トランス) - ビス - mu - (ヘキサン - 1, 6 - ジアミン) - mu - [ジアミン - 白金 (II)] ビス [ジアミン - (クロロ) 白金 (II)] - テトラクロリド、ジアリジジニルスベルミン (diarizidinylspermine)、三酸化ヒ素、1 - (11 - ドデシルアミノ - 10 - ヒドロキシウンデシル) - 3, 7 - ジメチルキサンチン、ゾルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ビスアントレン、ミトキサントロン、ピラルピシン、ピナフィド (pinafide)、バルルピシン、アムルピシン、アンチネオプラストン、3' - デアミノ - 3' - モルホリノ - 13 - デオキソ - 10 - ヒドロキシカルミノマイシン、アナマイシン、ガラルピシン (galarubicin)、エリナフィド (elinafide)、MEN10755、および 4 - デメトキシ - 3 - デアミノ - 3 - アジリジニル - 4 - メチルスルホニル - ダウノルピシン (WO 00/50032 を参照) を含む。

10

20

【0329】

微小管阻害剤 (microtubulin inhibitors) の例は、バクリタキセル、硫酸ビンデシン、3', 4' - ジデヒドロ - 4' - デオキシ - 8' - ノルピンカロイコブラスチン (norvincal leukoblastine)、ドセタキセル (docetaxol)、リゾキシ、ドラスチン、イセチオン酸ミボプリン、オーリスタチン、セマドチン、RPR109881、BMS184476、ビンフルニン、クリプトファイシン、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロ - N - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロピンブラスチン、N, N - ジメチル - L - バリル - L - バリル - N - メチル - L - バリル - L - プロリル - L - プロリン - t - ブチルアミド、TDX258、および BMS188797 を含む。

30

【0330】

トポイソメラーゼ阻害剤の幾つかの例は、トボテカン、ヒカプタミン (hycaptamine)、イリノテカン、ルビテカン (rubitecan)、6 - エトキシプロピオニル - 3', 4' - O - exo - ベンジリデン - シャルトルーシン、9 - メトキシ - N, N - ジメチル - 5 - ニトロピラゾロ (nitropyrazolo) [3, 4, 5 - kl] アクリジン - 2 - (6H) プロパンアミン、1 - アミノ - 9 - エチル - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1H, 12H - ベンゾ [de] ピラノ「3', 4' : b, 7」 - インドリジノ [1, 2b] キノリン - 10, 13 (9H, 15H) ジオン、ラルトテカン、7 - [2 - (N - イソプロピルアミノ) - エチル] - (20S) カンプトテシン、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、リン酸エトボシド、テニボシド、ソブゾキサン、2' - ジメチルアミノ - 2' - デオキシ - エトボシド、GL331、N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 9 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジメチル - 6H - ピリド [4, 3 - b] カルバゾール - 1 - カルボキサミド、アスラクリン、(5a, 5aB, 8aa, 9b) - 9 - [2 - [N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - メチルアミノ] エチル] - 5 - [4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル] - 5, 5a, 6, 8, 8a, 9 - ヘキソヒドロフロ (hexohydrofuro) (3', 4' : 6, 7) コルキック (colchic) (2, 3 - d) - 1, 3 - ジオキソール - 6 - オン、2, 3 - (メチレンジオキシ) - 5 - メチル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メトキシベンゾ [c] - フェナントリジニウム (phenanthridinium)、6, 9 - ビス [(2 - アミノエチル) - アミノ] ベンゾ [g] イソキノリ

40

50

ン - 5 , 10 - ジオン、5 - (3 - アミノプロピルアミノ) - 7 , 10 - ジヒドロキシ - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノメチル) - 6 H - ピラゾロ [4 , 5 , 1 - d e] アクリジン - 6 - オン、N - [1 - [2 (ジエチルアミノ) エチルアミノ] - 7 - メトキシ - 9 - オキソ - 9 H - チオキサント - 4 - イルメチル] ホルムアミド、N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) アクリジン - 4 - カルボキサミド、6 - [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] - 3 - ヒドロキシ - 7 H - インデノ [2 - , 1 - c] キノリン - 7 - オン、およびジメスナを含む。

【 0 3 3 1 】

「抗増殖剤」は、G 3 1 3 9、ODN 6 9 8、RVASKRAS、GEM 2 3 1、および INX 3 0 0 1 などの、アンチセンス RNA および DNA のオリゴヌクレオチド、およびエノシタピン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキサート、フルダラビン、カベシタビン、ガロシタビン、シタラビンオクホスファート、フォステアピンナトリウム水和物 (f o s t e a b i n e s o d i u m h y d r a t e)、ラルチトレキセド、パルチトレキシド (p a l t i t r e x i d)、エミテフル、チアゾフリン、デシタビン、ノラトレキシド、ペメトレキセド、ネルザラビン (n e l z a r a b i n e)、2' - デオキシ - 2' - メチリデンシチジン (m e t h y l i d e n e c y t i d i n e)、2' - フルオロメチレン - 2' - デオキシ - シチジン、N - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフリル) スルフォニル] - N' - (3 , 4 - ジクロロフェニル) 尿素、N 6 - [4 - デオキシ - 4 - [N 2 - [2 (E) , 4 (E) - テトラデカジエノイル] - グリシルアミノ] - L - グリセロ - B - L - マンノ - ヘプトピラノシル (h e p t o p y r a n o s y l)] - アデニン、アブリジン、エクテイナシジン、トロキサシタビン、4 - [2 - アミノ - 4 - オキソ - 4 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリミジノ [5 , 4 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル - (S) - エチル] - 2 , 5 - チエノイル - L - グルタミン酸、アミノプテリン、5 - フルオロウラシル、アラノシン、11 - アセチル - 8 - (カルバモイルオキシメチル) - 4 - ホルミル - 6 - メトキシ - 14 - オキサ - 1 , 11 - ジアザテトラシクロ (7 . 4 . 1 . 0 . 0) - テトラデカ - 2 , 4 , 6 - トリエン - 9 - イル 酢酸エステル、スウェインソニン、ロメテレキサール、デクスラゾキサソ、メチオニナーゼ、2' - シアノ - 2' - デオキシ - N 4 - パルミトイル - 1 - B - D - アラビノフラノシルシトシン、および 3 - アミノピリジン - 2 - カルボキサリデヒド チオセミカルバゾンなどの代謝拮抗薬を含む。「抗増殖剤」はまた、トラスツズマブなどの、「血管形成阻害剤」の下でリストされるもの以外の、成長因子に対するモノクローナル抗体、および p 5 3 などの癌抑制遺伝子を含み、該癌抑制遺伝子は、組換えウイルス媒介性の遺伝子移入を介して送達される (例えば、米国特許第 6 , 0 6 9 , 1 3 4 号を参照)。

【 0 3 3 2 】

「プレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤」は、ファルネシル - タンパク質トランスフェラーゼ (F P T a s e)、ゲラニルゲラニル - タンパク質トランスフェラーゼ型 I (G G P T a s e - I)、およびゲラニルゲラニル - タンパク質トランスフェラーゼ型 II (G G P T a s e - I I、R a b G G P T a s e と呼ばれる) を含む、プレニル - タンパク質トランスフェラーゼ酵素のいずれか 1 つ又は任意の組み合わせを阻害する化合物を指す。化合物を阻害するプレニル - タンパク質トランスフェラーゼの例は、(♢) - 6 - [アミノ (4 - クロロフェニル) (1 - メチル - 1 H - イミダゾル - 5 - イル) メチル] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 (1 H) - キノリノン、(-) - 6 - [アミノ (4 - クロロフェニル - 1) (1 - メチル - 1 H - イミダゾル - 5 - イル) メチル] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 (1 H) - キノリノン、(+) - 6 - [アミノ (4 - クロロフェニル) (1 - メチル - 1 H - イミダゾル - 5 - イル) メチル] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 (1 H) - キノリノン、5 (S) - n - ブチル - 1 - (2 , 3 - ジメチル - フェニル) - 4 - [1 - (4 - シアノベンジル) - 5 - イミダゾリルメチル] - 2 - ピペラジノン、(S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 4 - [1 - (4 - シアノベンジル) - 5 - イミダゾリルメチル] - 5 - [2 - (エ

10

20

30

40

50

タンスルホニル) - メチル) - 2 - ピペラジノン、5 (S) - n - ブチル - 1 - (2 - メチルフェニル) - 4 - [1 - (4 - シアノベンジル) - 5 - イミダゾリルメチル] - 2 - ピペラジノン、1 - (3 - クロロフェニル) - 4 - [1 - (4 - シアノベンジル) - 2 - メチル - 5 - イミダゾリルメチル] - 2 - ピペラジノン、1 - (2, 2 - ジフェニルエチル) - 3 - [N - (1 - (4 - シアノベンジル) - 1H - イミダゾル - 5 - イル - エチル)カルバモイル] - ピペリジン、4 - {5 - [4 - ヒドロキシメチル - 4 - (4 - クロロピリジン - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メチルイミダゾール - 1 - イルメチル}ベンゾニトリル、4 - {5 - [4 - ヒドロキシメチル - 4 - (3 - クロロベンジル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メチルイミダゾール - 1 - イルメチル}ベンゾニトリル、4 - {3 - [4 - (2 - オキソ - 2H - ピリジン - 1 - イル)ベンジル] - 3H - イミダゾル - 4 - イルメチル}ベンゾニトリル、4 - {3 - [4 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 2H - [1, 2']ピピリジン - 5' - イルメチル] - 3H - イミダゾル - 4 - イルメチル}ベンゾニトリル、4 - {3 - [4 - (2 - オキソ - 2H - [1, 2']ピピリジン - 5' - イルメチル] - 3H - イミダゾル - 4 - イルメチル}ベンゾニトリル、4 - [3 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イルメチル) - 3H - イミダゾル - 4 - イルメチル}ベンゾニトリル、18, 19 - ジヒドロ - 19 - オキソ - 5H, 17H - 6, 10:12, 16 - ジメタノ - 1H - イミダゾ[4, 3 - c][1, 11, 4]ジオキサ - アザシクロノナデシン - 9 - カルボニトリル、(±) - 19, 20 - ジヒドロ - 19 - オキソ - 5H - 18, 21 - エタノ - 12, 14 - エタノ - 6, 10 - メタノ - 22H - ベンゾ[d]イミダゾ[4, 3 - k][1, 6, 9, 12] - オキサトリアザ - シクロオクタデシン - 9 - カルボニトリル、19, 20 - ジヒドロ - 19 - オキソ - 5H, 17H - 18, 21 - エタノ - 6, 10:12, 16 - ジメタノ - 22H - イミダゾ[3, 4 - h][1, 8, 11, 14]オキサトリアザシクロ - エイコサン(eicosine) - 9 - カルボニトリル、および(±) - 19, 20 - ジヒドロ - 3 - メチル - 19 - オキソ - 5H - 18, 21 - エタノ - 12, 14 - エタノ - 6, 10 - メタノ - 22H - ベンゾ[d]イミダゾ[4, 3 - k][1, 6, 9, 12]オキサ - トリアザシクロオクタデシン - 9 - カルボニトリルを含む。

【0333】

血管新生に関するプレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の役割の例として、J. Of Cancer, Vol. 35, No. 9, pp. 1394 - 1401 (1999)を参照。

【0334】

HIVプロテアーゼ阻害剤の例は、アンブレナビル、アバカビル、CGP - 73547、CGP - 61755、DMP - 450、インジナビル、ネルフィナビル、チプラナビル、リトナビル、サキナビル、ABT - 378、AG 1776、およびBMS - 232、632を含む。逆転写酵素阻害薬の例は、デラビルジン(delaviridine)、エファビレンツ、GS - 840、HB Y097、ラミブジン、ネビラピン、AZT、3TC、ddC、およびddlを含む。インジナビルまたはサキナビルなどのHIVプロテアーゼ阻害剤が、性能が高い抗血管新生活性を有し、カボジ肉腫の退行を促進することが報告された(Nat. Med.; 8(3): 225 - 32, 2002)。

【0335】

「血管形成阻害剤」は、機構にかかわらず、新しい血管の形成を阻害する化合物を指す。血管形成阻害剤の例は、限定されないが、チロシンキナーゼ受容体Flt - 1(VEGFR1)およびFlk - 1/KDR(VEGFR2)の阻害剤などの、チロシンキナーゼ阻害剤、表皮由来、線維芽細胞由来、または血小板由来の成長因子の阻害剤、MMP(マトリックスメタロプロテアーゼ)阻害剤、インテグリン遮断薬、インターフェロン - 、インターロイキン - 12、ペントサンポリサルフェート、アスピリンおよびイブプロフェンのような非ステロイド性の抗炎症薬(NSAID)を含むシクロオキシゲナーゼ阻害剤の他に、セレコキシブ、パレコキシブ(valercoxib)、およびロフェコキシブのような選択的なシクロオキシゲナーゼ - 2阻害剤、カルボキシアミドトリアゾール、

10

20

30

40

50

コンプレタスタチン A - 4、スクワラミン、6 - O - クロロアセチル - カルボニル) - フ
マギロール、サリドマイド、血液造成阻害剤、トロポニン - 1、アンジオテンシン II ア
ンタゴニスト (Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105: 141 - 145 (1985) を参照)、および VEGF に対する抗体を含む
(Nature Biotechnology, Vol. 17, pp. 963 - 968
(October 1999); Kim et al., Nature, 362, 84
1 - 844 (1993); WO 00/44777; および WO 00/61186 を
参照)。

【0336】

血管形成阻害剤の他の例は、限定されないが、エンドスタチン、ユクレイン (ukra
in)、ランピルナーゼ、IM862、5 - メトキシ - 4 - [2 - メチル - 3 - (3 - メ
チル - 2 - ブテニル) オキシラニル] - 1 - オキサスピロ [2, 5] オクタ - 6 - イル (ク
ロロアセチル) カルバミン酸塩、アセチルジニアニン (acetyl dinanalin)、5 - アミノ - 1 - [[3, 5 - ジクロロ - 4 - (4 - クロロベンゾイル) フェ
ニル] - メチル] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、CM101
、スクワラミン、コンプレタスタチン、RP14610、NX31838、硫酸化マンノ
ペントースリン酸 (sulfated mannopentose phosphate)、7, 7 - (カルボニル - ビス [イミノ - N - メチル - 4, 2 - ピロロカルボニル (py
rrolocarbonyl) - イミノ [N - メチル - 4, 2 - ピロール] - カルボニル
イミノ] - ビス - (1, 3 - ナフタレンジスルホナート)、および 3 - [(2, 4 - ジメ
チルピロール - 5 - イル) メチレン] - 2 - インドリノン (SU5416) を含む。

【0337】

「細胞増殖および生存シグナル経路の阻害剤」は、それらの表面受容体の下流で細胞表
面受容体およびシグナル伝達カスケードを阻害する医薬品を指す。そのような薬剤は、E
GFR の阻害剤 (例えばゲフィチニブとエルロチニブ)、ERB - 2 の阻害剤 (例えばト
ラスツズマブ)、IGFR の阻害剤、CD20 の阻害剤 (リツキシマブ)、サイトカイン
受容体の阻害剤、MET の阻害剤、PDK の阻害剤 (例えばLY294002)、セリン
/トレオニンキナーゼ、Raf キナーゼの阻害剤 (例えばBAY - 43 - 9006)、MEK
の阻害剤 (例えばCI - 1040 および PD - 098059) および mTOR の阻害
剤 (例えばWyeth CCI - 779 および Ariad AP23573) を含む。その
ような薬剤は、小分子阻害化合物および抗体アンタゴニストを含む。

【0338】

「アポトーシス誘発剤」は、限定されないが、(TRAIL 受容体を含む) TNF 受容
体ファミリーメンバーの活性化因子を含む。

【0339】

「細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤」は、細胞周期チェックポイントシグナル
を伝達するプロテインキナーゼを阻害し、それ故、癌細胞をDNA損傷剤に対して感作す
る、化合物を指す。そのような薬剤は、ATR、ATM の阻害剤、Chk1 および Chk
2 のキナーゼ、および cdk および cdc のキナーゼ阻害剤を含み、7 - ヒドロキシスタ
ウロスポリン、フラボピリドール、CYC202 (Cyclacel) および BMS - 3
87032 によって具体的に例証される。

【0340】

「受容体チロシンキナーゼ (RTK) を妨害する薬剤」は、RTK、およびそれ故、腫
瘍形成および腫瘍進行に関係する機構を阻害する化合物を指す。そのような薬剤は、限定
されないが、c - Kit、Eph、PDGF、Flt3、Lck、Btk、および c - M
et の阻害剤などの、チロシンキナーゼ阻害剤を含む。さらなる薬剤は、Bume - Je
nsen and Hunter, 2001, Nature 411: 355 - 365 に
よって記載されるように示される RTK の阻害剤を含む。「チロシンキナーゼ阻害剤」の
例は、限定されないが、N - (トリフルオロメチルフェニル) - 5 - メチルイソキサゾー
ル - 4 - カルボキサミド、3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチリデニル

10

20

30

40

50

）インドリン - 2 - オン、17 - (アリルアミノ) - 17 - デメトキシゲルダナマイシン、4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - モルフォリニル)プロボキシル] - キナゾリン、N - (3 - エチニルフェニル) - 6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ) - 4 - キナゾリンアミン、BIBX 1382、2, 3, 9, 10, 11, 12 - ヘキサヒドロ - 10 - (ヒドロキシメチル) - 10 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 9, 12 - エポキシ - 1H - ジインドロ(dindolo)[1, 2, 3 - fg: 3', 2', 1' - kl]ピロロ[3, 4 - i][1, 6]ベンゾジアゾシン - 1 - オン、SH268、ゲニステイン、ST1571、CEP2563、4 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 5, 6 - ジメチル - 7 - H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジンメタン(pyrimidinemethane)スルホナート、4 - (3 - プロモ - 4 - ヒドロキシフェニル)アミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン、4 - (4' - ヒドロキシフェニル)アミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン、SU6668、SU11248、STI571A、N - 4 - クロロフェニル - 4 - (4 - ピリジルメチル) - 1 - フタラジンアミン、およびEMD121974を含む。

【0341】

HDAC阻害剤はまた、癌細胞の転移を阻害するために、チロフィバンなどの血小板フィブリノゲン受容体(GP IIb/IIIa)アンタゴニストと組み合わせると有用である。腫瘍細胞は、主にトロンビン生成を介して血小板を活性化する。この活性化は、VEGFの放出に関係している。VEGFの放出は、血管内皮への付着点で血管外漏出を増加させることによって転移を増強する(Amirkhosravi, 1999, Platelets 10: 285 - 292)。それ故、HDAC阻害剤は、GP IIb/IIIaアンタゴニストと組み合わせ、転移を阻害する役割を担う。他のフィブリノゲン受容体アンタゴニストの例は、アブシキシマブ、エプチフィバチド、シブラフィバン(sibrafiban)、ラミフィバン、ロトラフィバン(lotrafiban)、クロモフィバン(cromofiban)、およびCT50352を含む。

【0342】

上に使用されるように、「インテグリン遮断薬」は、 $\alpha_v \beta_3$ インテグリンに対する生理的リガンドの結合を選択的に拮抗、阻害、または対抗する化合物、 $\alpha_v \beta_5$ インテグリンに対する生理的リガンドの結合を選択的に拮抗、阻害、または対抗する化合物、 $\alpha_v \beta_3$ インテグリンおよび $\alpha_v \beta_5$ インテグリン両方に対する生理的リガンドの結合を選択的に拮抗、阻害、または対抗する化合物、および毛細管内皮細胞上で発現された特定のインテグリンの活性を拮抗、阻害、または対抗する化合物を指す。該用語はまた、 $\alpha_v \beta_6$ のアンタゴニスト； $\alpha_v \beta_8$ 、 $\alpha_1 \beta_1$ 、 $\alpha_2 \beta_1$ 、 $\alpha_5 \beta_1$ 、 $\alpha_6 \beta_1$ および $\alpha_6 \beta_4$ のインテグリンを指す。該用語はまた、 $\alpha_v \beta_3$ 、 $\alpha_v \beta_5$ 、 $\alpha_v \beta_6$ 、 $\alpha_v \beta_8$ 、 $\alpha_1 \beta_1$ 、 $\alpha_2 \beta_1$ 、 $\alpha_5 \beta_1$ 、 $\alpha_6 \beta_1$ および $\alpha_6 \beta_4$ のインテグリンの任意の組み合わせのアンタゴニストを指す。

【0343】

本明細書に開示されるHDAC8の選択的な薬剤と組み合わせ使用される市販の抗癌剤は、限定されないが、以下を含む：アバレリクス(Plenaxis(登録商標))；アルデスロイキン(Prokine(登録商標))；アルデスロイキン(Proleukin(登録商標))；アレムツズマブ(CamPATH(登録商標))；アリトレチノイン(Panretin(登録商標))；アロプリノール(Zyloprim(登録商標))；アルトレタミン(Hexalen(登録商標))；アミホスチン(Ethyol(登録商標))；アナストロゾール(Arimidex(登録商標))；三酸化ヒ素(Trisenox(登録商標))；アスパラギナーゼ(Elspar(登録商標))；アザシチジン(Vidaza(登録商標))；ベバシズマブ(Avastin(登録商標))；ベキサロテン(Targretin(登録商標))；ブレオマイシン(Blenoxane(登録商標))；ボルテゾミブ(Velcade(登録商標))；ブスルファン(Busulfex(登録商標))；ブスルファン(Myleran(登録商標))；カルステロン(Methosarb(登録商標))；カベシタピン(Xeloda(登録商標))；

カルボプラチン (Paraplatin (登録商標)) ; カルマスチン (BCNU、BiCNU) ; カルマスチン (Gliadel (登録商標)) ; セレコキシブ (Celebrex (登録商標)) ; セツキシマブ (Erbitux (登録商標)) ; クロラムブシル (Leukeran (登録商標)) ; シスプラチン (Platinol (登録商標)) ; クラドリビン (Leustatin (登録商標)) ; クロファラビン (Clolar (登録商標)) ; シクロホスファミド (Cytosan (登録商標)) ; シタラビン (Cytosar-U (登録商標)) ; シタラビン リボソーマル (cytarabine liposomal) (DepCyt) ; ダカルバジン (DTIC-Dome) ; ダクチノマイシン (アクチノマイシンD、Cosmegen (登録商標)) ; ダーベポエチンアルファ (Aranesp (登録商標)) ; ダサチニブ (Sprycel (登録商標)) ; ダウノルビシン リボソーマル (daunorubicin liposomal) (Danuoxome) ; ダウノルビシン (ダウノマイシン、Daunorubicin (登録商標)) ; ダウノルビシン (ダウノマイシン、Cerubidine (登録商標)) ; デシタビン (Dacogen (登録商標)) ; デニロイキン (Ontak (登録商標)) ; デクスラゾキサン (Zinecard (登録商標)) ; ドセタキセル (Taxotere (登録商標)) ; ドキソルビシン (Adriamycin (登録商標)) ; ドキソルビシン リボソーマル (doxorubicin liposomal) (Doxil (登録商標)) ; プロピオン酸ドロモスタノロン ; エピルビシン (Ellence (登録商標)) ; エピルビシン ; エポエチンアルファ (EPOGEN (登録商標)) ; エルロチニブ (Tarc Eva (登録商標)) ; エストラムスチン (Emcyt (登録商標)) ; リン酸エトボシド (Etopophos (登録商標)) ; エトボシド (VP-16 ; Vepesid (登録商標)) ; エキセメスタン (AROMASIN (登録商標)) ; クエン酸フェンタニル (Fentora (登録商標)) ; フィルグラスチム (Neupogen (登録商標)) ; フロクスウリジン (FUDR) フルダラビン (Fludara (登録商標)) ; フルオロウラシル (5-FU、Aducci (登録商標)) ; フルベストラント (Faslodex (登録商標)) ; ゲフィチニブ (Iressa (登録商標)) ; ゲムシタビン (Gemzar (登録商標)) ; ゲムツズマブオゾガマイシン (Mylotarg (登録商標)) ; 酢酸ゴセレリン (Zoladex (登録商標)) ; 酢酸ヒストレリン (Histrelin (登録商標)) ; ヒドロキシ尿素 (Hydrea (登録商標)) ; イブリツモマブチウクセタン (Zevalin (登録商標)) ; イダルビシン (Idamycin (登録商標)) ; イホスファミド (IFEX (登録商標)) ; メシル酸イマチニブ (Gleevec (登録商標)) ; インターフェロンアルファ2a (Roferon A (登録商標)) ; インターフェロンアルファ-2b (Intron A (登録商標)) ; イリノテカン (Camptosar (登録商標)) ; レナリドミド (Revlimid (登録商標)) ; レトロゾール (Femara (登録商標)) ; ロイコボリン (Leucovorin (登録商標)) ; 酢酸ロイプロリド (Eligard (登録商標)) ; レバミソール (Ergamisol (登録商標)) ; ロムスチン (CCNU CeeBU (登録商標)) ; メクロレタミン (meclorethamine) (ナイトロジェンマスタード、Mustargen (登録商標)) ; 酢酸メゲストロール (Megace (登録商標)) ; メルファラン (Alkeran (登録商標)) ; メルカプトプリン (6-MP、Purine thol (登録商標)) ; メスナ (Mesnex (登録商標)) ; メトトレキサート (Rheumatrex (登録商標)、Trexall (登録商標)) ; メトキサレン (Uvadex (登録商標)) ; マイトマイシンC (Mutamycin (登録商標)) ; マイトマイシンC (Mitozytrex (登録商標)) ; ミトタン (Lysodren (登録商標)) ; ミトキサントロン (Novantrone (登録商標)) ; ナンドロロンフェンプロピオネート (Durabolin-50) ; ネララビン (Arranon (登録商標)) ; ノフェツモマブ (Nofetumomab) (Verluma (登録商標)) ; オブレルベキン (Neumega (登録商標)) ; オキサリプラチン (Eloxatin (登録商標)) ; パクリタキセル (Paxene (登録商標)) ; パクリタキセル (Taxol (登録商標)) ; パクリタキセルタンパク質結合粒子 (Abraxane (登録

商標))；パリフルエミン(Pervivance(登録商標))；パミドロネート(Pariedia(登録商標))；パニツムマブ(Pectibix(登録商標))；ペガデマーズ(Adagen(登録商標))；ペガスパルガーゼ(Oncaspar(登録商標))；ペグフィルグラスチム(Neulasta(登録商標))；ペメトレキセドニナトリウム(Alimta(登録商標))；ペントスタチン(Nipent(登録商標))；ピボプロマン(Vercyte(登録商標))；プリカマイシン、ミトラマイシン(Mithracin(登録商標))；ポルフィマーナトリウム(Photofrin(登録商標))；プロカルバジン(Matulane(登録商標))；キナクリン(Atabrine(登録商標))；ラスブリカーゼ(Elitek(登録商標))；リツキシマブ(Rituxan(登録商標))；サルグラモスチム(Leukine(登録商標))；サルグラモスチム(Prokine(登録商標))；ソラフェニブ(Nexavar(登録商標))；ストレプトゾシン(Zanosar(登録商標))；リンゴ酸スニチニブ(sunitinib maleate)(Sutent(登録商標))；タルク(Sclerosol(登録商標))；タモキシフェン(Nolvadex(登録商標))；テモゾロミド(Temodar(登録商標))；テニボシド(VM-26、Vumon(登録商標))；テストラクトン(Teslac(登録商標))；サリドマイド(Thalomid(登録商標))；チオグアニン(6-TG、Thioguanine(登録商標))；チオテパ(Thioplex(登録商標))；トポテカン(Hycamtin(登録商標))；トレミフェン(Fareston(登録商標))；トシツモマブ(Bexxar(登録商標))；トシツモマブ/I-131 トシツモマブ(Bexxar(登録商標))；トラスツズマブ(Herceptin(登録商標))；トレチノイン(ATRA、Vesanooid(登録商標))；ウラシルマスタード；バルルビシン(Valstar(登録商標))；ピンブラスチン(Velban(登録商標))；ピンクリスチン(Oncovin(登録商標))；ピノレルビン(Navelbine(登録商標))；ポリノスタット(Zolinza(登録商標))；ゾレドロネート(Zometas(登録商標))；およびゾレドロネ酸(Zometas(登録商標))。

【 0 3 4 4 】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載されるHDAC8の選択的な化合物は、癌の処置のための遺伝子療法と組み合わせて使用される。癌の処置に対する総合戦略の概要に関しては、Hall et al. (Am J Hum Genet 61:785-789, 1997)およびKufe et al. (Cancer Medicine, 5th Ed, pp 876-889, BC Decker, Hamilton 2000)を参照。遺伝子療法は、任意の腫瘍抑制遺伝子を送達するために使用される。そのような遺伝子の例は、限定されないが、組換えウイルス媒介性の遺伝子移入を介して送達されるp53、Duc-4、NF-I、NF-2、RB、WT1、BRCA1、BRCA2、uPA/uPARのアンタゴニスト("Adenoviras-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice," Gene Therapy, August 1998, 5(8): 1105-13)、およびインターフェロン-(J. Immunol. 2000; 164: 217-222)を含む。

【 0 3 4 5 】

他の実施形態では、本明細書に記載されるH D A C 8の選択的な化合物は、固有の多剤耐性(M D R)、特に輸送体タンパク質の高レベルの発現に係るM D Rの阻害剤と組み合わせて投与される。そのようなM D R阻害剤は、L Y 3 3 5 9 7 9、X R 9 5 7 6、O C 1 4 4 - 0 9 3、R 1 0 1 9 2 2、V X 8 5 3およびP S C 8 3 3(バルスポダール(v a l s p o d a r))などの、p-糖タンパク質(P-gp)の阻害剤を含む。

【 0 3 4 6 】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載されるH D A C 8の選択的な化合物は、それを単独で又は放射線療法によって使用することから結果的に生じる、急性、遅延性、後期、

および先行性の嘔吐を含む、吐き気または嘔吐を処置するために、制吐薬と併用して利用される。嘔吐の予防または処置のために、本明細書に記載されるH D A C 8の選択的な化合物は、限定されないが、以下などの制吐薬と併用して使用される：ニューロキニン - 1受容体アンタゴニスト、5 H T 3受容体アンタゴニスト（オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、パロノセトロン、およびザチセトロン（*z a t i s e t r o n*）など）、G A B A_B受容体アゴニスト（バクロフェンなど）、コルチコステロイド（デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、ドーパミンアンタゴニスト（限定されないが、ドンペリドン、ドロペリドール、ハロペリドール、クロルプロマジン、プロメタジン、プロクロルペラジン、メトクロプラミドなど）、抗ヒスタミン（限定されないが、シクリジン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、メクリジン、プロメタジン、ヒドロキシジンなどの、H 1ヒスタミン受容体アンタゴニスト）、カンナビノイド（限定されないが、カンナビス、マリノール、ドロナビノールなど）、および他のもの（限定されないが、トリメトベンズアミド；ショウガ、エメトロール（*e m e t r o l*）、プロポフォールなど）。

【0347】

1つの実施形態では、ニューロキニン - 1受容体アンタゴニスト、5 H T 3受容体アンタゴニストおよびコルチコステロイドの中から選択され制吐薬は、即時化合物（*i n s t a n t c o m p o u n d s*）の投与で結果的に生じる嘔吐の処置または防止のためのアジュバントとして投与される。

【0348】

他の実施形態では、本明細書に記載されるH D A C 8の選択的な化合物は、貧血症の処置に有用な薬剤とともに投与される。そのような貧血症処置の薬剤は、例えば、持続性エリスロポエチン受容体活性化剤（エポエチン - など）である。

【0349】

他の実施形態では、本明細書に記載されるH D A C 8の選択的な化合物は、好中球減少症の処置に有用な薬剤とともに投与される。好中球減少症の処置に有用な薬剤の例は、限定されないが、ヒト顆粒球コロニー刺激因子（G - C S F）などの、好中球の産生および機能を調節する造血成長因子を含む。G - C S Fの例は、フィルグラスチムを含む。

【0350】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載されるH D A C 8の選択的な化合物は、レバミソール、カルメット-ゲラン桿菌、オクトレオチド、イソプリノシンおよびザダキシン（*Z a d a x i n*）などの、免疫学的増強剤とともに投与される。

【0351】

他の実施形態では、本明細書に記載されるH D A C 8の選択的な化合物は、ビスホスホネート（ビスホスホネート、ジホスホン酸塩、ビスホスホン酸およびジホスホン酸を含むと理解される）と組み合わせて、骨癌を含む癌を処置または予防するのに有用である。ビスホスホネートの例は、限定されないが、以下を含む：エチドロネート（*D i d r o n e 1*（登録商標））、パミドロネート（*A r e d i a*（登録商標））、アレンドロネート（*F o s a m a x*（登録商標））、リセドロネート（*A c t o n e 1*（登録商標））、ゾレドロネート（*Z o m e t a*（登録商標））、イバンドロネート（*B o n i v a*（登録商標））、インカドロネートまたは、シマドロネート（*c i m a d r o n a t e*）、クロドロネート、E B - 1053、ミノドロロン酸、ネリドロネート（*n e r i d r o n a t e*）、ピリドロネート（*p i r i d r o n a t e*）およびチルドロネート、およびその任意の及びすべての薬学的に許容可能な塩、誘導体、水和物および混合物を含む。

【0352】

他の実施形態では、本明細書に記載されるH D A C 8の選択的な化合物は、アロマターゼ阻害薬と組み合わせて乳癌を処置するのに有用である。アロマターゼ阻害薬の例は、限定されないが、アナストロゾール、レトロゾールおよびエキセメスタンを含む。

【0353】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載されるH D A C 8の選択的な化合物は、*s i R*

10

20

30

40

50

NAまたはRNAiの治療薬と組み合わせて癌を処置または予防するのに有用である。

【0354】

「DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤」は、DNAメチルトランスフェラーゼ酵素によってその塩基のC-5位置でDNA塩基シトシンのメチル化を阻害する化合物を指す。幾つかの実施形態では、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、5-アザシトシンおよびゼブラリン（登録商標）を含む。

【0355】

<放射線療法>

放射線療法とも呼ばれる放射線治療は、電離放射線による癌および他の疾患の処置である。電離放射線は、細胞の遺伝物質を損傷することによって、処置されている領域で細胞（「標的組織」）を損傷または破壊するエネルギーを堆積させ、それによってこれらの細胞が成長し続けることを不可能にしている。放射線は、癌細胞および正常細胞、両方を損傷するが、後者は、より良く自己修復し、適切に機能することができる。放射線治療は、皮膚、舌、喉頭、脳、胸部、前立腺、結腸、子宮及び/又は子宮頸の癌などの、局所的な固形腫瘍を処置するために使用される。それはまた、白血病およびリンパ腫（それぞれ、造血細胞の癌およびリンパ系の癌）を処置するためにも使用される。

【0356】

癌細胞に放射を送達するための技術は、腫瘍または体腔に直接、放射性インプラントを挿入する技術である。これは、内部放射線治療と呼ばれる（近距離照射療法、組織内照射法、および腔内照射法は、内部放射線治療の一種である）。内部放射線治療を使用して、放射線量は、小領域に集中され、患者は数日間入院する。内部放射線治療は、舌、子宮、前立腺、結腸、および子宮頸の癌にしばしば使用される。

【0357】

用語「放射線治療」または「電離放射線」は、限定されないが、、、およびの放射および紫外線を含む、放射のすべての形態を含む。放射線治療は、同時の又は連続する化学療法と併用しようと、またはしなくても、頭頸部、胸部、皮膚、肛門性器の癌、およびケロイド、硬性線維腫、血管腫、動静脈奇形、および骨組織球症Xなどの特定の非悪性疾患にとって効果的な療法である。

【0358】

放射線誘発性の正常組織線維症または化学療法誘発性の組織壊死などの、少なくとも1つの他の治療上の処置によってもたらされた副作用を低減するために、少なくとも1つのヒストンデアセチラーゼ阻害剤を使用する方法が提供され、本明細書で提供される方法はまた、放射線治療および他の抗癌剤によって腫瘍細胞増殖を相乗的に阻害する。

【0359】

<成長ホルモン分泌促進因子>

幾つかの実施形態では、HDAC8の選択的阻害剤は、限定されないが、アルギニン、L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン（1-Dopa）、グルカゴン、バソプレシン、PACAP（脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド）、ムスカリン受容体アゴニストおよび合成ヘキサペプチド、GHRP（成長ホルモン放出ペプチド）を含む、1つ以上の成長ホルモン分泌促進因子と組み合わせて使用される。

【0360】

<自己免疫性疾患、炎症性疾患、またはアレルギー疾患を処置するための薬剤>

1つの実施形態では、被験体が自己免疫性疾患、炎症性疾患、またはアレルギー疾患を患う、あるいはその危険のある場合に、選択的なHDAC8阻害化合物が、以下の治療剤と組み合わせて投与される：免疫抑制剤（例えば、タクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノール酸、またはFTY720）、グルココルチコイド（例えば、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン）、非ステロイド性抗炎症薬（例えば、サリチル酸、ア

10

20

30

40

50

リールアルカン酸、2-アリールプロピオン酸、N-アリールアントラニル酸、オキシカム、コキシブ、またはスルホンアニリド、コックス-2-特異的阻害剤（例えば、バルデコキシブ、セレコキシブ、またはロフェコキシブ）、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、オーロフィン、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、ミノサイクリン、TNF-結合タンパク質（例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト、またはアダリムマブ）、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン- α 、インターフェロン- γ 、インターロイキン-2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン、抗ロイコトリエン、ベータ-アゴニスト、テオフィリン、または抗コリン薬。

【0361】

1つの実施形態では、本明細書に記載される選択的なHDAC8阻害化合物、または本明細書に記載される選択的なHDAC8阻害化合物を含む組成物および薬剤は、限定されないが、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）およびコルチコステロイド（グルココルチコイド）を含む、抗炎症薬剤と組み合わせて患者に投与される。

【0362】

NSAIDは、限定されないが、以下を含む：アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、マグネシウムサリチル酸塩、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルオロビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリ

【0363】

選択的なCOX-2阻害剤である、NSAIDとの組み合わせが、本明細書で熟慮されている。

【0364】

選択的なCOX-2阻害剤として記載され、それ故本明細書に記載される方法または医薬組成物に有用である化合物は、限定されないが、セレコキシブ、ロフェコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、およびバレコキシブ、またはそれらの薬学的に許容可能な塩を含む。

【0365】

コルチコステロイドは、限定されないが、以下を含む：ベタメタゾン、プレドニゾン、アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デオキシコルチコステロン、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、フルクロロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルチカゾン、ホルモコータル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン/コルチゾール、ヒドロコルチゾンアセボネート、ヒドロコルチゾンブテプレート、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセボネート、フロ酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾン/プレドニゾロン、リメキシロン、チキシコルトール、トリ

【0366】

1つの実施形態では、HDAC8の選択的な阻害剤は、限定されないが、BAY u 9733、Cutthbert et al EP 00791576（1997年8月27日公

10

20

30

40

50

開)、DUO-LT (Tsuji et al, Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003)、ザフィルルカスト (Accolate (商標登録))、モンテルカスト (Singulair (商標登録))、برانلカスト (prankulast) (Onon (商標登録))、およびそれらの誘導体またはアナログを含む、ロイコトリエン受容体拮抗薬と併用して投与される。ロイコトリエン受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0367】

<キット/製品>

本明細書に記載される治療適用に使用するために、キットおよび製品も本明細書に記載される。このようなキットは、キャリアー (carrier)、パッケージ、またはバイアル、チューブなどの1つ以上の容器を受けるように区画化されている容器を含み、該容器の各々は、本明細書に記載される方法に使用される別々の要素の1つを含む。適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、注射器、および試験管を含む。容器は、ガラスやプラスチックなどの様々な材料から形成される。

10

【0368】

本明細書で提供される製品は、パッケージ材料を含む。医薬包装材料の例は、限定されないが、プリスターバック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、注射器、瓶、および選択された製剤および意図された投与および処置の様式に適切な任意の包装材料を含む。本明細書に提供される化合物および組成物の種々様々な製剤は、H D A C 活性の阻害によって恩恵を受けるであろう、または H D A C が症状または病因の媒介物質または原因物質である、任意の疾患、障害、または疾病のための様々な処置のための製剤として考慮される。

20

【0369】

例えば、容器は、随意に組成物において、または本明細書で開示されるような別の薬剤と組み合わせて、本明細書に記載される1つ以上の化合物を含む。容器は、随意に、無菌のアクセスポート (access port) を有する (例えば、静脈注射用の溶液バッグまたは皮下注射針によって貫通可能なストッパーを備えるバイアルである、容器)。このようなキットは、随意に、識別するための記載またはラベルまたは本明細書に記載される方法におけるその使用に関する取扱説明書を備える化合物 (compound) を含む。

30

【0370】

キットは、1つ以上のさらなる容器を含み、各々の容器は、本明細書に記載される化合物の使用に関する商業的観点およびユーザーの観点からの望ましい様々な材料 (随意に高濃度の試薬、及び/又はデバイス) の1つ以上を備える。そのような材料の限定しない例は、限定されないが、緩衝液、賦形剤、フィルター、注射針、注射器; キャリアー、パッケージ、バイアル及び/又は使用のための内容物及び/又は取扱説明書をリストしている筒状ラベル、および使用のための取扱説明書を備える添付文書を含む。取扱説明書のセットも含まれる。

【0371】

ラベルは、容器上に付けられるか、または容器に付随される。ラベルを形成している文、数字、または他の文字が、容器本体に付けられる、成形される、またはエッチングされる場合に、ラベルが容器上に付けられ; ラベルは、例えば、添付文書として、同じく容器を保持する入れ物 (receptacle) またはキャリアー内に存在するときに、容器に付随される。ラベルは、内容物が具体的な治療用途に使用されることを示すために使用される。ラベルはまた、本明細書に記載される方法などで、内容物の使用説明を示す。

40

【0372】

特定の実施形態では、医薬組成物は、本明細書で提供される化合物を含む1つ以上の単位剤形を含む、バックまたはディスペンサー装置 (dispenser device) において提供される。バックは、例えば、プリスターバックなどの、金属またはプラスチックホイルを含有する。バックまたはディスペンサー装置には、投与に関する説明書が添

50

えられる。パックまたはディスペンサー装置はまた、医薬品の製造、使用、または販売を規定する政府機関によって指示された形状での容器に関連する通知書が添えられ、この通知書は、ヒトまたは動物の投与のための薬物の形態に関する政府機関の承認を反映したものである。このような通知書は、例えば、処方薬に関して米国食品医薬品局によって承認されたラベル、または挿入された承認済み製品の添付文書で示される。適合性のある薬学的なキャリアーにおいて製剤された、本明細書に提供される化合物を含んでいる組成物はまた、適切な容器において調製され、容器に入れられ、および示された疾病の処置のためにラベル化される。

【実施例】

【0373】

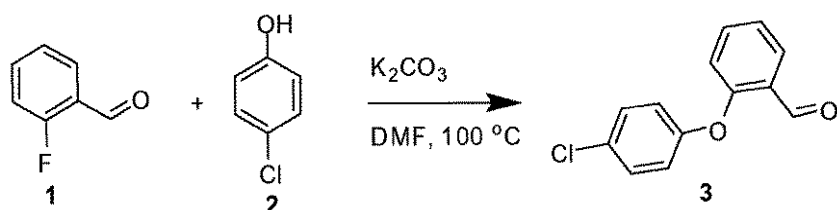
これらの実施例は、例示目的のみに提供され、本明細書に提供される請求項の範囲を制限しない。本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質および試薬は、Sigma-Aldrich、Fluka、Acros Organics、Alfa Aesar、Bachemなどの、商業的供給源から合成されるか、または得られる。

【0374】

実施例1：(E)-3-(2-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(6)の合成

【0375】

【化23】



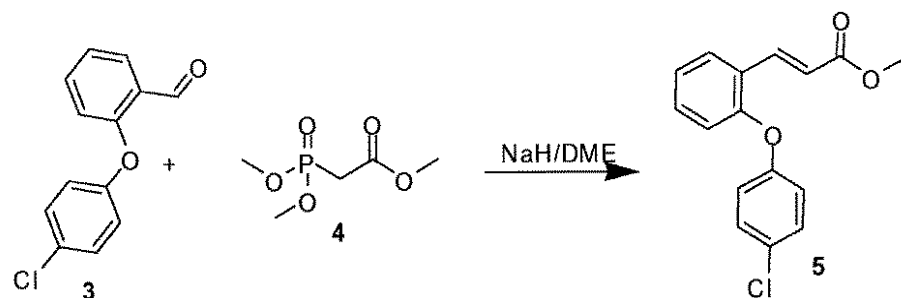
【0376】

工程1：

50 mLのDMF中の2-フルオロ-ベンズアルデヒド(1、7.0 g、56.4 mmol)、4-クロロフェノール(2、7.25 g、56.4 mmol)および K_2CO_3 (12.0 g、85 mmol)の混合物を、100 で一晩加熱した。反応の経過を、LC/MSによってモニタリングした。反応終了後、反応混合物を、冷却し、水(30 mL)へと注ぎ、その後EtOAcで2回抽出した。EtOAc層を、混合し、水、その後ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ によって乾燥した。ろ過および濃縮後、原料を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc：0-100%)によって精製し、9.0 g(69%の収率)の2-(4-クロロフェノキシ)ベンズアルデヒド(3)をもたらした。

【0377】

【化24】



【0378】

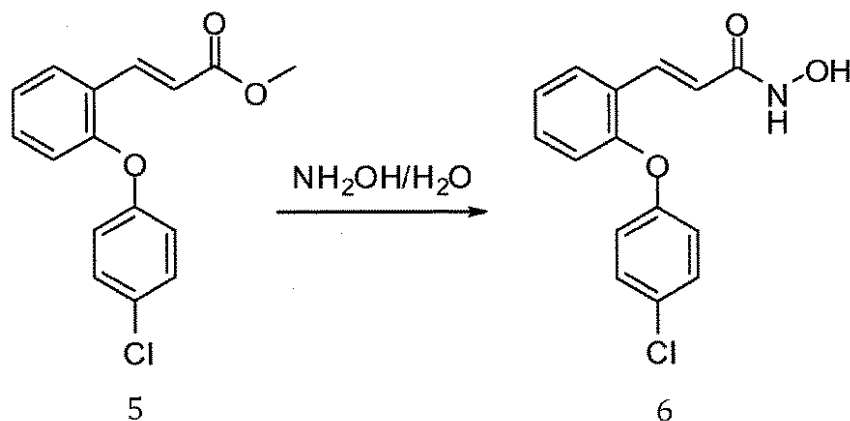
工程2：

20 mLのDMF中の2-(4-クロロフェノキシ)ベンズアルデヒド(3、0.5 g、2.15 mmol)およびホスホノ酢酸トリメチル(4、0.47 g、2.6 mmol)の溶液に、 NaH (95%)(62 mg、2.6 mmol)を加えた。混合物を、100

で一晩撹拌した。DMEを、蒸発させ、その後、水を加えて反応をクエンチし、EtOAcで2回抽出した。EtOAc層を、混合し、水、その後ブラインで洗浄し、MgSO₄によって乾燥した。ろ過および濃度後、0.57g(90%の収率：UV254によって>90%の純度)の(E)-メチル3-(2-(4-クロロフェノキシ)フェニル)アクリル酸塩(5)を、単離し、さらなる精製なしで使用した。

【0379】

【化25】



10

【0380】

20

工程3：

IPA(5mL)中の(E)-メチル3-(2-(4-クロロフェノキシ)フェニル)アクリル酸塩(5、0.29g、1.0mmol)の冷却した溶液に、50%のNH₂OH/H₂O(1.0g、30mmol)を加え、その後、1NのNaOH(2mmol、2mL)を加えた。反応混合物を、0で1時間撹拌し、その後、pH=7に酸性化し、水で希釈し、その後、EtOAc(3X50mL)で抽出した。混合した有機質層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄によって乾燥した。ろ過および蒸発後、0.24g(84%の収率)の(E)-3-(2-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(6)を単離した。原料を、HPLCによって精製した。EM(calc):289.05;MS(M+1H)=290.0。

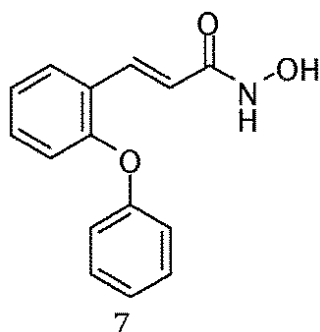
30

【0381】

実施例2：(E)-N-ヒドロキシ-3-(2-フェノキシフェニル)アクリルアミド(7)の合成

【0382】

【化26】



40

【0383】

表題化合物を、実施例1に記載されるように合成した。EM(calc):255.09;MS(M+1H)=256.5。

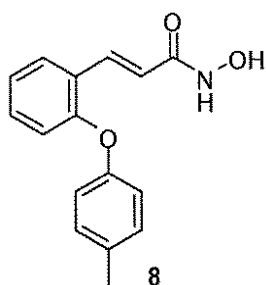
【0384】

実施例3：(E)-3-(2-(p-トリルオキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(8)の合成

50

【 0 3 8 5 】

【 化 2 7 】



10

【 0 3 8 6 】

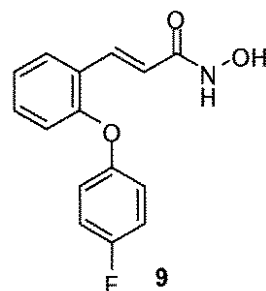
表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 2 6 9 . 1 1 ; M S (M + 1 H) = 2 7 0 . 5 。

【 0 3 8 7 】

実施例 4 : (E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル) - N - ヒドロキシ
アクリルアミド (9) の合成

【 0 3 8 8 】

【 化 2 8 】



20

【 0 3 8 9 】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 2 7 3 . 0 8 ; M S (M + 1 H) = 2 7 4 . 0 。

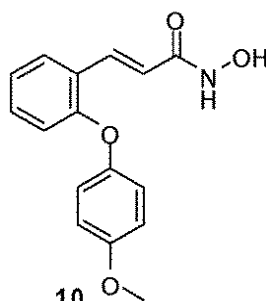
【 0 3 9 0 】

30

実施例 5 : (E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (4 - メトキシフェノキシ) フェニル)
アクリルアミド (1 0) の合成

【 0 3 9 1 】

【 化 2 9 】



40

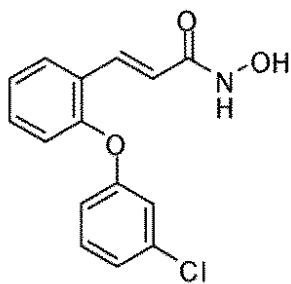
表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 2 8 5 . 1 ; M S (M + 1 H) = 2 8 6 . 0 。

【 0 3 9 2 】

実施例 6 : (E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) フェニル) - N - ヒドロキシ
アクリルアミド (1 1) の合成

【 0 3 9 3 】

【化 3 0】



11

10

【 0 3 9 4】

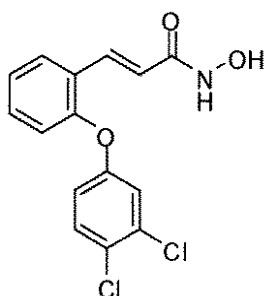
表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 2 8 9 . 0 5 ; M S (M + 1 H) = 2 9 0 . 0 。

【 0 3 9 5】

実施例 7 : (E) - 3 - (2 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (1 2) の合成

【 0 3 9 6】

【化 3 1】



12

20

【 0 3 9 7】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 3 2 3 . 0 1 ; M S (M + 1 H) = 3 2 4 . 5 。

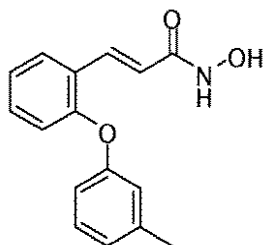
30

【 0 3 9 8】

実施例 8 : (E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (m - トリルオキシ) フェニル) アクリルアミド (1 3) の合成

【 0 3 9 9】

【化 3 2】



13

40

【 0 4 0 0】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 2 6 9 . 1 1 ; M S (M + 1 H) = 2 7 0 . 5 。

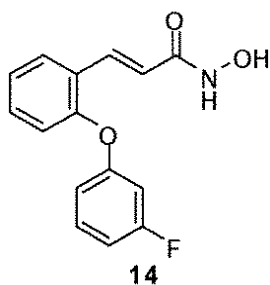
【 0 4 0 1】

実施例 9 : (E) - 3 - (2 - (3 - フルオロフェノキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (1 4) の合成

【 0 4 0 2】

50

【化 3 3】



【 0 4 0 3】

10

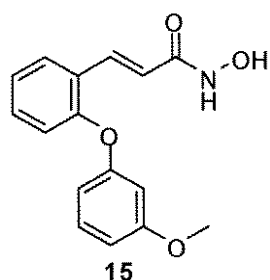
表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 2 7 3 . 0 8 ; M S (M + 1 H) = 2 7 4 . 0 。

【 0 4 0 4】

実施例 1 0 : (E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (3 - メトキシフェノキシ) フェニル) アクリルアミド (1 5) の合成

【 0 4 0 5】

【化 3 4】



20

【 0 4 0 6】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 2 8 5 . 1 ; M S (M + 1 H) = 2 8 6 . 5 。

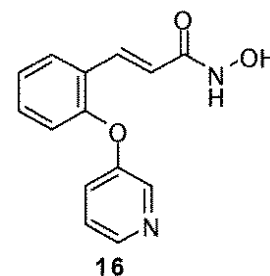
【 0 4 0 7】

実施例 1 1 : (E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド (1 6) の合成

30

【 0 4 0 8】

【化 3 5】



40

【 0 4 0 9】

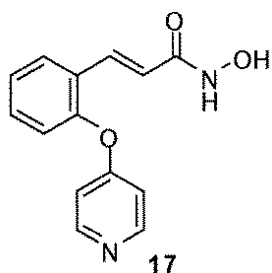
表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 2 5 6 . 0 8 ; M S (M + 1 H) = 2 5 7 . 5 。

【 0 4 1 0】

実施例 1 2 : (E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド (1 7) の合成

【 0 4 1 1】

【化 3 6】



【 0 4 1 2】

10

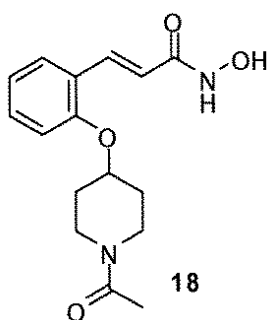
表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 2 5 6 . 0 8 ; M S (M + 1 H) = 2 5 7 . 5 。

【 0 4 1 3】

実施例 1 3 : (E) - 3 - (2 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (1 8) の合成

【 0 4 1 4】

【化 3 7】



20

【 0 4 1 5】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 3 0 4 . 1 4 ; M S (M + 1 H) = 3 0 5 . 5 。

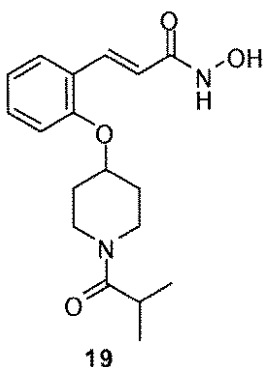
【 0 4 1 6】

30

実施例 1 4 : (E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド (1 9) の合成

【 0 4 1 7】

【化 3 8】



40

【 0 4 1 8】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 3 3 2 . 1 7 ; M S (M + 1 H) = 3 3 3 . 5 。

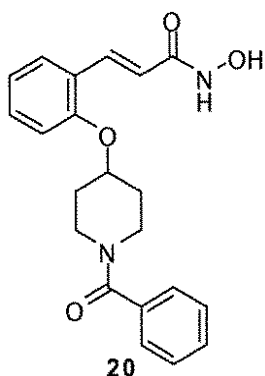
【 0 4 1 9】

実施例 1 5 : (E) - 3 - (2 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (2 0) の合成

50

【 0 4 2 0 】

【 化 3 9 】



10

【 0 4 2 1 】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。EM (calc) : 366.16 ; MS (M + 1 H) = 367.0。

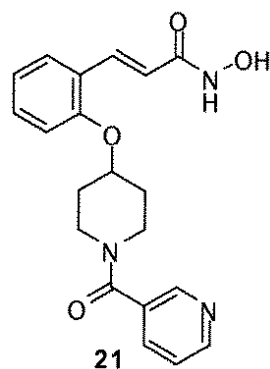
【 0 4 2 2 】

実施例 16 : (E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - ニコチノイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド (2 1) の合成

【 0 4 2 3 】

【 化 4 0 】

20



30

【 0 4 2 4 】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。EM (calc) : 367.15 ; MS (M + 1 H) = 368.0。

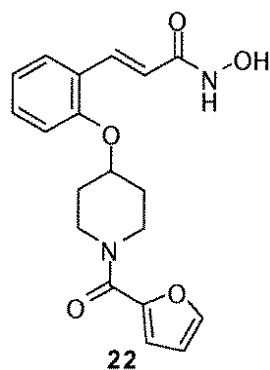
【 0 4 2 5 】

実施例 17 : (E) - 3 - (2 - (1 - (フラン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (2 2) の合成

【 0 4 2 6 】

【 化 4 1 】

40



【 0 4 2 7 】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。EM (calc) : 356.1

50

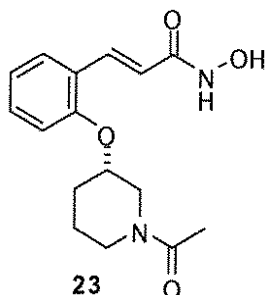
4 ; $MS (M + 1H) = 357.0$ 。

【0428】

実施例 18 : (S, E) - 3 - (2 - (1 - アセチルピペリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) - N - ヒドロシアクリルアミド (23) の合成

【0429】

【化 4 2】



10

【0430】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。EM (calc) : 304.14 ; $MS (M + 1H) = 305.5$ 。

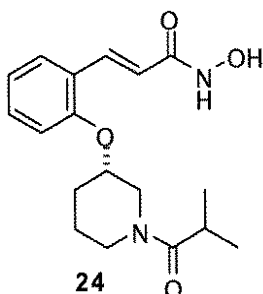
【0431】

実施例 19 : (S, E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - イソブチリルピペリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド (24) の合成

20

【0432】

【化 4 3】



30

【0433】

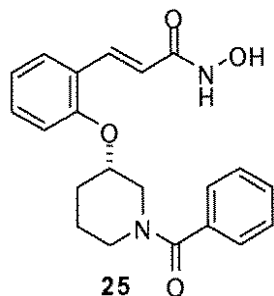
表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。EM (calc) : 332.17 ; $MS (M + 1H) = 333.5$ 。

【0434】

実施例 20 : (S, E) - 3 - (2 - (1 - benzoyl piperidin-3-yl) phenyl) - N - ヒドロシアクリルアミド (R, E) - 3 - (2 - (1 - benzoyl piperidin-3-yl) phenyl) - N - ヒドロシアクリルアミド (25) の合成

【0435】

【化 4 4】



40

【0436】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。EM (calc) : 366.16 ; $MS (M + 1H) = 367.0$ 。

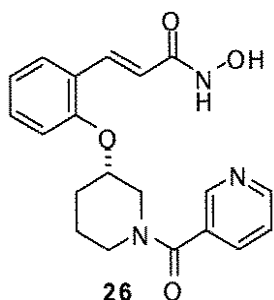
50

【 0 4 3 7 】

実施例 2 1 : (S , E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - ニコチノイルピペリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド (2 6) の合成

【 0 4 3 8 】

【 化 4 5 】



10

【 0 4 3 9 】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 3 6 7 . 1 5 ; M S (M + 1 H) = 3 6 8 . 5 。

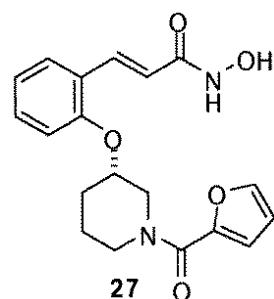
【 0 4 4 0 】

実施例 2 2 : (S , E) - 3 - (2 - (1 - (フラン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) - N - ヒドロシアクリルアミド (2 7) の合成

【 0 4 4 1 】

【 化 4 6 】

20



30

【 0 4 4 2 】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 3 5 6 . 1 4 ; M S (M + 1 H) = 3 5 7 . 5 。

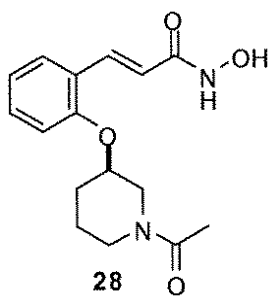
【 0 4 4 3 】

実施例 2 3 : (R , E) - 3 - (2 - (1 - アセチルピペリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) - N - ヒドロシアクリルアミド (2 8) の合成

【 0 4 4 4 】

【 化 4 7 】

40



【 0 4 4 5 】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 3 0 4 . 1 4 ; M S (M + 1 H) = 3 0 5 . 5 。

【 0 4 4 6 】

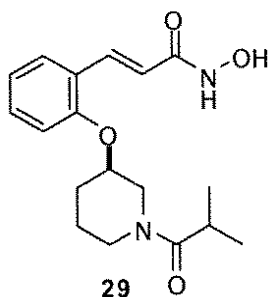
実施例 2 4 : (R , E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - イソブチリルピペリジン -

50

3 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド (2 9) の合成

【 0 4 4 7 】

【 化 4 8 】



10

【 0 4 4 8 】

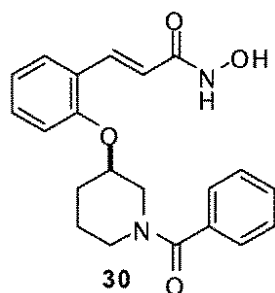
表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。EM (c a l c) : 3 3 2 . 1 7 ; MS (M + 1 H) = 3 3 3 . 5 。

【 0 4 4 9 】

実施例 2 5 : (R , E) - 3 - (2 - (1 - ベンゾイルピペリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (3 0) の合成

【 0 4 5 0 】

【 化 4 9 】



20

【 0 4 5 1 】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。EM (c a l c) : 3 6 6 . 1 6 ; MS (M + 1 H) = 3 6 7 . 0 。

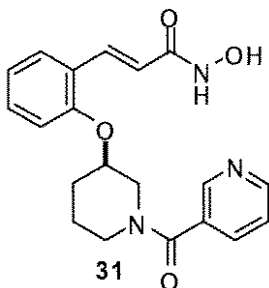
30

【 0 4 5 2 】

実施例 2 6 : (R , E) - N - ヒドロキシ - 3 - (2 - (1 - ニコチノイルピペリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド (3 1) の合成

【 0 4 5 3 】

【 化 5 0 】



40

【 0 4 5 4 】

表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。EM (c a l c) : 3 6 7 . 1 5 ; MS (M + 1 H) = 3 6 8 . 0 。

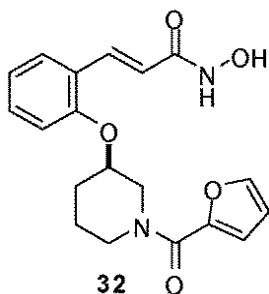
【 0 4 5 5 】

実施例 2 7 : (R , E) - 3 - (2 - (1 - (フラン - 2 - カルボニル) ピペリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (3 2) の合成

【 0 4 5 6 】

50

【化 5 1】



【 0 4 5 7】

10

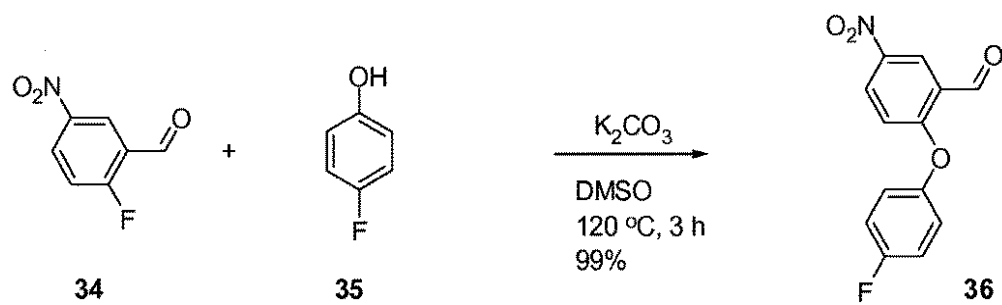
表題化合物を、実施例 1 に記載されるように合成した。EM (calc) : 356.14 ; MS (M + 1H) = 357.5。

【 0 4 5 8】

実施例 28 : (E) - N - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 3 - (3 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - オキソプロピ - 1 - エニル) フェニル) ニコチン酸アミド (33) の合成

【 0 4 5 9】

【化 5 2】



20

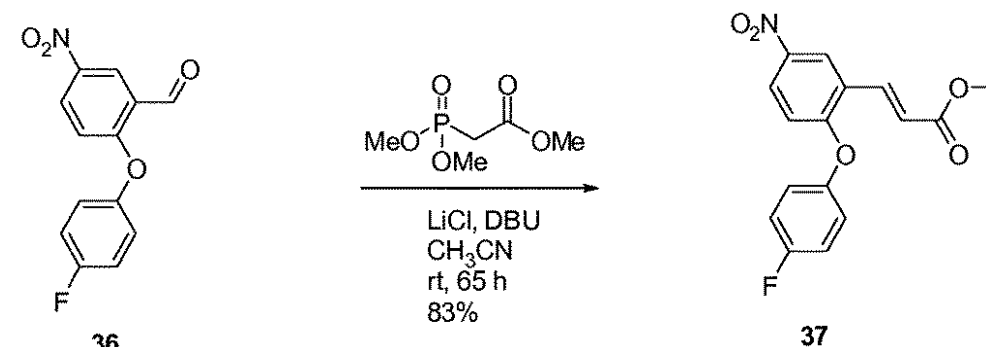
【 0 4 6 0】

工程 1 : DMSO (5 mL) 中の 2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド (34) (676 mg、4.0 mmol) および 4 - フルオロフェノール (fluorophenol) (35) (537 mg、4.8 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (1.10 g、8.0 mmol) を室温 (「rt」) で加えた。結果として生じた混合物を、 N_2 によって洗い流し、120 で 3 時間撹拌しながら密封容器で加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、ブラインへと注いだ後、酢酸エチル (35 mL x 3) で抽出した。混合した抽出物を、ブライン (10 mL x 2) で洗浄し、無水の MgSO_4 によって乾燥し、ろ過し、および蒸発乾固した。残留物を、(ヘキサン中で 15% の EtOAc によって溶出した) SiO_2 プラグによって精製して、粘性油として純粋な 2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ベンズアルデヒド (36) (1.05 g、4.0 mmol、99%) を得た。ESI MS m/z 262.2 (M + H)⁺。

30

【 0 4 6 1】

【化 5 3】



40

【 0 4 6 2】

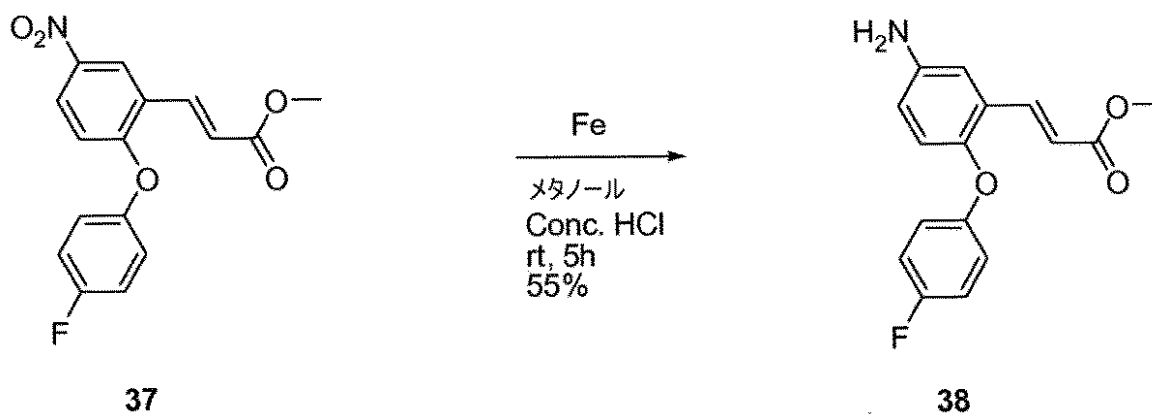
工程 2 : アセトニトリル (20 mL) 中の 2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - ニ

50

トロ - ベンズアルデヒド (36) (469 mg、1.79 mmol) およびホスホノ酢酸トリメチル (650 mg、3.58 mmol) の攪拌溶液に、LiCl (228 mg、5.36 mmol) を加え、その後、DBU (0.802 mL、5.36 mmol) を室温で加えた。結果として生じた混合物を、室温で65時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残留物を酢酸エチル (100 mL) によって処理した。EtOAc 溶液を、1 M の HCl 水溶液 (10 mL x 2)、飽和した (sat) NaHCO₃ 水溶液 (10 mL)、およびブライン (10 mL) で洗浄し、無水の MgSO₄ によって乾燥し、ろ過し、および蒸発乾固した。残留物を、(ヘキサン中で10%乃至25%のEtOAcによって溶出した) SiO₂ プラグによって精製し、粘性油として純粋な3-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-5-ニトロ-フェニル]-アクリル酸メチルエステル (37) (478 mg、1.50 mmol、83%) を得た。ESI MS m/z 318.3 (M + H)⁺。

【0463】

【化54】



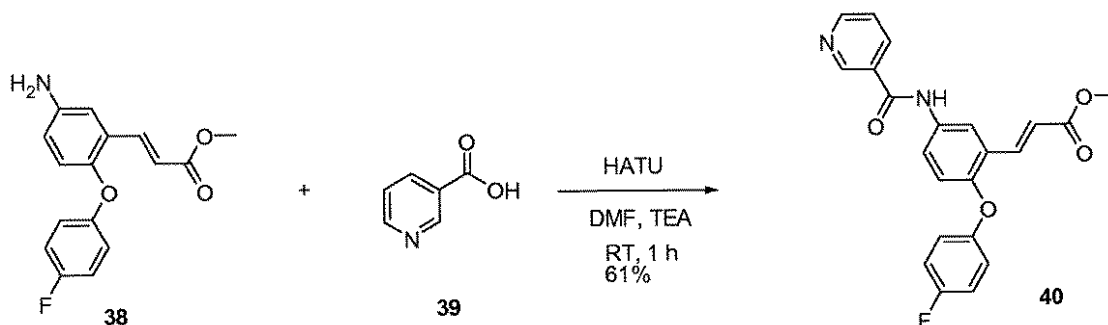
【0464】

工程3:

メタノール (10 mL) 中の3-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-5-ニトロ-フェニル]-アクリル酸メチルエステル (37) (478 mg、1.50 mmol) の攪拌溶液に、412 mg (7.5 mmol) の鉄粉末を加えた。この混合物に、10 mL の濃度の HCl を室温で加えた。結果として生じた混合物を、室温で5時間攪拌し、その後、1時間放置した (stand)。反応混合物を、Buckner の漏斗を介してろ過し、鉄粉末を取り除き、結果として生じた溶液を蒸発乾固した。その後、それを、酢酸エチルによって処理し、水溶性の炭酸水素ナトリウムおよび希釈 HCl で洗浄した。有機質層を分離し、水層を EtOAc (30 mL x 3) でさらに抽出した。混合した有機相を、ブライン (10 mL x 2) で洗浄し、無水の MgSO₄ によって乾燥し、ろ過し、および蒸発乾固した。3-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-5-アミノ-フェニル]-アクリル酸メチルエステル (38) を、黄色油として単離し、さらなる精製なしで使用した。ESI MS m/z 288.3 (M + H)⁺。

【0465】

【化55】



10

20

30

40

50

【0466】

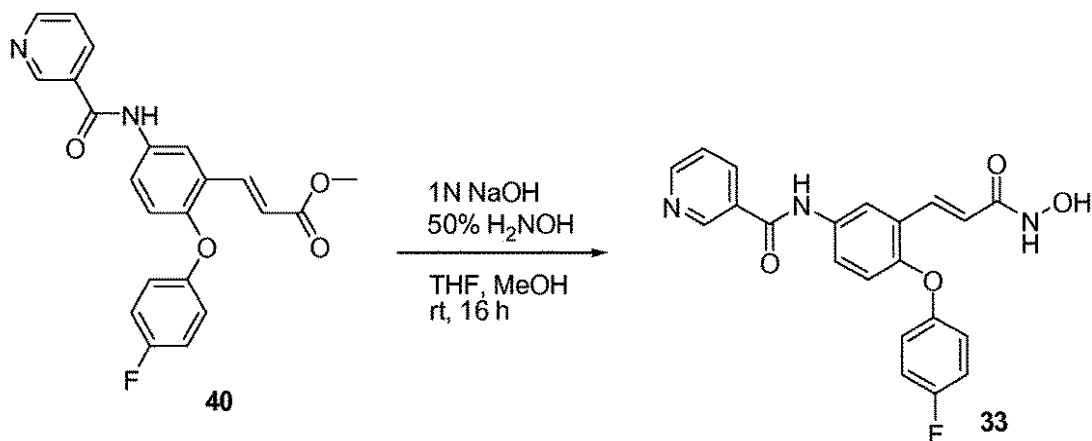
工程4:

DMF (2 mL) 中の 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - アミノ - フェニル] - アクリル酸メチルエステル (38) (58 mg、0.20 mmol) および 3 - ピリジルカルボン酸 (39) (35 mg、0.32 mmol) の攪拌溶液に、HATU (114 mg、0.30 mmol) を加え、その後、TEA (0.033 mL、0.32 mmol) の溶液を N_2 下の室温で加えた。反応混合物を、4 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮した後、残留物を、酢酸エチル (75 mL) によって処理した。溶液を、酸 (HCl) および塩基 ($NaHCO_3$) およびブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水の $MgSO_4$ によって乾燥し、ろ過し、および蒸発乾固した。残留物を、(ヘキサン中で 33% 乃至 50% の EtOAc によって溶出した) SiO_2 プラグによって精製し、粘性油として 3 - { 2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - [(ピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - フェニル } - アクリル酸メチルエステル (40) (47 mg、0.12 mmol、61%) を得た。ESI MS m/z 393.4 ($M+H$)⁺。

10

【0467】

【化56】



20

【0468】

工程5:

THF (1.2 mL) および MeOH (1.2 mL) 中の 3 - { 2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - [(ピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - フェニル } アクリル酸メチルエステル (40) (86 mg、0.22 mmol) の攪拌溶液に、水 (0.73 mL、11 mmol) および 1 N の NaOH 水溶液 (0.5 mL、0.5 mmol) において NH_2OH の 50% の溶液を室温で加えた。結果として生じた混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、結果として生じた水性懸濁液を、DMSO (1.5 mL) で希釈し、HPLC によって精製して、白色固形物として N - [4 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 3 - (2 - ヒドロキシカルバモイル - ビニル) - フェニル] - ニコチン酸アミド (33) (54 mg、0.14 mmol、62%) を得た。EM (cal c) : 393.37 ; ESI MS m/z 394.1 ($M+H$)⁺。

30

40

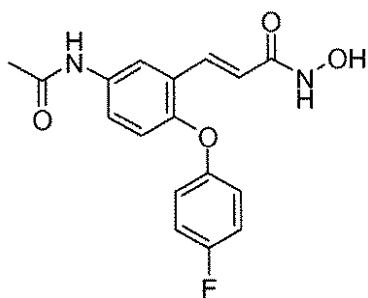
【0469】

実施例 29 : (E) - 3 - (5 - アセトアミド - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (41) の合成

表題化合物を、実施例 28 に記載されるように合成した。EM (cal c) : 330.1 ; MS ($M+1H$) = 331.0。

【0470】

【化 5 7】



41

10

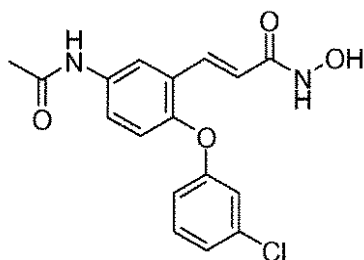
【 0 4 7 1】

実施例 30 : (E) - 3 - (5 - アセトアミド - 2 - (3 - クロロフェノキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (4 2) の合成

表題化合物を、実施例 28 に記載されるように合成した。EM (calc) : 346 . 07 ; MS (M + 1 H) = 347 . 0。

【 0 4 7 2】

【化 5 8】



42

20

【 0 4 7 3】

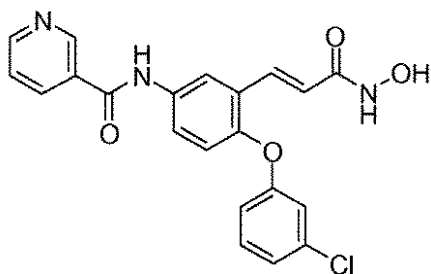
実施例 31 : (E) - N - (4 - (3 - クロロフェノキシ) - 3 - (3 - (ヒドロ x y アミノ) - 3 - オキソプロブ - 1 - エニル) フェニル) ニコチン酸アミド (4 3) の合成

表題化合物を、実施例 28 に記載されるように合成した。EM (calc) : 409 . 08 ; MS (M + 1 H) = 410 . 5。

30

【 0 4 7 4】

【化 5 9】



43

40

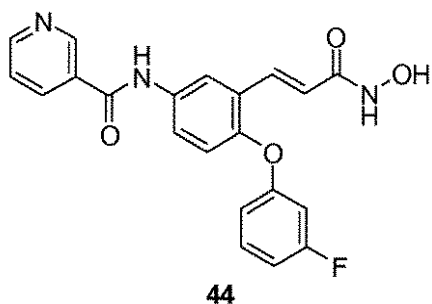
【 0 4 7 5】

実施例 32 : (E) - N - (4 - (3 - フルオロフェノキシ) - 3 - (3 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - オキソプロブ - 1 - エニル) フェニル) ニコチン酸アミド (4 4) の合成

表題化合物を、実施例 28 に記載されるように合成した。EM (calc) : 393 . 11 ; MS (M + 1 H) = 394 . 0。

【 0 4 7 6】

【化 6 0】



【 0 4 7 7】

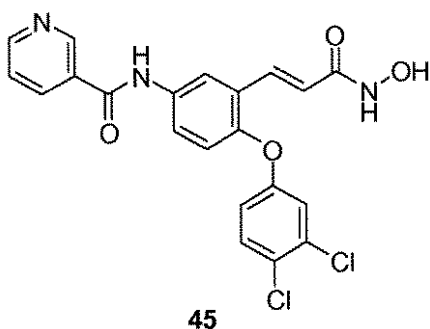
10

実施例 33 : (E) - N - (4 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 3 - (3 - (ヒドロキシアミノ) - 3 - オキソプロブ - 1 - エニル) フェニル) ニコチン酸アミド (4 5) の合成

表題化合物を、実施例 28 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 4 4 3 . 0 4 ; M S (M + 1 H) = 4 4 4 . 5 。

【 0 4 7 8】

【化 6 1】



20

【 0 4 7 9】

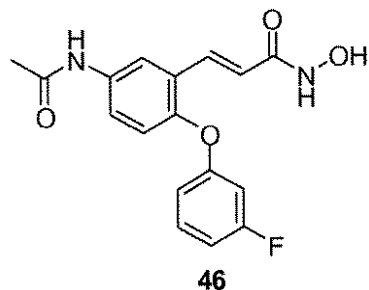
実施例 34 : (E) - 3 - (5 - アセトアミド - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (4 6) の合成

表題化合物を、実施例 28 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 3 3 0 . 1 0 ; M S (M + 1 H) = 3 3 1 . 0 。

30

【 0 4 8 0】

【化 6 2】



40

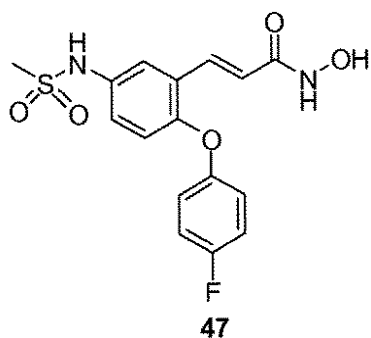
【 0 4 8 1】

実施例 35 : (E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 5 - (メチルスルホンアミド) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (4 7) の合成

表題化合物を、実施例 28 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 3 6 6 . 0 7 ; M S (M + 1 H) = 3 6 7 . 0 。

【 0 4 8 2】

【化 6 3】



10

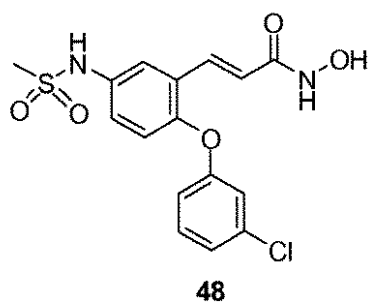
【 0 4 8 3】

実施例 36：(E)-3-(2-(3-クロロフェノキシ)-5-(メチルスルホンアミド)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(48)の合成

表題化合物を、実施例 28 に記載されるように合成した。EM(calc)：382.04；MS(M+1H)=383.0。

【 0 4 8 4】

【化 6 4】



20

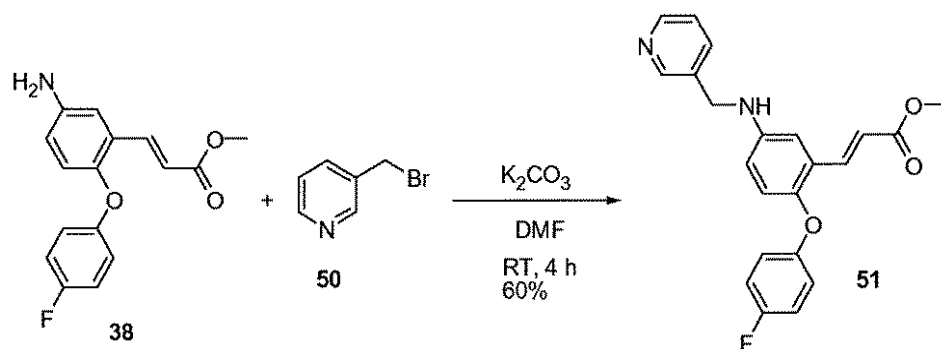
【 0 4 8 5】

実施例 37：(E)-3-(2-(4-フルオロフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(49)の合成

【 0 4 8 6】

【化 6 5】

30



40

【 0 4 8 7】

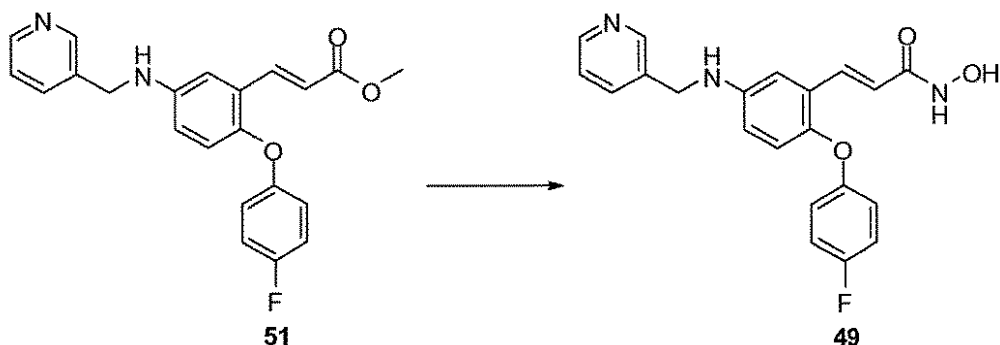
工程 1：3-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-5-アミノ-フェニル]-アクリル酸メチルエステル(38)(72mg、0.22mmol)と3-ブロモメチル-ピリジン(50)(41mg、0.24mmol)の混合物に、3mLのDMFおよび200mgの K_2CO_3 を加えて、室温で4時間撹拌した。反応完了後、混合物を、減圧下で濃縮し、残留物を、酢酸エチル(75mL)によって処理した。酢酸エチル溶液を、酸(HCl)および塩基(NaHCO_3)およびブライン(10mL x 2)で洗浄し、無水の MgSO_4 によって乾燥し、ろ過し、および蒸発乾固した。残留物を、(ヘキサン中で33%乃至50%のEtOAcによって溶出した)SiO₂プラグによって精製して、粘性油として(E)-メチル3-(2-(4-フルオロフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イ

50

ルメチルアミノ)フェニル)アクリル酸塩(51)(46mg、0.12mmol、61%)を得た。ESI MS m/z 379.4 ($M+H$)⁺。

【0488】

【化66】



10

【0489】

工程2: この化合物を、実施例28、工程5に記載される手順と同じ手順に従って、3-{2-(4-フルオロ-フェノキシ)-5-[(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-アクリル酸メチルエステル(51)(84mg、0.22mmol)から調製して、HPLC精製後に、白色固形物として43mg(0.10mmol、47%)の(E)-3-(2-(4-フルオロフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルメチル

20

アミノ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(49)をもたらした。EM(calc): 379.13; ESI MS m/z 380.1 ($M+H$)⁺。

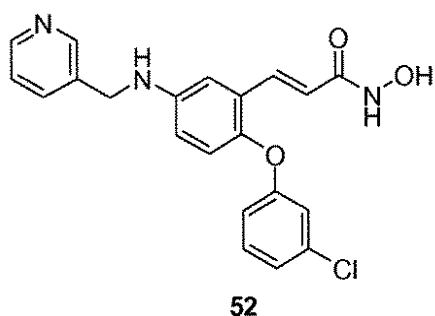
【0490】

実施例38: (E)-3-(2-(3-クロロフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(52)の合成

表題化合物を、実施例37に記載されるように合成した。EM(calc): 395.1; MS ($M+1H$) = 396.1。

【0491】

【化67】



30

【0492】

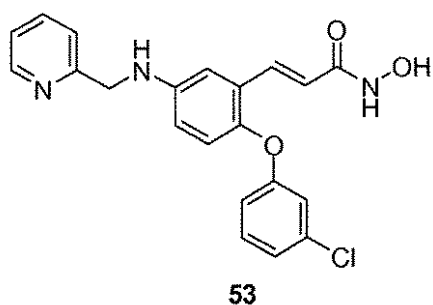
実施例39: (E)-3-(2-(3-クロロフェノキシ)-5-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(53)の合成

40

表題化合物を、実施例37に記載されるように合成した。EM(calc): 395.1; MS ($M+1H$) = 396.0。

【0493】

【化 6 8】



【 0 4 9 4】

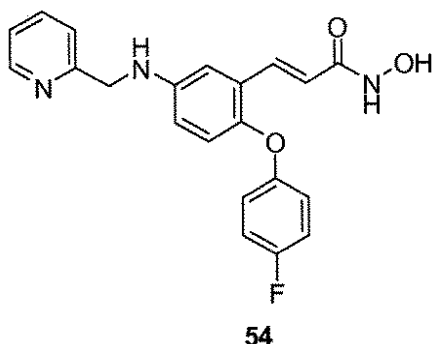
10

実施例 40：(E)-3-(2-(4-フルオロフェノキシ)-5-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(54)の合成

表題化合物を、実施例 37 に記載されるように合成した。EM(calc)：379.13；MS(M+1H)=380.5。

【 0 4 9 5】

【化 6 9】



20

【 0 4 9 6】

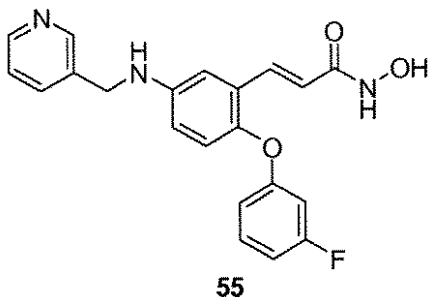
実施例 41：(E)-3-(2-(3-フルオロフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(55)の合成

表題化合物を、実施例 37 に記載されるように合成した。EM(calc)：379.13；MS(M+1H)=380.0。

30

【 0 4 9 7】

【化 7 0】



40

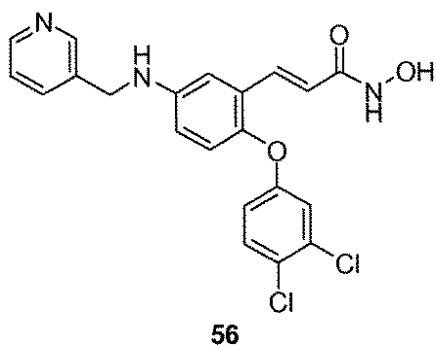
【 0 4 9 8】

実施例 42：(E)-3-(2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-5-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(56)の合成

表題化合物を、実施例 37 に記載されるように合成した。EM(calc)：429.06；MS(M+1H)=430.5。

【 0 4 9 9】

【化 7 1】



10

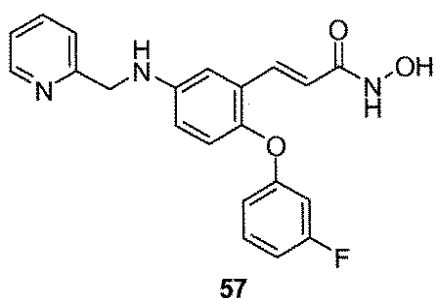
【 0 5 0 0 】

実施例 43：(E)-3-(2-(3-フルオロフェノキシ)-5-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(57)の合成

表題化合物を、実施例 37 に記載されるように合成した。EM(calc)：379.13；MS(M+1H)=380.5。

【 0 5 0 1 】

【化 7 2】



20

【 0 5 0 2 】

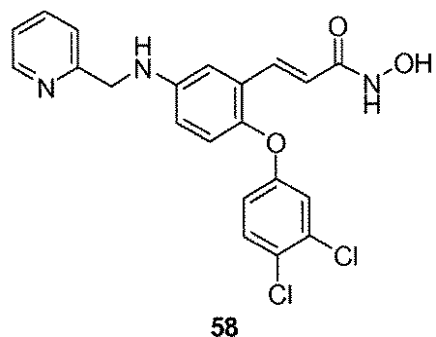
実施例 44：(E)-3-(2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-5-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(58)の合成

表題化合物を、実施例 37 に記載されるように合成した。EM(calc)：429.06；MS(M+1H)=430.0。

30

【 0 5 0 3 】

【化 7 3】



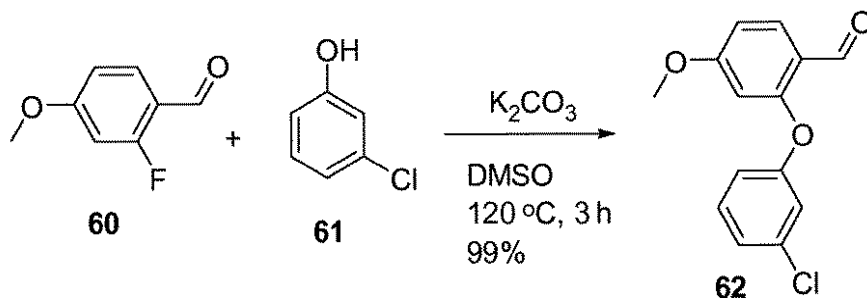
40

【 0 5 0 4 】

実施例 45：(E)-3-(2-(3-クロロフェノキシ)-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(59)の合成

【 0 5 0 5 】

【化 7 4】



【 0 5 0 6】

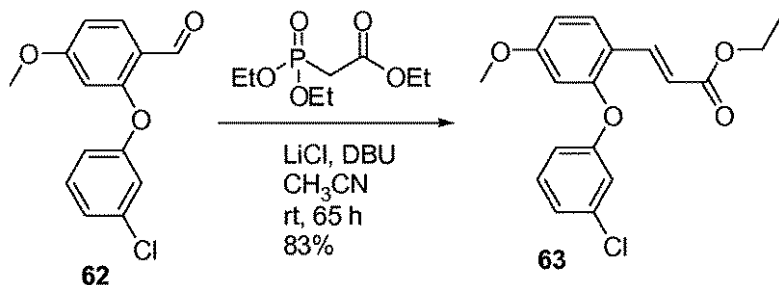
10

工程 1 : DMSO (5 mL) 中の 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド (60) (616 mg、4.0 mmol) および 3 - クロロフェノール (61) (617 mg、4.8 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (1.10 g、8.0 mmol) を室温で加えた。結果として生じた混合物を、 N_2 によって洗い流し、120 で 3 時間攪拌しながら密封容器で加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、ブラインへと注いだ後、混合物を、酢酸エチル (35 mL \times 3) で抽出した。混合した抽出物を、ブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水の $MgSO_4$ によって乾燥し、ろ過し、および蒸発乾固した。残留物を、(ヘキサン中で 15 % の EtOAc によって溶出した) SiO_2 プラグによって精製して、粘性油として 2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - メトキシベンズアルデヒド (62) (1.05 g、4.0 mmol、99 %) を得た。ESI MS m/z 263.1 ($M+H$)⁺。

20

【 0 5 0 7】

【化 7 5】



30

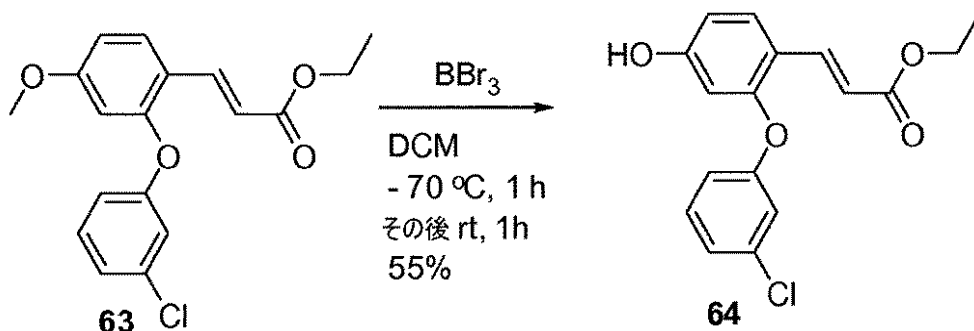
【 0 5 0 8】

工程 2 : アセトニトリル (20 mL) 中の 2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒド (62) (469 mg、1.79 mmol) およびホスホノ酢酸トリメチル (803 mg、3.58 mmol) の攪拌溶液に、LiCl (228 mg、5.36 mmol) を加え、その後、DBU (0.802 mL、5.36 mmol) を室温で加えた。結果として生じた混合物を、室温で 65 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残留物を酢酸エチル (100 mL) によって処理した。EtOAc 溶液を、1 M の HCl 水溶液 (10 mL \times 2)、飽和した $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL)、およびブライン (10 mL) で洗浄し、無水の $MgSO_4$ によって乾燥し、ろ過し、および蒸発乾固した。残留物を、(ヘキサン中で 10 % 乃至 25 % の EtOAc によって溶出した) SiO_2 プラグによって精製して、粘性油として (E) - エチル 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - メトキシフェニル) アクリル酸塩 (63) (498 mg、1.50 mmol、83 %) を得た。ESI MS m/z 333.3 ($M+H$)⁺。

40

【 0 5 0 9】

【化 7 6】



10

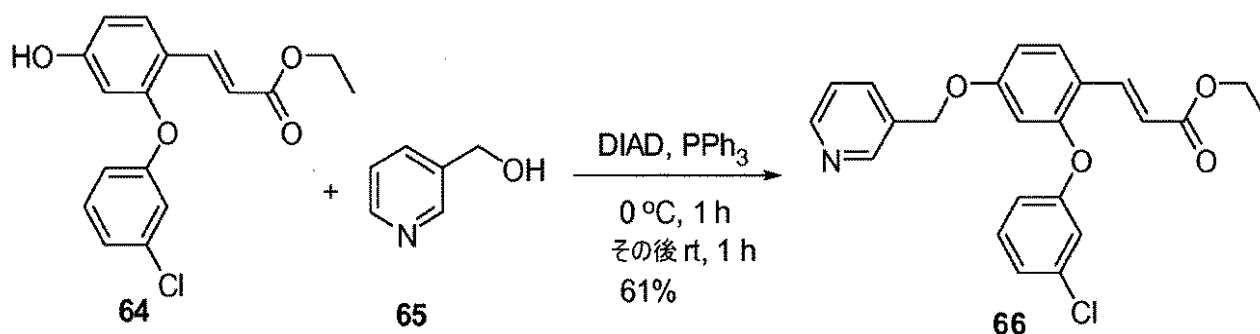
【0 5 1 0】

工程 3 : DCM (1 0 m L) 中の 3 - [2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - アクリル酸エチルエステル (6 3) (4 9 8 m g 、 1 . 5 0 m m o l) の攪拌溶液に、DCM (4 . 5 m L 、 4 . 5 m m o l) 中の BBr_3 の 1 M の溶液を N_2 下の - 7 0 で加えた。反応混合物を、- 7 0 で 1 時間攪拌し、その後、室温まで暖めた。反応混合物を、室温でさらに 1 時間攪拌した後に、反応を、飽和した水溶液 NaHCO_3 (1 0 m L) を 0 でゆっくり加えることによってクエンチした。混合物を、分液漏斗 (separation funnel) へと移動され、有機質層を分離した。水層を、DCM (3 0 m L x 3) でさらに抽出した。混合した有機相を、ブライン (1 0 m L x 2) で洗浄し、無水の MgSO_4 によって乾燥し、ろ過し、および蒸発乾固した。残留物を、(ヘキサン中で 1 0 % 乃至 2 5 % の EtOAc によって溶出した) SiO_2 プラグによって精製し、オフホワイト粉末として (E) - エチル 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - ヒドロキシフェニル) アクリル酸塩 (6 4) (2 6 7 m g 、 0 . 8 4 m m o l 、 5 6 %) を得た。ESI MS m/z 3 1 8 . 9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

20

【0 5 1 1】

【化 7 7】



30

【0 5 1 2】

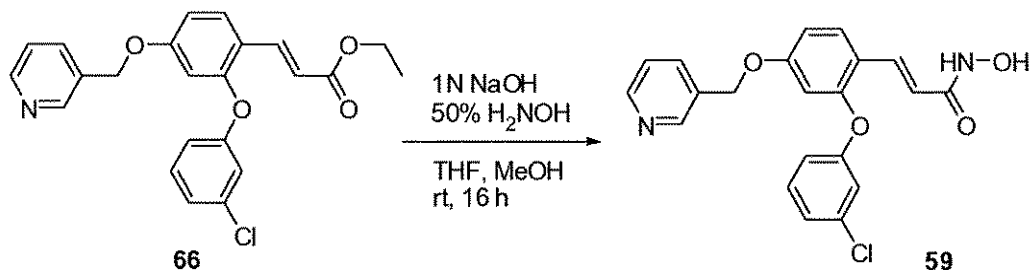
工程 4 : THF (2 m L) 中の 3 - [2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - フェニル] - アクリル酸エチルエステル (6 4) (6 4 m g 、 0 . 2 0 m m o l) および 3 - ピリジルカルボニル (6 5) (3 5 m g 、 0 . 3 2 m m o l) の攪拌溶液に、 PPh_3 (7 9 m g 、 0 . 3 0 m m o l) を加え、その後、THF (1 m L) 中の DIAD (0 . 0 6 3 m L 、 0 . 3 2 m m o l) の溶液を N_2 下の 0 で加えた。結果として生じた混合物を、0 で 1 時間攪拌し、その後、室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残留物を酢酸エチル (7 5 m L) によって処理した。溶液を、ブライン (1 0 m L x 2) によって洗浄し、無水の MgSO_4 によって乾燥し、ろ過し、および蒸発乾固した。残留物を、(ヘキサン中で 3 3 % 乃至 5 0 % の EtOAc によって溶出した) SiO_2 プラグによって精製し、粘性油として (E) - エチル 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル) アクリル酸塩 (6 6) (5 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 6 1 %) を得た。ESI MS m/z 4 1 0 . 2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

40

【0 5 1 3】

50

【化 7 8】



【0514】

10

工程 5 : THF (1 . 2 mL) および MeOH (1 . 2 mL) 中の 3 - [2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - アクリル酸エチルエステル (66) (91 mg 、 0 . 22 mmol) の攪拌溶液に、水 (0 . 73 mL 、 11 mmol) および 1 N の NaOH 水溶液 (0 . 5 mL 、 0 . 5 mmol) 中の NH_2OH の 50 % の溶液を加えた。結果として生じた混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、結果として生じた水性懸濁液を、DMSO (1 . 5 mL) で希釈し、HPLC によって精製して、白色固形物として (E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (59) (54 mg 、 0 . 14 mmol 、 62 %) を得た。EM (calc) : 396 . 09 ; ESI MS m/z 397 . 5 ($M+H$) $^+$ 。

20

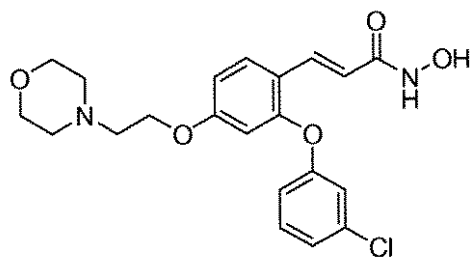
【0515】

実施例 46 : (E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (2 - モルフォリノエトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (67) の合成

表題化合物を、実施例 45 に記載されるように合成した。EM (calc) : 418 . 13 ; MS ($M+1H$) = 419 . 5。

【0516】

【化 7 9】



67

30

【0517】

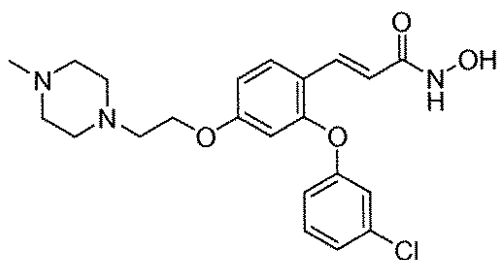
実施例 47 : (E) - 3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (68) の合成

表題化合物を、実施例 45 に記載されるように合成した。EM (calc) : 431 . 16 ; MS ($M+1H$) = 432 . 5。

40

【0518】

【化 8 0】



68

10

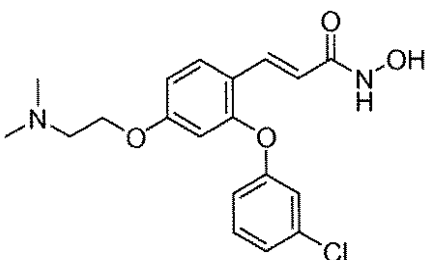
【 0 5 1 9】

実施例 48：(E)-3-(2-(3-クロロフェノキシ)-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(69)の合成

表題化合物を、実施例 45 に記載されるように合成した。EM(calc)：376.12；MS(M+1H)=377.5。

【 0 5 2 0】

【化 8 1】



69

20

【 0 5 2 1】

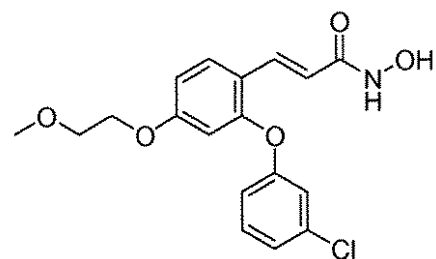
実施例 49：(E)-3-(2-(3-クロロフェノキシ)-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(70)の合成

表題化合物を、実施例 45 に記載されるように合成した。EM(calc)：363.09；MS(M+1H)=364.5。

30

【 0 5 2 2】

【化 8 2】



70

40

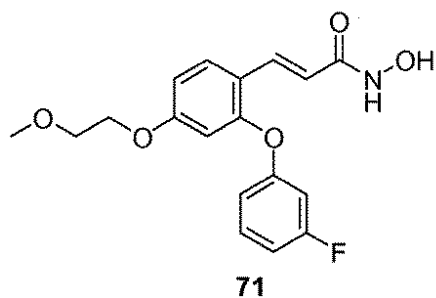
【 0 5 2 3】

実施例 50：(E)-3-(2-(3-フルオロフェノキシ)-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(71)の合成

表題化合物を、実施例 45 に記載されるように合成した。EM(calc)：347.12；MS(M+1H)=348.0。

【 0 5 2 4】

【化 8 3】



【 0 5 2 5】

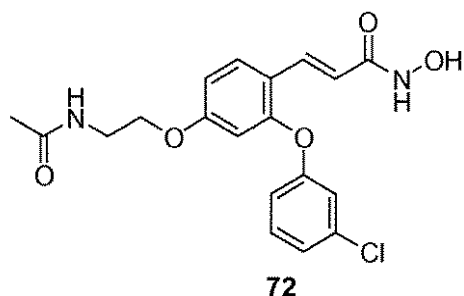
10

実施例 5 1 : (E) - 3 - (4 - (2 - アセトアミドエトキシ) - 2 - (3 - クロロフェノキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (7 2) の合成

表題化合物を、実施例 4 5 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 3 9 0 . 0 9 ; M S (M + 1 H) = 3 9 1 . 5 。

【 0 5 2 6】

【化 8 4】



20

【 0 5 2 7】

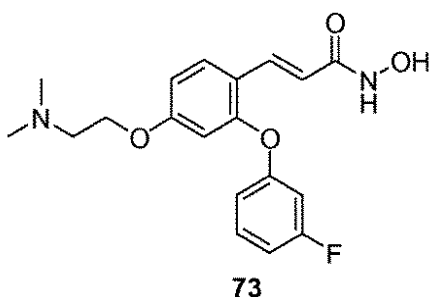
実施例 5 2 : (E) - 3 - (2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (7 3) の合成

表題化合物を、実施例 4 5 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 3 6 0 . 1 4 ; M S (M + 1 H) = 3 6 1 . 0 。

【 0 5 2 8】

30

【化 8 5】



40

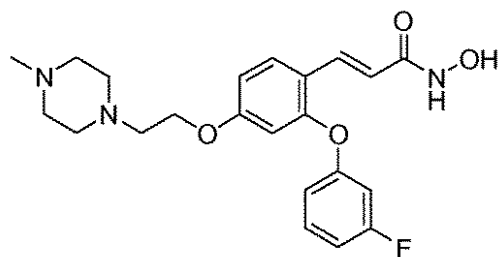
【 0 5 2 9】

実施例 5 3 : (E) - 3 - (2 - (3 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (7 4) の合成

表題化合物を、実施例 4 5 に記載されるように合成した。E M (c a l c) : 4 1 5 . 1 9 ; M S (M + 1 H) = 4 1 6 . 5 。

【 0 5 3 0】

【化 8 6】



74

【 0 5 3 1】

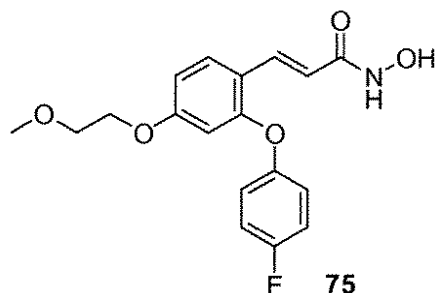
10

実施例 5 4 : (E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (7 5) の合成

表題化合物を、実施例 4 5 に記載されるように合成した。EM (c a l c) : 3 4 7 . 1 2 ; MS (M + 1 H) = 3 4 8 . 0 。

【 0 5 3 2】

【化 8 7】



75

20

【 0 5 3 3】

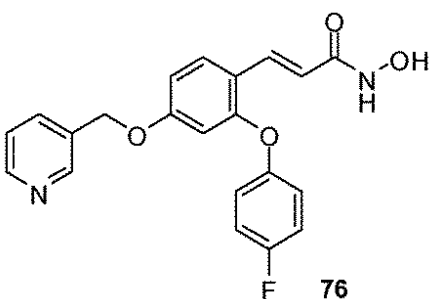
実施例 5 5 : (E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (7 6) の合成

表題化合物を、実施例 4 5 に記載されるように合成した。EM (c a l c) : 3 8 0 . 1 1 ; MS (M + 1 H) = 3 8 1 . 5 。

【 0 5 3 4】

30

【化 8 8】



76

40

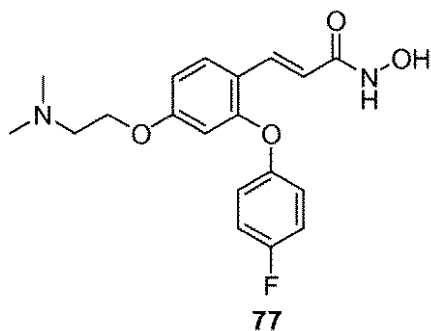
【 0 5 3 5】

実施例 5 6 : (E) - 3 - (2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (7 7) の合成

表題化合物を、実施例 4 5 に記載されるように合成した。EM (c a l c) : 3 6 0 . 1 4 ; MS (M + 1 H) = 3 6 1 . 5 。

【 0 5 3 6】

【化 8 9】



10

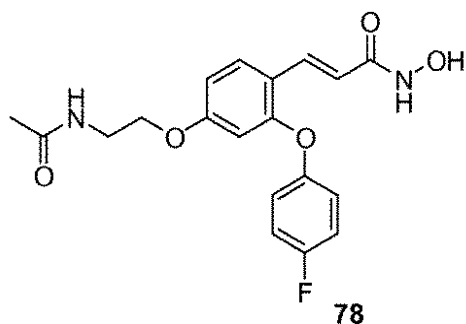
【0537】

実施例 57：(E)-3-(4-(2-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-N-hydroxyacrylamide (78) の合成

表題化合物を、実施例 45 に記載されるように合成した。EM (calc) : 374.12 ; MS (M + 1H) = 375.0。

【0538】

【化 9 0】



20

【0539】

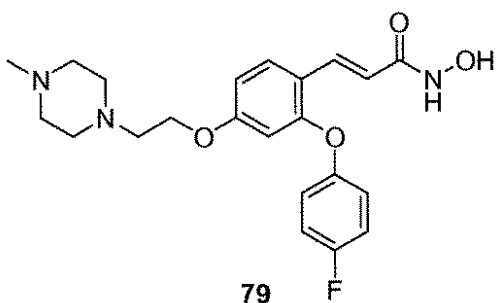
実施例 58：(E)-3-(2-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)phenyl)-N-hydroxyacrylamide (79) の合成

表題化合物を、実施例 45 に記載されるように合成した。EM (calc) : 415.19 ; MS (M + 1H) = 416.5。

30

【0540】

【化 9 1】



40

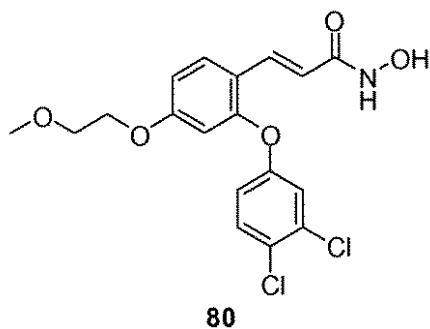
【0541】

実施例 59：(E)-3-(2-(3,4-dichlorophenoxy)-4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-N-hydroxyacrylamide (80) の合成

表題化合物を、実施例 45 に記載されるように合成した。EM (calc) : 397.04 ; MS (M + 1H) = 398.0。

【0542】

【化 9 2】



10

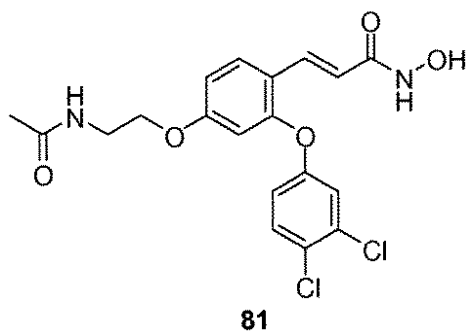
【0543】

実施例 60：(E)-3-(4-(2-(3,4-ジクロロフェノキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(81)の合成

表題化合物を、実施例 45 に記載されるように合成した。EM(calc)：424.05；MS(M+1H)=425.0。

【0544】

【化 9 3】



20

【0545】

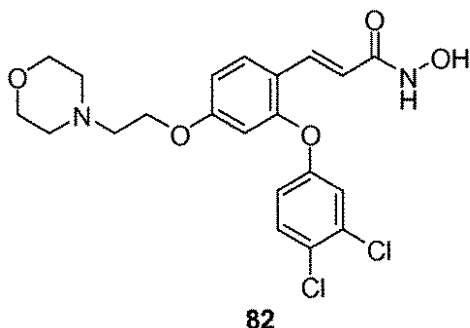
実施例 61：(E)-3-(2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-4-(2-モルフォリノエトキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(82)の合成

表題化合物を、実施例 45 に記載されるように合成した。EM(calc)：452.09；MS(M+1H)=453.0。

30

【0546】

【化 9 4】



40

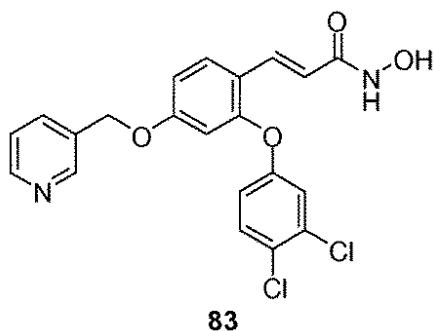
【0547】

実施例 62：(E)-3-(2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(83)の合成

表題化合物を、実施例 45 に記載されるように合成した。EM(calc)：430.04；MS(M+1H)=431.5。

【0548】

【化 9 5】



10

【 0 5 4 9】

< 生物学的実施例 >

< 細胞株および試薬 >

細胞株は、DSMZ (Braunschweig, Germany) または ATCC (Manassas, VA) から得られる。細胞は、37 °C で 5 % の CO₂ / 空気インキュベーター中で 10 % のウシ胎児血清とともに RPMI 1640 において成長させられる。タブシガルジンおよび BAPTA-AM は、Calbiochem (San Diego, CA) からのものである。3 - ((ジメチルアミノ)メチル) - N - (2 - (4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ)エチル)ベンゾフラン - 2 - カルボキサミドは、以前に記載されたように合成された広域スペクトルの HDAC 阻害剤である。HDAC アイソフォームに対する様々な程度の特異性を有する他のアナログが、本明細書に記載されるように合成される。

20

【 0 5 5 0】

実施例 63 : ヒストンデアセチラーゼ活性

HDAC 活性を、以前に (US 20070281934 ; Schultz et al., Biochemistry, 43 (34), 11083 - 11091, 2004 ; Kim et al. (2006), Methods Mol Biol., 325 : 273 - 283) において詳細に記載された、連続的なトリプシン連結アッセイを使用して測定する。阻害剤の特徴に関しては、蛍光プレートリーダーにおいて、96 ウェルのアッセイプレートを使用して、100 μL の反応体積で測定を行う。各アイソザイムに対して、反応緩衝液中の HDAC タンパク質 (0 - 0.05 % の濃度でウシ血清アルブミンで補足された、50 mM の HEPES、100 mM の KCl、0.001 % の Tween - 20、5 % の DMSO、pH 7.4) を、様々な濃度で阻害剤と混合し、15 分間インキュベートする。トリプシンを、50 nM の終末濃度まで加え、およびアセチル - Gly - Ala - (N - アセチル - Lys) - AMC を、25 - 100 μM の終末濃度まで加えて、反応を開始させる。30 分の遅延時間後、蛍光を、355 nm の励起波長および 460 nm の検出波長を使用して、30 分の時間枠にわたって測定する。時間に伴う蛍光の増加を、反応速度の基準として使用する。阻害定数 K_i (app) を、プログラム Batch Ki (BioKin, Pullman, WA) を使用して得た。結果を、以下の表 B に示す。

30

40

【 0 5 5 1】

【表 2】

表B. 代表的なHDAC8の選択的な阻害剤のHDAC IC₅₀ 値の比較

化合物 No.	HDAC1 IC ₅₀ (μM)	HDAC8 IC ₅₀ (μM)	HDAC6 IC ₅₀ (μM)
6	C	A	C
7	C	A	B
8	C	A	B
9	C	A	C
10	C	A	B
11	C	A	B
12	C	A	C
13	C	A	C
14	C	A	C
15	C	A	B
16	C	A	C
17	D	A	D
20	C	A	C
42	D	A	D
49	D	A	C
59	C	A	B
67	C	A	B
68	C	A	B
69	B	A	B
80	D	A	C

A=0. 1以下

B=0. 1μM以上、1μM以下

C=1μM以上、10μM以下

D=10μM以上

【0552】

実施例64：細胞増殖アッセイ

腫瘍細胞株およびヒト臍静脈内皮細胞（HUVEC）を、少なくとも2倍の倍加時間の間培養し、成長を、製造業者によって推奨されるような、Alamar Blue（商標）（Biosource, Camarillo, CA）の蛍光の細胞増殖アッセイを使用して、複合曝露（compound exposure）の終わりにモニタリングする。化合物を、96ウェルのプレートのウェルにおいて3回アッセイする。50%（GI₅₀）および95%の信頼区間、細胞成長を阻害するのに必要な濃度を、4 - パラメーター

のロジスティック方程式を使用して、非線形回帰から推定する。Jurkat細胞の細胞増殖に対するHDAC8の選択的な阻害化合物の効果を測定する。アポトーシスを、Annexin-Vのフローサイトメトリーによって測定する。成長阻害を、Alamar Blueのアッセイによって測定する。Alamar Blueによって測定されたJurkat細胞の成長阻害を、表Cに示す。細胞を、化合物によって3日間処理する。

【0553】

【表3】

表C. Alamar Blueのアッセイによって測定されたJurkat細胞の成長阻害

化合物	GI ₅₀ (μM)
6	1.43
7	--
8	6.1
9	2.00
10	2.25
11	1.98
12	1.80
13	2.5
14	3.58
15	3.37
16	>20
17	--
20	9.70

10

20

【0554】

実施例65：ウエスタンブロッティング

30

細胞を、PBSで洗浄し、氷上で10分間、三倍の洗浄溶解緩衝液(triple-detergent lysis buffer) [1mMのEDTA、1mMのPMSF、1mMのNa₃VO₄、2mMの-グリセロリン酸塩およびCOMPLETEのプロテアーゼ阻害剤カクテル(Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN)で補足された、50mMのTris-Cl(pH8.0)、150mMのNaCl、0.1%のSDS、0.5%のデオキシコール酸、1.0%のNP-40]中で再懸濁する。遠心分離後、均一量のタンパク質を、SDS-ポリアクリルアミドゲル(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)上で分解する。ゲル剤を、Semi-dry Transfer Cell(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)を使用して、ポリフッ化ビニリデン膜に移動させ、抗Hsc70抗体を使用してウエスタンブロッティングを行い、充填/loading)および移動を制御する。バンドを、Odyssey Infrared Imaging System(LICOR, Lincoln, NE)を使用して、線形領域で画像化および定量化し、Hsc70に標準化する。

40

【0555】

実施例66：アポトーシスアッセイ

細胞毒性を、アネキシンV染色を使用して、阻害剤単独での、およびqVD、BAPT A-AM、タブシガルジンおよびホスホリパーゼCの阻害剤と組み合わせた、2日または3日間の処置後に評価する。アネキシンV結合は、製造業者のプロトコルによって、BioVision(Mountain View, CA)からの試薬を使用して、FACS

50

Caliburの器具 (Becton - Dickinson, San Jose, CA) でアッセイする。

【0556】

実施例67：カスパーゼ活性化のアッセイ

カスパーゼ酵素活性を、阻害剤による処置に従う製造業者のプロトコルによって、Apotarget Caspase Colorimetric Protease Assay (BioSource International, Camarillo, CA) を使用して、Jurkat細胞において測定する。

【0557】

実施例68：細胞内カルシウムの測定

蛍光分光測定のために、細胞 (1×10^6 細胞/mL) を、暗所において37度で、10%のウシ胎児血清および5 μ MのIndo1-AM (Invitrogen) を含有しているハンス平衡塩類溶液 (HBSS; Invitrogen) 中で1時間インキュベートする。その後、細胞を、採取し、遠心分離にかけ (5分間200Xg)、HBSSで3回洗浄して、細胞外のIndo1を取り除き、HBSS中で 1×10^6 細胞/mLへと再調整する。蛍光を、蛍光のプレートリーダー (Fluoroskan Ascent FL; Thermo Scientific) によって37度で各実験の全体にわたってモニタリングする。5分間の温度平衡期間の後、サンプルを、338nmで励起し、発光 (emission) を、1分間にわたり6秒間隔で、 Ca^{2+} 結合および Ca^{2+} 遊離のIndo1蛍光に対応する、それぞれ、405および485nmで収集した。その後、薬物 (または対照) を加え、収集 (acquisition) を5分間続ける。最大の比率値を、測定の終わりに、10 μ Mのイオノマイシンの付加によって決定する。細胞内の [Ca^{2+}] 変化を、 Ca^{2+} 結合および Ca^{2+} 遊離のIndo1の比率の変化として示す。

【0558】

実施例69：HDAC阻害化合物の薬物動態学的分析

試験化合物によって雄のラットで行われるこの研究を、それらの薬物動態に関する予備情報を提供するように設計する。試験化合物を、経口の胃管栄養法と組み合わせて投与する。

【0559】

この研究に使用されるラット用の仕様は、以下の通りである：

株：

CD (登録商標) IGSラット (Sprague - Dawley 由来)

供給源：Charles River Laboratories

経口投薬のための外科的修正 (Surgical modification)：1つの門脈カニューレおよび1つの頸静脈カニューレ

350乃至375gの投薬での体重範囲

【0560】

ラットを、投薬前の少なくとも24時間、実験室条件に順応させる。薬注前の夕方に、食物を、ラットに与えずに、3時間の血液収集時点の直後に戻される。水を適宜提供する。ラットを、半透明のポリカーボネートケージに個々に収容する。

【0561】

試験化合物を、3.0mg/mLの溶液 (WFI中に1%のMC / 0.4%のCrEL) として調製する。

【0562】

ラットに、経口の胃管栄養法と組み合わせた単一用量の試験化合物を投与する。用量体積を、投薬直前に収集した体重データに基づいて調節する。

【0563】

用量体積は1mL/kgであり、名目投与量は3mg/kgである。

【0564】

10

20

30

40

50

血液サンプルを、経口投与されたラットから、投薬の、5分、20分、1時間、3時間、6時間、9時間、および24時間後に採取する。サンプルを、抗凝血剤（リチウムヘパリン）で、血漿セパレーターマイクロテイナーチューブへと集める。血漿サンプルを、遠心分離（5000×gで5分）によって調製し、少なくとも100μLを、蓄積管に移し、ドライアイス上で冷凍する。サンプルを、分析のために調製されるまで、およそ-75で維持する。血漿サンプルを溶かし、75μLの分割量（aliquots）を、遠心分離管に移し、そこに内部標準溶液（0.5μg/mL）の10μLの分割量を加える。サンプルは、さらなる加工前にブランク血漿によって希釈されない。可溶性タンパク質を、300μLのメタノールの追加によって沈殿させ、その後、遠心分離（16,000×gで20分）にかける。サンプルを、蒸発乾固し、0.2%のギ酸および10%のメタノールを含有している100μLの水中で再構成する。すべてのサンプルを、6に維持されたオートサンプラー上に充填し、LC-MS/MSを使用して、試験化合物の濃度を評価する。血漿濃度のデータを、コンピュータプログラムのWinNonlin（Professional Edition, Pharsight Corporation, version 5.01）を使用して評価する。その分析を、制服重みづけで名目上のサンプル時間および均一な計量を伴う非区画化方法を使用して行う。薬物動態パラメータ推定値は、終末相半減期、安定状態の分布容積、および濃度時間曲線（AUC）下の領域を含む。

10

【0565】

HDAC阻害剤 3 - ((ジメチルアミノ)メチル) - N - (2 - (4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ)エチル)ベンゾフラン - 2 - カルボキサミドを、この化合物の薬物動態が事前にラットにおいて決定されているため、標準として機能するようにカセットに加える。

20

【0566】

実施例70a：非経口組成物

注入による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される選択的なHDAC8阻害化合物の100mgの水溶性塩を、DMSO中に溶解し、その後、10mLの0.9%無菌食塩水と混合する。混合物を、注入による投与に適した投与単位剤形に組み込む。

30

【0567】

別の実施形態では、以下の成分を混合して、注入可能な製剤を形成する。

【0568】

【表4】

成分	量
明細書に記載される選択的なHDAC8阻害化合物	1.2 g
酢酸ナトリウム緩衝液 (0.4 M)	2.0 mL
HCl (1 N) または NaOH (1 M)	適量
	pH
水(蒸留、無菌)	20 mLまで適量

40

【0569】

上述の成分をすべて、水を除いて、混合し、攪拌しながら60 - 70 まで加熱した。その後、60 での十分な量の水を、活発に攪拌しながら加えて、成分を乳化し、その後

50

、水を100gまで適量加える。

【0570】

実施例70b：経口組成物

経口送達用の医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される100mgの選択的なHDAC8阻害化合物を、750mgのスターチと混合する。混合物を、経口投与に適している硬ゼラチンカプセルなどの経口投与ユニット(oral dosage unit)に組み込む。

【0571】

別の実施形態では、以下の成分を密に混合し、単一の分割錠へと押し込む。

【0572】

【表5】

10

成分	1錠剤当たりの量 mg
本明細書に記載される選択的なHDAC8阻害化合物	400
コーンスターチ	50
クロスカルメロースナトリウム	25
ラクトース	120
ステアリン酸マグネシウム	5

20

【0573】

さらに別の実施形態では、以下の成分を密に混合し、ハードシェル(hard-shell)ゼラチンカプセルに充填する。

【0574】

【表6】

30

成分	1錠剤当たりの量 mg
本明細書に記載される選択的なHDAC8阻害化合物	200
ラクトース、噴霧乾燥粉乳(spray-dried)	148
ステアリン酸マグネシウム	2

40

【0575】

また別の実施形態では、以下の成分を、混合して、経口投与用の懸濁液を形成する。

【0576】

【表 7】

成分	量	
本明細書に記載される選択的なHDAC8阻害化合物	1.0 g	
フマル酸	0.5 g	
塩化ナトリウム	2.0 g	10
メチルパラベン	0.15 g	
プロピルパラベン	0.05 g	
グラニュー糖	25.5 g	
ソルビトール(70%の溶液)	12.85 g	
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g	20
香味料	0.035 mL	
着色料	0.5 mg	
蒸留水	100まで適量 mL	

【0577】

実施例 70c : 舌下 (硬口ゼンジ) 組成物

30

硬口ゼンジなどの、口腔送達用の医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される 100 mg の選択的な HDAC8 阻害化合物を、混合した 420 mg の粉末状砂糖、1.6 mL のライトコーンシロップ、2.4 mL の蒸留水、および 0.42 mL のミント抽出物と混合する。混合物を、軽く混ぜ、型に流し込むことで、口腔投与に適したロゼンジを形成する。

【0578】

実施例 70d : 吸入用組成物

吸入送達用の医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される 20 mg の選択的な HDAC8 阻害化合物を、50 mg の無水クエン酸および 100 mL の 0.9% 塩化ナトリウム溶液と混合する。混合物を、吸入投与に適している、噴霧器などの、吸入送達用ユニットに組み込む。

40

【0579】

実施例 70e : 直腸ゲル組成物

直腸送達用の医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される 100 mg の選択的な HDAC8 阻害化合物を、2.5 g のメチルセルロース (1500 mPa)、100 mg のメチルパラベン、5 g のグリセリンおよび 100 mL の精製水と混合する。結果として生じたゲル混合物を、その後、直腸投与に適している、注射器などの、直腸送達用ユニットに組み込む。

【0580】

実施例 70f : 坐薬製剤

50

本明細書に記載される選択的なHDAC8阻害化合物を、Witepsol (商標) H-15 (飽和植物脂肪酸のトリグリセリド; Riches-Nelson, Inc., New York) と混合することによって、総重量2.5gの坐薬を調製し、座薬は以下の組成物を有する。

【0581】

【表8】

成分	1坐剤当たりの量 (mg)	10
本明細書に記載される選択的なHDAC8阻害化合物	500	
Witepsol (登録商標) H-15	バランス	

【0582】

実施例70g：局所ゲル組成物

医薬用局所ゲル組成物を調製するために、本明細書に記載される100mgの選択的なHDAC8阻害化合物を、1.75gのヒドロキシプロピルセルロース、10mLのプロピレングリコール、10mLのミリスチン酸イソプロピル、および100mLの精製アルコールUSPと混合する。結果として生じたゲル混合物を、その後、局所投与に適している、チューブなどの容器に組み込む。

【0583】



実施例70h：点眼溶液組成物

医薬用点眼液組成物を調製するために、本明細書に記載される100mgの選択的なHDAC8阻害化合物を、100mLの精製水中で0.9gのNaClと混合し、0.2ミクロンのフィルターを使用してろ過する。結果として生じた等張液を、その後、点眼投与に適している、点眼薬容器などの点眼用の送達ユニットに組み込む。

【0584】

本明細書に記載される実施例および実施形態は、例示的目的のみのものであり、様々な修正または変更は、本開示の精神および範囲、並びに添付の請求項の範囲内に含まれるべきものである。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/070671
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C07C 235/34(2006.01)i, A61K 31/16(2006.01)i, A61P 43/00(2006.01)i</i>		
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 235/34; C07D 403/10; C07D 403/06; C07C 69/736; A23K 1/18; A01K 67/033; C07C 241/04; A61K 31/4439; A01N 37/10; A61K 31/343; C07C 243/38; C07D 249/06		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: cinnamic acid hydroxyamide, histone deacetylase, cancer		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010-0256401 A1 (C.-Y. HUANG et al.) 07 October 2010 See abstract and compounds 4a-4e, 16a-16d.	1-3,31
X	EP 2277387 A1 (NATUREWISE BIOTECH & MEDICALS CORPORATION) 26 January 2011 See abstract, compound (II) in paragraph [0048], NBM-T-BX-OS01, NBM-T-BCX-OS01, NBM-T-BMX-OS01, NBM-T-BtX-OS01, etc.	1-3,31
A	WO 2011-019393 A2 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 17 February 2011 See the whole document.	1-3,31
A	WO 2011-021209 A1 (PORTSMOUTH TECHNOLOGIES LLC) 24 February 2011 See the whole document.	1-3,31
A	WO 2011-103189 A1 (UWM RESEARCH FOUNDATION, INC.) 25 August 2011 See the whole document.	1-3,31
A	US 2011-0060009 A1 (C. A. BROOKS et al.) 10 March 2011 See the whole document.	1-3,31
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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 citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 April 2013 (17.04.2013)		Date of mailing of the international search report 19 April 2013 (19.04.2013)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer LEE, Sun Hwa Telephone No. 82-42-481-5603 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/070671

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 35, 36, 39-41
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 35, 36, 39-41 are directed to a treatment method of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. ☒ Claims Nos.: 5-12, 14, 15, 17, 19-30, 33, 34, 36, 40, 41
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 5, 14, 17, 19, 33, 34, 36 and 40 refer to any one of multiple dependent claims which are not drafted in accordance with the third sentence of PCT Rule 6.4(a). Claims 6-12, 15, 20-30 and 41 refer to any one of unclear claims. Thus above claims are unclear under PCT Article 6.
3. ☒ Claims Nos.: 4, 13, 16, 18, 32, 35, 37-39, 42, 43
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:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest 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/US2012/070671

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010-0256401 A1	07.10.2010	AU 2010-201322 A1 AU 2010-201322 B2 BR P11005131 A2 CN 101857554 A JP 2011-020999 A KR 10-1208760 B1 KR 10-2010-0110756 A RU 2010112787 A TW 201036940 A US 2011-224294 A1 US 7994357 B2	21.10.2010 25.08.2011 17.04.2012 13.10.2010 03.02.2011 05.12.2012 13.10.2010 10.10.2011 16.10.2010 15.09.2011 09.08.2011
EP 2277387 A1	26.01.2011	None	
WO 2011-019393 A2	17.02.2011	WO 2011-019393 A3	16.06.2011
WO 2011-021209 A1	24.02.2011	CN 102548975 A EP 2451790 A1 JP 2012-532861 A US 2012-0101099 A1	04.07.2012 16.05.2012 20.12.2012 26.04.2012
WO 2011-103189 A1	25.08.2011	EP 2536275 A1	26.12.2012
US 2011-0060009 A1	10.03.2011	None	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	9/02	(2006.01)	A 6 1 K	9/02	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10	4 C 2 0 6	
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06	4 H 0 0 6	
A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K	9/107		
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02		
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06		
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00		
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06		
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/16		
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/06		
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06		
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00		
A 6 1 K	33/36	(2006.01)	A 6 1 P	21/00		
A 6 1 K	31/706	(2006.01)	A 6 1 K	33/36		
A 6 1 K	31/255	(2006.01)	A 6 1 K	31/706		
A 6 1 K	31/661	(2006.01)	A 6 1 K	31/255		
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	31/661		
A 6 1 K	31/16	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	
A 6 1 K	31/4409	(2006.01)	A 6 1 K	31/16		
C 0 7 D	407/06	(2006.01)	A 6 1 K	31/4409		
A 6 1 K	31/495	(2006.01)	C 0 7 D	407/06	C S P	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/495		
C 0 7 D	211/42	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377		
C 0 7 D	211/46	(2006.01)	C 0 7 D	211/42		
C 0 7 D	213/82	(2006.01)	C 0 7 D	211/46		
C 0 7 D	213/65	(2006.01)	C 0 7 D	213/82		
C 0 7 D	213/68	(2006.01)	C 0 7 D	213/65		
C 0 7 C	311/08	(2006.01)	C 0 7 D	213/68		
			C 0 7 C	311/08		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 バラスブラマニアン, スリラム

アメリカ合衆国 9 4 0 7 0 カリフォルニア州 サンカルロス ハワード・アベニュー 1 6 2

F ターム(参考) 4C054 AA02 BB01 BB10 CC04 DD01 EE01 EE26 FF01
4C055 AA01 BA01 CA01 CA02 CA58 DA01
4C063 AA01 BB04 CC75 DD10 EE01
4C076 AA01 AA06 AA12 AA16 AA17 AA22 AA24 AA36 AA53 AA93
BB01 BB11 BB13 BB16 BB24 BB25 BB26 BB27 CC27 FF68
4C085 AA14 EE03 GG01 GG02 GG04 GG08 GG10
4C086 AA01 AA02 BC17 BC21 DA34 EA04 MA01 MA02 MA04 MA13
MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37 MA52 MA55 MA58
MA59 MA60 MA66 NA05 NA14 ZC75
4C206 AA01 AA02 GA07 GA21 JA06 MA02 MA04 MA33 MA37 MA42
MA43 MA48 MA51 MA55 MA57 MA72 MA75 MA78 MA79 MA80
MA86 NA05 NA14 ZC75
4H006 AA01 AA03 AB24 AB28